



IGNORANTIA NOCET

Lutathera[®] (¹⁷⁷Lu_DOTATATE)
w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów
neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu
postępującym

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 26.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 41008 6222

W dniu 26.04.2021 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4331.59.2019.PK.8 (uzupełniono dane odnośnie hipotezy badawczej i utraty chorych, pozostałe dane pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku). Pierwotnie analiza została zakończona 15.05.2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Konflikt interesów:




Raport wykonano na zlecenie firmy Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.









Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	13
1. Wstęp	20
1.1. Cel analizy efektywności klinicznej.....	20
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	20
2. Metodyka analizy klinicznej.....	22
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
2.3. Identyfikacja badań	25
2.4. Wyszukiwanie badań wtórnych	25
2.5. Wyszukiwanie badań pierwotnych.....	27
2.6. Wyszukiwanie danych na rzecz poszerzonej analizy profilu bezpieczeństwa	28
2.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	29
2.8. Selekcja odnalezionych publikacji	33
2.9. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	34
2.10. Ekstrakcja danych.....	34
2.11. Ocena jakości danych	35
2.12. Analiza statystyczna.....	37
3. Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	39
4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	40
4.2. Charakterystyka badań	43
4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej.....	43
4.2.2. Ocena wiarygodności badań	72
5. Wyniki wyszukiwania badań na rzecz analizy efektywności praktycznej.....	77
6. Ocena heterogeniczności	78
6.1. Heterogeniczność kliniczna	79
6.2. Heterogeniczność metodologiczna.....	89
6.3. Heterogeniczność statystyczna	92
6.4. Podsumowanie.....	92
7. Ocena efektywności klinicznej produktu Lutathera®	96
7.1. Ocena skuteczności	96
7.1.1. Przeżycie całkowite	96
7.1.2. Progresja choroby	99
7.1.3. Odpowiedź na leczenie	106
7.1.4. Jakość życia.....	112
7.2. Ocena bezpieczeństwa	117
7.2.1. Badanie ERASMUS	117
7.2.2. Badanie Zandee 2019.....	120
8. Porównanie jakościowe efektywności klinicznej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem komparatorów.....	123

8.1. Zestawienie wyników dla porównania interwencji względem komparatorów (<i>naïve</i>)	
123	
8.1.1. Przeżycie całkowite	123
8.1.2. Progresja choroby	127
8.1.3. Odpowiedź na leczenie	132
8.1.4. Jakość życia.....	136
8.1.5. Bezpieczeństwo	139
8.2. 	
	
9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	147
9.1. Alerty bezpieczeństwa.....	152
9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	152
10. Podsumowanie	154
11. Ograniczenia.....	161
12. Dyskusja.....	164
13. Wnioski końcowe	167
14. Aneks	168
14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.....	168
14.2. Przyczyny wykluczenia badań na etapie weryfikacji pełnych tekstów	176
14.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej	194
14.4. Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niespełniające kryteriów włączenia	210
	

14.6. Skala Karnofsky’ego.....	217
	
	
	
	
	
	
	
	
14.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów na podstawie wyników badań randomizowanych	229
14.9.1. Ewerolimus – badanie RADIANT-3	229
14.9.2. Sunitynib - badanie RAYMOND 2011 (A6181111)	304
14.10. Porównanie bezpieczeństwa ewerolimusu i sunitynibu	347
Spis tabel	351
Spis rysunków.....	372
Bibliografia	376

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALAT, ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ang. <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland; AHTAPol</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT, AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BD	brak danych
BICR	niezależna ocena centralna (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
Bq	Bekerel (ang. <i>Becquerel</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CgA	chromogranina A (ang. <i>chromogranin A</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CSR	finalny raport badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)

Skrót	Rozwinięcie
CTH	chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>)
DB	podwójne zaślepienie (ang. <i>double blind</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DOTATATE	DOTA0-Tyr3-oktreatat (ang. <i>DOTA0-Tyr3-octretate</i>)
DOTATOC	(DOTA0-Phe1-Tyr3)oktreatyd (ang. <i>(DOTA0-Phe1-Tyr3)octreotide</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENETS	Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>)
ESMO	Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EWE	ewerolimus
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G	stopień dojrzałości histologicznej (ang. <i>grading</i>)
GEP NETs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynnne (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
GEP NENs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynnne (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms</i>)
Hb	hemoglobina (ang. <i>hemoglobin</i>)

Skrót	Rozwinięcie
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
i.v.	podanie dożylnie; infuzja (ang. <i>intravenous</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
i.m.	podanie domięśniowe (ang. <i>intramuscular</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
Ki-67	indeks proliferacji (ang. <i>Ki-67 proliferative index</i>)
Lu	lutet (ang. <i>lutetium</i>)
MAIC	porównanie wyników po dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MedDRA	słownik terminów medycznych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
mIBG	metajodobenzylguanidyna (ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NA	nie do oszacowania (ang. <i>not assessable</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka w USA (ang. <i>National Cancer Institute</i>)

Skrót	Rozwinięcie
Nd	nie dotyczy
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Chorób Serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź guza (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej (ang. <i>p value</i>)
p.o.	doustnie (łac. <i>per os</i>)
PD	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free-survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PL	program lekowy
pNEN	nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>)
pNETs	guzy neuroendokrynnne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)

Skrót	Rozwinięcie
PRRT	peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. <i>peptide receptor radionuclide radiotherapy</i>)
QT	odstęp QT - fragment zapisu elektrokardiogramu (ang. <i>QT interval</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RPSFT	metoda korekty uwzględniająca efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (<i>crossover</i>) (ang. <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneously</i>)
SAE	ciężkie działanie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SSA	analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatine analogs</i>)
SST	somatostatyna (ang. <i>somatostatin</i>)
SSTR	receptor dla somatostatyny (ang. <i>somatostatin receptor</i>)
SUN	sunitynib
TSH	hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

Skrót	Rozwinięcie
VIP	wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal peptide</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO UMC	Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. <i>World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre, WHO UMC</i>)
Y	itr (ang. <i>yttrium</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs), [REDACTED] z chorobą o przebiegu postępującym.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Do analizy włączono badania eksperymentalne z randomizacją oraz bez randomizacji, z grupą kontrolną oraz jednoramienne, badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry), przeglądy systematyczne.

Przeprowadzono przeszukanie w trzech bazach informacji medycznej – The Cochrane Library, Embase oraz Medline (via PubMed), oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Przeszukanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań RCT oraz wg skali NICE dla badań jednoramiennych. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2017 oraz programu OpenMeta[Analyst] / Review Manager 5.3.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono w sumie 3 025 publikacji w postaci tytułów i abstraktów, z czego 358 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego

spełniło 7 publikacji badań pierwotnych i nie spełniło ich żadne z badań wtórnych. Dodatkowo do analizy włączono badanie kliniczne ERASMUS, którego wyniki znajdowały się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera® oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*) Europejskiej Agencji Leków. [REDACTED]

Do analizy dla badanej interwencji włączono badanie ERASMUS, jednoramienne, otwarte, badanie eksperymentalne I/II fazy, przeprowadzone w ramach procedury „*compassionate use*”, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z GEP-NETs (główny cel badania) i nie-GEP-NETs, z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych. Spośród pacjentów ze zdiagnozowanymi guzami neuroendokrynnymi, [REDACTED]

Ponadto, odnaleziono badanie Zandee 2019, które obejmowało pacjentów pochodzenia holenderskiego, u których zdiagnozowana została insulinoma, VIPoma, gastrinoma lub glukagonoma. Do analizy retrospektywnej włączono 34 pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs. Pacjenci byli poddawani terapii czterema cyklami ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq każdy, z przerwami 6-10 tygodni między każdym cyklem. Dawka kumulacyjna terapii wahała się w granicach 27,8-29,6 GBq.

Dla komparatorów do analizy włączono badanie RADIANT-3 (ewerolimus) oraz Raymond 2011 (sunitynib). Badanie RADIANT-3 stanowi międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu (EWE), stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care, BSC*) w porównaniu z placebo (PLB), stosowanego łącznie z BSC, u pacjentów z postępującymi, nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki. W badaniu wzięło udział łącznie 410 pacjentów – 207 w grupie EWE i 203 w grupie PLB. Badanie Raymond 2011 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy. Jego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sunitynibu (SUN) względem placebo u pacjentów z postępującym, zaawansowanym i/lub przerzutowym, dobrze zróżnicowanym guzem komórek wysp trzustkowych (neuroendokrynnym trzustki – pNETs), niekwalifikujących się do

operacji. W badaniu przydzielono 86 pacjentów do grupy SUN oraz 85 pacjentów do grupy PLB.

Przeprowadzona ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy wskazuje na istotne rozbieżności w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania, charakterystyce pacjentów oraz przyjętej metodyce badań. Ze względu na wysoką heterogeniczność kliniczną i metodyczną badań, porównanie pośrednie uznano za nieuprawnione. Mając na względzie powyższe ograniczenia, w pierwszej kolejności zdecydowano się przedstawić wyniki pochodzące z badania ERASMUS – dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowanego w populacji docelowej z pNETs, a następnie zestawić tabelarycznie wyniki z badania ERASMUS z wynikami dla komparatorów. W ramach analizy jakościowej uwzględniono jedynie wyniki dla porównywalnych punktów końcowych (tzn. ujętych w ramach badania ERASMUS oraz przynajmniej jednego komparatora), a pełne wyniki dla komparatorów zamieszczono w aneksie niniejszej analizy. Dodatkowo zaprezentowano wyniki porównania po dopasowaniu populacji – [REDACTED]

Wyniki analizy efektywności klinicznej

[REDACTED] Wyniki badania RADIANT-3 (Yao 2016), dla 80-miesięcznego okresu obserwacji, wskazują na 44-miesięczną medianę OS dla ewerolimusu [95%CI: 35,6; 51,8] w porównaniu do około 38-miesięcznej mediany OS dla placebo [95%CI: 29,1; 45,8] – różnice nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej ($p=0,30$). Z kolei wyniki badania Raymond 2011 (Faivre 2017), dla 5-letniego follow-up po zakończeniu badania, wskazują na medianę OS wynoszącą 38,6 miesiąca [95%CI: 25,6; 56,4] dla grupy leczonej sunitynibem oraz 29,1 miesiąca [95%CI: 16,4; 36,8] dla grupy placebo – wynik również nieistotny statystycznie ($p=0,094$). [REDACTED]


[REDACTED] W badaniu Raymond 2011, dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (Faivre 2017), mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca [95%CI: 11,1; 20,6] dla sunitynibu oraz 5,8 miesiąca [95%CI: 3,8; 7,2] dla placebo (HR=0,32; 95%CI: 0,18; 0,55), wynik osiągnął istotność statystyczną ($p<0,0001$). W przypadku














badania RADIANT-3, najnowsze wyniki w zakresie PFS znajdują się w publikacji Lombard-Bohas 2015, gdzie progresję badano zgodnie ze stratyfikacją pacjentów ze względu na przyjmowaną wcześniej chemioterapię bądź jej brak (wyniki dla 32-miesięcznego okresu obserwacji). W przypadku pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię mediana PFS wynosiła 11,4 miesiąca [95%CI: 10,8; 14,8] dla ewerolimusu w porównaniu z 5,4 miesiąca [95%CI: 4,3; 5,6] dla placebo, co stanowiło ponad 2-krotne wydłużenie mediany PFS i zmniejszenie o 66% szacowanego ryzyka progresji (HR=0,34; 95%CI: 0,26; 0,44, p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii mediana u pacjentów stosujących ewerolimus wynosiła 14 miesięcy [95%CI: 11,2; 19,8] w porównaniu z 8,3 miesiąca [95%CI: 5,5; 10,0] dla placebo, co stanowi 1,5-krotne wydłużenie mediany PFS i 55% zmniejszenie szacowanego ryzyka progresji lub zgonu (HR=0,45; 95%CI: 0,29; 0,70, p<0,0001).

W badaniu ERASMUS wartość współczynnika ORR dla holenderskiej subpopulacji chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki raportowana w EPAR wynosiła 61% [95%CI: 52,1; 69,2], z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi 16,3 miesiąca [95%CI: 12,1; 21,8].

Dla badań RADIANT-3 i Raymond 2011 ORR stanowił drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku ewerolimusu, w aktualizacji badania RADIANT-3 z 2015 roku, w której stratyfikowano pacjentów ze względu na uprzednie przyjmowanie chemioterapii, nie ma istotnej statystycznie różnicy w ORR u pacjentów przyjmujących i nie przyjmujących chemioterapii. W przypadku grupy wcześniej leczonej chemioterapią, ORR zaobserwowano u 5% przyjmujących ewerolimus [95%CI: 1,6; 10,9] oraz 2% pacjentów z ramienia placebo [95%CI: 0,2; 6,9] – zbliżone odsetki uzyskano wśród pacjentów, którzy nie przyjmowali chemioterapii. W przypadku badania Raymond 2011, odpowiedź guza odnotowano jedynie w grupie przyjmującej sunitynib – u 9% pacjentów [95%CI: 3,2; 15,4].

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w badaniu ERASMUS została przeprowadzona dla populacji szerszej niż wnioskowana, obejmuje wszystkich pacjentów badania ERASMUS. 

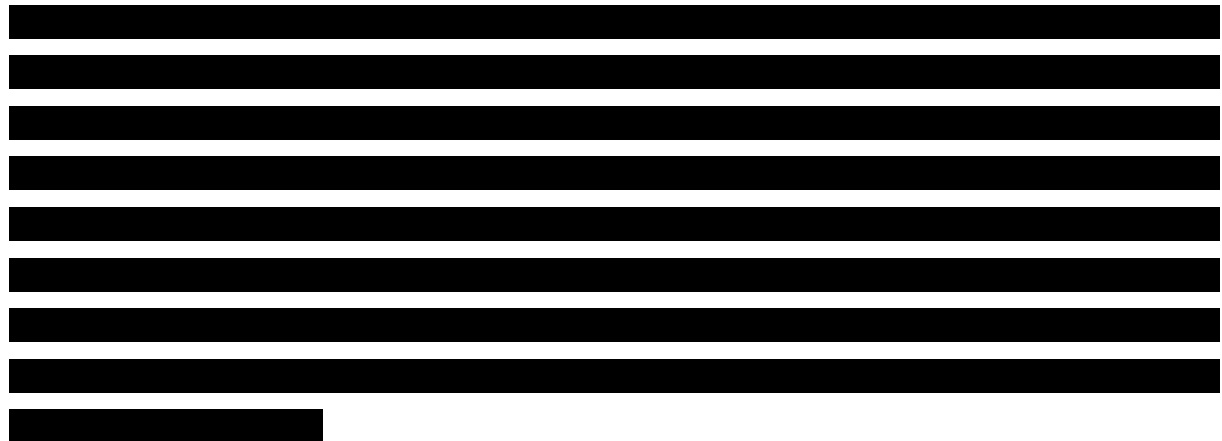














W przypadku badania Zandee 2019, pacjentom z czynnymi hormonalnie pNETs podano łącznie 125 cykli ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. W przeliczeniu na 125 cykli nudności pojawiły się w 22 przypadkach po podaniu, ból w 10, natomiast wymioty w 6 przypadkach. Nudności i wymioty mogły być związane z równoczesnym podaniem infuzji aminokwasów, ustępowały najczęściej w ciągu 48 godzin. Ból pojawiał się najczęściej w ciągu pierwszych dni terapii. Sporadycznie ból występował w ciągu kilku tygodni po podaniu PRRT. Podostra toksyczność hematologiczna (stopnia 3 lub 4) pojawiła się u 4 pacjentów (12%). Odnotowano także niezwiązaną z terapią niewydolność nerek. W przypadku 1 pacjenta zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny 2,5 roku po podaniu pierwszej dawki PRRT.

Analiza bezpieczeństwa z 2016 roku dla ewerolimusu u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki wykazała, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 20\%$), prawdopodobnie związanymi z przyjmowaniem leku było zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i zmniejszenie apetytu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) były częściej raportowane u pacjentów z ramienia ewerolimusu (84 pacjentów (41,2%)), niż ramienia placebo (52 pacjentów (25,6%)). Spośród wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych zareportowanych u pacjentów z ramienia przyjmującego ewerolimus, u 44 pacjentów SAE były prawdopodobnie związane z

przyjmowanymi lekami. Najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ wszystkich pacjentów) w ramieniu ewerolimusu była gorączka, zapalenie płuc, anemia, ból brzucha, duszności, biegunka, zator tętnicy płucnej, astenia oraz odwodnienie. 108 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas otwartej fazy badania. Spośród nich, u 40 pacjentów (17,8%) badacz powiązał zdarzenia niepożądane ze stosowanymi lekami.

W przypadku badania Raymond 2011, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem sunitynibu zalicza się biegunkę, nudności, astenię, wymioty i zmęczenie (każde wystąpiło u $>30\%$ pacjentów). Wymioty, astenia i zmęczenie pojawiły się w podobnym stopniu w obydwu grupach. Ból brzucha oraz pleców występował częściej u pacjentów przyjmujących placebo. Rumień dłoni i podeszw stóp oraz nadciśnienie tętnicze w dowolnym stopniu występuje u 23 i 26% pacjentów przyjmujących sunitynib. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. u pacjentów z grupy SUN była neutropenia (12%) oraz nadciśnienie (10%). SAE ogółem wystąpiły u 27% pacjentów przyjmujących SUN oraz u 41% pacjentów przyjmujących placebo.



Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzona na stronach internetowych urzędów i agencji ds. leków nie przyniosła dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera®. Jedynie na stronie Europejskiej bazy danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków odnaleziono wykaz zdarzeń niepożądanych raportowanych przez osoby nie wykonujące i wykonujące zawód medyczny. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zalicza się zaburzenia krwi i układu limfatycznego (19 zgłoszeń) oraz zaburzenia żołądkowo – jelitowe (24 zgłoszenia).

Wnioski końcowe

¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynymi trzustki [REDACTED] [REDACTED]), z chorobą o przebiegu postępującym, wskazując się wyższą skutecznością od ewerolimusu oraz sunitynibu. **Mając na uwadze ograniczenia analizy można jednak zauważyć, że wnioskowana interwencja charakteryzuje się dłuższą medianą przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od oraz wyższym wskaźnikiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie w stosunku do komparatorów [REDACTED]**

Pomimo ograniczeń w zakresie wnioskowania, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia nieoperacyjnych i/lub przerzutowych, dobrze zróżnicowanych [REDACTED] guzów neuroendokrynych trzustki, [REDACTED] [REDACTED]), z chorobą o przebiegu postępującym.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (██████████) guzami neuroendokrynymi trzustki, ██████████ z chorobą o przebiegu postępującym.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym dla analizowanej interwencji.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań). [2]

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Advanced Accelerator Applications sp. z o.o.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analiza problemu decyzyjnego stanowi odrębny dokument [3]:

- ⊗ Analiza Problemu Decyzyjnego, Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, typ badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICOS

Obszar		Definicja
P	Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym
I	Interwencja	Produkt leczniczy Lutathera® (¹⁷⁷ Lu -DOTATATE) Schemat leczenia: stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami (zgodnie z ChPL);
C	Komparatory	Ewerolimus (dawkowanie 10 mg raz na dobę p.o.)* Sunitynib (dawkowanie 37,5 mg raz na dobę, p.o.)*
O	Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); * odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), wg RECIST 1.1.; * czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); * czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); * czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP); * jakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL) <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs) wg kryteriów NCI CTCEA; * ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>, SAEs) wg kryteriów NCI CTCEA;
S	Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> * Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> * z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); * z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej, jednoramienne; * Badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry); * Przeglądy systematyczne. <p>W ramach badań wtórnych uwzględnione będą jedynie opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.</p> <p>Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione będą badania eksperymentalne najwyższej wiarygodności (RCT), w przypadku braku tego typu badań, również badania niższej wiarygodności (jednoramienne).</p>

*Dopuszczano możliwość równoczesnego stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC), w przypadku gdy było ono analogiczne w obu ramionach badania.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy [1]:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration;
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- ⊗ analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS. Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3];
 - ⊗ systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu. Ocena możliwości ilościowej syntezy wyników badań pierwotnych; w przypadku braku możliwości analizy ilościowej wyników, przeprowadzenie analizy jakościowej
-

(wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, metodyki badań i uzyskanych wyników);

6. prezentacja wyników;
7. dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
8. wnioski końcowe.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zakwalifikowane zostały badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (PS) dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia badań z przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla populacji szerszej niż docelowa.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Produkt leczniczy Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami (zgodnie z ChPL);	Niezgodna z kryteriami włączenia np. inna substancja czynna, inna dawka lub schemat leczenia.
Komparatory	Ewerolimus (dawkowanie 10 mg raz na dobę p.o.)* Sunitynib (dawkowanie 37,5 mg raz na dobę p.o.)*	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne, inny schemat podawania).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki	<p>Punkty końcowe dotyczące oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); ⊗ czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); ⊗ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); ⊗ czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP); ⊗ jakości życia (np. QoL), ⊗ profilu bezpieczeństwa (np. AE, SAE). 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeglądy systematyczne; ⊗ Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z randomizacją(RCT) / bez randomizacji (nRCT); ⊗ z grupą kontrolną / bez grupy kontrolnej, jednoramienne; ⊗ Badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry). <p>Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione będą badania eksperymentalne najwyższej wiarygodności (RCT), w przypadku braku tego typu badań, również badania niższej wiarygodności (jednoramienne).</p> <p>Na rzecz oceny profilu bezpieczeństwa uwzględnione będą wszystkie typy badań: o najwyższym poziomie wiarygodności, jak również inne (badania obserwacyjne, bazy danych, rejestry itp.).</p>	<p>Dla interwencji: komentarze, listy, przeglądy niesystematyczne, literatura pogładowa/przegladowa.</p> <p>Dla komparatorów: badania inne niż RCT, o najwyższej wiarygodności.</p>
Status publikacji	<p>Badania opublikowane i nieopublikowane, pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.)**.</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej opublikowane badania pełnotekstowe.</p> <p>Wszystkie doniesienia w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych).</p>	<p>Abstrakty opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.).</p>

*Dopuszczano możliwość równoczesnego stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC), w przypadku gdy było ono analogiczne w obu ramionach badania; ** doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.) – dla interwencji.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa, będzie obejmować dodatkowo:

- ⊗ analizę profilu bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa udostępniane na stronach internetowych organizacji takich jak:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. *World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre*, WHO UMC).

2.3. Identyfikacja badań

Wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.4. Wyszukiwanie badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (██████████) guzem neuroendokrynym trzustki, ██████████ z chorobą o przebiegu postępującym.

Protokół przeglądu zakładał uwzględnienie danych klinicznych dla szerszej populacji w przypadku braku doniesień naukowych dla ww. zdefiniowanej populacji docelowej.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą słowa kluczowe odnoszące się do populacji docelowej (tj. guzy neuroendokryne umiejscowione w trzustce) oraz interwencji badanej (Lutathera/¹⁷⁷Lu-DOTATATE).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeprowadzono wyszukiwanie łączne z badaniami pierwotnymi. W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- ⊗ Medline (przez PubMed),
- ⊗ EMBASE;
- ⊗ The Cochrane Library (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- ⊗ przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- ⊗ inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w aneksie.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat badań, przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych (w tym artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań medycznych serwisów internetowych).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 9 maja 2019 roku.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono w sumie 3 025 publikacji w postaci tytułów i abstraktów, z czego 358 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do PS.

2.5. Wyszukiwanie badań pierwotnych

Przeprowadzono wyszukiwanie łączne z badaniami wtórnymi. W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji docelowej (guzy neuroendokrynnie umiejscowione w trzustce) oraz interwencji badanej (Lutathera/¹⁷⁷Lu-DOTATATE).

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej:

- ⊗ Medline przez PubMed;
- ⊗ Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- ⊗ EMBASE.

Przeszukano również serwisy internetowe organizacji takich jak:

- ⊗ Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence, NICE*);
- ⊗ Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH*);
- ⊗ Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*);
- ⊗ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*);
- ⊗ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMIpB);

oraz rejestry badań klinicznych tj.:

- ⊗ www.clinicaltrials.gov;
- ⊗ www.clinicaltrialsregister.eu.

Poszukiwanie doniesień naukowych zostało zawężone ze względu na obiekt badań – uwzględnione zostały jedynie badania prowadzone z udziałem ludzi. Uwzględnione zostały publikacje prezentowane w języku polskim i angielskim.

Zastosowanie zawężeń dotyczących wyłącznie języka oraz badań prowadzonych z udziałem ludzi pozwolił uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie publikacje dotyczące analizowanej technologii medycznej.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań wyższej wiarygodności, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej interwencji badanej oraz komparatora (*head-to-head*). W przypadku braku takich badań przewidziano odrębne przeszukiwanie systematyczne dla komparatora.

Wszystkie strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■)). Dwuetapowy proces selekcji był przeprowadzony przez dwóch analityków (■■). W razie niejasności, rozstrzygającą rolę miał trzeci analityk ■■■. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 9 maja 2019 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono w sumie 3 025 publikacji w postaci tytułów i abstraktów, z czego 358 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. Kryteria włączenia do PS spełniło 7 publikacji pełnotekstowych (badań pierwotnych).

2.6. Wyszukiwanie danych na rzecz poszerzonej analizy profilu bezpieczeństwa

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® dokonano także przeszukania publikacji jednostek zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj.:

- ⊗ Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA),
 - ⊗ Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (*European database of suspected adverse drug reaction reports' website*, ADRReports),
-

-
- ⊗ Brytyjska Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (ang. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*),
 - ⊗ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*),
 - ⊗ Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. *World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre, WHO UMC*) oraz
 - ⊗ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

Przeszukania publikacji jednostek zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa dokonano 09.05.2019 r.

2.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań klinicznych w toku, zakończonych ale nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano strony internetowe zawierające rejestry badań klinicznych tj. *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz *Clinicaltrialsregister.eu* (www.clinicaltrialsregister.eu) (dostęp: 09.05.2019 r.)

Podczas przeszukania korzystano ze słowa kluczowego „Lutathera” oraz „¹⁷⁷Lu-DOTATATE”, a wyniki zawężono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych (*Completed*) oraz badań w toku (*Not yet recruiting / Recruiting / Enrolling by invitation / Active, not recruiting*).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 26 rekordów, z czego po zastosowaniu filtra „*Completed*” odnaleziono 1 badanie, które jednak odrzucono z powodu niezgodnej interwencji. (Tabela 3)

Tabela 3.
Zestawienie badań zakończonych („completed”) odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov (dostęp 09.05.2019)

Numer NCT	Temat badania		Kwalifikacja (tak/nie)	Przyczyna wykluczenia
NCT01099228	Combination Targeted Radiotherapy in Neuroendocrine Tumors		nie	Badanie dotyczy wyników dozymetrii w celu oszacowania optymalnego działania terapii skojarzonej ¹³¹ I-MIBG+ ⁹⁰ Y-DOTATATE vs ¹³¹ I-MIBG+ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE

Po zastosowaniu filtrów odnoszących się do badań w toku (tj. *Not yet recruiting / Recruiting / Enrolling by invitation / Active, not recruiting*), odnaleziono 20 pozycji, z czego badania spełniające kryteria włączenia obejmują 3 wyniki (Tabela 4). Spośród badań odnalezionych, kryteria włączenia spełniły badania: SALUS (NCT03691064), OCCLURANDOM (NCT02230176) i LUMEN (NCT01842165), do których rekrutacja już trwa.

Badanie SALUS dotyczy długoterminowego bezpieczeństwa (okres obserwacji do 7 lat) produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu pacjentów z przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi neuroendokrynnymi z dodatnim receptorem somatostatyny. Badanie OCCLURANDOM stanowi randomizowane badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Lutathera® w porównaniu z sunitynibem u pacjentów z progresywnymi, dobrze zróżnicowanymi, nieoperacyjnymi pNETs z dodatnim receptorem somatostatyny. Badanie LUMEN z kolei ukierunkowane jest na ocenę wiarygodności parametrów będących predyktorami wyniku leczenia GEP-NETs z wykorzystaniem produktu leczniczego Lutathera®. Dla żadnego ze zidentyfikowanych badań wyniki nie są jeszcze dostępne.

Badania, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy wraz z przyczyną wykluczenia znajdują się w Aneksie (Tabela 66)

Tabela 4.
Trwające badania kliniczne dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z uwzględnieniem populacji docelowej odnalezione w bazie clinicaltrials.gov (dostęp: 09.05.2019)

Lp.	Numer identyfikacyjny	Nazwa badania	Temat badania	Status	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
1.	NCT03691064	SALUS	Post-Authorization Long-Term Safety Study of LUTATHERA	<i>Recruiting</i>	10/2018 (Advanced Accelerator Applications)
2.	NCT02230176	OCCLURANDOM	Antitumor Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷ Lutetium - Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II	<i>Recruiting</i>	02/2015 (Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris)
3.	NCT01842165	LUMEN	¹⁷⁷ Lutetium-octreotate Treatment Prediction Using Multimodality Imaging in Refractory NETs (LUMEN)	<i>Recruiting</i>	04/2013 (Jules Bordet Institute)

Status badania: *Recruiting* - W trakcie rekrutacji; *Not yet recruiting* – Przed procesem rekrutacji

Podczas przeszukania strony Clinicaltrialsregister.eu otrzymano 11 rekordów, z czego tylko jedno badanie spełniło kryteria włączenia. Badanie LUMEN zostało odnalezione w ramach obu baz (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu). Większość badań nie spełniła kryteriów włączenia z powodu odmiennej interwencji lub dawki interwencji; jak również sposobu podania lub odmiennej populacji. Zestawienie odnalezionych badań przedstawia Tabela 5.

Tabela 5.
Badania odnalezione w wyniku przeszukania strony clinicaltrialregister.eu (data dostępu: 09.05.2019)

Numer eudra ct	Nazwa badania	Temat badania	Kwalifikacja (tak/nie)	Przyczyna wykluczenia	Data rozpoczęcia (sponsor)
2011-005049-11	NETTER-1	A multi-centre, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, OctreoScan® positive, well-differentiated neuroendocrine tumours of the small bowel (midgut carcinoid tumours), who are treated with 20 mg or 30 mg Octreotide	Nie	Odmienna niż wnioskowana populacja (midgut)	25/04/2012 (Advanced Accelerator Applications)
2017-000369-54	-	Intra-arterial Lutetium-177- dotatate for treatment of patients with neuroendocrine tumor liver metastases	Nie	Badanie obejmujące podanie dotętnicze	27/06/2018 (University Medical Center Utrecht)
2006-000897-65	-	Therapy of tumors SSTR2 expressing using somatostatine analogs labeled with ⁹⁰ Y and ¹⁷⁷ Lu	Nie	Odmienna niż wnioskowana dawka interwencji	20/02/2006 Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova
2011-006234-16	-	valuation of the efficacy of the tandem treatment [⁹⁰ Y-DOTA, TYR(3)]OCTREOTATE and [¹⁷⁷ Lu-DOTA, TYR(3)]OCTREOTATE in patients with neuroendocrine tumour expressing somatostatin receptors and refractory to conventional therapies	Nie	Dotyczy terapii tandemem ⁹⁰ 90-DOTATATE oraz ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	27/03/2012 Istituto Nazionale per la Cura Tumori
2012-000266-38	-	Targeted radionuclide therapy of neuroendocrine tumours using ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE combined with induced local tumour up-regulation of somatostatin receptor expression for increased tumour dosage and tumour to background ratio	Nie	Odmienna niż wnioskowana dawka interwencji	19/12/2019 Department of Nuclear Medicine, Odense University Hospital
2007-005517-20	-	Receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷ Lu-DOTA]0,Tyr3-octreotate (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE): a phase II trial	Nie	Odmienna niż wnioskowana dawka interwencji	10/01/2008 Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

Numer eudra ct	Nazwa badania	Temat badania	Kwalifikacja (tak/nie)	Przyczyna wykluczenia	Data rozpoczęcia (sponsor)
2012-005545-20	CASTOR	The CaStOR study Carcinoid Tumors after failure of Somatostatin analogs: a randomized phase III of Octreotide Lutate Peptid Receptor radionuclide Therapy (PRRT) versus inteRferon α -2b	Nie	Odmienna niż wnioskowana populacja (nie-trzustkowe NETs)	23/12/2014 Jules Bordet Institute
2011-002891-18	-	Receptorial radiotherapy with ¹⁷⁷ Lu DOTATATE in somatostatine receptors positive tumours, a phase II study.	Nie	Odmienna niż wnioskowana dawka interwencji	04/08/2011 Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
2013-003165-34	-	Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with Radiolabelled Somatostatin Analogue ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE in advanced gastro-entero-pancreatic Neuroendocrine Tumors, FDG-PET negative patients: a prospective phase II randomized study	Nie	Odmienna niż wnioskowana dawka interwencji	03/12/2013 IRCCS-IRST of Medola
2012-003666-41	LUMEN	The LuMEEn study ¹⁷⁷ Lu-octreotate treatment outcome prediction using Multimodality imaging in refractory neuroEndocrine tumour	Tak	-	17/12/2014 Jules Bordet Institute
2014-003418-10	-	Peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰ Y-DOTATOC in relapsed/refractory diffuse large B cel and mantle cell lymphomas	Nie	Interwencja odmienna niż wnioskowana	17/12/2014 Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

2.8. Selekcja odnalezionych publikacji

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (etap 1) na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie (etap 2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia. Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (■, ■). W przypadku braku konsensusu pomiędzy analitykami, niezgodność rozwiązywano na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA. [Rysunek 1]

2.9. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, ocenę wiarygodności badań z randomizacją należy przeprowadzić zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją. [4] Badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- ⊗ kryteriów włączenia i wykluczenia,
- ⊗ charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba i rodzaj wcześniejszych terapii, obecność aberracji i zaburzeń cytogenetycznych, stopień zaawansowania choroby, itd.),
- ⊗ rodzaju interwencji (dawka, liczba cykli, czas trwania cyklu, rodzaj kointerwencji),
- ⊗ metodyki badania (rodzaj badania – prospektywne/retrospektywne, typ i podtyp wg AOTMiT),
- ⊗ ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

2.10. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (■■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■■).

Wyekstrahowane dane sprawdzono pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityków niezwiązanych bezpośrednio z pracami nad analizą (■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z doniesień konferencyjnych i abstraktów. W publikacjach poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- ⊕ dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
- ⊕ dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)), mediana – dla punktów końcowych zależnych od czasu (OS, PFS, TTP);
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

2.11. Ocena jakości danych

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Cele oceny wiarygodności:

- ⊗ dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz;
- ⊗ ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczenie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej. Formularz oceniający jakość danych zgodnie z zaleceniami The Cochrane Collaborations znajduje się w Aneksie.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących błędów:

- ⊗ błąd selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- ⊗ błąd przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- ⊗ błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- ⊗ błąd oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- ⊗ błąd raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- ⊗ inne potencjalne źródła błędów (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

2.12. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej została zweryfikowana przez trzeciego analityka (■■■■■).

Skuteczność oraz bezpieczeństwo dla rozpatrywanej interwencji oraz danego komparatora porównywano wykorzystując następujące narzędzia analityczne:

- ⊕ MS Excel 2017,
- ⊕ OpenMeta[Analyst] / Review Manager 5.3.

Wyniki dla punktów końcowych o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi na leczenie, progresji choroby) prezentowano w postaci liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, wraz z odsetkami pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)). Ponadto obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) lub ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) z 95% przedziałami ufności (95%CI). Brak różnic znamienych statystycznie stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RR lub OR zawierał wartość 1 (lub $p < 0,05$). Współczynnik OR to iloraz szansy wystąpienia określonego stanu (zdarzenia) w grupie badanej i szansy wystąpienia tego samego zdarzenia w grupie kontrolnej. Z kolei współczynnik RR to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej i prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Określona zostaje część ryzyka podstawowego jaka "pozostała" po zastosowaniu interwencji.

Dla danych o charakterze ciągłym (np. zależnych od czasu tj. OS, PFS) wyniki przedstawiano w postaci median wraz z przedziałami ufności (95%CI). Prezentowano również wyniki dla współczynnika ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), gdy zostały one podane w badaniach. Brak różnic znamienych statystycznie stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika HR zawierał wartość 1 (lub $p < 0,05$). Współczynnik ryzyka (HR) stanowi wynik analizy krzywych przeżycia, natomiast pod względem interpretacyjnym zbliżony jest do ryzyka względnego (RR). Określa względne prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w grupach badanych w określonym czasie zakładając, że zdarzenie nie wystąpiło do tej pory.

Obliczano również wartości NNT lub NNH w zależności od interpretacji zdarzenia (pozytywne/negatywne). W przypadku, gdy interwencja zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego zdarzenia (punktu końcowego, np. OS), wskaźnik NNT interpretuje się jako liczbę pacjentów, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu. Z kolei wskaźnik NNH określa liczbę pacjentów, których poddanie interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia (np. AE).

3. Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W ramach przeszukania systematycznego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 025 pozycji bibliograficznych (Medline: 534, Embase 2 322, The Cochrane Library: 169), z czego po automatycznym usunięciu 424 duplikatów do dalszej selekcji włączono 2 601 publikacji. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, podczas której zidentyfikowano kolejne 218 duplikatów publikacji. Ostatecznie, do analizy pełnotekstowej włączono 358 doniesień naukowych. W oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 1 publikację stanowiącą retrospektywną analizę danych ¹⁷⁷Lu-DOTATATE we wnioskowanym wskazaniu oraz 6 publikacji, które zawierały dane źródłowe w zakresie skuteczności klinicznej komparatorów (ewerolimus – 3 publikacje, sunitynib – 3 publikacje).

Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Dodatkowo, do analizy włączono badanie kliniczne ERASMUS, którego wyniki znajdowały się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera® [5] oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) Europejskiej Agencji Leków [6].

[7]. W trakcie przeszukania nie odnaleziono publikacji dotyczących wspomnianego badania.

Tabela 6.
Badania włączone do przeglądu systematycznego – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Zandee 2019	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Badanie retrospektywne	Zandee 2019	Publikacja pełnotekstowa	[8]
2.	ERASMUS	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Badanie I/II fazy, eksperymentalne, jednoramienne	Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)		[5]
				Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR)		[6]
						[7]

Tabela 7.
Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego - ewerolimus

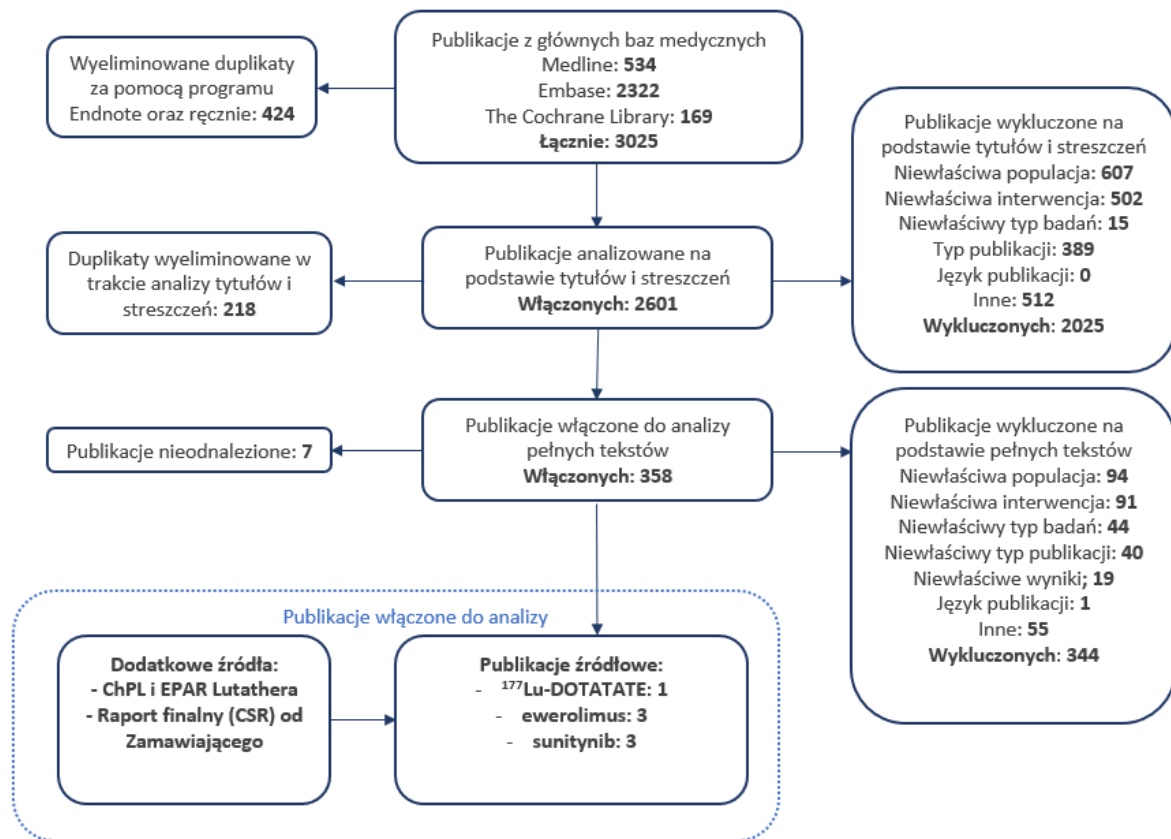
Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	RADIANT-3	Ewerolimus 10 mg + BSC vs placebo + BSC	Badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, DB	Yao 2011	Publikacja pełnotekstowa	[9]
Lombard-Bohas 2015				Publikacja pełnotekstowa	[10]	
Yao 2016				Publikacja pełnotekstowa	[11]	

Tabela 8.
Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego - sunitynib

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Raymond 2011* (NCT 00428597;	Sunitynib 37,5 mg vs placebo	Badanie fazy III, wieloośrodkowe, randomizowane, DB	Raymond 2011	Publikacja pełnotekstowa	[12]
Vinik 2016				Publikacja pełnotekstowa	[13]	

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
3.	A6181111)			Faivre 2017	Publikacja pełnotekstowa	[14]

* w związku z tym, że publikacje główną do badania stanowi publikacja Raymond 2011, w dokumencie jako nazwę badania przyjęto nazwę tej publikacji



Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – analiza kliniczna

4.2. Charakterystyka badań

4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.2.1.1. Badanie ERASMUS (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)

Do analizy włączono badanie kliniczne ERASMUS, które jest jednoramiennym, otwartym, badaniem eksperymentalnym I/II fazy, przeprowadzonym w ramach procedury „*compassionate use*”, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z GEP-NETs (główny cel badania) i nie-GEP-NETs, z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku badawczym tj. *Erasmus Medical Center* (Erasmus MC) w Holandii (Rotterdam). [6, 7]

Głównym źródłem danych dla badania ERASMUS jest dokument EPAR [6], w którym przedstawiono wyniki głównie dla populacji pochodzenia holenderskiego, [7],

[7],

[7]

[7]

[7]

[7]

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania ERASMUS przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ERASMUS [6]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Pacjenci z histologicznie potwierdzonym GEP NET lub rakowiakiem oskrzeli; ◦ obecność receptorów somatostatyny wykrytych za pomocą scyntygrafii receptorowej (OctreoScan), w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki ¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate (wychwyt co najmniej równy prawidłowemu wychwytowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym); ◦ przewidywana długość życia > 12 tygodni; ◦ stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 150 μmol/l i obliczony (za pomocą formuły Cockrofta) lub (preferencyjnie) zmierzony w oparciu o dwie 24-godz. zbiórki moczu klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min; ◦ stężenie Hb ≥ 5,5 mmol/l; WBC ≥ 2×10⁹/l; płytki krwi ≥ 75×10⁹/l; ◦ bilirubina całkowita ≤ 3 x górna granica normy (ULN); ◦ stężenie albumin w surowicy > 30 g/l; ◦ sprawność wg skali Karnosky'iego ≥ 50; ◦ pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu uzyskana przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ możliwość przeprowadzenia operacji z zamiarem wyleczenia; ◦ operacja, radioterapia, chemioterapia, lub inna terapia eksperymentalna, która została przeprowadzona w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii; ◦ pacjenci z przerzutami do mózgu chyba, że przerzuty były leczone i ustabilizowane od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; u pacjentów z historią przerzutów do mózgu należy wykonać badanie TK głowy z kontrastem, aby udokumentować stabilną chorobę przed rozpoczęciem badania; ◦ niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca; ◦ pacjenci, u których zastosowano leczenie krótko działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez okres 12 godzin przed i 12 godzin po podaniu analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, lub leczenie długo działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez przynajmniej 6 tygodni przed podaniem analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, chyba że podczas kontynuowania leczenia analogami somatostatynowymi wychwyt w scyntygrafii receptorowej (OctreoScan) jest co najmniej równy prawidłowemu wychwytowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym; ◦ występowanie u pacjentów innych stanów medycznych, psychiatrycznych lub chirurgicznych, które nie są obecnie kontrolowane leczeniem, a mogą zakłócać zakończenie badania; ◦ ciąża.

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED] [7]:

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED] [7]

[REDACTED] [7] Z

kolei w EPAR, określony średni okres obserwacji dla populacji nie-holenderskiej GEP-NETs wynosił 13,5 miesiąca ($\pm 19,1$), natomiast dla populacji holenderskiej GEP-NETs – 41,1 mies. ($\pm 36,9$). [6]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] [7]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [6, 7]

[REDACTED] [7]:

⊕ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] wyników wybranych badań laboratoryjnych.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [7]

[REDACTED] Natomiast w dokumencie EPAR [6] podstawą wnioskowania o skuteczności terapii były wyniki dla populacji holenderskiej FAS (360 pacjentów), włączając 133 pacjentów z guzami neuroendokrynymi trzustki. Powyższe zawężenie populacji analizowanej w ramach oceny skuteczności stanowi ograniczenie badania. Podsumowanie informacji na temat badania ERASMUS zamieszczono w Tabela 10.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.1.2. Badanie Zandee 2019 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)

Dodatkowych informacji dotyczących efektywności klinicznej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z pNETs dostarcza analiza retrospektywna Zandee z kwietnia 2019 roku. Badanie obejmowało pacjentów pochodzenia holenderskiego leczonych ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w ośrodku ERASMUS MC w Rotterdamie, u których zdiagnozowana została *insulinoma*, *VIPoma*, *gastrinoma* lub *glukagonoma*. Pacjenci zostali zakwalifikowani do badania jeżeli zostali poddani terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE między 2000 rokiem a czerwcem 2017 roku. Zespoły nadmiernego wydzielania (ang. *hypersecretory syndromes*) definiowano jako pojawiające się objawy kliniczne charakterystyczne dla danego zespołu oraz istotnie zwiększonym stężeniem danego hormonu w osoczu.

Do analizy retrospektywnej włączono 34 pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs. Spośród nich, u 14 pacjentów zdiagnozowana została *insulinoma*, u 7 *gastrinoma*, u 5 *VIPoma*, u 8 *glukagonoma*. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat ($\pm 11,3$), 50% stanowiły kobiety. 65% pacjentów była poprzednio leczona analogami somatostatyny. 3 pacjentów (9%) rozpoczęło terapię PRRT w pierwszej linii z racji dużego rozmiaru guza. W momencie rozpoczęcia badania, 65% pacjentów miało stwierdzoną radiologicznie progresję choroby. 2 pacjentów leczonych było jednocześnie kapecytabiną (1650 mg/m²/dzień w 2 dawkach).

Pacjenci byli poddawani terapii czterema cyklami ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq każdy, z przerwami 6-10 tygodni między każdym cyklem. Dawka kumulacyjna terapii wahała się w granicach 27,8-29,6 GBq. 30 minut przed podaniem PRRT, rozpoczynano podawanie

pacjentowi (na kolejne 4 godziny) infuzji z roztworem zawierającym 2,5% argininy, 2,5% lizyny w 1 l 0,9% chlorku sodu. Protokół badania zakładał badanie krwi oraz funkcji wątroby i nerek po każdym ukończonym cyklu terapii oraz 6 tygodni, 3 i 6 miesięcy po ostatnim cyklu, następnie co 6 miesięcy. Pacjenci byli także poddawani obrazowaniu za pomocą CT lub MRI na 3 miesiące przed rozpoczęciem terapii oraz przy każdej kolejnej wizycie.

Ocenianymi punktami końcowymi była odpowiedź guza (ang. *tumor response*) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Poziom kontroli choroby definiowano jako pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR), częściową odpowiedzią (PR), bądź stabilną chorobą (SD) u pacjentów z chorobą progresywną na początku badania. Oceniono także PFS, definiowany jako czas od pierwszego podanego pacjentowi cyklu PRRT do progresji choroby, zastosowania nowej linii leczenia bądź śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Toksyczność oceniono zgodnie z kryteriami CTCAE 4.03.

Dodatkowo stężenia VIP, glukagonu oraz gastryny uwzględniono jako biomarkery w przypadku, gdy ich poziom w momencie początkowym badania był podwyższony. Stężenia poszczególnych hormonów były mierzone regularnie zgodnie z protokołem, ale według uznania lekarza prowadzącego leczenie. Stężenie insuliny nie było traktowane jako biomarker, jako, że nie ma górnego limitu normy w przypadku normoglikemii. W przypadku dostępności, poziomy poszczególnych hormonów były rejestrowane w momencie rozpoczęcia badania oraz 6 miesięcy po ostatnim cyklu leczenia.

Jakość życia była mierzona u pacjentów podczas każdej wizyty przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ C-30.

Pełną terapię (29,6 GBq) zastosowano u 70,6% pacjentów. W przypadku 5 pacjentów (14,7%) zaszła konieczność redukcji dawki (od 18,5 GBQ do 25,9 GBq) z racji wcześniej występującej hepatotoksyczności. 3 pacjentów z *insulinoma* przeszło jedynie 1 cykl terapii PRRT.

4.2.1.3. Badanie RADIANT-3 (ewerolimus)

Do analizy włączono badanie eksperymentalne – RADIANT-3 – międzynarodowe (przeprowadzone w 82 ośrodkach, 18 krajów), wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Celem badania RADIANT-3 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu (RAD001, EWE), stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo (PLB), stosowanego łącznie z BSC, u

pacjentów z postępującymi (udokumentowana progresja choroby w ciągu roku przed randomizacją), nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki. [16]

Do badania wstępnie zrekrutowano 474 pacjentów. Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia do badania finalnie zakwalifikowano 410 dorosłych pacjentów z zaawansowanymi wysokozróżnicowanymi (stopień G1, G2) guzami neuroendokrynnymi trzustki z chorobą postępującą w ciągu ostatnich 12 miesięcy. [16]

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania RADIANT-3 przedstawione zostały w Tabeli 11.

Tabela 11.
Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania RADIANT-3 [16]

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> ◦ obecność zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) guza neuroendokrynnej trzustki potwierdzonego biopsją, ◦ obecność raka neuroendokrynnej typu „low-grade” lub „intermediate-grade” (dobrze lub średnio zróżnicowany), ◦ radiologicznie udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją; jeśli pacjent otrzymywał leczenie w zakresie NET w ciągu ostatnich 12 miesięcy musi posiadać dokumentację radiologiczną postępu choroby w trakcie lub po otrzymywanej terapii, ◦ choroba mierzalna według kryteriów RECIST z zastosowaniem tomografii trójfazowej (CT) lub wielofazowego MRI do oceny radiologicznej, ◦ prawidłowa czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; hemoglobina $> 9 g/dl$, ◦ prawidłowa czynność wątroby: bilirubina w surowicy krwi $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ULN); współczynnik czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR) $< 1,3$ (INR < 3 u pacjentów leczonych antykoagulantami); ALT i AST $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby), ◦ prawidłowa czynność nerek: kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN, ◦ stężenie cholesterolu w surowicy krwi na czczo $\leq 300 mg/dl$ lub $\leq 7,75 mmol/l$ ORAZ triglicerydy na czczo $\leq 2,5 \times$ ULN, UWAGA: W przypadku przekroczenia jednego lub obu tych progów, pacjent może zostać włączony jedynie po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia obniżającego stężenie lipidów, ◦ status sprawności 0-2 w skali sprawności WHO (skala Zubroda-ECOG-WHO), ◦ wiek ≥ 18 r.ż., 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ pacjenci ze słabo zróżnicowanym rakiem neuroendokrynnej, rakiem neuroendokrynnej typu „high-grade”, gruczolakorakiem, GCC (ang. <i>goblet cell carcinoma</i>) oraz rakiem drobnokomórkowym, ◦ leczenie cytotoksyczną chemioterapią, immunoterapią lub radioterapią w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, ◦ embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy (1 miesiąca, jeśli istnieją inne miejsca choroby mierzalnej) lub krioblacja / ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RF) przerzutów wątrobowych w ciągu 2 miesięcy od włączenia pacjenta, ◦ wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR (syrolimus, temsyrolimus, ewerolimus), ◦ niekontrolowana cukrzyca – stężenie glukozy w surowicy na czczo $> 1,5 \times$ ULN, ◦ pacjenci z ciężkimi i/lub niekontrolowanymi stanami medycznymi, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed randomizacją, poważna niekontrolowana arytmia serca; aktywna lub niekontrolowana ciężka infekcja; marskość wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub przewlekłe uporczywe zapalenie wątroby; poważnie upośledzona czynność płuc (spirometria i DLCO 50% lub poniżej normy i saturacja O₂ na poziomie 88% lub poniżej w spoczynku przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym (ang. <i>on room air</i>)); aktywna skaza krwotoczna, ◦ pacjenci otrzymujący przewlekłe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym, ◦ pacjenci ze znaną historią seropozytywności HIV, ◦ wcześniejsze lub równoczesne zmiany nowotworowe, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub innego odpowiednio leczonego raka <i>in situ</i> lub dowolnego innego nowotworu, od którego pacjent był wolny przez ≥ 3 lata, ◦ ciąża lub karmienie piersią oraz osoby dorosłe o potencjale rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych; jeśli stosuje się metody

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u kobiet w wieku rozrodczym – ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi w ciągu 14 dni od włączenia do badania i/lub testu ciążowego z moczu 48 godzin przed podaniem pierwszego dawki leczenia, ⊗ pisemna, świadoma zgoda pacjenta, zgodna z lokalnymi wytycznymi. 	<p>antykonieczne, muszą one być kontynuowane przez cały okres trwania badania u obu płci.</p>

Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni w proporcji 1:1 do jednej z dwóch grup:

1. Grupa badana: ewerolimus + BSC – 207 pacjentów:

- ⊕ ewerolimus w dawce 10 mg p.o. (w dwóch tabletkach po 5 mg) raz na dobę, codziennie;
- ⊕ best supportive care (BSC).

2. Grupa kontrolna: placebo + BSC – 203 pacjentów:

- ⊕ placebo p.o., w dwóch tabletkach raz na dobę, codziennie.
- ⊕ best supportive care (BSC).

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) obejmuje każdą opiekę udzielaną pacjentowi, uznaną za konieczną przez lekarza prowadzącego, tj. stosowanie analogów somatostatyny, inhibitorów pompy protonowej (PPI) dla guzów typu *gastrinoma*; diazoksyd, krótki cykl steroidowy lub sondę dla guzów typu *insulinoma*; lipazy trzustkowe u pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, czy niespecyficzne leki przeciwbiegunkowe (zawierające loperamid), opiaty. [16]

Dopuszczano stosowanie Sandostatin LAR® Depot lub inny długo działający analog somatostatyny w trakcie badania, jako leczenie towarzyszące.

Dawki ewerolimusu mogły zostać opóźniane lub zmniejszane, jeśli leczenie wiązało się z wystąpieniem klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych. Działanie te były zgodne z algorytmem opisanym w protokole. Dopuszczano dwie redukcje: początkowe zmniejszenie dawki ewerolimusu do 5 mg na dobę oraz dalsze zmniejszenie dawki do 5 mg co drugi dzień. [16]

Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia udokumentowanej progresji nowotworu wg kryteriów RECIST (w ocenie badacza) lub do innych przyczyn zaprzestania (ang. *discontinuation*) leczenia zgodnie z protokołem (np. wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, przerwania (ang. *interruption*) leczenia na co najmniej 3 tyg., wycofania zgody).

Pacjentów stratyfikowano ze względu na status dotyczący poprzedniej chemioterapii oraz ze względu na stan sprawności wg WHO (0 vs 1 lub 2) w ocenie początkowej. Każdy pacjent w badaniu był jednoznacznie identyfikowany przez 9-cyfrowy numer, będący kombinacją 4-cyfrowego numeru centrum i 5-cyfrowego numeru pacjenta.

Przydzielenie pacjentów do jednego z ramion badania było utajone przed badaczami, jednakże ujawnienie było dozwolone w przypadku, gdy badacz uznał, że doszło do progresji

choroby na podstawie kryteriów RECIST oraz jeśli istniało zamierzenie włączenia pacjenta do badania otwartego.

W przypadku pacjentów zrekrutowanych do ramienia ewerolimusu, u których wystąpiła radiologiczna progresja choroby w czasie badania, dopuszczano możliwość przejścia do fazy badania otwartego. Z kolei pacjenci zrandomizowani początkowo do grupy placebo, mogli przejść do grupy leczonej ewerolimusem i fazy badania otwartego. Ten element projektu badania został wprowadzony w celu uwzględnienia zarówno kwestii etycznych, jak i dotyczących rekrutacji (badanie obejmowało pacjentów z chorobą rzadką). [16]

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w aspektach demograficznych i klinicznych była dobrze zrównoważona pomiędzy dwiema grupami. Ponad 80% pacjentów charakteryzowało się dobrze zróżnicowaną chorobą, ponad 90% miało przerzuty w wątrobie, a około 60% uzyskało diagnozę guza neuroendokrynnego trzustki ponad 2 lata przed wejściem do badania. W sumie 24% pacjentów miało guzy typu: *gastrinoma*, *glucagonoma*, *VIPoma*, *insulinoma* lub *somatostatinoma*. Obie grupy były podobne pod względem stosowania uprzedniej terapii: radioterapii (23% pacjentów w grupie otrzymującej ewerolimus i 20% w grupie placebo), chemioterapii (50% w obu grupach) i terapii analogami somatostatyny (49% w grupie otrzymującej ewerolimus i 50% w grupie placebo). BSC obejmowała stosowanie analogów somatostatyny u około 40% pacjentów. [9]

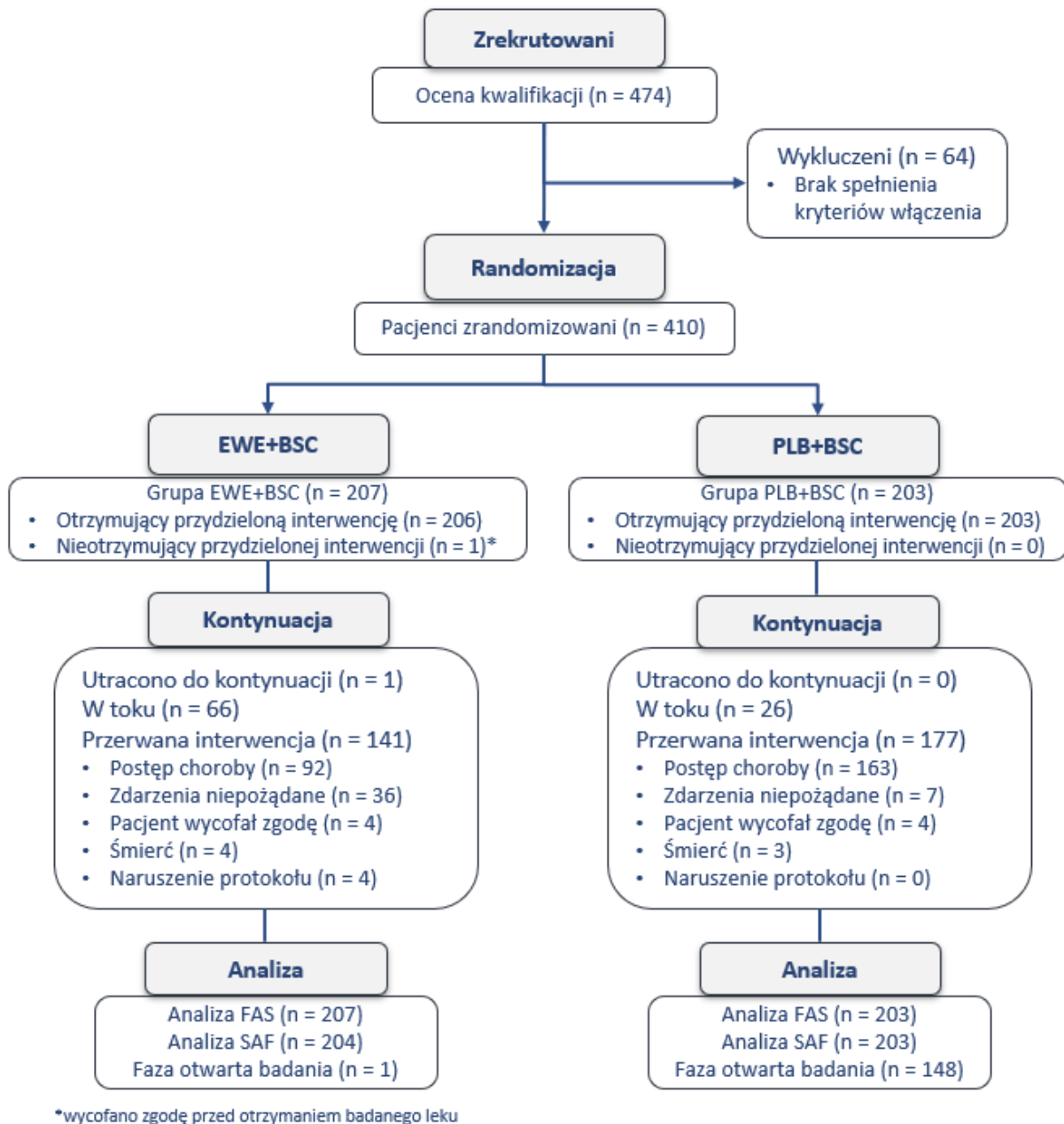
W okresie od lipca 2007 r. do maja 2009 r., 410 pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki zostało poddanych randomizacji. Spośród nich losowo przydzielono do grupy ewerolimusu (207 pacjentów) lub grupy placebo (203 pacjentów). Analiza wyników RADIANT-3 została przeprowadzona zgodnie z założeniami protokołu, obejmującymi, w zależności od punktu końcowego, następujące podejścia [16]:

- ⊗ *Full Analysis Set* (FAS) – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat analysis, ITT*), obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów; wyniki pacjentów analizowano zgodnie z grupami, do których zostali przydzieleni;
- ⊗ *Safety set* (SAF) – obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionego badania; wyniki pacjentów analizowano w oparciu o aktualnie otrzymywane leczenie;
- ⊗ *Open-label set* – wykorzystywany w celu posumowania analiz bezpieczeństwa przeprowadzonych w zakresie danych pochodzących z fazy badania otwartego: obejmuje tylko tych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 10 mg

ewerolimusu i podani zostali co najmniej jednej ocenie bezpieczeństwa podczas fazy badania otwartego;

- ⊕ *Per-protocol (PP) set* – obejmuje wszystkich pacjentów FAS bez większych odstępstw od protokołu, które można ocenić pod względem skuteczności i które spełniły minimalny wymagany poziom ekspozycji. Jeśli u pacjenta następowała progresja choroby zgodnie z danymi radiologicznymi w ocenie badacza, leczenie zostało przerwane przez wystąpienie zdarzeń niepożądanych lub w przypadku zgonu pacjenta, zanim mógł spełnić wymagania minimalnej ekspozycji, lub zanim mógł zostać oceniony pod kątem skuteczności, pacjent ten nadal był włączony do analizy *Per-protocol*. Pacjenci podlegali ocenie pod kątem skuteczności, jeśli zgodnie z kryteriami RECIST uzyskali najlepszą ocenę odpowiedzi na podstawie danych innych niż „nieznane”.
- ⊕ *Pharmacokinetic set* – analizy farmakokinetyczne przeprowadzono w populacji *Safety set*, przy użyciu wszystkich dostępnych próbek.

Szczegółowy schemat uwzględniający liczbę osób zakwalifikowanych w poszczególnych etapach badania zgodnie ze standardami CONSORT (ang. *Consolidated Standards Of Reporting Trials*) został przedstawiony poniżej (Rysunek 4).



Rysunek 4.
Diagram CONSORT dla badania RADIANT-3

Za pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RADIANT-3 uznano przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jeśli progresja nie nastąpiła lub pacjent nie zmarł do momentu daty odcięcia badania, dane dla PFS zostały ocenzone w momencie ostatniej odpowiedniej oceny, definiowanej jako ostatnia ocena obejmująca całkowitą lub częściową odpowiedź, lub stabilną

chorobę przed datą odcięcia, bądź datą rozpoczęcia innej terapii antynowotworowej. W analizie pierwotnej, dane dotyczące PFS były cenzurowane w momencie ostatniej oceny guza, z kolei dane pacjentów z niezwalidowanymi danymi dotyczącymi guza po rozpoczęciu badania były cenzurowane pierwszego dnia (data randomizacji). [16]

Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- ⊗ odsetek obiektywnych odpowiedzi (zgodnie z kryteriami RECIST 1.0) – odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR lub PR w czasie od rozpoczęcia leczenia do progresji lub nawrotu choroby;
- ⊗ czas trwania odpowiedzi (DoR) – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) do wystąpienia progresji;
- ⊗ przeżycie całkowite (OS) – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – każdy z pacjentów, który co najmniej raz przyjął dawkę leku i co najmniej raz był poddany ocenie, został oceniony pod kątem bezpieczeństwa. Ocena składała się ze stałego monitorowania i identyfikacji zdarzeń niepożądanych (AEs), parametrów hematologicznych i biochemicznych oraz parametrów życiowych co 4 tygodnie. Zdarzenia oceniane były według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) w wersji 3.0. [16]

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Ocena stopnia rozwoju guza została przeprowadzona przy użyciu trójfazowej tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) w momencie rozpoczęcia badania, a następnie co 12 tygodni. Skany były oceniane lokalnie oraz centralnie. W przypadku braku zgodności między oceną lokalną badacza a oceną centralną, decyzję podejmowała niezależna centralna komisja weryfikacyjna, złożona z certyfikowanych radiologów i onkologów.

Publikację główną do badania RADIANT-3 stanowi Yao 2011 [9], która obejmuje wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (grupa ewerolimus vs placebo) dla mediany okresu obserwacji (follow-up) wynoszącej 17 miesięcy. W publikacji zaprezentowano wyniki skuteczności terapii zgodnie z analizą FAS (410 pacjentów – 207 w grupie ewerolimusu i 203 w grupie placebo) dla:

- ⊗ pierwszorzędowego punktu końcowego – PFS (w ocenie badacza oraz centralnej),
- ⊗ ORR (w ocenie badacza),

- ⊗ OS (wyniki „niedojrzałe” - mediana nie została osiągnięta) oraz
- ⊗ bezpieczeństwa zgodnie z analizą SAF (407 pacjentów – 204 w grupie ewerolimusu i 203 w grupie placebo): zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 10% pacjentów (ogółem i 3.-4. stopnia).

Mediana czasu leczenia w grupie ewerolimusu wynosiła 8,79 miesiąca (zakres: 0,25 – 27,47), a w grupie placebo 3,74 (zakres: 0,01 – 37,79). Leczeniu trwającemu co najmniej 12 miesięcy w grupie ewerolimus i placebo podano odpowiednio 31% i 11% pacjentów. Średnia względna intensywność dawki (stosunek dawki podanej do dawki planowanej) wyniosła 0,86 w grupie ewerolimusu, natomiast w grupie placebo: 0,97. Natomiast dostosowanie dawki (redukcja lub tymczasowe przerwanie) było konieczne w przypadku 59% pacjentów leczonych ewerolimusem oraz 28% pacjentów leczonych placebo. [9]

W publikacji Lombard-Bohas 2015 r. [10], przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w badaniu RADIANT-3, z 32-miesięcznego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 28 lutego 2010 r.) dla pacjentów ze stratyfikacją wyników ze względu na wcześniejsze leczenie chemioterapią lub jego brak. Oceniano:

- ⊗ pierwszorzędowy punkt końcowy - PFS, udokumentowany przez lokalnego badacza zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.0) dla grupy leczonej oraz nieleczonej uprzednio chemioterapią (osobno w grupie ewerolimusu i grupie placebo), jak również
- ⊗ bezpieczeństwo (najczęściej występujące (u co najmniej 10% pacjentów) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) również zgodnie z powyższą stratyfikacją. [10]

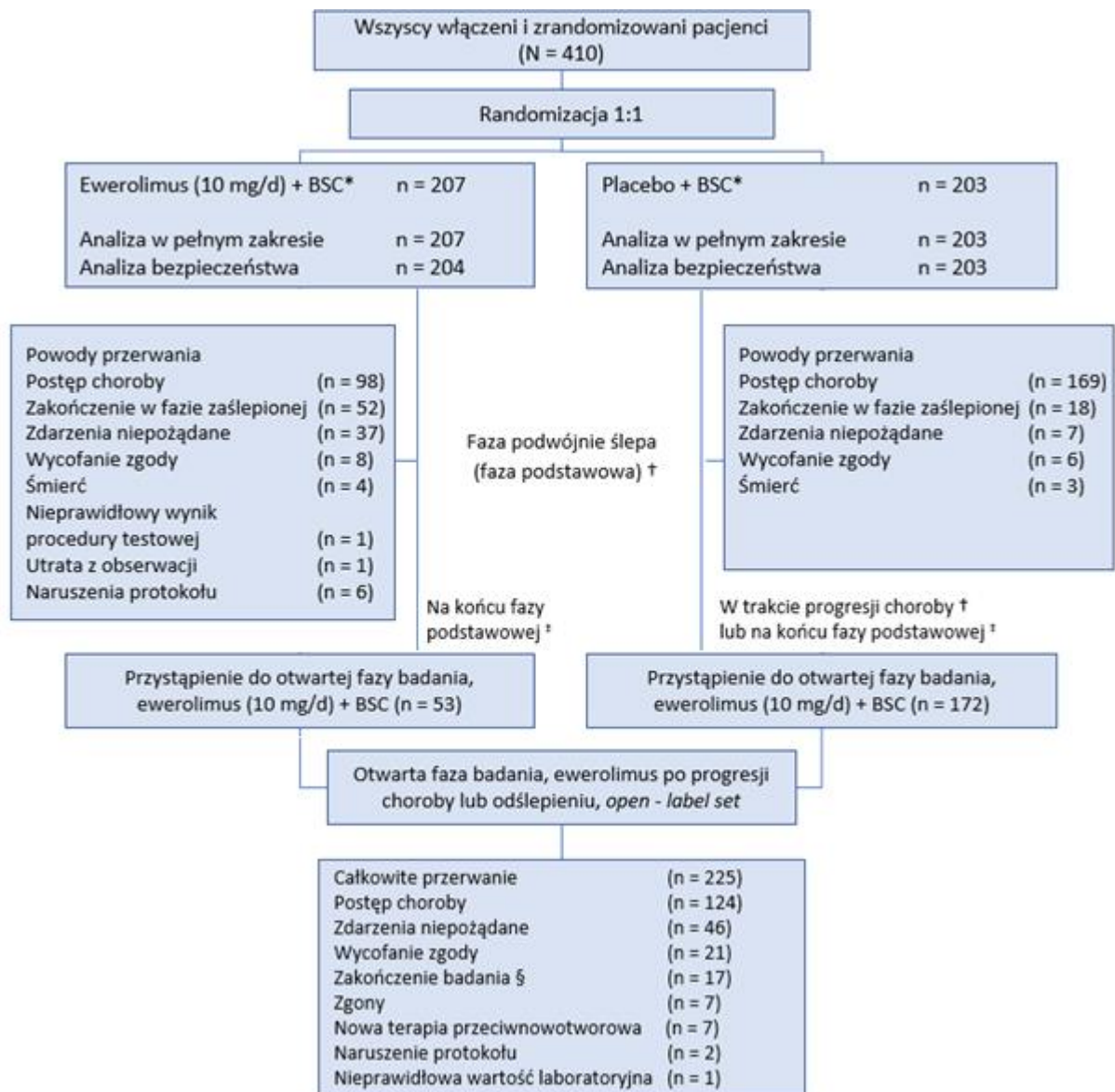
Spośród 410 pacjentów, 206 (50%) pacjentów (104 w ramieniu badanym i 102 w ramieniu placebo) otrzymywało uprzednio chemioterapię. Mediana czasu leczenia ewerolimusem i placebo pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię wyniosła odpowiednio 35,9 tygodnia (zakres: 3,6 – 106,0) i 13,4 tygodnia (zakres: 0,4 – 87,4). W grupie, u której wcześniej nie stosowano chemioterapii mediana czasu leczenia ewerolimusem wyniosła 41,8 tygodni (zakres: 1,1 – 118,1), a placebo 23,9 (zakres: 1,7 – 132,4). Dla grupy leczonej uprzednio chemioterapią, terapię trwającą co najmniej 52 tygodnie zastosowano u 28% pacjentów w ramieniu z EWE oraz 10% pacjentów w ramieniu PLB, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych uprzednio chemioterapią było to 34% w grupie EWE oraz 12% w grupie PLB. [10]

Na dzień daty odcięcia (28 lutego 2010r.), leczenie ewerolimusem wciąż było stosowane przez 32% pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych uprzednio chemioterapią. Natomiast w ramieniu z placebo w badaniu uczestniczyło wciąż 9% pacjentów, otrzymujących wcześniej chemioterapię oraz 17% pacjentów nieleczonych uprzednio chemioterapią. [10]

Do analizy włączono również publikację Yao 2016r. [11], prezentującą wyniki skuteczności (OS, biomarkery) i bezpieczeństwa (AEs związane z leczeniem najczęściej występujące (u co najmniej 10% pacjentów)) z fazy otwartej (*open-label*) badania RADIANT-3. Po pierwszej analizie, w dniu 3 czerwca 2010 roku dokonano odślepiania badania, a pacjentów uczestniczących wciąż w badaniu przeniesiono do rozszerzonej, otwartej fazy badania, gdzie pacjentów poddawano leczeniu ewerolimusem. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z pierwotnym przydziałem pacjentów do grup (z zaślepionej fazy badania). Leczenie w otwartej fazie badania trwało do czasu wystąpienia progresji w oparciu o ocenę radiologiczną. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia w badaniu byli dalej obserwowani w okresach comiesięcznych na rzecz analizy przeżycia, do momentu zaobserwowania wymaganej liczby zgonów w finalnej analizie OS. Analiza finalna OS z datą odcięcia 5 marca 2014 roku, wskazuje na ok. 80-miesięczny okres obserwacji pacjentów. Analizę OS przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego testu logarytmicznego w populacji zamierzonej w leczeniu. Określono wyjściowe poziomy chromograniny A, enolazy specyficznej dla neuronów i wielu rozpuszczalnych angiogenicznych biomarkerów i zbadano ich wpływ na OS. Szczegóły przedstawiono na Rysunek 5. [11]

Spośród 410 pacjentów losowo przydzielonych od lipca 2007 roku do marca 2014 roku, do grupy przyjmującej ewerolimus (207 pacjentów) bądź placebo (203 pacjentów), 225 otrzymywało ewerolimus w otwartej fazie badania, z czego 172 pacjentów (85%) było pierwotnie przypisanych do grupy PLB, a 53 do grupy EWE. [11]

Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna była dobrze zrównoważona pomiędzy ramionami badania, w szczególności stosowana wcześniej lub nie chemioterapia czy wykorzystanie analogów somatostatyny (SSA). W fazie podwójnie zaślepionej badania stosowanie analogów somatostatyny było raportowane u 39,7% pacjentów z ramienia ewerolimusu oraz 41,4% z ramienia placebo. Natomiast w otwartej fazie badania stosowanie SSA odnotowano u 45,3% pacjentów. Mediana ekspozycji na ewerolimus wyniosła 38,9 tygodnia (zakres: 1,1 – 300,1) u pacjentów, którzy byli przypisani pierwotnie do ramienia EWE oraz 44,1 tygodnia (zakres: 0,1 – 261,1) w przypadku pacjentów początkowo przyjmujących placebo i przeniesionych do ramienia ewerolimusu w ramach *cross-over*. [11]



Rysunek 5.
Rozkład pacjentów w poszczególnych etapach badania RADIANT-3. [11]

OS – przeżycie całkowite.

(*) Równoczesne stosowanie analogów somatostatyny było dozwolone, ale nie było obowiązkowe.

(†) W momencie wystąpienia progresji choroby podczas fazy podwójnie zaślepionej, badanie zostało odślepione, a pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo, mogli przejść do otwartej fazy badania z ewerolimusem. Warunkiem była ocena ryzyka korzyści przez badacza na podstawie analizy przypadku.

(‡) Wszyscy pacjenci, którzy pozostawali włączeni do badania zostali odślepieni pod koniec fazy podstawowej (data odcięcia 3 czerwca 2010 r.) i zostali przeniesieni do badania typu otwartego.

(§) W momencie zakończenia badania 16 pacjentów otrzymujących ewerolimus zostało przeniesionych do badania RAD001C2X01B (identyfikator ClinicalTrials.gov, NCT01789281) lub komercyjnego ewerolimus; jeden pacjent zgłosił się do programu w Kanadzie.

4.2.1.4. Badanie Raymond 2011 (sunitynib)

Do analizy włączono badanie eksperymentalne NCT00428597 (A6181111), do którego publikację główną stanowi publikacja Raymond 2011 [12], w związku z tym, jako nazwę badania w niniejszym dokumencie przyjęto nazwę tej publikacji.

Badanie Raymond 2011 to międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne III fazy. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sunitynibu (SUN) względem placebo u pacjentów z postępującym (udokumentowana progresja choroby w ciągu roku przed rozpoczęciem badania), zaawansowanym i/lub przerzutowym, dobrze zróżnicowanym guzem komórek wysp trzustkowych (neuroendokrynnym trzustki – pNETs), niekwalifikujących się do operacji, z mierzalną chorobą zgodnie z kryteriami RECIST. [17]

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Raymond 2011 przedstawione zostały w Tabeli 12. [17]

Tabela 12.
Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania Raymond 2011

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> * histologicznie lub cytologicznie potwierdzona obecność dobrze zróżnicowanych guzów wysp trzustkowych (zgodnie z klasyfikacją WHO 2000), * miejscowa, miejscowo zaawansowana lub przerzutowa choroba z udokumentowaną progresją (zgodnie z kryteriami RECIST) za pomocą skanu (CT, MRI lub Octreoscan®) w ciągu 12 miesięcy przed punktem wyjściowym (<i>baseline</i>) w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w przeszłości (tj. progresja choroby w ciągu ostatniego roku); wynik ostatniego badania wykazującego progresję, może być użyty jako skan przesiewowy, jeśli był wykonany w ciągu 28 dni od randomizacji; wyniki Octreoscan można wykorzystać do udokumentowania postępującej choroby przed włączeniem do badania, ale nie do oznaczenia odpowiedzi (wg. kryteriów RECIST) nowotworu podczas badania, * choroba, która nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, radioterapii lub terapii skojarzonej, której celem jest wyleczenie, * obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany docelowej do dalszej oceny zgodnie z kryteriami RECIST (kontrastowe wzmocnienie zmiany o największej średnicy ≥ 20 mm, w oparciu o konwencjonalny skan CT lub MRI (lub ≥ 10 mm ze skanem spiralnym CT) wykonany w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, * prawidłowa czynność organu, zdefiniowana następująco: * aminotransferaza asparaginianu w surowicy krwi (AST, transferaza szczawianu glutaminianu w surowicy krwi [SGOT]) i aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT, transferaza glutaminianowo-pirogronowa w surowicy krwi [SGPT]) $\leq 2,5 \times$ ULN; jeśli nieprawidłowe funkcje wątroby są spowodowane obecnością nowotworu, wówczas dopuszczalny wynik AST i ALT $\leq 5 \times$ ULN, * bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN, * czas protrombinowy (PT) oraz czas kefalinowy (PTT) $\leq 1,5 \times$ ULN, * albumina w surowicy krwi $\geq 3,0$ g/dl, * bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, 	<ul style="list-style-type: none"> * pacjenci ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (według klasyfikacji WHO 2000), * obecnie stosowana chemioterapia, chemoembolizacja, immunoterapia lub eksperymentalna terapia inna niż analogii somatostatyny, * wcześniejsze leczenie dowolnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub angiogennymi inhibitorami anty-VEGF; wcześniejsze leczenie inhibitorami angiogennymi nieukierunkowanymi na VEGF jest dozwolone, * rozpoznanie jakiegokolwiek drugiej zmiany złośliwej w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego podstawokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy, * leczenie silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 w ciągu 7 i 12 dni, odpowiednio przed podaniem badanego leku, * wcześniejsza nieprawidłowa czynność tarczycy, gdzie prawidłowy poziom TSH nie może zostać podtrzymany lekami, * leczenie antykoagulantami w dawkach terapeutycznych jako leczenie towarzyszące; dozwolona jest niewielka dawka warfaryny (Coumadin®) do 2 mg <i>p.o.</i> dziennie w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, * niestabilne choroby układowe, w tym niekontrolowane nadciśnienie ($> 150/100$ mmHg pomimo optymalnej terapii medycznej) lub aktywne niekontrolowane infekcje, * obecne leczenie w innym badaniu klinicznym, * dowolne z poniższych stanów w ciągu 12 miesięcy przed podaniem leczenia w badaniu: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość płucna, * nieprawidłowa czynność serca w 12-odprowadzeniowym EKG; trwające zaburzenia rytmu serca stopnia w skali NCI-CTC ≥ 2; migotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia lub wydłużenia odstępu QTc do > 450 ms dla mężczyzn lub > 470 ms dla kobiet,

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> ◦ płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, ◦ hemoglobina $\geq 9,0\ \text{g/dl}$, ◦ stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, ◦ stan sprawności w skali ECOG 0-1, ◦ oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy, ◦ wiek ≥ 18 r.ż., ◦ dozwolone uprzednie leczenie chemioterapią, leczenie lokoregionalne (np. chemoembolizacja) lub interferonem pod warunkiem, że toksyczność ustąpiła < stopnia 1 w czasie wejścia do badania oraz leczenie to miało miejsce co najmniej 4 tygodnie przed oceną wyjściową, ◦ występująca zdolność do połykania, ◦ świadoma zgoda (podpisana i opatrzona datą) potwierdzająca, że pacjent został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania przed włączeniem do badania, ◦ gotowość i zdolność do przestrzegania planowanych wizyt, planów leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ objawowe przerzuty do mózgu, kompresja rdzenia kręgowego lub nowe dowody na chorobą mózgu lub rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych, ◦ frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 50\%$, mierzona za pomocą angiografii MUGA (ang. <i>multigated acquisition</i>) lub echokardiogramu (ECHO), ◦ kobiety w ciąży lub w okresie laktacji; wszystkie kobiety w okresie rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego (surowicy lub moczu) w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą być operacyjnie bezpłodni (lub po menopauzie dla kobiet) lub muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji, która opiera się na ocenie badacza lub wyznaczonego współpracownika (np. dla kobiet – implanty, preparaty do wstrzykiwania, złożone doustne środki antykoncepcyjne, wkładki domaciczne (UID, spirala), abstynencja seksualna; dla mężczyzn – po wazektomii trwającej co najmniej 6 miesięcy, abstynencja seksualna lub prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym, ◦ pozytywny wynik testu na obecność wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS), ◦ inne ciężkie, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem leków, lub mogą wpływać na interpretację wyników badań, a także w ocenie badacza determinują pacjenta jako nieodpowiedniego do udziału w badaniu.

Pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni (randomizacja zrównoważona względem kraju/regionu) w proporcji 1:1 do jednej z dwóch grup tj.:

- ⊕ grupa badana (86 pacjentów): sunitynib małe w dawce 37,5 mg p.o. raz na dobę, codziennie;
- ⊕ grupa kontrolna (85 pacjentów): placebo p.o. raz na dobę, codziennie.

U pacjentów, u których nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi guza zgodnie z kryteriami RECIST i którzy doświadczali wyłącznie zdarzeń niepożądanych typu niehematologicznego związanych z leczeniem stopnia ≤ 1 lub stopnia ≤ 2 hematologicznego w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia, dozwolone było zwiększenie dawki leku do 50 mg na dobę. W zależności od rodzaju i ciężkości odnotowanych zdarzeń niepożądanych, dawka leku mogła zostać obniżona do 25 mg/dobę, która jest najniższą akceptowalną dawką SUN. Terapia była kontynuowana do momentu udokumentowanej progresji zgodnie z kryteriami RECIST, pojawienia się zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających pacjentowi dalszy udział w badaniu, bądź śmierci pacjenta. Przed badaniem oraz w jego trakcie pacjenci mieli możliwość stosowania analogów somatostatyny, jako leczenia objawowego według uznania badacza. [17]

Pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których zaraportowano progresję choroby, po odśledzeniu badania mieli możliwość przejścia do otwartego rozszerzonego badania dla sunitynibu (NCT00443534, NCT00428220). Pozostali pacjenci z ramienia sunitynibu, również mieli możliwość (po przeprowadzeniu analizy pierwotnej) przystąpienia do otwartego badania uzupełniającego, pod warunkiem braku progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności spowodowanej leczeniem.[17]

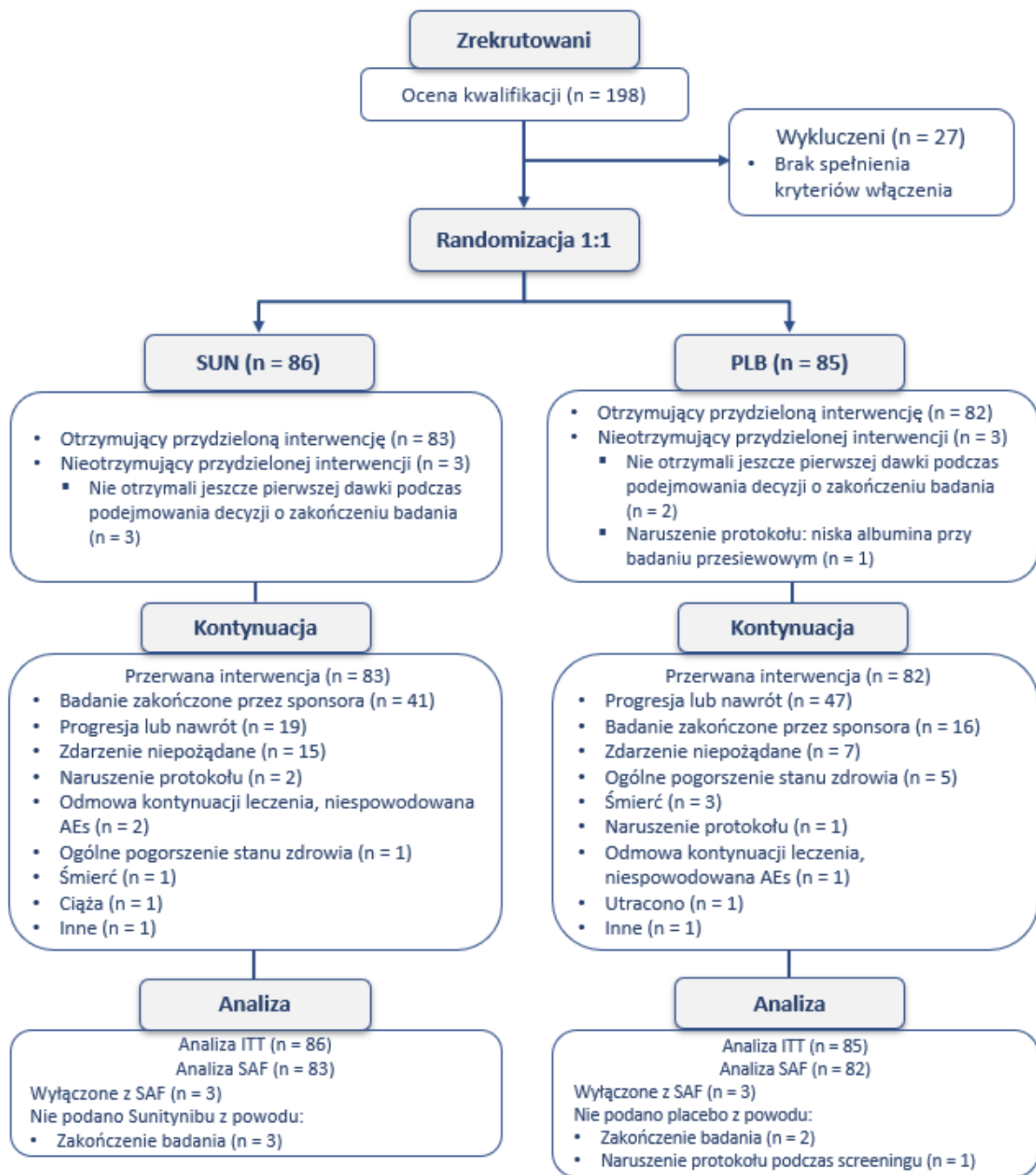
Dane oraz wyniki zaraportowane przez pacjentów rejestrowane były co 4 tygodnie podczas wizyt kontrolnych. Ocena kliniczna, pomiary biologiczne oraz obrazowanie guzów przeprowadzono w czasie screeningu. Kolejne obrazowanie było przeprowadzone w 5 i 9 tygodniu, następnie co 8 tygodni, jeżeli podejrzewano progresję, a także pod koniec leczenia lub wycofania się pacjenta z badania. *Compliance* oraz bezpieczeństwo oceniano co 4 tygodnie oraz podczas zakończenia terapii. [12]

W okresie od czerwca 2007 r. do kwietnia 2009 r., 171 pacjentów w 42 ośrodkach, znajdujących się w 11 krajach zostało poddanych randomizacji. Spośród nich losowo zostało przydzielonych do ramienia z sunitynibem (86 pacjentów) lub placebo (85 pacjentów). Analiza wyników badania Raymond 2011 (NCT00428597) została przeprowadzona zgodnie z

założeńmi protokołu, obejmującymi, w zależności od punktu końcowego, następujące podejścia:

- ⊕ *Intent-to-treat* (ITT) – populacja uwzględniająca wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani, z przypisaniem leku badanego wyznaczonego zgodnie z pierwotną randomizacją, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymują przypisany lek badany, czy otrzymują inny lek niż do którego zostali przypisani (zrandomizowani). Jest to główna populacja do oceny wyników w zakresie skuteczności, a także charakterystyki pacjenta;
- ⊕ *As-Treated Population* - populacja leczona, uwzględniająca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku zgodnie z przypisanym leczeniem, zgodnie z aktualnie przyjmowanym leczeniem w badaniu. Jest to główna populacja do oceny przydzielania leczenia/*compliance* oraz profilu bezpieczeństwa.

Szczegółowy schemat uwzględniający liczbę osób zakwalifikowanych w poszczególnych etapach badania zgodnie ze standardami CONSORT został przedstawiony poniżej. (Rysunek 6)



Rysunek 6.
Diagram CONSORT dla badania Raymond 2011

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku pacjentów, dla których brak było oceny progresji choroby po randomizacji, data dla PFS została oceniona jako data randomizacji, z 1-dniowym czasem trwania. [17]

Oceniono również następujące punkty końcowe:

- ⊕ przeżycie całkowite (OS) – definiowane jako czas od randomizacji do zgonu;
- ⊕ odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) – określany jako odsetek odpowiedzi zaraportowanych od randomizacji do progresji choroby; odpowiedź guza (CR lub PR) była raportowana przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST; za potwierdzoną odpowiedź uznaje się taką, która utrzymuje się po 4 tygodniach od wstępnej identyfikacji, po ponownym obrazowaniu;
- ⊕ czas do odpowiedzi (TTR) – definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi guza;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi (DoR) – określany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (do wystąpienia pierwszego z dwóch powyższych).
- ⊕ bezpieczeństwo – ocena bezpieczeństwa uwzględnia dokumentację zdarzeń niepożądanych przy użyciu NCI CTCAE, v 3.0, hematologiczne oraz biochemiczne testy laboratoryjne, badania fizykalne oraz monitorowanie parametrów życiowych;
- ⊕ punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*, PRO) - ocena jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v. 3.0.

Publikację główną do badania A6181111 (NCT00428597) stanowi publikacja Raymond 2011 [12], w której przedstawiono wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa sunitynibu (vs placebo) z ok. 22-miesięcznego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 15 kwietnia 2009 roku). W publikacji zaprezentowano wyniki w zakresie skuteczności zgodnie z intencją leczenia (analiza ITT): PFS, OS, ORR; oraz w zakresie bezpieczeństwa dla populacji leczonej (*As-Treated Population*): najczęściej występujące (u co najmniej 15% pacjentów) zdarzenia niepożądane: ogółem, stopnia 1. lub 2. oraz stopnia 3. lub 4. Przedstawiono również skrótowo wyniki w zakresie jakości życia. [12]

Spośród wszystkich pacjentów w badaniu, 68 pacjentów (31 w grupie SUN oraz 37 w grupie PLB) otrzymywało analogi somatostatyny, przed włączeniem do badania (30 pacjentów w grupie SUN i 32 w grupie PLB) lub w trakcie badania (23 pacjentów w grupie SUN oraz 25 w grupie PLB), równocześnie z pierwotnie przypisaną terapią, zgodną z randomizacją. Spośród pacjentów przyjmujących analogi somatostatyny, 22 z grupy SUN oraz 20 z grupy PLB kontynuowało tę terapię w trakcie trwania badania. Natomiast po włączeniu do badania oraz

po rozpoczęciu terapii sunitynibem lub placebo analogi somatostatyny zaczął przyjmować 1 pacjent w grupie SUN oraz 5 pacjentów w grupie PLB. [12]

W lutym 2009 roku komisja monitorująca przebieg oraz bezpieczeństwo badania przeprowadziła ocenę danych zebranych od 154 zrandomizowanych pacjentów. Komisja zarekomendowała przerwanie badania z racji znacznie większej liczby zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupie PLB oraz różnicy w zakresie PFS na korzyść sunitynibu. Na skutek powyższych rekomendacji badanie zostało zamknięte. Ostatni pacjent otrzymał leczenie w kwietniu 2009 roku. Do tego czasu pacjenci zostali odślepiani i mieli możliwość przejścia do oddzielnego, otwartego badania obejmującego terapię sunitynibem (NCT00443534 lub NCT00428229). Do powyższych badań przeszło 44 pacjentów z grupy przyjmującej sunitynib oraz 59 pacjentów z grupy placebo. Z powodu wczesnej daty zakończenia badania, 3 pacjentów z grupy przyjmującej sunitynib oraz 2 z grupy placebo nie poddano terapii. Ponadto, u 1 pacjenta z grupy placebo zaraportowano naruszenie protokołu badania, co skutkowało brakiem otrzymania przypisanego leczenia. [12]

Mediana czasu leczenia sunitynibem wyniosła 4,6 miesięcy (zakres: 0,4 – 17,5), a placebo 3,7 miesięcy (0,03 – 20,2). Leczenie trwające dłużej niż 1 rok otrzymywało odpowiednio 19 (22%) i 4 (5%) pacjentów z grupy SUN i PLB. Najczęstszą przyczyną zaprzestania uczestnictwa w badaniu była progresja choroby (22% pacjentów z grupy SUN i 55% pacjentów z grupy PLB). Średnia względna intensywność dawki (definiowana jako stosunek liczby otrzymanych dawek leczenia i liczby planowanych dawek (37,5 mg dziennie)) wyniosła 91,3% w grupie SUN oraz 100,6% w grupie PLB. Co najmniej jedno przerwanie leczenia zaraportowano u 30% pacjentów z grupy sunitynibu oraz 12% pacjentów z grupy placebo. Zdarzenia niepożądane były najczęstszą przyczyną przerwania leczenia. Co najmniej jedną redukcję dawki do 25 mg zastosowano u 31% pacjentów z grupy SUN i 11% pacjentów z grupy PLB, natomiast zwiększenie dawki zastosowano odpowiednio u 10% i 24% pacjentów. [12]

W publikacji Vinik 2016 [13] przedstawiono wyniki raportowane przez pacjentów (PRO) związane z jakością życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) z badania Raymond 2011.

Ocena raportowanych przez pacjenta wyników (PRO) była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Raymond 2011, który został zdefiniowany *a priori*. Ze względu na brak kwestionariusza specyficznego dla pNETs odbywała się z wykorzystaniem kwestionariusza ogólnego dla wskazań onkologicznych -EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-30,

zawierający 30 pytań, składa się z: ogólnej skali HRQoL, pięciu skal funkcjonalnych (funkcjonowanie poznawcze, emocjonalne, fizyczne, w roli i społeczne) i dziewięciu ogólnych skal symptomatycznych lub pojedynczych przedmiotów (utrata apetytu, zaparcie, biegunka, duszność, zmęczenie, bezsenność, nudności/wymioty, ból i trudności finansowe). Pacjenci zostali poproszeni o odpowiedź udzielaną na podstawie ich zdrowia/samopoczucia w poprzednim tygodniu. Ocena PRO miała miejsce pierwszego dnia każdego z 4-tygodniowego cyklu leczenia oraz w czasie zakończenia leczenia lub wycofania się z badania. Zmiany ≥ 10 punktów (w skali 0-100) dla każdej ze skal zostały uznane za klinicznie istotne. W ramach interpretacji zmian względem wyniku wyjściowego (*baseline*) i pomiędzy ramionami badania przyjmowano, iż zmiana ≥ 10 punktów oznacza poprawę lub pogorszenie, natomiast zmiana < 10 punktów została skategoryzowana jako wynik stabilny (ang. *stable*). [13]

Raportowano również wyniki w zakresie czasu do pogorszenia jakości życia (ang. *time to deterioration*, TTD) – złożonego punktu końcowego, ocenianego retrospektywnie. TTD definiowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu, progresji guza lub istotnej klinicznie (≥ 10 punktów) zmiany względem wyniku wyjściowego (*baseline*) w skalach funkcjonalnych, symptomatycznych, bądź ogólnej HRQoL w dwóch kolejnych cyklach. Przeprowadzono również analizę wrażliwości TTD poprzez kontrolę PFS i liczbę zgonów, oceniono TTD jedynie dla skali HRQoL. Pacjenci, dla których nie odnotowano zgonu, progresji lub pogorszenia jakości życia w poszczególnych subskalach EORTC QLQ-C30, zostali ocenieni w ostatnim znanym dniu uczestnictwa w badaniu. Na potrzeby analizy wrażliwości TTD w przypadku zgonu lub progresji, pacjenci zostali ocenieni w momencie kiedy ostatni raz uzupełnili kwestionariusz. [13]

Pacjentów włączono do analizy, jeśli ukończyli oni pierwszą ocenę (*baseline*) i co najmniej jedną późniejszą ocenę podczas leczenia. Kwestionariusz uznawano za wypełniony, jeśli zawierał odpowiedź na co najmniej jedno pytanie. W przypadku wycofania się pacjenta z badania, do oceny pacjenta wykorzystywano dane z wizyty kończącej leczenie. [13]

Do analizy jakości życia włączono 73 pacjentów (85%) z grupy leczonej sunitynibem i 71 (84%) pacjentów z grupy placebo. Liczba pacjentów z grupy SUN i PLB pozostających w badaniu progresywnie malała od 86 i 85 pacjentów w cyklu 1. do 25 i 12 pacjentów w cyklu 10. W cyklu 1., 93% pacjentów z grupy leczonej sunitynibem i 91% pacjentów z grupy placebo wypełniło co najmniej 1 pytanie w kwestionariuszu oceny jakości życia. Odsetki te spadły do 27% i 12% pacjentów odpowiednio z ramienia SUN i PLB w 10. cyklu leczenia. Pośród pacjentów

pozostających w badaniu w każdym cyklu, współczynnik wypełnienia kwestionariuszy wyniósł >80% w pierwszych 10. cyklach. [13]

Wyniki badania Raymond 2011 przedstawiono również w publikacji Faivre 2017 [14], obejmującej ok. 82-miesięczny okres obserwacji pacjentów (data odcięcia danych – kwiecień 2014; mediana follow up: 67,4 miesiąca). Zaprezentowano wyniki finalnej analizy przeżycia całkowitego oraz retrospektywnej analizy PFS w zaślepionej, niezależnej ocenie centralnej (ang. *blinded independent central review*, BICR). Ocena BICR została przeprowadzona na prośbę komitetu doradczego FDA oraz EMA i była prowadzona przez niezależnego, centralnego, zewnętrznego wykonawcę w zakresie radiologii. Wyniki obrazowania oceniane były przez dwóch zewnętrznych radiologów, zaślepionych w stosunku do ramion badania, oceny badacza oraz zdarzeń niepożądanych. Oceniane punkty końcowe przeanalizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT) – dla wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów. [14]

W przypadku przeżycia całkowitego dokonano również analizy z metodą korekty badania pozwalającej uwzględnić efekt przejścia (*crossover*) pomiędzy ramionami – RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*). Powyższa metoda jest definiowana jako model nieparametryczny, który określa estymator efektów leczenia oparty na randomizacji i zakłada, że leczenie badanym lekiem wpływa na czas przeżycia jednolicie u wszystkich pacjentów. Ponadto w ramach poszerzonej analizy, wyniki OS przeanalizowano również przy użyciu dwóch innych podejść:

- ⊗ czasy przeżycia dla pacjentów w grupie PLB oceniano w czasie przejścia do grupy SUN (*cross-over*);
- ⊗ dane analizowane przy użyciu modelu Coxa, w którym leczenie było zmienną zależną od czasu.

Mediana czasu leczenia w poszczególnych ramionach badania była zgodna z uprzednio zaprezentowaną w publikacji Raymond 2011 (ze względu na zamknięcie badania) i wyniosła 4,6 miesięcy (zakres: 0,4 – 17,5) dla SUN i 3,7 miesięcy (0,03 – 20,2) dla PLB. [14]

4.2.2. Ocena wiarygodności badań

4.2.2.1. Badanie ERASMUS (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)

Badanie ERASMUS, ze względu na jednoramienny układ oceniono w skali NICE. [18] Wynik analizy wiarygodności badania wyniósł 6/8 pkt. Powodem obniżenia oceny było prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku (Erasmus Medical Center, Rotterdam) oraz brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów.

Wyniki analizy wiarygodności dla badania ERASMUS wg skali NICE przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13.
Ocena wiarygodności danych dla badania ERASMUS wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź tak/nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	NIE	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	1
5. Czy dane były analizowane poprawnie?	TAK	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. Wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	1
Suma punktów		6/8

4.2.2.2. Badanie Zandee 2019

Badanie Zandee 2019, ze względu na jednoramienny układ oceniono w skali NICE. Wynik analizy wiarygodności badania wyniósł 6/8 pkt. Powodem obniżenia oceny było prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku (Erasmus Medical Center, Rotterdam) oraz brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów. Wyniki analizy wiarygodności dla badania ERASMUS wg skali NICE przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Ocena wiarygodności danych dla badania Zandee 2019 wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź tak/nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	NIE	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	1
5. Czy dane były analizowane poprawnie?	TAK	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. Wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	1
Suma punktów		6/8

4.2.2.3. Badanie RADIANT-3 (ewerolimus)

Jakość badania randomizowanego RADIANT-3, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. W większości domen badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu, w domenie „Inne czynniki” ryzyko uznano za umiarkowane, ze względu na to, iż Sponsor analizował wszystkie zebrane dane przed publikacją.

Zestawienie oceny jakości badania RADIANT-3 włączonego do analizy zgodnie z zaleceniami The Cochrane Collaboration przedstawia Tabela 15.

Tabela 15.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RADIANT-3 wg The Cochrane Collaboration

Badanie	Radiant-3	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Pacjenci przydzieleni losowo w stosunku 1:1. Randomizacja centralna ze stratyfikacją wg przyjmowanej wcześniej lub nie chemioterapii oraz statusu sprawności wg. WHO (0 vs 1-2) na początku badania.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Przydzielenie pacjentowi numeru randomizacji przez Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej (ang. <i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>), bez przekazania numeru randomizacji dzwoniącemu. Identyfikacja pacjentów za pomocą unikalnych numerów identyfikacyjnych, przyznawanych chronologicznie, złożonych z numeru ośrodka (4 cyfry) oraz numeru podmiotu (5 cyfr).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badacze oraz pacjenci zaślepieni.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko	Ocena progresji choroby opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria dotyczące progresji choroby (RECIST) weryfikowane przez lokalnych badaczy oraz niezależnie, centralnie, w sposób zaślepiiony, przez niezależną komisję oceniającą (ang. <i>Independent Review Committee, IRC</i>) oraz niezależny komitet orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee, IAC</i>). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zgodnie z Powszechnymi Kryteriami Terminologicznymi do Zdarzeń Niepożądanych (ang. <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) (wersja 3.0) Analiza wyników badania zgodnie z intencją leczenia (ang. <i>Intent-to-Treat, ITT</i>).
Niekompletność Wyników	Niskie ryzyko	Spośród 410 pacjentów, 409 otrzymało min. 1 dawkę leczenia. 1 osoba nie otrzymała leczenia z powodu wycofania zgody przed podaniem pierwszej dawki. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie, byli równomiernie rozłożeni do grup (206 spośród 207 w grupie badanej oraz 203 spośród 203 w grupie kontrolnej). Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia byli włączeni do analizy bezpieczeństwa.

Badanie	Radiant-3	Komentarz
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Dostępny protokół badania. Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych (PFS, OS, ORR, bezpieczeństwo) zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane. Nieznaczące różnice między protokołem a publikacją w kwestii kryteriów włączenia i wyłączenia.
Inne czynniki	Umiarkowane ryzyko	Dane analizowane przez Sponsora badania. Wszelkie analizy danych przeprowadzane niezależnie przez badacza były przedłożone przed publikacją lub prezentacją Sponsorowi badania.

4.2.2.4. Badanie Raymond 2011 (sunitynib)

Jakość badania Raymond 2011, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. We wszystkich domenach, z wyjątkiem jednej, ryzyko błędu oceniono jako niskie. W domenie „Inne czynniki” ryzyko uznano za umiarkowane ze względu na obecność Sponsora na wszystkich etapach badania: projektowanie, zbieranie danych oraz ich analiza. Należy zaznaczyć, że prowadzenie badania było nadzorowane przez niezależny komitet monitorujący dane.

Zestawienie oceny jakości badania Raymond 2011 włączonego do analizy zgodnie z zalecenia The Cochrane Collaboration przedstawia Tabela 16.

Tabela 16.

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Raymond 2011 wg Cochrane Collaboration

Badanie	Raymond 2011	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja centralna, zrównoważona względem kraju/regionu. Stosunek grupy badanej do kontrolnej 1:1. Analiza wyników badania zgodnie z intencją leczenia (ITT) – efekt randomizacji został zachowany (PFS, OS, OR, DR, TTR) Analiza wyników zgodna z populacją leczoną (<i>As-Treated Population</i>) wykorzystana do oceny przydzielania leczenia/ <i>compliance</i> oraz bezpieczeństwa.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Randomizacja z wykorzystaniem scentralizowanego systemu rejestrowania Internetowego/telefonicznego (IMPALA).

Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badacze oraz pacjenci zaślepieni.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko	Ocena punktów końcowych opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria. W analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa zaangażowany był Niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. <i>Independent Data Monitoring Committee, IDMC</i>)
Niekompletność Wyników	Niskie ryzyko	Spośród 171 pacjentów, 165 otrzymało min. 1 dawkę leczenia. 5 osób (3 z grupy sunitynibu i 2 z grupy placebo) nie otrzymało leczenia z powodu decyzji o zakończeniu badania. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie byli równomiernie przydzieleni do grup (83 spośród 86 w grupie badanej oraz 82 spośród 85 w grupie kontrolnej). Wszyscy pacjenci, którzy zostali zrandomizowani byli włączeni do analizy skuteczności. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia byli włączeni do analizy bezpieczeństwa.
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Dostępny protokół badania. Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych (PFS, OS, OR, DR, TTR, bezpieczeństwo, jakość życia) zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane.
Inne czynniki	Umiarkowane ryzyko	Badanie zostało zaprojektowane przez Sponsora we współpracy z badaczami, a uzyskane dane zostały przez niego zebrane i przeanalizowane. Prowadzenie badania było nadzorowane przez niezależny komitet monitorujący dane, który miał dostęp do danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

5. Wyniki wyszukiwania badań na rzecz analizy efektywności praktycznej

Na podstawie przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano doniesień naukowych uwzględniających wyniki w zakresie efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji.

6. Ocena heterogeniczności

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 6 publikacji, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (ewerolimus, sunitynib). 3 z nich (Yao 2011 [9], Lombard-Bohas 2015 [10] oraz Yao 2016 [11]) dotyczą oceny efektywności ewerolimusu w schemacie leczenia z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo także z BSC (badanie RADIANT-3). Pozostałe 3 publikacje (Raymond 2011 [12], Vinik 2016 [13] oraz Faivre 2017 [14]) dotyczą oceny efektywności sunitynibu w porównaniu z placebo – przedstawiają wyniki badania NCT00428597 (A6181111), w niniejszej analizie nazwanego badaniem Raymond 2011. Należy podkreślić, że brak jest badań porównujących bezpośrednio ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z ewerolimusem i sunitynibem.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 publikację pełnotekstową dotyczącą skuteczności lub bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki, wykazującymi ekspresję receptora somatostatyny (potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym lub PET), stanowiącą retrospektywną analizę danych [8]. Najbardziej wiarygodne źródło danych stanowi natomiast jednoramienne badanie ERASMUS, którego wyniki opisano w ChPL, EPAR dla produktu Lutathera [5, 6, 7]

Najnowsze wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji z 2016 roku [1] wskazują, że w przypadku braku badań typu „head-to-head”, porównujących bezpośrednio ocenianą technologię oraz komparatory, zalecane jest przeprowadzenie porównania pośredniego. W celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione, konieczna jest ocena heterogeniczności, na którą składają się [4]:

- ⊗ heterogeniczność kliniczna – wynikająca z odmiennych kryteriów włączenia do badania, charakterystyki pacjentów i interwencji, definicji punktów końcowych;
- ⊗ heterogeniczność metodologiczna – spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- ⊗ heterogeniczność statystyczna – zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi (wynikająca z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego konieczne jest przeprowadzenie analizy jakościowej wyników, która stanowi zestawienie tabelaryczne

danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa rozpatrywanej interwencji oraz komparatorów. [1]

W niniejszej analizie, z powodu braku zidentyfikowanych badań „*head-to-head*”, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz komparatorów, przeprowadzono ocenę heterogeniczności w celu zbadania zasadności porównania pośredniego dla zidentyfikowanych badań.

6.1. Heterogeniczność kliniczna

W ramach oceny heterogeniczności klinicznej włączonych do analizy badań przeanalizowano kryteria włączenia i wykluczenia do badań, charakterystyki pacjentów i interwencji oraz definicje punktów końcowych.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań znajdują się w Tabeli 17.

Tabela 17.
Kryteria włączenia i wykluczenia z badania ERASMUS, RADIANT-3 oraz Raymond 2011

	ERASMUS	RADIANT-3	RAYMOND 2011
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których histologicznie potwierdzono GEP-NET lub rakowiaka oskrzeli; <ul style="list-style-type: none"> obecność receptorów somatostatyny wykrytych za pomocą scyntygrafii receptorowej (OctreoScan), w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (wychwyt co najmniej równy prawidłowemu wychwytowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym); przewidywana długość życia > 12 tyg.; stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 150 μmol/l i obliczony (formuła Cockrofta) lub (preferencyjnie) zmierzony w oparciu o dwie 24-godz. zbiórki moczu klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min; stężenie Hb ≥ 5,5 mmol/l; WBC ≥ 2×10⁹/l; płytki krwi ≥ 75×10⁹/l; bilirubina całkowita ≤ 3 x górna granica normy (ULN); stężenie albumin w surowicy > 30 g/l; sprawność wg skali Karnosky'iego ≥ 50; pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu uzyskana przed włączeniem do badania; 	<ul style="list-style-type: none"> obecność zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) guza neuroendokrynnego trzustki potwierzonego biopsją, obecność raka neuroendokrynnego typu „low-grade” lub „intermediate-grade” (dobrze lub średnio zróżnicowany), radiologicznie udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 mies. przed randomizacją; jeśli pacjent otrzymywał leczenie w zakresie NET w ciągu ostatnich 12 mies. musi posiadać dokumentację radiologiczną postępu choroby w trakcie lub po otrzymywanej terapii, choroba mierzalna według kryteriów RECIST z zastosowaniem tomografii trójfazowej (CT) lub wielofazowego MRI do oceny radiologicznej, prawidłowa czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) ≥ 1,5 × 10⁹/l; płytki krwi ≥ 100 × 10⁹/l; hemoglobina > 9 g/dl, prawidłowa czynność wątroby: bilirubina w surowicy krwi ≤ 1,5 × górna granica normy (ULN); współczynnik czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR) < 1,3 (INR < 3 u pacjentów leczonych antykoagulantami); ALT i AST ≤ 2,5 × ULN (≤ 5 × ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby), 	<ul style="list-style-type: none"> histologicznie lub cytologicznie potwierdzona obecność dobrze zróżnicowanych guzów wysp trzustkowych (zgodnie z klasyfikacją WHO 2000), miejscowa, miejscowo zaawansowana lub przerzutowa choroba z udokumentowaną progresją (zgodnie z kryteriami RECIST) za pomocą skanu (CT, MRI lub Octreoscan) w ciągu 12 miesięcy przed punktem wyjściowym (baseline) w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w przeszłości (tj. progresja choroby w ciągu ostatniego roku); wynik ostatniego badania wykazującego progresję, może być użyty jako skan przesiewowy, jeśli był wykonany w ciągu 28 dni od randomizacji; wyniki Octreoscan można wykorzystać do udokumentowania postępującej choroby przed włączeniem do badania, ale nie do oznaczenia odpowiedzi (wg. kryteriów RECIST) nowotworu podczas badania, choroba, niekwalifikująca się do leczenia chirurgicznego, radioterapii lub terapii skojarzonej, której celem jest wyleczenie, obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany docelowej do dalszej oceny zgodnie z kryteriami RECIST (kontrastowe wzmocnienie zmiany o średnicy ≥20 mm, w oparciu o skan CT lub MRI (lub ≥10 mm ze skanem spiralnym CT) wykonany w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, prawidłowa czynność organu, zdefiniowana następująco: <ul style="list-style-type: none"> AST i ALT ≤ 2,5 × ULN; jeśli nieprawidłowe funkcje wątroby są spowodowane obecnością nowotworu, wówczas dopuszczalny wynik AST i ALT ≤ 5 × ULN, bilirubina całkowita w surowicy ≤ 1,5 × ULN,

	ERASMUS	RADIANT-3	RAYMOND 2011
		<ul style="list-style-type: none"> prawidłowa czynność nerek: kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, stężenie cholesterolu w surowicy krwi na czczo $\leq 300 \text{ mg/dl}$ lub $\leq 7,75 \text{ mmol/l}$ ORAZ triglicerydy na czczo $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, UWAGA: W przypadku przekroczenia jednego lub obu tych progów, pacjent może zostać włączony jedynie po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia obniżającego stężenie lipidów, status sprawności 0-2 w skali sprawności WHO (skala Zubroda-ECOG-WHO), <ul style="list-style-type: none"> wiek $\geq 18 \text{ r.ż.}$, u kobiet w wieku rozrodczym – ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi w ciągu 14 dni od włączenia do badania i/lub testu ciążowego z moczu 48 godzin przed podaniem pierwszego dawki leczenia, pisemna, świadoma zgoda pacjenta, zgodna z lokalnymi wytycznymi, 	<ul style="list-style-type: none"> czas protrombinowy oraz czas kefalinowy $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, <ul style="list-style-type: none"> albumina w surowicy krwi $\geq 3,0 \text{ g/dl}$, bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina $\geq 9,0 \text{ g/dl}$, stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, <ul style="list-style-type: none"> stan sprawności w skali ECOG 0-1, oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy, <ul style="list-style-type: none"> wiek $\geq 18 \text{ r.ż.}$, dozwolone uprzednie leczenie chemioterapią, leczenie lokoregionalne (np. chemoembolizacja) lub interferonem pod warunkiem, że toksyczność ustąpiła $<$ stopnia 1 w czasie wejścia do badania oraz leczenie to miało miejsce co najmniej 4 tygodnie przed oceną wyjściową, <ul style="list-style-type: none"> występuje zdolność do połykania, świadoma zgoda (podpisana i opatrzona datą) potwierdzająca, że pacjent został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania przed włączeniem, gotowość i zdolność do przestrzegania planowanych wizyt, planów leczenia, badań i innych procedur badania,
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> możliwość przeprowadzenia operacji z zamiarem wyleczenia; <ul style="list-style-type: none"> operacja, radioterapia, chemioterapia, lub inna terapia eksperymentalna, która została przeprowadzona w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii; pacjenci z przerzutami do mózgu chyba, że przerzuty były leczone i ustabilizowane od co najmniej 6 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze słabo zróżnicowanym rakiem neuroendokrynnym, rakiem neuroendokrynnym typu „high-grade”, gruczolakorakiem, GCC (ang. <i>goblet cell carcinoma</i>) oraz rakiem drobnokomórkowym, leczenie cytotoksyczną chemioterapią, immunoterapią lub radioterapią w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy (1 miesiąca, jeśli 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (wg klasyfikacji WHO 2000), obecnie stosowana chemioterapia, chemoembolizacja, immunoterapia lub eksperymentalna terapia inna niż analogii somatostatynny, wcześniejsze leczenie dowolnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub angiogennymi inhibitorami anty-VEGF; wcześniejsze leczenie inhibitorami angiogennymi nieukierunkowanymi na VEGF jest dozwolone, rozpoznanie jakiegokolwiek drugiej zmiany złośliwej w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego

	ERASMUS	RADIANT-3	RAYMOND 2011
	<p>miesiący przed rozpoczęciem badania; u pacjentów z historią przerzutów do mózgu należy wykonać badanie TK głowy z kontrastem, aby udokumentować stabilną chorobę przed rozpoczęciem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> * niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca; * pacjenci, u których zastosowano leczenie krótko działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez okres 12 godzin przed i 12 godzin po podaniu analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, lub leczenie długo działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez przynajmniej 6 tygodni przed podaniem analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, chyba że podczas kontynuowania leczenia analogami somatostatynowymi wychwyty w scyntygrafii receptorowej (OctreoScan) jest co najmniej równy prawidłowemu wychwyty w wątrobie w obrazowaniu planarnym; * występowanie u pacjentów innych stanów medycznych, psychiatrycznych lub chirurgicznych, które nie są obecnie kontrolowane leczeniem, 	<p>istnieją inne miejsca choroby mierzalnej) lub krioablacja / ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RF) przerzutów wątrobowych w ciągu 2 miesięcy od włączenia pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> * wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR (syrolimus, temsyrolimus, ewerolimus), * niekontrolowana cukrzyca - stężenie glukozy w surowicy na czczo > 1,5 × ULN, * pacjenci z ciężkimi i/lub niekontrolowanymi stanami medycznymi, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed randomizacją, poważna niekontrolowana arytmia serca; aktywna lub niekontrolowana ciężka infekcja; marskość wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub przewlekłe uporczywe zapalenie wątroby; poważnie upośledzona czynność płuc (spirometria i DLCO 50% lub poniżej normy i saturacja O₂ na poziomie 88% lub poniżej w spoczynku przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym (ang. <i>on room air</i>)); * pacjenci otrzymujący przewlekłe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym, * pacjenci ze znaną historią seropozytywności HIV, * brak innych wcześniejszych lub równoczesnych nowotworów, z wyjątkiem następujących: odpowiednio leczonego raka podstawnkomórkowego lub 	<p>podstawkomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy,</p> <ul style="list-style-type: none"> * leczenie silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 w ciągu 7 i 12 dni, odpowiednio przed podaniem badanego leku, * wcześniejsza nieprawidłowa czynność tarczycy, gdzie prawidłowy poziom TSH nie może zostać podtrzymany lekami, * leczenie antykoagulantami w dawkach terapeutycznych jako leczenie towarzyszące; dozwolona jest niewielka dawka warfaryny (Coumadin) do 2 mg <i>p.o.</i> dziennie w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, * niestabilne choroby układowe, w tym niekontrolowane nadciśnienie (> 150/100 mmHg pomimo optymalnej terapii medycznej) lub aktywne niekontrolowane infekcje, * obecne leczenie w innym badaniu klinicznym, * dowolne z poniższych stanów w ciągu 12 mies. przed podaniem leczenia w badaniu: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość płucna, * nieprawidłowa czynność serca w 12-odprowadzeniowym EKG; trwające zaburzenia rytmu serca stopnia w skali NCI-CTC ≥ 2; migotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia lub wydłużenia odstępu QTc do > 450 ms dla mężczyzn lub > 470 ms dla kobiet, * objawowe przerzuty do mózgu, kompresja rdzenia kręgowego lub nowe dowody na chorobą mózgu lub rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych, * frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≤ 50%, mierzona za pomocą angiografii MUGA (ang. <i>multigated acquisition</i>) lub echokardiogramu (ECHO), * kobiety w ciąży lub w okresie laktacji; wszystkie kobiety w okresie rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu

	ERASMUS	RADIANT-3	RAYMOND 2011
	<p>a mogą zakłócać zakończenie badanie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, 	<p> płaskonabłonkowego raka skóry lub innego odpowiednio leczonego raka in situ lub dowolnego innego nowotworu, od którego pacjent był wolny przez ≥ 3 lata,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki w ciąży lub karmiące (w okresie laktacji) lub osoby dorosłe o potencjale rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych; jeśli stosuje się metody antykoncepcyjne, muszą one być kontynuowane przez całą próbę przez obie płci, 	<p>ciężowego (surowicy lub moczu) w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą być operacyjnie bezpłodni (lub po menopauzie dla kobiet) lub muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji, która opiera się na ocenie badacza lub wyznaczonego współpracownika (np. dla kobiet – implanty, preparaty do wstrzykiwania, złożone doustne środki antykoncepcyjne, wkładki domaciczne (UID, spirala), abstynencja seksualna; dla mężczyzn – po wazektomii trwającej co najmniej 6 miesięcy, abstynencja seksualna lub prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozytywny wynik testu na HIV lub AIDS, • inne ciężkie, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem leków, lub mogą wpływać na interpretację wyników badań, a także w ocenie badacza determinują pacjenta jako nieodpowiedniego do udziału w badaniu,

Do badania RADIANT-3 kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonymi histologicznie średnio lub dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (średnio zróżnicowane: 82%, dobrze zróżnicowane: 17%), natomiast do badania Raymond 2011 kwalifikowano jedynie pacjentów z dobrze zróżnicowanymi pNETs. W badaniu ERASMUS nieznany jest profil pacjentów pod tym względem, ponieważ brakuje kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów do badania w tym zakresie.

Zarówno w badaniu RADIANT-3, jak i Raymond 2011 kryterium włączenia stanowiła obecność choroby zaawansowanej, nieoperacyjnej lub przerzutowej (Raymond 2011: i przerzutowej) – w badaniu ERASMUS brak takich ograniczeń, a więc nie jest znane obciążenie pacjentów chorobą zaawansowaną.

W badaniach stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności ewerolimusu i sunitynibu włączano jedynie pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Jako kryterium włączenia uznano mierzalność choroby zgodnie z kryteriami RECIST za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów badania ERASMUS, w populacji SAF (1 214 pacjentów – cała populacja badana) u 57,6% pacjentów odnotowano progresję choroby podczas wejścia do badania – brak szczegółowych informacji dla subpopulacji pNETs.

W badaniu Raymond 2011 u 49% pacjentów występowały guzy hormonalnie nieczynne, u 28% hormonalnie nieczynne, a u 22% pacjentów status guza był nieznany. Z kolei w badaniu RADIANT-3 odnotowano jedynie informację, iż spośród wszystkich pacjentów badania (410 pacjentów) 24% pacjentów charakteryzuje się obecnością guzów hormonalnie czynnych. Kryteria włączenia/wykluczenia do badania ERASMUS nie dostarczają informacji na temat cech czynnościowych guza, z jakim zakwalifikowano pacjentów.

Populacja badania ERASMUS stanowi jedną spośród rozpatrywanych, w której przy kwalifikacji do badania wymagane było wykazanie obecności receptora somatostatyny w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszego podania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. W badaniach dla komparatorów (RADIANT-3, Raymond 2011) brak jest takich kryteriów.

Powyższe cechy populacji – stopień dojrzałości histologicznej (różnicowania) guza, stopień zaawansowania choroby (w tym progresja choroby), cechy czynnościowe guza, czy obecność receptora somatostatyny stanowią istotne czynniki różnicujące guzy neuroendokrynnne, a zatem i populacje w rozpatrywanych badaniach. Powyższe różnice mogą istotnie wpływać na osiągnięte wyniki.

Odmienność kryteriów włączenia i wykluczenia badania ERASMUS w stosunku do badań dla ewerolimusu i sunitynibu we wnioskowanym wskazaniu wynika również z faktu, że badanie ERASMUS nie było przeprowadzane jedynie dla pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki, a całego GEP-NETs i niektórych nie-GEP-NETs.

Tabela 18 przedstawia charakterystykę pacjentów włączonych do poszczególnych badań. Należy zwrócić uwagę na różnice w liczebności badania RADIANT-3, w którym wzięło udział 410 pacjentów oraz Raymond 2011, w którym terapii poddano 171 pacjentów. Niemal dwukrotnie niższa liczebność badania dotyczącego skuteczności sunitynibu może w istotny sposób przyczynić się do heterogeniczności badań oraz wpływać na interpretację i wiarygodność wyników końcowych.

Tabela 18.
Charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do analizy

Badanie		██████████	RADIANT-3		RAYMOND 2011	
			EWE+BSC	PLB+BSC	SUN	PLB
Liczba pacjentów		██████████	207	203	86	85
Wiek (lata)	Mediana	█	58	57	56	57
	Zakres	██████████	23-87	20-82	25-84	26-78
Płeć [n (%)]	Kobiety	██████████	97 (47)	86 (42)	44 (51)	45 (53)
	Mężczyźni	██████████	110 (53)	117 (58)	42 (49)	40 (47)
Rasa [n (%)]	Biała	██████████			48 (56)	53 (62)
	Azjatycka	█	-	-	13 (15)	10 (12)
	Inna/nie podano				25 (29)	22 (26)
Region geograficzny [n (%)]	Europa	██████████			59 (69)	56 (66)
	Azja	█	-	-	11 (13)	10 (12)
	Ameryka/australia	█			16 (19)	19 (22)
Wynik skali sprawności ECOG [N (%)]						
0		██████████	139 (67)	133 (66)	53 (62)	41 (48)
1		██████████	62 (30)	64 (32)	33 (38)	43 (51)

Badanie	█	RADIANT-3		RAYMOND 2011	
		EWE+BSC	PLB+BSC	SUN	PLB
2	█	6 (3)	6 (3)	0	1 (1) ^c
3	█	-	-	-	-
Wynik w skali sprawności KARNOFSKY'EGO [N (%)]					
50	█	-	-	-	-
60	█	-	-	-	-
70	█	-	-	-	-
80	█	-	-	-	-
90	█	-	-	-	-
100	█	-	-	-	-
LICZBA MIEJSC WYSTĘPOWANIA GUZA [N (%)]					
1	█	51 (25)	62 (31)	30 (35)	23 (27)
2		85 (41)	64 (32)	31 (36)	26 (31)
≥3		70 (34)	77 (38)	24 (28)	35 (41)
Nie podano		-	-	1 (1)	1 (1)
Czas od diagnozy					
Lata - mediana (zakres)	█	-	-	2,4 (0,1-25,6)	3,2 (0,1-21,3)
≤6 mies. [N (%)]		24 (12)	33 (16)	-	-
>6 mies. – ≤2 lata [N (%)]		65 (31)	43 (21)	-	-
>2 lata – ≤5 lat [N (%)]		54 (36)	81 (40)	-	-
≥5 lat [N (%)]		34 (31)	46 (23)	-	-
Czas od progresji do randomizacji [n (%)]					
≤1 MIES.	█	73 (35)	61 (30)	-	-
>1 MIES.– ≤2 MIES.		43 (21)	53 (26)	-	-

Badanie		RADIANT-3		RAYMOND 2011	
		EWE+BSC	PLB+BSC	SUN	PLB
>2 mies. – ≤3 mies.		34 (14)	29 (14)	-	-
>3 mies. – ≤12 mies.		58 (28)	54 (27)	-	-
≥12 mies.		3 (1)	1 (<1)	-	-
Typ histologiczny guza [n (%)]					
Dobrze zróżnicowany		170 (82)	171 (84)	86 (100)	85 (100)
Średnio zróżnicowany	█	35 (17)	30 (15)	-	-
Nieznany		2 (1)	2 (1)	-	-
Indeks KI-67					
Liczba pacjentów z określonym KI-67 (N)		-	-	36	36
≤2% [N (%)]		-	-	7 (19)	6 (17)
>2-5% [N (%)]	█	-	-	16 (44)	14 (39)
>5-10% [N (%)]		-	-	5 (14)	10 (28)
>10% [N (%)]		-	-	8 (22)	6 (17)
Czynność guza [N (%)]					
Hormonalnie czynne		- (24)		25 (29)	21 (25)
Hormonalnie nieczynne	█	-	-	42 (49)	44 (52)
Status nieznan		-	-	19 (22)	20 (24)
Upřednia terapia [n (%)]					
Zabieg chirurgiczny	█	-	-	76 (88)	77 (91)
Radioterapia	█	- (23)	- (20)	9 (10)	12 (14)
Chemoembolizacja	█	-	-	7 (8)	14 (16)
Ablacja prądem o częstotliwości radiowej	█	-	-	3 (3)	6 (7)
Przezsóórne wstrzyknięcia etanolem	█	-	-	1 (1)	2 (2)

Badanie	[REDACTED]	RADIANT-3		RAYMOND 2011	
		EWE+BSC	PLB+BSC	SUN	PLB
SSA	■	- (49)	- (50)	20 (23)	25 (29)
Poprzednia chemioterapia [N (%)]					
Pacjenci poddani chemioterapii	■	- (50)	- (50)	57 (66)	61 (72)
Streptozocyna	■	-	-	24 (28)	28 (33)
Antracykliny		-	-	27 (31)	35 (41)
Fluoropirymidyny		-	-	20 (23)	25 (29)

a) zakwalifikowanie pacjenta stanowi odstępstwo od protokołu badania;

b) kategoria uwzględnia pacjentów którzy byli poddawani terapii SSA przed podaniem pierwszej dawki leku badanego, bez względu na to, czy kontynuowali terapię SSA czy nie;

Istotną różnicą pomiędzy badaniem ERASMUS, RADIANT-3 oraz Raymond 2011, w przypadku kryteriów włączenia oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów, jest stan sprawności pacjentów zakwalifikowanych do badania. W przypadku badania Raymond 2011 wynik w skali sprawności ECOG-WHO powinien mieścić się w przedziale 0-1, co oznacza, że w badaniu brali udział jedynie pacjenci w pełni sprawni bądź mający objawy choroby, ale zdolni do pracy. [19] W badaniu RADIANT-3 kwalifikowano pacjentów z wynikiem 0-2, czyli osoby sprawne, mające objawy choroby, zdolne bądź niezdolne do pracy, ze możliwością wykonywania czynności osobistych oraz spędzenia mniej niż połowy dnia poza łóżkiem.

[REDACTED]

Porównując charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych badań widać również rozbieżności populacji pod względem uprzednio stosowanej terapii. [REDACTED]

Rozkład parametrów takich jak płeć, wiek, czy liczba miejsc guza pomiędzy pacjentami w poszczególnych badaniach pozostaje zbliżony. Charakterystyki pacjentów w analizowanych badaniach często przedstawiają te same parametry w różny sposób, uniemożliwiając ich bezpośrednie zestawienie. Przykładowo, czas trwania choroby od diagnozy został w badaniu Raymond 2011 przedstawiony w postaci mediany, z kolei w RADIANT-3 jako kilka przedziałów czasowych.

6.2. Heterogeniczność metodologiczna

Należy zwrócić szczególną uwagę na istotne różnice w metodyce badań włączonych do analizy. Do najważniejszych różnic należy fakt, że badanie ERASMUS stanowi próbę jednoramienną, pozbawioną grupy kontrolnej, natomiast, RADIANT-3 i Raymond 2011 to badania z grupą kontrolną, w której badaną terapię porównuje się z placebo (opcjonalnie razem z najlepszą terapią wspomagającą). Ponadto, ERASMUS stanowi badanie I/II fazy, jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, z kolei RADIANT-3 oraz Raymond 2011 to badania prowadzone w kilkudziesięciu ośrodkach, zaślepione, randomizowane. Co więcej, zakwalifikowane badania kliniczne dla komparatorów prowadzone były jedynie na populacji chorych z pNETs, natomiast w ERASMUS leczeniu poddano pacjentów z GEP-NETs oraz nie-GEP-NETs, co może wpłynąć na jakość pomiarów skuteczności.

Okres obserwacji w przypadku badań RADIANT-3 i Raymond 2011 był podobny, wynosił odpowiednio 80 miesięcy (Yao 2016) i 82 miesiące (Faivre 2017). [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na różny sposób wyrażenia okresu obserwacji w poszczególnych badaniach, możliwość ich porównania jest ograniczona.

W badaniu Raymond 2011 posłużono się analizą zgodną z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat analysis*), podobnie w badaniu RADIANT-3 i [REDACTED]

Istotną różnicą jest fakt, iż badanie Raymond 2011 nie było stratyfikowane, natomiast RADIANT-3 poddano stratyfikacji ze względu na wynik stanu sprawności wg WHO oraz status dotyczący uprzedniej chemioterapii. Badanie ERASMUS ze względu na to, iż stanowiło próbę jednoramienną, nie podlegało stratyfikacji.

W badaniu ERASMUS za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano odsetek obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie (ORR) oraz czas trwania tej odpowiedzi. Z kolei w badaniu Raymond 2011 i RADIANT-3 za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane zgodnie z kryteriami RECIST, zarówno przez badaczy jak i niezależną ocenę centralną. Definicje PFS w obydwu badaniach dla komparatorów są zbieżne i za *baseline* uznają moment randomizacji. [REDACTED]

Podsumowanie metodologii badań stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynibu przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19.
Porównanie metodologii badań włączonych do analizy

Badanie	ERASMUS (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE)	RADIANT-3 (ewerolimus)	Raymond 2011 (sunitynib)
Faza kliniczna	I/II	III	III

Badanie	ERASMUS (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE)	RADIANT-3 (ewerolimus)	Raymond 2011 (sunitynib)
Zaślepienie	nie	tak	tak
Randomizacja	nie	tak	tak
Liczba ośrodków	1	82	42
Okres obserwacji	████████	80 mies. (Yao 2016)	82 mies. (Faivre 2017)
Raportowanie wyników	████████████████████ ████████████████████	w momencie rozpoczęcia badania, następnie co 12 tyg.	co 4 tyg. (raz w cyklu); obrazowanie w tyg. 5., 9. oraz kolejno co 8 tyg., lub gdy istnieje podejrzenie progresji, pacjent kończy badanie lub rezygnuje z udziału
LICZBA PACJENTÓW pNETs	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	410	171
Grupa badana	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	ewerolimus w dawce 10 mg raz dziennie (+BSC)	sunitynib w dawce 37,5 mg raz dziennie
Grupa kontrolna	brak	PLB+BSC	PLB
Sponsor	Advanced Accelerator Applications	Novartis	Pfizer

Badania włączone dla komparatorów (RADIANT-3, Raymond 2011) były randomizowane, w związku z czym ich wiarygodność oceniono przy użyciu skali Cochrane Collaboration, natomiast jednoramienne badanie ERASMUS poddano ocenie według skali NICE.

Wynik analizy wiarygodności badania ERASMUS wyniósł 6/8. Powodem obniżenia oceny było prowadzenie badania tylko w jednym ośrodku (Erasmus Medical Center, Rotterdam) oraz brak informacji o konsekwentnym doborze grupy. Badanie RADIANT-3 w większości domen charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu, jedynie w domenie „inne czynniki” ryzyko uznano za umiarkowane, ze względu na fakt, iż Sponsor analizował wszystkie zebrane dane przed publikacją. Podobnie w przypadku oceny badania Raymond 2011 – we wszystkich domenach

z wyjątkiem jednej, ryzyko błędu oceniono jako niskie. W domenie „Inne czynniki” ryzyko określono jako umiarkowane ze względu na obecność Sponsora na wszystkich etapach badania: projektowanie, zbieranie danych oraz ich analiza.

6.3. Heterogeniczność statystyczna

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W badaniu RADIANT-3 oraz Raymond 2011 posłużono się analizą przeżycia Kaplana-Meiera z 95% przedziałem ufności, z kolei do porównania rozkładów przeżycia dwóch grup wykorzystano logarytmiczny test rang. Współczynnik ryzyka w obydwu badaniach był estymowany z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox’a. W analizie badania Raymond 2011 wszystkie testy statystyczne były dwustronne z poziomem istotności 0,05 (za wyjątkiem gdy podano inaczej). W badaniu RADIANT-3 dokonano stratyfikacji ze względu na przyjmowanie chemioterapii przed badaniem lub jej brak oraz wynik skali sprawności ECOG. [16, 17]

W przypadku badania RADIANT-3, analiza przedstawiona w publikacji Yao 2016 w zakresie przeżycia całkowitego oraz biomarkerów, oprócz wspomnianych testów, wykorzystuje model RPSFT, korygujący wpływ przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy przyjmującej ewerolimus (*crossover*). Współczynniki ryzyka oraz 95% przedziały ufności zostały oszacowane przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Cox’a w celu porównania wartości OS dla ewerolimusu oraz placebo skorygowanego przy użyciu modelu RPSFT. [11]

6.4. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy wskazuje na istotne rozbieżności w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania, charakterystyce pacjentów oraz przyjętej metodyce badań.

Zidentyfikowano znaczące rozbieżności populacji włączanych do poszczególnych badań, głównie w zakresie: stopnia dojrzałości histologicznej (różnicowania) guza, stopnia zaawansowania choroby (w tym progresja choroby – EWE i SUN: choroba zaawansowana, progresująca; ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: brak), cech czynnościowych guza, czy obecność receptora somatostatyny (¹⁷⁷Lu-DOTATATE: wykazanie obecności receptora somatostatyny w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; EWE i SUN: brak). Powyższe cechy stanowią istotne czynniki różnicujące guzy neuroendokryne, które mogą istotnie wpływać na osiągnięte wyniki.

Porównanie wyjściowych charakterystyk pacjentów kwalifikowanych do badania wskazuje na wiele czynników determinujących heterogeniczność. Istotną różnicą pomiędzy badaniami w przypadku kryteriów włączenia oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów jest stan sprawności pacjentów zakwalifikowanych do badania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Powyższe może istotnie wpływać na efektywność ocenianej interwencji.

Istnieją również różnice w liczbie osób biorących udział w badaniu – [REDACTED]

w Raymond 2011 - 171, z kolei w RADIANT-3 aż 410 pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto zidentyfikowano również rozbieżności populacji pod względem uprzednio stosowanej terapii. [REDACTED] natomiast w badaniu Raymond 2011 było to aż 88% pacjentów (brak informacji dla RADIANT-3).

[REDACTED]

Analiza heterogeniczności metodologicznej także wskazuje na różnice między badaniami, uniemożliwiając porównanie pośrednie przez wspólną referencję. Najważniejszą z nich jest brak wspólnego ramienia dla włączonych badań. ERASMUS to badanie jednoramienne, pozbawione ramienia kontrolnego, z kolei zarówno w RADIANT-3 jak i Raymond 2011 grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący placebo, opcjonalnie także najlepszą terapią wspomagającą. Dodatkowo, ERASMUS stanowi badanie I/II fazy, jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, natomiast dwa pozostałe to badania III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepione, prowadzone wyłącznie na pacjentach z pNETs, nie jak w

W świetle prezentowanych rozbieżności, ze względu na wysoką heterogeniczność kliniczną i metodyczną badań, porównanie pośrednie przez wspólną referencję uznaje się nieuprawnione.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji z 2016 roku, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod (w zależności od dostępnych danych), takich jak [1]:

- ⊗ proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*);
- ⊗ porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- ⊗ porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC).

W ramach zidentyfikowanych dowodów w drodze przeglądu systematycznego, dostępność danych zbiorczych (brak danych na poziomie pacjenta – ang. *individual patients data*, IPD) umożliwia jedynie proste zestawienie tabelarycznie danych.

[20]

Mając powyższe na względzie, w pierwszej kolejności zdecydowano się przedstawić wyniki pochodzące z badania ERASMUS – dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowanego w populacji docelowej z pNETs (rozdział 7), a następnie zestawić tabelarycznie wyniki z badania ERASMUS z wynikami dla komparatorów (rozdział 8.1). W ramach analizy jakościowej uwzględniono jedynie wyniki dla porównywalnych punktów końcowych

(tzn. ujętych w ramach badania ERASMUS oraz przynajmniej jednego komparatora), a pełne wyniki dla komparatorów zamieszczono w aneksie niniejszej analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Ocena efektywności klinicznej produktu Lutathera®

W związku z brakiem innych doniesień naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji w pełni odpowiadającej populacji docelowej, ocenę efektywności klinicznej produktu leczniczego Lutathera® przeprowadzono w oparciu o wyniki badania jednoramiennego ERASMUS. Przedstawione wyniki pochodzą z dokumentu EPAR [6] [7]. Dodatkowo zaprezentowano również dane z publikacji Zandee 2019, stanowiącą retrospektywną analizę danych holenderskich pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs. [8]

7.1. Ocena skuteczności

7.1.1. Przeżycie całkowite

[6, 7]

[6,7]

[6,7]

[6,7]	[6,7]	[6,7]	[6,7]
[6,7]	[6,7]	[6,7]	[6,7]
[6,7]	[6,7]	[6,7]	[6,7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [6, 7]

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu dla holenderskiej populacji z pNETs dostępne były w dokumencie EPAR – mediana PFS wyniosła 30,3 miesiąca [95%CI: 24,3; 36,3]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

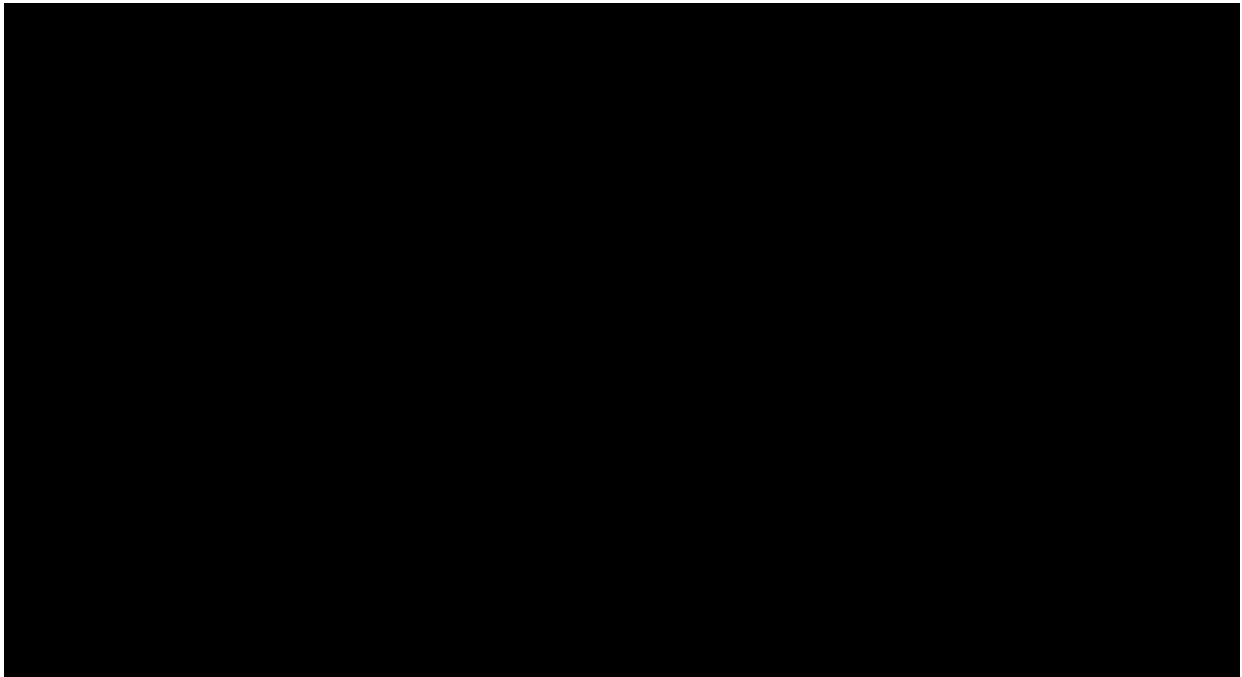
[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED] [6,7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



[7]

[Redacted text block]

[7]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.1.1.1.1. Częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS)

Częstość progresji lub zgonów w badaniu ERASMUS raportowano jako zdarzenia PFS. Analizie poddano 360 pacjentów populacji holenderskiej (FAS) z guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi, z czego u 133 pacjentów zdiagnozowano guzy neuroendokryne trzustki. Odsetek progresji lub zgonów wyniósł w tej populacji 66% (83 pacjentów). [6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7] [REDACTED]

[REDACTED]

[6,7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

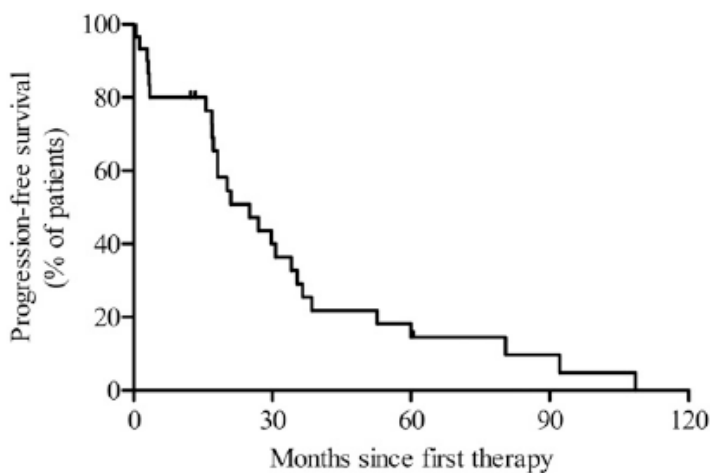
[7]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

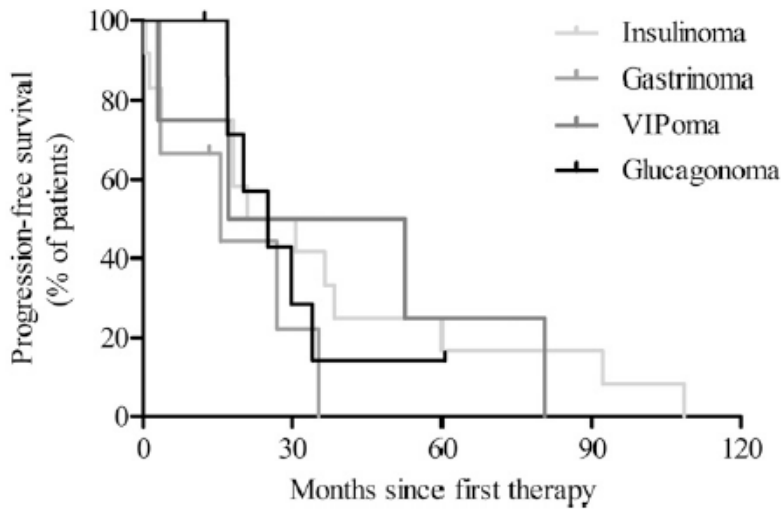
7.1.1.2. Badanie Zandee 2019

Podczas mediana *follow-up* wynoszącej 39,3 miesiąca, u 31 pacjentów spośród 34 pacjentów zaraportowano zdarzenia klasyfikowane zgodnie z definicją jako progresję choroby. Spośród nich, u 24 pacjentów stwierdzono progresję choroby, u 2 zgon, natomiast 5 pacjentów zostało poddanych nowej terapii bez udowodnionej progresji.

Mediana PFS wynosiła 18,1 miesiąca (zakres 3,3-35,7 miesiąca) po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. (Rysunek 10). PFS nie różnił się w istotny sposób w zależności od jednostki chorobowej (Rysunek 11).



Rysunek 10. Przeżycie wolne od progresji dla wszystkich pacjentów poddanych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE [8]

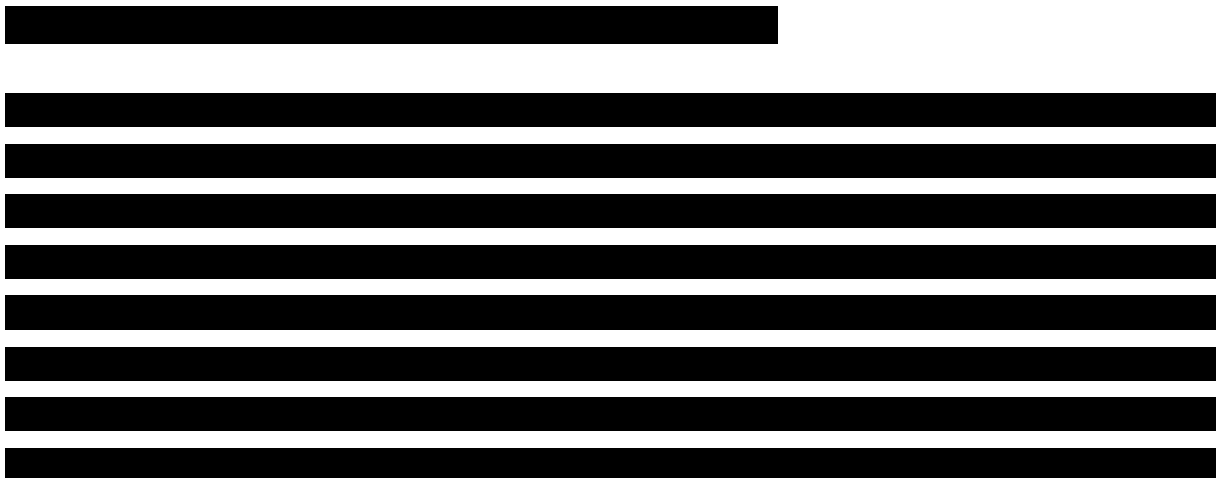


Rysunek 11. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów poddanych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wraz ze stratyfikacją na poszczególne jednostki chorobowe [8]

7.1.2. Odpowiedź na leczenie

7.1.2.1. Badanie ERASMUS

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ERASMUS była odpowiedź guza (ang. *objective response rate*, ORR) opisana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Oceniono również czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), który jest definiowany jako czas od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi, do udokumentowanej progresji lub do momentu ostatniej oceny guza (kiedy nie zaobserwowano progresji). [6]



[REDACTED]

[REDACTED] [7] [REDACTED]

[REDACTED]

[6,7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[6,7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

7.1.2.2. Badanie Zandee 2019

Wśród 34 pacjentów, odsetek odpowiedzi częściowej ogółem zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 wyniósł 56%. Stabilną chorobę oceniono u 24% pacjentów ogółem. 1 pacjent z insulinoma miał odpowiedź całkowitą. U pacjentów z progresją choroby (PD) w momencie rozpoczęcia badania, spośród 23 chorych kontrolę choroby (uwzględniającą odpowiedź PR i SD) odnotowano u 78% pacjentów.

Terapia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE skutkowała występowaniem odpowiedzi objawowej (ang. *symptomatic response*) u 17 (71%) spośród 23 pacjentów ze stwierdzonym brakiem kontroli objawów na początku badania – zmniejszenie przypadków hipoglikemii stwierdzono w przypadku 6 pacjentów z przerzutowymi *insulinoma* oraz zmniejszenie częstotliwości biegunek u 4 pacjentów z *VIPoma*. Ponadto terapia skutkowała zmniejszeniem pojawiania się zmian skórnych lub wzrostem wagi u 5 pacjentów z *glukagonoma* oraz zmniejszeniem częstotliwości występowania zgagi lub biegunki u 2 z 3 chorych z *gastrinoma*.

Szczegółowe wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie – Zandee 2019

Odpowiedź na leczenie	Liczba pacjentów, n/n (%)				
	Ogółem (N=34)	Insulinoma (N=14)	Gastrinoma (N=7)	VIPoma (N=5)	Glukagonoma (N=8)
CR	1/34 (2,9)	1/14 (7,1)	0	0	0
PR	19/34 (55,9)	6/14 (42,9)	5/7 (71,4)	4/5 (80,0)	4/8 (50,0)
SD	8/34 (23,6)	3/14 (21,4) ^a	1/7 (14,3)	0	4/8 (50,0)

PD	6/34 (17,6)	4/14 (28,6)	1/7 (14,3)	1/5 (20,0)	0
Odpowiedź objawowa	17/34 (70,8)	6/14 (66,7)	2/7 (66,7)	4/5 (80,0)	5/8 (71,4)
	Ogółem (N=34)	Insulinoma (N=8)	Gastrinoma (N=4)	VIPoma (N=3)	Glukagonoma (N=8)
Kontrola choroby (baseline PD)	18/43 (78,3)	4/8 (50,0)	4/4 (100)	2/3 (66,7)	8/8 (100)

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – choroba stabilna (ang. stable disease);

^a Uwzględnia 3 pacjentów z nieznaną odpowiedzią z powodu wycofania się z badania

7.1.3. Jakość życia

7.1.3.1. Badanie ERASMUS

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

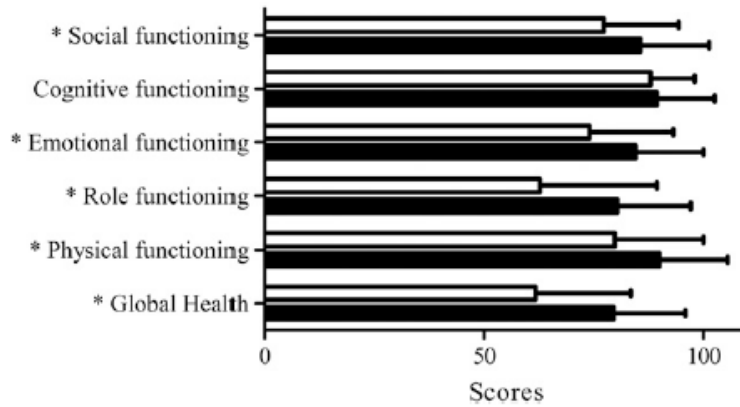
[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.1.3.2. Badanie Zandee 2019

Analiza jakości życia w badaniu Zandee 2019 została finalnie przeprowadzona na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ C-30 uzyskanych od 22 pacjentów. Analiza uzyskanych ankiet wykazała znaczącą poprawę w jakości życia na 3 miesiące po ostatnim cyklu terapii PRRT (Rysunek 12). Wynik domeny „ogólny stan zdrowia” wzrósł z 61,7 na początku badania do 79,5 3 miesiące po zakończeniu terapii ($p=0,002$). Odnotowano także istotny wzrost w domenie funkcjonowanie fizyczne (z 79,7 do 90,0, $p=0,008$), funkcjonowanie w roli (z 62,7 do 90,3, $p=0,006$), funkcjonowanie emocjonalne (z 74,1 do 84,5, $p=0,002$) oraz funkcjonowanie społeczne (z 77,3 do 85,6, $p=0,02$).



Rysunek 12. Wyniki w zakresie domen głównych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przed leczeniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (białe pola) oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii (czarne pola) * p<0,05

7.2. Ocena bezpieczeństwa

7.2.1. Badanie ERASMUS

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.2. Badanie Zandee 2019

W badaniu Zandee 2019 [8] łącznie podano pacjentom 125 cykli ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. W przeliczeniu na 125 cykli nudności pojawiły się w 22 przypadkach po podaniu, ból w 10, natomiast wymioty w 6 przypadkach. Nudności i wymioty mogły być związane z równoczesnym podaniem infuzji aminokwasów, ustępowały najczęściej w ciągu 48 godzin. Ból pojawiał się najczęściej w ciągu pierwszych dni terapii. Sporadycznie ból występował w ciągu kilku tygodni po podaniu PRRT.

Podostra toksyczność hematologiczna (stopnia 3 lub 4) pojawiła się u 4 pacjentów (12%). Odnotowano także niezwiązaną z terapią niewydolność nerek. W przypadku 1 pacjenta zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny 2,5 roku po podaniu pierwszej dawki PRRT.

Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych znajduje się w Tabeli 48.

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs– Zandee 2019

Zdarzenie niepożądane		Liczba zdarzeń niepożądanych, n/N (%)
Toksyczność ostra (w przeliczeniu na ilość cykli, N=125)		
Nudności		22/125 (17,6)
Wymioty		6/125 (4,8)
Ból		10/125 (8,0)
Toksyczność podostra (w przeliczeniu na pacjentów, N=34)		
Anemia	stopień 3	1/34 (2,9)
	stopień 4	0/34 (0,0)
Trombocytopenia	stopień 3	1/34 (2,9)
	stopień 4	0/34 (0,0)
Leukopenia	stopień 3	3/34 (8,8)
	stopień 4	0/34 (0,0)
Kryzys hormonalny (ang. <i>hormone crisis</i>)		3/34 (8,8)
Toksyczność późna (w przeliczeniu na pacjentów, N=34)		
Zespół mielodysplastyczny		1/34 (2,9)

W przypadku 3 pacjentów (9%) po zastosowaniu PRRT doszło do ostrych powikłań związanych z sekrecją hormonów, wymagających interwencji medycznej, sklasyfikowanych jako kryzys hormonalny (ang. *hormonal crisis*). U 1 pacjenta z *gastrinoma* zdiagnozowano perforację żołądka po pierwszym podaniu PRRT. Po interwencji chirurgicznej pacjent mógł kontynuować terapię PRRT. W przypadku pacjenta z *VIPoma* zachodziła konieczność ponownego podania z powodu biegunki i równoczesnych zaburzeń elektrolitowych. Pomimo

podjętego leczenia biegunka nadal się nasilała, dlatego też leczenie PRRT zostało wstrzymane po 3 cyklach z racji progresji. Spośród 9 pacjentów z objawową *insulinomą*, u 7 zastosowano dłuższy okres obserwacji klinicznej po terapii PRRT w celu prewencji hipoglikemii. U 3 pacjentów zastosowano wlew glukozy, z kolei w przypadku 4 pacjentów po terapii PRRT rozpoczęto podskórne podawanie oktreotydu. U 1 pacjenta doszło do ostrej hipoglikemii wymagającej podania dożylnie oktreotydu, co zostało sklasyfikowane jako kryzys hormonalny.

W badaniu RADIANT-3, wyniki przedstawione w publikacji Yao 2011 dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 17 miesięcy, mediany OS dla żadnego z ramion badania nie zostały osiągnięte. Finalną analizę OS dla badania RADIANT-3 przedstawiono w publikacji Yao 2016, gdzie mediana OS wyniosła 44 miesiące [95%CI: 35,6; 51,8] w ramieniu EWE oraz 37,7 miesiąca [95%CI: 29,1; 45,8] w grupie otrzymującej placebo – różnice nieistotne statystycznie ($p=0,30$). Za pomocą metody korekty (RPSFT) podjęto próbę obliczenia mediany OS uwzględniającej efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (*crossover*), jednak ostatecznie mediana OS okazała się niemożliwa do obliczenia. Odsetek zgonów (zdarzeń OS) w grupie pacjentów przyjmujących EWE+BSC wyniósł 62%, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo + BSC odsetek zgonów wyniósł 64% - różnice nie istotne statystycznie.

Wyniki badania, w którym stosowano sunitynib przedstawione w publikacji Faivre 2016 dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 67,4 miesiąca wskazują, że mediana OS u pacjentów otrzymujących sunitynib wyniosła 38,6 miesiąca [95%CI: 25,6; 56,4], natomiast u pacjentów w ramieniu placebo – 29,1 miesiąca [95%CI: 16,4; 36,8]. Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie ($p=0,094$). Odsetek zgonów (zdarzeń OS) w grupie pacjentów przyjmujących SUN wyniósł 64%, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odsetek zgonów wyniósł 68% - różnice również nieistotne statystycznie.

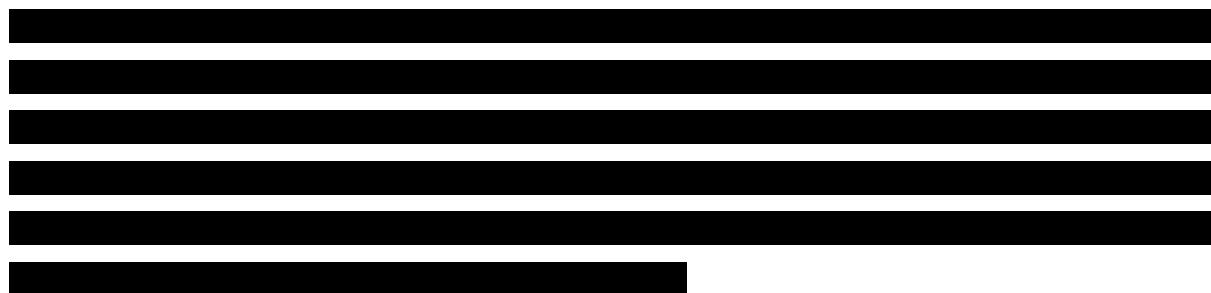


Tabela 49.

Zestawienie tabelarycznie (naïve) wyników badań w zakresie OS dla interwencji ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

Badanie	Dane	Interwencja	OB	Zdarzenia OS [n/N (%)]	Mediana OS (mies.) [95%CI]	HR [95%CI]	P	RR [95%CI]	NNT
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Populacja FAS Całkowita (pNETs)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
RADIANT-3	YAO 2011	EWE+BSC	17 ^c	BD	NR	1,05 [0,71; 1,55]	0,59	-	-
		PLB+BSC		BD	NR				
	YAO 2016	EWE+BSC	80	126/207 (62)	44,0 [35,6; 51,57]	0,94 [0,7; 1,2]	0,30	0,95 [0,82; 1,11]	NS
		PLB+BSC		130/203 (64)	37,7 [29,1; 45,8] NA [20,61; NA] ^d				
RAYMOND 2011	RAYMOND 2011	SUN	22	9/86 (10)	38,6 [25,6; 56,4]	0,41 [0,19; 0,89]	0,02	0,42 [0,21; 0,87]	7,02
		PLB		58/85 (68)	29,1 [16,4; 36,8] 13,2 [9,2; 38,5] ^d				
	FAIVRE 2017	SUN	82 ^e	55/86 (64)	38,6 [25,6; 56,4]	0,73 [0,50; 1,06]	0,094		NS

Badanie	Dane	Interwencja	OB	Zdarzenia OS [n/N (%)]	Mediana OS (mies.) [95%CI]	HR [95%CI]	P	RR [95%CI]	NNT
		PLB		58/85 (68)	29,1 [16,4; 36,8] 13,2 [9,2; 38,5] ^d	0,34 [0,14; 1,28] ^d		0,94 [0,76; 1,16]	

BD – brak danych; NA – nie do oszacowania (ang. not assessable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached);

c - mediana;

d - obliczona za pomocą metody RPSFT korygującą przejścia pomiędzy ramionami badania (crossover)

e - obliczony okres obserwacji wynosi ok. 82 mies., natomiast mediana okresu obserwacji wynosi 67,4 miesiąca;

8.1.2. Progresja choroby

8.1.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

	30,6 miesiąca [95%CI: 24,3; 36,3]

W przypadku pierwszego komparatora – ewerolimusu – dla 17-miesięcznej mediany okresu obserwacji pacjentów w badaniu RADIANT-3 (Yao 2011), mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca [95%CI: 10,8; 14,8] w grupie pacjentów leczonych ewerolimusem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie PFS wyniósł 5,4 miesiąca [95%CI: 4,3; 5,6]. W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dla okresu obserwacji 32 miesięcy ze stratyfikacją ze względu na przyjmowanie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia (lub jej braku). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 11,4 miesiąca [95%CI: 8,7; 18,1] dla grupy ewerolimusu w porównaniu z 5,5 miesiąca [95%CI: 3,1; 6,4] dla placebo. W grupie, gdzie wcześniej nie otrzymywano chemioterapii, mediana PFS wyniosła 14 miesięcy [95%CI: 11,2; 19,8] w ramieniu EWE+BSC oraz 8,3 miesiąca [95%CI: 5,5; 10,0] w ramieniu PLB+BSC. Wszystkie różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną były istotne statystycznie wskazując tym samym na korzystne działanie ewerolimusu względem placebo. Publikacje dla badania RADIANT-3 uwzględniają również wyniki PFS oszacowane na podstawie ocen badaczy. W związku z tym, że wyniki te są mniej korzystne dla komparatora niż wyniki oszacowane na podstawie BICR, przyjmując podejście konserwatywne, przedstawiono je w Aneksie.

Wyniki badania z udziałem sunitynibu przedstawione w publikacji Raymond 2011 dla 22-miesięcznego okresu obserwacji wskazują, że mediana PFS, w grupie przyjmującej SUN wyniosła 11,4 miesiąca [95%CI: 7,4; 19,8], natomiast w grupie przyjmującej PLB – 5,5 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,4]. Wyniki badania z udziałem sunitynibu przedstawione w publikacji Faivre 2017 dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 67,4 miesiąca) wskazują, że mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca [95%CI: 11,1; 20,6] w grupie sunitynibu oraz 5,8 miesiąca [95%CI: 3,8; 7,2] w grupie placebo. Wyniki analizy wskazują na

istotnie statystycznie lepsze wyniki w grupie otrzymującej SUN, w porównaniu do PLB.
Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabeli 50.

Tabela 50.

Zestawienie tabelarycznie (naïve) wyników badań w zakresie PFS dla interwencji ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

Badanie	Dane		Interwencja	OB	Mediana PFS (mies.) [95%CI]	HR [95%CI]	P
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	30,3 [24,3; 36,3]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]		
RADIANT-3	YAO 2011		EWE+BSC	17 ^c	11,4 [10,8; 14,8] ^d	0,34 [0,26; 0,44] ^d	<0,001 ^d
			PLB+BSC		5,4 [4,3; 5,6] ^d		
	LOMBARD-BOHAS 2015	Upřednia CTH	EWE+BSC	32	11,4 [8,7; 18,1] ^d	0,32 [0,21; 0,48] ^d	<0,0001 ^d
			PLB+BSC		5,5 [3,1; 6,4] ^d		
	LOMBARD-BOHAS 2015	Brak upředniej CTH	EWE+BSC	32	14,0 [11,2; 19,8] ^d	0,45 [0,29; 0,70] ^d	<0,0001 ^d
			PLB+BSC		8,3 [5,5; 10,0] ^d		
RAYMOND 2011	RAYMOND 2011		SUN	22	11,4 [7,4; 19,8]	0,42 [0,26; 0,66]	<0,001
			PLB		5,5 [3,6; 7,4]		
	FAIVRE 2017		SUN	82 ^e	12,6 [11,1; 20,6] ^d	0,32[0,18; 0,55] ^d	<0,0001
			PLB		5,8 [3,8; 7,2] ^d		

c - mediana;

d - niezależna ocena centralna - BICR (dostępne wyniki dotyczące oceny przez dokonanę przez badacza znajdują się w aneksie);

e - obliczony okres obserwacji wynosi ok. 82 mies., natomiast mediana okresu obserwacji wynosi 67,4 miesiąca;

[REDACTED]

8.1.2.2. Częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS)

Częstość progresji lub zgonów we wszystkich analizowanych badaniach raportowano jako zdarzenia PFS.

[REDACTED]

W przypadku pierwszego komparatora – ewerolimusu – dla 17-miesięcznej mediany okresu obserwacji pacjentów w badaniu RADIANT-3 (Yao 2011), progresję lub zgon odnotowano u 46% pacjentów przyjmujących EWE+BSC oraz u 70% pacjentów przyjmujących PLB+BSC, co wskazuje na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W publikacji Lombard-Bohas 2015 (data odcięcia: 28 lutego 2010r.) raportowano wyniki dla okresu obserwacji 32 miesięcy ze stratyfikacją ze względu na przyjmowanie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia (lub jej braku). Odsetek progresji lub zgonów w grupie leczonej wcześniej chemioterapią wyniósł 46% wśród pacjentów przyjmujących EWE oraz 61% u pacjentów przyjmujących PLB – różnice również istotne statystycznie. W grupie, gdzie wcześniej nie otrzymywano chemioterapii, odsetek progresji lub zgonów wyniósł 38% oraz 49%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej, jednak wyniki nie były istotne statystycznie. Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabela 51.

Wyniki badania z udziałem sunitynibu przedstawione w publikacji Raymond 2011 dla 22-miesięcznego okresu obserwacji wskazują, że częstość progresji lub zgonów w grupie przyjmującej SUN wyniosła 35%, natomiast w grupie przyjmującej PLB – 60%. Z kolei dane z publikacji Faivre 2017 dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 67,4 miesiąca) wskazują, że częstość progresji lub zgonów w grupie przyjmującej SUN wyniosła 26%, natomiast w grupie przyjmującej PLB – 46%. W obu publikacjach wyniki

potwierdzają występowanie statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, wskazując tym samym na korzystniejsze działanie sunitynibu względem placebo (Tabela 51).

Tabela 51.

Zestawienie tabelarycznie (naïve) wyników badań w zakresie PFS dla interwencji ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

Badanie	Dane		Interwencja	OB	Zdarzenia [n/N(%)]	RR [95%CI]	NNT
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RADIANT-3	YAO 2011		EWE+BSC	17 ^c	95/207 (46) ^d	0,66 [0,55; 0,78] ^d	4,16 ^d
			PLB+BSC		142/203 (70) ^d		
	LOMBARD-BOHAS 2015	UPRZEDNIA CTH	EWE+BSC	32	48/104 (46) ^d	0,75 [0,58; 0,97] ^d	6,41 ^d
			PLB+BSC		63/102 (61) ^d		
		BRAK UPRZEDNIEJ CTH	EWE+BSC		39/103 (38) ^d	0,78 [0,57; 1,07] ^d	NS
			PLB+BSC		49/101 (49) ^d		
RAYMOND 2011	RAYMOND 2011		SUN	22	30/86 (35)	0,58 [0,42; 0,81]	3,98
			PLB		51/85 (60)		
	FAIVRE 2017		SUN	82 ^e	22/86 (26)	0,56 [0,36; 0,86]	4,93
			PLB		39/85 (46)		

c - mediana;

d - niezależna ocena centralna - BICR (dostępne wyniki dotyczące oceny przez dokonanej przez badacza znajdują się w aneksie)

e - obliczony okres obserwacji wynosi ok. 82 mies., natomiast mediana okresu obserwacji wynosi 67,4 miesiąca;

8.1.3. Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki w zakresie ORR dla ewerolimusu (Yao 2011) wykazały potwierdzone przez badaczy obiektywne odpowiedzi guza (wszystkie PR) u 5% pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz u 2% pacjentów otrzymujących placebo. W drugiej publikacji do badania RADIANT-3 tj. Lombard-Bohas 2015, gdzie analizowano wyniki uwzględniając wcześniejsze leczenie chemioterapią (lub brak takiego leczenia), odsetki ORR były takie same jak w publikacji Yao 2011, tj. odpowiednio 5% i 2%.

Wyniki badania, w którym stosowano sunitynib przedstawione w publikacji Raymond 2011 wskazują, że u 9% pacjentów w grupie przyjmującej sunitynib potwierdzono odpowiedź guza – 2 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), a 6 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową (PR). W grupie placebo żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi guza na leczenie, co skutkuje występowaniem statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami ($p < 0,001$).

Wyniki w zakresie czasu odpowiedzi guza na leczenie (DoR) przedstawiono jedynie w badaniu dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE – w populacji całkowitej FAS z pNETs mediana DoR wyniosła 16,3 miesiąca, natomiast w populacji holenderskiej FAS – 13,6 miesięcy. W badaniu Raymond 2011 przedstawiono jedynie zakres mediany DoR dla grupy przyjmującej SUN, który wyniósł 0,9-15 miesięcy.

[REDACTED]

Tabela 52.

Zestawienie tabelarycznie (*naïve*) wyników badań w zakresie ORR dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

Badanie	Dane		Interwencja	OB	Zdarzenia [n/N (%)]	Mediana DOR (mies.) [95%CI]	OR [95%CI]	P	NNT
ERASMUS	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	81/133 (60,9) [52,1; 69,2]	[Redacted]	-	-	-
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
RADIANT-3	YAO 2011		EWE+BSC	17 ^c	10/191 (5)	BD	2,58 [0,80; 8,39]	0,12	NS
			PLB+BSC		4/189 (2)	BD			
	LOMBARD-BOHAS 2015	Uprzednia CTH	EWE+BSC	32	5/104 (4,8) [1,6; 10,9]	BD	2,53 [0,48; 13,32]	0,27	NS
			PLB+BSC		2/102 (2,0) [0,2; 6,9]	BD			
		Brak uprzedniej CTH	EWE+BSC		5/103 (4,9) [1,6; 11,0]	BD	2,53 [0,48; 13,33]	0,28	NS
			PLB+BSC		2/101 (2,0) [0,2; 7,0]	BD			
RAYMOND 2011			SUN	22	8/86 (9,3) [3,2; 15,4]	zakres: 9-15	6,74 [1,93; 23,56]	<0,001	7,77
			PLB		0/85 (0)	-			

BD – brak danych;



c – mediana.

8.1.4. Jakość życia

Dane w zakresie jakości życia raportowano dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i jednego z komparatorów – sunitynibu (Vinik 2016). [REDACTED]

[REDACTED], natomiast w badaniu Raymond 2011 jedynie QLQ-C30, dlatego też porównanie wyników QOL możliwe było jedynie w zakresie skali QLQ-C30.

[REDACTED]

W badaniu Raymond 2011 raportowano, iż grupie SUN proporcje pacjentów wykazujących pogorszenie w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skal funkcjonalnych były porównywalne lub wyższe niż w przypadku grupy PLB. Pogorszenie w zakresie indywidualnych symptomów pojawiło się u 10-49% pacjentów, natomiast proporcja pacjentów raportujących pogorszenie objawów była liczbowo wyższa dla sunitynibu niż dla placebo we wszystkich domenach z wyjątkiem domeny „trudności finansowe”.

Tabela 53.

Zestawienie tabelarycznie (*naïve*) wyników badań w zakresie OS dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

Domena	[REDACTED]				RAYMOND 2011 (SUN VS PLB)					
	[REDACTED]		[REDACTED]		SUN (N=73) [n (%)]			PLB (N=71) [n (%)]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie
Ogólny HRQOL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	12 (16,4)	31 (42,5)	23 (31,5)	8 (11,3)	37 (52,1)	20 (28,2)
Skale funkcjonalne										
Funkcjonowanie poznawcze	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4 (5,5)	39 (53,4)	24 (32,9)	5 (7,0)	42 (59,2)	18 (25,4)
Funkcjonowanie emocjonalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	17 (23,3)	32 (43,8)	18 (24,7)	10 (14,1)	42 (59,2)	13 (18,3)
Funkcjonowanie fizyczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	8 (11,0)	36 (49,3)	23 (31,5)	1 (1,4)	42 (59,2)	22 (31,0)
Funkcjonowanie w roli	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5 (6,8)	33 (45,2)	29 (39,7)	9 (12,7)	28 (39,4)	28 (39,4)
Funkcjonowanie społeczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	14 (19,2)	30 (41,1)	23 (31,5)	17 (23,9)	27 (38,0)	21 (29,6)
Skale symptomatyczne										
Utrata apetytu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	12 (16,4)	29 (39,7)	26 (39,7)	7 (9,9)	41 (57,7)	17 (23,9)
Zaparcia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	20 (27,4)	34 (46,6)	34 (46,6)	10 (14,1)	44 (62,0)	10 (14,1)

Domena	[REDACTED]				RAYMOND 2011 (SUN VS PLB)					
	[REDACTED]		[REDACTED]		SUN (N=73) [n (%)]			PLB (N=71) [n (%)]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie
Biegunka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	8 (11,0)	23 (31,5)	23 (31,5)	13 (18,3)	41 (57,7)	11 (15,5)
Duszności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	9 (12,3)	34 (46,6)	24 (32,9)	11 (15,5)	41 (57,7)	13 (18,3)
Zmęczenie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7 (9,6)	26 (35,6)	24 (32,9)	9 (12,7)	32 (45,1)	24 (33,8)
Bezsenna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	9 (12,3)	36 (49,6)	22 (30,1)	19 (26,8)	20 (40,8)	17 (23,9)
Nudności i wymioty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7 (9,6)	38 (52,1)	22 (30,1)	9 (12,7)	39 (54,9)	17 (23,9)
Ból	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	14 (19,2)	29 (39,7)	24 (32,9)	11 (15,5)	28 (39,4)	26 (36,6)
Trudności finansowe										
Trudności finansowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	12 (16,4)	48 (65,8)	7 (9,6)	12 (16,9)	41 (57,7)	11 (15,5)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Natomiast w badaniu Raymond 2011 pacjenci byli definiowani jako z „poprawą” lub „pogorszeniem”, gdy wykazywali ≥ 10 -punktową różnicę w stosunku do wyniku wyjściowego. Różnice w definicjach poprawy/pogorszenia wyników w zakresie jakości życia stanowi ograniczenia we wnioskowaniu o skuteczności terapii w ramach QoL. Ponadto wnioskowanie w oparciu o zestawienie tabelaryczne (*naïve*) jest niepewne ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną badań, [REDACTED]

8.1.5. Bezpieczeństwo

[REDACTED] oraz EPAR (dane dotyczące badania ERASMUS), analizę bezpieczeństwa (¹⁷⁷LU-DOTATATE) przedstawiono w większości dla populacji ogólnej, czyli bez podziału na miejsce występowania guza. W związku z powyższym, porównanie jakościowe ograniczono jedynie do wyników dotyczące zgonów powiązanych z AE oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, a pełną analizę bezpieczeństwa dla poszczególnych terapii przedstawiono w aneksie dokumentu.

8.1.5.1. Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach dla komparatorów analizowano występowanie zgonów, które wystąpiły podczas przyjmowania leczenia (w czasie pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki, do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leczenia). W badaniu RADIANT-3, odsetek zgonów z powodu AE w grupie pacjentów przyjmujących ewerolimus wyniósł 6% w porównaniu do 2% w grupie placebo. Z kolei w badaniu Raymond 2011, zgony z powodu zdarzeń niepożądanych występowały częściej w grupie placebo niż w grupie sunitynibu (11% vs 6%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 54.

Zestawienie tabelarycznie (*naïve*) wyników badań w zakresie bezpieczeństwa (zgonu z powodu AE) dla interwencji ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

BADANIE	DANE	INTERWENCJA	OB	ZGONY, [n/N (%)]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
RADIANT-3	YAO 2011	EWE+BSC	17 ^c	12/204 (6)
		PLB+BSC		4/203 (2)
	YAO 2016	EWE+BSC	35	12/204 (6)
		PLB+BSC		4/203 (2)
		EWE ^d	45	15/225 (7)
RAYMOND 2011	RAYMOND 2011	SUN	22	5/83 (6)
		PLB		9/82 (11)
	FAIVRE 2017	SUN	82 ^e	BD
		PLB		BD

c - mediana; d - faza otwarta badania;

e - obliczony okres obserwacji wynosi ok. 82 mies., natomiast mediana okresu obserwacji wynosi 67,4 miesiąca;

Wyniki dotyczące zgonów traktowanych jako zdarzenia OS przedstawiono w rozdziale 8.1.1. Przeżycie całkowite (str. 123).

8.1.5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

[REDACTED]

W fazie badanie podwójnie zaślepionego badania RADIANT-3, występowanie SAE częściej zgłaszano w ramieniu ewerolimusu (84 pacjentów, 41%) w porównaniu do ramienia placebo (52 pacjentów, 26%). W grupie leczonych ewerolimusem 44 pacjentów doświadczyło SAE, które były związane ze stosowanym leczeniem. Natomiast w fazie badania otwartego 108 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród tych pacjentów u 40 (18%) rozpoznano SAE związane ze stosowanym leczeniem.

W badaniu Raymond 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano częściej u pacjentów z ramienia placebo (41% vs 27% w ramieniu SUN).

[REDACTED]

[21]

Tabela 55.

Zestawienie tabelarycznie (*naïve*) wyników badań w zakresie bezpieczeństwa (SAE) dla interwencji ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunityibu (Raymond 2011)

BADANIE	DANE	INTERWENCJA	OB	SAE, n/N (%)
RADIANT-3	YAO 2016	EWE+BSC	35	84/204 (41)
		PLB+BSC		52/203 (26)
		EWE ^c	45	108/225 (48)
RAYMOND 2011		SUN	22	22/83 (27)
		PLB		34/82 (41)

c - Faza otwarta badania;

8.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz oktreotydu. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków tj.:

- ⊗ Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB),
- ⊗ Europejskiej Agencji Leków (EMA) wraz z uruchomioną przez nią Europejską bazą danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (*European database of suspected adverse drug reaction reports' website*, ADRReports),
- ⊗ Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- ⊗ Światowej Organizacji Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (WHO UMC),
- ⊗ Brytyjskiej Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

Podczas wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lutathera® na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, Brytyjskiej Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych oraz Europejskiej Agencji Leków (data dostępu – 09.05.2019).

Przeszukano także Europejską bazę danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (data dostępu – 09.05.2019). [22] Wszystkie zareportowane zdarzenia, z uwzględnieniem podziału na zdarzenia raportowane przez osoby wykonujące zawód medyczny i niewykonujące zawodu medycznego przedstawiono w Tabeli 57.

Tabela 57.

Zdarzenia zidentyfikowane w Europejskiej bazie danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków, odnoszące się do produktu leczniczego Lutathera® (data dostępu – 09.05.2019)

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (łącznie)	19*
Agranulocytoza	1
Anemia	3
Niewydolność szpiku kostnego	1
Leukopenia	1
Limfopenia	1
Neutropenia	3
Trombocytopenia	13
Zaburzenia funkcji białych krwinek	1
Zaburzenia serca (łącznie)	2*
Migotanie przedsionków	1
Kardiologiczny zespół rakowiaka	1
Zaburzenia endokrynologiczne (łącznie)	2*
Rakowiak	2
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe (łącznie)	24*
Dyskomfort w jamie brzusznej	1
Wzdęcia brzucha	1
Ból brzucha	6
Wodobrzusze	2
Nieregularność wypróżnień	1
Zaparcia	2
Biegunka	1
Krwawienie z dwunastnicy	1
Gazy	1

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2
Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego	1
Niedrożność jelit	2
Smoliste stolce	1
Nudności	8
Odruchy wymiotne	1
Niedrożność jelita cienkiego	1
Wymioty	10
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (łącznie)	11*
Astenia	1
Zaburzenia związane z urządzeniem	1
Zmęczenie	4
Poczucie gorąca	1
Zapalenia i stany zapalne	1
Ból w miejscu wstrzyknięcia	2
Ból	1
Gorączka	1
Zaburzenia wątroby (łącznie)	5*
Cholestatyczne uszkodzenie wątroby	1
Niewydolność wątroby	1
Ból wątroby	1
Zapalenie wątroby	1
Żółtaczka	1
Mieszane uszkodzenie wątroby	1
Urazy, zatrucia oraz komplikacje formalne (łącznie)	5*

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne
Niewłaściwy schemat dawkowania	1
Użycie niezgodnie ze wskazaniami	5
Objawy choroby popromiennej	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywienia (łącznie)	5*
Dna moczanowa	1
Hiperamonemia	2
Hiperkaliemia	1
Kwasica mleczanowa	1
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (łącznie)	2*
Ból pleców	1
Bóle kości	1
Osłabienie mięśni	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (włączając cysty i polipy) (łącznie)	3*
Nowotwór złośliwy	1
Progresja nowotworu	1
Guz endokryny	1
Zaburzenia układu nerwowego (łącznie)	5*
Śpiączka	1
Ból głowy	1
Napad hipoglikemii	1
Padaczka	1
Neuropatia objawowa	1
Zaburzenia związane z badaniami (łącznie)	5*
Obniżony poziom wapnia we krwi	1
Podwyższony poziom glukozy we krwi	2
Podwyższone ciśnienie tętnicze	1
Zaburzenie stężenia sodu we krwi	1

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne
Zaburzenie stężenia mocznika we krwi	1
Zaburzenia temperatury ciała	1
Obniżenie poziomu hemoglobiny	1
Zaburzenia pulsu	1
Spadek masy ciała	1
Zaburzenia nerek i układu moczowego (łącznie)	8*
Ostra niewydolność nerek	4
Chroniczna choroba nerek	2
Krwiomocz	1
Uszkodzenie nerek	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (łącznie)	6*
Łysienie	2
Suchość skóry	1
Świąd	3
Wysypka	1
Zaburzenia naczyniowe (łącznie)	9*
Zaczerwienie	7
Bładość	1
Krwotok	1
Wstrząs krwotoczny	1
Zaburzenia psychiczne tj. bezsenność (łącznie)	1*
Łącznie	112*

Źródło: Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków [22]

*Liczba pacjentów u których wystąpiła dana grupa zdarzeń

9.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów nie zidentyfikowano dokumentów (w tym komunikaty, alerty i zmiany ulotek produktów leczniczych) dotyczących produktu leczniczego Lutathera®.

9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Analiza Charakterystyki Produktu Leczniczego Lutathera® wykazała, że jest to lek wymagający dodatkowego monitorowania po wprowadzeniu do obrotu przez organy ds. rejestracji. Wprowadzenie takiego oznakowania (tj. czarny trójkąt) może być spowodowane niedostateczną, wg jednostek zajmujących się rejestracją leków, liczbą dostępnych informacji o leku.

ChPL wskazuje ponadto na pacjentów, którzy są szczególnie podatni na zdarzenia niepożądane związane z podaniem produktu Lutathera®. W związku z powyższym, zalecane jest częstsze monitorowanie podczas leczenia pacjentów, u których występują:

- nieprawidłowości budowy nerek lub dróg moczowych,
- ⊕ nietrzymanie moczu,
- ⊕ łagodna lub umiarkowana przewlekła choroba nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min;
- ⊕ objawy toksyczności hematologicznej 2. lub wyższego stopnia (CTCAE) przed leczeniem z wyjątkiem limfopenii,
- ⊕ przerzuty do kości,
- ⊕ inne guzy złośliwe w wywiadzie, o ile u pacjenta nie nastąpiła remisja choroby utrzymująca się co najmniej przez 5 lat,

jak również pacjentów z wcześniejszą chemioterapią lub wcześniejszym onkologicznym leczeniem radiometabolicznym związkami radiojodu (¹³¹I) lub jakiegokolwiek inne leczenie z użyciem nieosłoniętych źródeł promieniotwórczości.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania i profil tolerancji produktu leczniczego nie zaleca się rozpoczynania leczenia w następujących przypadkach:

-
- ⊕ wcześniejsza radioterapia obejmująca zewnętrzne napromienianie wiązką obejmująca ponad 25% szpiku kostnego,
 - ⊕ ciężka niewydolność krążenia, określona jako stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA,
 - ⊕ niewydolność nerek z klirensiem 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 wychwyty guza < 2) zgodnie z wynikami obrazowania w kierunku receptora somatostatyny.
-

10. Podsumowanie

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs), wykazującymi ekspresję receptora somatostatyny (potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym lub tomografii pozytronowej (PET)), z chorobą o przebiegu postępującym.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library. Uwzględniono również doniesienia konferencyjne oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego, EPAR dla produktu Lutathera® [REDACTED]. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań oceniano za pomocą skali Cochrane bądź skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Do dnia 09.05.2019 nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z sunitynibem lub ewerolimusem w populacji chorych z przerzutowymi i/lub nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi trzustki z chorobą o przebiegu postępującym. Zakwalifikowano jedynie dwa badania dla komparatorów:

- ⊗ RADIANT-3, porównujące skuteczność ewerolimusu w schemacie leczenia z BSC oraz placebo, także w skojarzeniu z BSC; dla badania odnaleziono 3 publikacje: Yao 2011, Lombard-Bohas 2015, porównującą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w badaniu RADIANT-3 ze stratyfikacją wyników ze względu na wcześniejsze leczenie chemioterapią oraz Yao 2016, zestawiającą wyniki badania fazy podwójnie zaślepionej w 32-miesięcznym okresie obserwacji oraz wyniki fazy badania otwartego w 80-miesięcznym okresie obserwacji.
- ⊗ A6181111 (przyjęta nazwa badania: Raymond 2011), porównujące skuteczność sunitynibu oraz placebo; dla badania odnaleziono 3 publikacje: Raymond 2011, przedstawiającą wyniki pierwszej analizy, Vinik 2016, obejmującą jakość życia związaną ze zdrowiem, raportowaną przez pacjentów badania A6181111, a także Faivre 2017, które przedstawia zaktualizowane wyniki w zakresie PFS oraz finalne wyniki przeżycia całkowitego.

Ponadto, do analizy włączono jednoramienne badanie eksperymentalne ERASMUS, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE [REDACTED]

[REDACTED] z wykazaną obecnością receptora somatostatyny. oraz retrospektywne badanie Zandee 2019, obejmujące pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs. W badaniu Zandee 2019 do analizy retrospektywnej włączono 34 pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs (14 pacjentów z insulinomą, 7 z gastrinomą, 5 z VIPomą i 8 z glukagonomą). Z kolei w przypadku badania ERASMUS, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki badania dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera®, Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym Europejskiej Agencji Leków oraz [REDACTED] Należy jednak zaznaczyć, że prawdopodobnie większość pacjentów z analizy Zandee 2019 uczestniczyła w badaniu ERASMUS (badanie przeprowadzone w tym samym ośrodku, w podobnym okresie czasu), jednak publikacja nie zawiera jednoznacznych informacji w tym zakresie.

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki badania RADIANT-3 (Yao 2016), dla 80-miesięcznego okresu obserwacji, wskazują na 44-miesięczną medianę OS dla ewerolimusu [95%CI: 35,6; 51,8] w porównaniu do około 38-miesięcznej mediany OS dla placebo [95%CI: 29,1; 45,8] – różnice nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej (p=0,30). Z kolei wyniki badania Raymond 2011 (Faivre 2017), dla 5-letniego follow-up po zakończeniu badania, wskazują na medianę OS wynoszącą 38,6 miesiąca [95%CI: 25,6; 56,4] dla grupy leczonej sunitynibem oraz 29,1 miesiąca [95%CI: 16,4; 36,8] dla grupy placebo – wynik również nieistotny statystycznie (p=0,094).

[REDACTED]

Wyniki badania RADIANT-3 (Yao 2016) dla 80-miesięcznego okresu obserwacji, wskazują, że odsetek zgonów w grupie EWE+BSC wyniósł 62%, natomiast w grupie PLB+BSC wyniósł 64%. Z kolei w badaniu Raymond 2011 (Faivre 2017), dla 5-letniego follow-up po zakończeniu badania, odnotowano 64% przypadków zgonu w grupie sunitynibu oraz 68% w grupie placebo.

W badaniu Raymond 2011, dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (Faivre 2017), mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca [95%CI: 11,1; 20,6] dla sunitynibu oraz 5,8 miesiąca [95%CI: 3,8; 7,2] dla placebo (HR=0,32; 95%CI: 0,18; 0,55), wynik osiągnął istotność statystyczną ($p < 0,0001$). W przypadku badania RADIANT-3, najnowsze wyniki w zakresie PFS znajdują się w publikacji Lombard-Bohas 2015, gdzie progresję badano zgodnie ze stratyfikacją pacjentów ze względu na przyjmowaną wcześniej chemioterapię bądź jej brak (wyniki dla 32-miesięcznego okresu obserwacji). W przypadku pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię mediana PFS wynosiła 11,4 miesiąca [95%CI: 10,8; 14,8] dla ewerolimusu w porównaniu z 5,4 miesiąca [95%CI: 4,3; 5,6] dla placebo, co stanowiło ponad 2-krotne wydłużenie mediany PFS i zmniejszenie o 66% szacowanego ryzyka progresji (HR=0,34; 95%CI: 0,26; 0,44, $p < 0,0001$). W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii mediana u pacjentów stosujących ewerolimus wynosiła 14 miesięcy [95%CI: 11,2; 19,8] w porównaniu z 8,3 miesiąca [95%CI: 5,5; 10,0] dla placebo, co stanowi 1,5-krotne wydłużenie mediany PFS i 55% zmniejszenie szacowanego ryzyka progresji lub zgonu (HR=0,45; 95%CI: 0,29; 0,70, $p < 0,0001$).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki badania z udziałem

sunitynibu przedstawione dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (Faivre 2017) wskazują, że częstość progresji lub zgonów w grupie przyjmującej SUN wyniosła 26%, natomiast w grupie przyjmującej PLB – 46%. W obu publikacjach wyniki potwierdzają występowanie statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, wskazując tym samym na korzystniejsze działanie sunitynibu (RR=0,56; [95%CI: 0,36; 0,86]). Wyniki badania RADIANT-3 (Lombard-Bohas 2015), uwzględniające stratyfikację pacjentów ze względu na przyjmowaną wcześniej chemioterapię bądź jej brak, wskazują, że w grupie badawczej (EWE) progresja lub zgon wystąpiła u 46% osób leczonych wcześniej chemioterapią, natomiast w grupie kontrolnej – u 61% osób, co wskazuje na występowanie istotnych statystycznie różnic (RR=0,75; [95%CI: 0,58; 0,97]). W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, progresję lub zgon odnotowano u 38% pacjentów w grupie EWE i u 49% pacjentów w grupie placebo – wynik nieistotny statystycznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartość współczynnika ORR dla holenderskiej subpopulacji chorych z guzami neuroendokrynymi trzustki raportowana w EPAR wynosiła 61% [95%CI: 52,1; 69,2], z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi 16,3 miesiąca [95%CI: 12,1; 21,8].

Dla badań RADIANT-3 i Raymond 2011 ORR stanowił drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku ewerolimusu, w aktualizacji badania RADIANT-3 z 2015 roku, w której stratyfikowano pacjentów ze względu na uprzednie przyjmowanie chemioterapii, nie ma istotnej statystycznie różnicy w ORR u pacjentów przyjmujących i nie przyjmujących chemioterapii. W przypadku grupy wcześniej leczonej chemioterapią, ORR odnotowano u 5% przyjmujących ewerolimus [95%CI: 1,6; 10,9] oraz 2% pacjentów z ramienia placebo [95%CI: 0,2; 6,9] – zbliżone odsetki uzyskano wśród pacjentów, którzy nie przyjmowali chemioterapii. W przypadku badania Raymond 2011, odpowiedź guza odnotowano jedynie w grupie przyjmującej sunitynib – u 9% pacjentów [95%CI: 3,2; 15,4].

W badaniu retrospektywnym Zandee 2019 pacjentom podano łącznie 125 cykli ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. W przeliczeniu na 125 cykli nudności pojawiły się w 22 przypadkach po podaniu, ból w 10, natomiast wymioty w 6 przypadkach. Nudności i wymioty mogły być związane z równoczesnym podaniem infuzji aminokwasów, ustępowały najczęściej w ciągu 48 godzin. Ból pojawiał się najczęściej w ciągu pierwszych dni terapii. Sporadycznie ból występował w ciągu kilku tygodni po podaniu PRRT. Podostra toksyczność hematologiczna (stopnia 3 lub 4) pojawiła się u 4 pacjentów (12%). Odnotowano także niezwiązaną z terapią niewydolność nerek. W przypadku 1 pacjenta zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny 2,5 roku po podaniu pierwszej dawki PRRT.

Analiza bezpieczeństwa z 2016 roku dla ewerolimusu u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki wykazała, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 20\%$), prawdopodobnie związanymi z przyjmowaniem leku było zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i zmniejszenie apetytu. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) były częściej raportowane u pacjentów z ramienia ewerolimusu (84 pacjentów (41,2%)), niż ramienia placebo (52 pacjentów (25,6%)). Spośród wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych zareportowanych u pacjentów z ramienia przyjmującego ewerolimus, u 44 pacjentów SAE były prawdopodobnie związane z przyjmowanymi lekami. Najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ wszystkich pacjentów) w ramieniu ewerolimusu była gorączka, zapalenie płuc, anemia, ból brzucha, duszności, biegunka, zator tętnicy płucnej, astenia oraz odwodnienie. 108 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas otwartej fazy badania. Spośród nich, u 40 pacjentów (17,8%) badacz powiązał zdarzenia niepożądane ze stosowanymi lekami.

W przypadku badania Raymond 2011, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem sunitynibu zalicza się biegunkę, nudności, astenię, wymioty i zmęczenie (każde wystąpiło u $>30\%$ pacjentów). Wymioty, astenia i zmęczenie pojawiły się w podobnym stopniu w obydwu grupach. Ból brzucha oraz pleców występował częściej u pacjentów przyjmujących placebo. Rumień dłoni i podeszw stóp oraz nadciśnienie tętnicze w dowolnym stopniu występuje u 23 i 26% pacjentów przyjmujących sunitynib. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. u pacjentów z grupy SUN była neutropenia (12%) oraz nadciśnienie (10%). SAE ogółem wystąpiły u 27% pacjentów przyjmujących SUN oraz u 41% pacjentów przyjmujących placebo.

[REDACTED]

Tabelaryczne zestawienie wyników (*naïve*) oraz [REDACTED] sugeruje, iż zasadnym jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ([REDACTED] [REDACTED]) guzami neuroendokrynnymi trzustki, [REDACTED], z chorobą postępującą.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, produkt leczniczy Lutathera® może być uznawany za terapię o wysokiej skuteczności w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs), [REDACTED]. Ponadto charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, spodziewanym dla tego typu terapii (radiofarmaceutyku).

11. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, autorzy wskazują na następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ Podczas przeszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z ewerolimusem lub sunitynibem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne jest jedynie badanie eksperymentalne jednoramienne (ERASMUS) i badanie retrospektywne Zandee 2019 dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz randomizowane, zaślepione badania wieloośrodkowe dla ewerolimusu (+BSC) vs placebo (+BSC) (RADIANT-3) oraz sunitynibu vs placebo (Raymond 2011).
- ⊗ W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych i niezależnych raportów HTA) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷LU-DOTATATE w populacji docelowej.
- ⊗ Przeprowadzona ocena heterogeniczności dla zakwalifikowanych badań wykazała istotne rozbieżności w charakterystyce pacjentów, przyjętej metodyki, a ponadto istotne różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia pacjentów. Zidentyfikowano znaczące rozbieżności populacji włączanych do poszczególnych badań, głównie w zakresie: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Powyższe cechy stanowią istotne czynniki różnicujące guzy neuroendokryne, które mogą istotnie wpływać na osiąganе wyniki. Analiza heterogeniczności metodologicznej także wskazuje na różnice między badaniami, uniemożliwiając ich porównanie. Najważniejszą z nich jest brak wspólnego ramienia dla włączonych badań. W świetle prezentowanych rozbieżności, ze względu na wysoką heterogeniczność kliniczną i metodyczną badań, nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję.
- ⊗ Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną oraz dostępność jedynie zbiorczych danych w ramach efektywności klinicznej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (badanie ERASMUS), ewerolimusu (badanie RADIANT-3) oraz sunitynibu (Raymond 2011) możliwe było jedynie zestawienie wyników badań bez dopasowania (*naïve*), nie mniej jednak analiza

została uzupełniona o ██████████ pozwalającego na określenie istotności statystycznej różnic pomiędzy interwencją i komparatorami.

- ⊕ Wyniki badania jednoramiennego ERASMUS 2017 znajdują się tylko¹ w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera®, Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) oraz ██████████
██████████
██████████ Brak innych opublikowanych doniesień w formie pełnotekstowej.
- ⊕ Jedynym opublikowanym doniesieniem naukowym dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w populacji pacjentów z pNETs była retrospektywna analiza danych – Zandee 2019. Wyniki badania Zandee 2019 zdecydowano się zaprezentować jako dodatkowe źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, ponieważ prawdopodobnie w dużej mierze dotyczą pacjentów uczestniczących w badaniu ERASMUS (w publikacji brak jednoznacznej informacji).
- ⊕ Jakość badań została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane w przypadku badań z grupą kontrolną (RADIANT-3, Raymond 2011), natomiast dla badania jednoramiennego ERASMUS, zgodnie ze skalą NICE. Jakość badania ERASMUS 2017 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Powodem obniżenia oceny było prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku badawczym w Rotterdamie oraz brak informacji o konsekwentnym doborze grupy. Wiarygodność badania RADIANT-3 oraz Raymond 2011 oceniono podobnie – w większości domen badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu, jedynie w domenach „Inne czynniki” ryzyko uznano za umiarkowane.
- ⊕ Zarówno w przypadku badania RADIANT-3, jak i Raymond 2011, w trakcie badania doszło do przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego do badanego (*crossover*), co mogło istotnie wpływać na wyniki badania. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku analizy punktów końcowych w finalnej analizie OS w badaniu Raymond 2011 zastosowano metodę RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*), pozwalającą uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania która umożliwia oszacowanie efektu leczenia skorygowanego o zakłócający efekt wprowadzenia *crossover*.

¹ Prawdopodobnie część pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs objęta została retrospektywną analizą danych Zandee 2019 (brak jednoznacznej informacji w publikacji Zandee 2019)

-
- ⊗ Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w rozpatrywanej populacji docelowej.
-

12. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs). Efektywność wnioskowanej interwencji porównywano z komparatorami tj. ewerolimus oraz sunitynib, wybranymi na etapie analizy problemu decyzyjnego.

Na etapie systematycznego przeglądu baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z ewerolimusem i sunitynibem, co więcej, badanie ERASMUS stanowi jedyne źródło dowodów w zakresie skuteczności terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w populacji pNETs. Z racji braku badań bezpośrednio porównujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z komparatorami we wnioskowanej populacji, przeprowadzono ocenę heterogeniczności badań, w celu oceny, czy zasadne jest przeprowadzenie badania pośredniego. Przeprowadzona ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy wskazuje na istotne rozbieżności w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania, charakterystyce pacjentów oraz przyjętej metodyce badań oraz punktów końcowych. Zidentyfikowano znaczące rozbieżności populacji włączanych do poszczególnych badań, głównie w zakresie: [REDACTED]

[REDACTED]). Powyższe cechy stanowią istotne czynniki różnicujące guzy neuroendokryne, które mogą istotnie wpływać na osiągnięte wyniki. [REDACTED]

[REDACTED] Analiza heterogeniczności metodologicznej także wskazuje na różnice między badaniami, uniemożliwiających ich

porównanie pośrednie przez wspólną referencję. Najważniejszą z nich jest brak wspólnego ramienia dla włączonych badań. Badanie ERASMUS to badanie jednoramienne, pozbawione ramienia kontrolnego, z kolei zarówno w RADIANT-3 jak i Raymond 2011 grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący placebo, opcjonalnie także w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą. W związku z powyższym w analizie wykonano zestawienie tabelaryczne danych (analiza jakościowa). Analiza została jednak uzupełniona o [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie zaprezentowano dodatkowo wyniki retrospektywnej analizy danych Zandee 2019, przeprowadzonego z udziałem 34 pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs. Należy przy tym zaznaczyć, że prawdopodobnie większość pacjentów z analizy Zandee 2019 uczestniczyła w badaniu ERASMUS (badanie przeprowadzone w tym samym ośrodku, w podobnym okresie czasu), jednak publikacja nie zawiera jednoznacznych informacji w tym zakresie. Dostępne dane z publikacji Zandee 2019 umożliwiają jedynie porównanie z badaniem ERASMUS w zakresie mediany PFS (w badaniu ERASMUS uczestniczyło 20 pacjentów pochodzenia holenderskiego z czynnymi hormonalnie pNETs) – gdzie wyniosła 32,7 miesięcy, z kolei w badaniu Zandee 2019 wyniosła około 18 miesięcy.

Należy zauważyć, brak szczegółowych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE może wynikać z faktu, że technologia jest stosunkowo nowa. Ponadto, ze względu na niewielką liczbę pacjentów z guzami GEP-NETs choroba ta jest uważana za rzadko występującą (wg definicji Unii Europejskiej schorzenie uznaje się za chorobę rzadką, jeśli dotyka maksymalnie 5 na 10 000 osób), co znacząco utrudnia prowadzenie badań. 31 stycznia 2008 r. produkt Lutathera® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

W ramach przeszukania rejestrów badań klinicznych (*Clinicaltrials.gov*, *Clinicaltrialsregister.eu*) zidentyfikowano badania nieopublikowane. W bazie *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 3 badania nieopublikowane spełniające kryteria włączenia. Wszystkie badania są obecnie w toku (status badania: *Recruiting*). Odnalezione badania to: SALUS (NCT03691064), OCCLURANDOM (NCT02230176) i LUMEN (NCT01842165). Badanie SALUS dotyczy długoterminowego bezpieczeństwa (okres obserwacji do 7 lat) produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu pacjentów z przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi neuroendokrynnymi z dodatnim receptorem somatostatyny. Dla żadnego ze zidentyfikowanych badań wyniki nie są jeszcze dostępne. Natomiast w bazie

Clinicaltrialsregister.eu tylko jedno odnalezione badanie spełniło kryteria włączenia. Było to badanie LUMEN, które identyfikowano w obu przeszukiwanych rejestrach. Większość odnalezionych badań nie spełniło kryteriów włączenia z powodu odmiennej interwencji lub dawki interwencji; jak również sposobu podania lub odmiennej populacji.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, produkt leczniczy Lutathera® może być uznawany za terapię o wysokiej skuteczności w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki. Należy podkreślić stanowisko ekspertów klinicznych - konsultantów *Scottish Medicine Consortium (SMC)*, którzy uważają produkt leczniczy Lutathera® za postęp terapeutyczny w leczeniu guzów neuroendokrynnych, gdzie obecnie istnieje niewiele skutecznych metod leczenia. Podkreślili imponującą poprawę w zakresie PFS i mediany OS, przy minimalnej toksyczności terapii. [23]

Warto podkreślić, że zgodnie z rekomendacją NICE, terapia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowana w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki z obecnością receptorów somatostatyny, u pacjentów z chorobą progresującą, została uznana za terapię spełniającą kryteria leczenia ostatniej szansy (ang. *end-of-life criteria*):

- ⊕ terapia jest wskazana dla pacjentów z przewidywanym krótkim przeżyciem (<24 miesięcy);
- ⊕ istnieją wystarczające dowody wskazujące na wydłużenie przeżycia pacjentów stosujących terapię o co najmniej 3 miesiące względem obecnie refundowanego leczenia;
- ⊕ terapia jest zarejestrowana we wskazaniu obejmującą małą populację pacjentów. [24]

Ponadto podkreśla się, że choć produkt leczniczy Lutathera® może powodować ciężkie działania niepożądane, to biorąc pod uwagę kontekst choroby zagrażającej życiu oraz stosunek korzyści do ryzyka, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® jest akceptowalny. Działania niepożądane są ogólnie zgodne z przewidywanymi efektami radiofarmaceutyków. [21]

Mając powyższe na względzie, program lekowy oferujący produkt leczniczy Lutathera® pozwoliłby na rozszerzenie możliwości terapii pacjentów w Polsce, u których analogi somatostatyny okazały się nieskuteczne, o nowoczesną, skuteczną opcję terapeutyczną charakteryzującą się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, jaką jest Lutathera®.

13. Wnioski końcowe

¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ([REDACTED] guzami neuroendokrynnymi trzustki, [REDACTED]

[REDACTED] z chorobą o przebiegu postępującym, wykazują się wyższą skutecznością od ewerolimus oraz sunitynibu.

Ograniczenia związane z dostępnością do wysokiej jakości/wiarygodności badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE mogą wynikać ze specyfiki choroby rzadkiej, jak również z faktu, że wnioskowana technologia jest stosunkowo nowa.

Mając na uwadze liczne ograniczenia analizy można jednak zauważyć, że wnioskowana interwencja charakteryzuje się [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pomimo ograniczeń w zakresie wnioskowania, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia nieoperacyjnych i/lub przerzutowych, dobrze zróżnicowanych ([REDACTED]) guzów neuroendokrynnych trzustki,

[REDACTED]
[REDACTED] z chorobą o przebiegu postępującym.

14. Aneks

14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 58.
Strategia wyszukiwania – [Cochrane Library], 09.05.2019

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#1	neuroendocrine	2 643
#2	neurosecretory	218
#3	#1 OR #2	2 695
#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	69 983
#5	tumor	61 285
#6	tumour	61 250
#7	tumors	21 824
#8	tumours	21 823
#9	neoplasm	24 912
#10	neoplasms	59 688
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	127 185
#12	MeSH descriptor: [Pancreatitis] explode all trees	1 190
#13	pancreatic	9 992
#14	MeSH descriptor: [Pancreas] explode all trees	1 260
#15	pancreas	7 239
#16	"islet cell"	441
#17	"islet cells"	48
#18	foregut	70
#19	MeSH descriptor: [Gastrinoma] explode all trees	6
#20	gastrinoma	34
#21	MeSH descriptor: [Glucagonoma] explode all trees	2
#22	glucagonoma	16
#23	MeSH descriptor: [Somatostatinoma] explode all trees	3
#24	somatostatinoma	11
#25	MeSH descriptor: [Vipoma] explode all trees	2

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#26	vipoma	14
#27	MeSH descriptor: [Insulinoma] explode all trees	11
#28	insulinoma	82
#29	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	14 092
#30	#3 AND #11 AND #29	513
#31	"p-NET"	69
#32	"p-NETs"	42
#33	pNEN	10
#34	"p-NEN"	2
#35	pNENs	3
#36	"p-NENs"	3
#37	"GEP-NET"	44
#38	"GEP-NETs"	47
#39	"GEP-NEN"	4
#40	"GEP-NENs"	6
#41	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	170
#42	#30 OR #41	553
#43	„ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”	43
#44	„DOTATATE- ¹⁷⁷ Lu”	7
#45	„(¹⁷⁷ Lu-DOTAOTyr3)octreotate”	0
#46	„Lu- ¹⁷⁷ DOTATATE”	2
#47	„[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-Octreotate”	16
#48	„(¹⁷⁷ lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate”	0
#49	Lutathera	18
#50	PRRT	57
#51	„peptide receptor radionuclide therapy”	34
#52	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	105
#53	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1 154
#54	Afinitor	70
#55	RAD001	184
#56	"RAD 001"	8

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#57	„40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin”	2
#58	everolimus	3 634
#59	"SDZ RAD"	10
#60	SDZ	138
#61	sunitinib	1 049
#62	"sunitinib malate"	72
#63	Sutent	110
#64	"SU 11248"	5
#65	SU011248	29
#66	"SU 011248"	4
#67	SU11248	23
#68	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67	4 658
#69	#52 OR #68	4 747
#70	#42 AND #69	169

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania – [EMBASE], 09.05.2019

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#1	neuroendocrine	80 298
#2	neurosecretory	11 599
#3	#1 OR #2	87 400
#4	tumor	2 805 222
#5	tumour	283 942
#6	'tumors'/exp	1 261
#7	tumors	783 960
#8	tumours	163 893
#9	'neoplasm'/exp	4 619 414

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#10	neoplasm	855 618
#11	neoplasms	239 436
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	5 259 002
#13	pancreatic	275 185
#14	'pancreas'/exp	111 658
#15	pancreas	365 275
#16	'islet cell'/exp	48 972
#17	"islet cell"	29 272
#18	"islet cells"	7 300
#19	'foregut'/exp	771
#20	foregut	5 315
#21	'gastrinoma'/exp	2 519
#22	gastrinoma	2 939
#23	'glucagonoma'/exp	1 583
#24	glucagonoma	1 783
#25	'somatostatinoma'/exp	679
#26	somatostatinoma	758
#27	'vipoma'/exp	774
#28	vipoma	877
#29	'insulinoma'/exp	8 246
#30	insulinoma	10 398
#31	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #29 OR #30	449 469
#32	#3 AND #12 AND #31	15 607
#33	"p-NET"	153

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#34	"p-NETs"	93
#35	pNEN	156
#36	"p-NEN"	13
#37	pNENs	170
#38	"p-NENs"	18
#39	'gcp-net'/exp	23 215
#40	"GEP-NET"	624
#41	"GEP-NETs"	737
#42	"GEP-NEN"	156
#43	"GEP-NENs"	164
#44	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	23 851
#45	#32 OR #44	32 326
#46	„ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”	206
#47	„DOTATATE- ¹⁷⁷ Lu”	9
#48	„(¹⁷⁷ Lu-DOTAOTyr3)octreotate”	0
#49	„Lu- ¹⁷⁷ DOTATATE”	109
#50	„[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-Octreotate”	25
#51	„(¹⁷⁷ lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate”	15
#52	'lutathera'/exp	355
#53	Lutathera	71
#54	PRRT	1 408
#55	'peptide receptor radionuclide therapy'/exp	264
#56	„peptide receptor radionuclide therapy”	1 474
#57	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	2 230

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#58	'afinitor'/exp	24 669
#59	Afinitor	632
#60	RAD001	1 185
#61	"RAD 001"	2 197
#62	„40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin”	29
#63	everolimus	27 306
#64	"SDZ RAD"	92
#65	SDZ	2 132
#66	'sunitinib'/exp	20 934
#67	sunitinib	21 486
#68	"sunitinib malate"	462
#69	Sutent	2 527
#70	"SU 11248"	1 321
#71	SU011248	26
#72	"SU 011248"	152
#73	SU11248	214
#74	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	46 274
#75	#57 OR #74	48 241
#76	#45 AND #75	2 581
#77	Filters activated: Humans, English, Polish	2 322

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania – [Pubmed], 09.05.2019

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#1	neuroendocrine	148 913
#2	neurosecretory	14 351
#3	#1 OR #2	151 834
#4	tumor	3 739 881
#5	tumors	3 297 971
#6	neoplasm	3 232 158
#7	neoplasms	3 188 714
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	3 817 017
#9	pancreatic	304 931
#10	pancreas	182 931
#11	"islet cell"	12 429
#12	"islet cells"	5 660
#13	foregut	3 986
#14	gastrinoma	1 637
#15	glucagonoma	1 074
#16	somatostatinoma	428
#17	vipoma	567
#18	insulinoma	7 045
#19	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	312 275
#20	#3 AND #8 AND #19	8 080
#21	"p-NET"	60
#22	"p-NETs"	44
#23	pNEN	59

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#24	"p-NEN"	6
#25	pNENs	73
#26	"p-NENs"	10
#27	"GEP-NET"	236
#28	"GEP-NETs"	356
#29	"GEP-NEN"	67
#30	"GEP-NENs"	79
#31	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	766
#32	#20 OR #31	8 268
#33	„ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”	157
#34	„DOTATATE- ¹⁷⁷ Lu”	2
#35	„(¹⁷⁷ Lu-DOTAOTyr3)octreotate”	1
#36	„Lu- ¹⁷⁷ DOTATATE”	18
#37	„[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-Octreotate”	3
#38	„(¹⁷⁷ lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate”	240
#39	Lutathera	12
#40	PRRT	566
#41	„peptide receptor radionuclide therapy”	744
#42	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	1 011
#43	Afinitor	6 693
#44	RAD001	6 793
#45	"RAD 001"	33
#46	„40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin”	26
#47	everolimus	6 690

L.p.	Zapytanie	Wyniki
#48	"SDZ RAD"	67
#49	SDZ	1 528
#50	sunitinib	5 677
#51	"sunitinib malate"	310
#52	Sutent	5 698
#53	"SU 11248"	20
#54	SU011248	5 680
#55	"SU 011248"	3
#56	SU11248	5 706
#57	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	13 304
#58	#42 OR #57	14 226
#59	#32 AND #58	717
#60	Filters activated: Humans, English, Polish	534

14.2. Przyczyny wykluczenia badań na etapie weryfikacji pełnych tekstów

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
LP. 1	2011	Brak identyfikacji pełnotekstowej		
LP. 3	2011	Typ publikacji	Notka	[25]
LP. 4	2012	Brak identyfikacji pełnotekstowej		
LP. 9	2013	Brak identyfikacji pełnotekstowej		

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
LP. 11	2014	Typ publikacji	Artykuł pokonferencyjny	[26]
LP. 12	2015	Typ publikacji	Artykuł pokonferencyjny	[27]
LP. 13	2015	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[28]
LP. 15	2016	Typ publikacji	Artykuł pokonferencyjny	[29]
LP. 17	2016	Inne	Duplikat	[30]
LP. 19	2016	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[31]
LP. 22 (RAYMOND)	2016	Typ publikacji	Abstrakt	[32]
LP. 23	2017	Typ publikacji	Artykuł pokonferencyjny	[33]
LP. 24	2017	Typ publikacji	Dyskusja	[34]
LP. 27	2018	Typ publikacji	Artykuł pokonferencyjny	[35]
LP. 28	2018	Populacja		[36]
ABDEL-RAHMAN	2015A	Populacja		[37]
ABDEL-RAHMAN	2015B	Populacja		[38]
ACAR	2015	Populacja		[39]
AHLMAN	2013	Typ publikacji	Komentarz	[40]
ALEXAKIS	2008	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[41]
ALEXANDRAKI	2017	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[42]
ALSIDAWI	2017	Populacja		[43]
AMBROSIO	2012	Populacja		[44]
ANDERSEN	2017	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[45]
ANGELOUSI	2016	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[46]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
ANGELOUSI	2017	Interwencja	Leczenie sekwencyjne	[47]
ANNA	2017	Brak identyfikacji pełnotekstowej		
BACHER	2015	Interwencja**	Dawka nie do weryfikacji	[48]
BACIU	2017	Populacja		[49]
████████	██████	████████	████████	[50]
BAUM	2014A	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[51]
BAUM	2014B	Populacja		[52]
BAUM	2018	Populacja		[53]
BECHTER	2013	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[54]
BELFER	2009	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[55]
BERARDI	2014	Interwencja*	Brak podanej dawki	[56]
BERARDI	2016A	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[57]
BERARDI	2016B	Interwencja*	Brak podanej dawki	[58]
BERARDI	2016C	Interwencja*	Brak podanej dawki	[59]
BERDELOU	2014	Wyniki	Inne PK	[60]
BERDELOU	2017	Wyniki	Inne PK, brak stratyfikacji wyników	[61]
BERGSMAN	2012	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[62]
████████	██████	████████	████████	[63]
BERNARD	2012	Populacja		[64]
BERNARD	2013	Populacja		[65]
BODEI	2010	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[66]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
BODEI	2012	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[67]
BODEI	2016	Interwencja	Inna dawka	[68]
BODEI	2018	Populacja		[69]
BOHAS	2013	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[70]
BORBATH	2018	Populacja		[71]
BOURNAUD	2017	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[72]
BOZKIRLI	2013	Typ badania	Case report	[73]
BRABANDER	2016	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[74]
██████████	██████	██████████	██████████	[75]
BRAITEH	2016	Typ badania	Case report	[76]
BRIEAU	2016	Populacja		[77]
BRODER	2017	Interwencja*	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[78]
BROWNE	2012	Interwencja	Inna substancja czynna	[79]
CAFF	2016A	Populacja		[80]
CAFF	2016B	Populacja		[81]
CAPLIN	2017	Typ publikacji	Wywiad	[82]
CARMONA-BAYONAS	2016	Populacja		[83]
CAROLLO	2016	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[84]
CHAE	2016	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[85]
CHALLIS	2017	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[86]
CHAN	2018	Populacja		[87]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
CHOU	2015	Wyniki	Brak stratyfikacji wyników	[88]
CILEDAG	2018	Typ badania	Case report	[89]
CRONA	2018	Populacja		[90]
CUSTODIO	2016A	Typ badania*	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[91]
CUSTODIO	2016B	Populacja		[92]
██████████	██████████	██████████	██████████	[93]
DEEKS	2011	Typ publikacji	Artukł przeglądowy	[94]
DEL PRETE	2015	Typ publikacji*	Abstrakt	[95]
DELPASSAND	2013	Populacja		[96]
██████████	██████████	██████████	██████████	[97]
DUAN	2012	Wyniki	Inne PK, brak stratyfikacji	[98]
DUAN	2013	Wyniki	Inne PK, brak stratyfikacji	[99]
EZZIDDIN	2012	Interwencja	Nie do weryfikacji	[100]
EZZIDDIN	2013	Populacja		[101]
EZZIDDIN	2014A	Interwencja	Inna dawka	[102]
EZZIDDIN	2014B	Interwencja	Inna dawka	[103]
EZZIDDIN	2014C	Interwencja	Inna dawka	[104]
FAGGIANO	2016	Populacja		[105]
FAIVRE	2012	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[106]
FOUNTAS	2015	Typ badania	Case report	[107]
FRÖSS-BARON	2017	Interwencja	Inna dawka	[108]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
FUNAKOSHI	2013A	Populacja		[109]
FUNAKOSHI	2013B	Populacja		[110]
FUNAKOSHI	2013C	Populacja		[111]
GABRIEL	2010	Populacja		[112]
GAO	2016A	Typ badania**	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[113]
GAO	2016B	Język publikacji		[114]
GENC	2018	Interwencja	Dawka nie do weryfikacji	[115]
GENÇ	2018	Typ badania	Case report	[116]
GEORGAKOPOULOS	2017	Populacja		[117]
GILABERT	2015	Populacja		[118]
GKIOZOS	2015	Wyniki*	Nie do weryfikacji	[119]
GOLDSTEIN	2011	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[120]
HAUCK	2016	Populacja		[121]
HEETFELD	2012	Interwencja*	Nie do weryfikacji	[122]
HENDIFAR	2018	Populacja		[123]
HERNANDEZ	2016	Populacja		[124]
HERRING	2016	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[125]
HERRING	2017	Populacja		[126]
HOBDAY	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[127]
HOBDAY	2012	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[128]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
HONG	2011	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[129]
HONG	2014	Populacja		[130]
HORSCH	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[131]
HORSCH	2013	Interwencja	Inne substancje czynne	[132]
HORSCH	2016	Interwencja	Inne substancje czynne	[133]
HUYNH	2016	Populacja		[134]
HÖRSCH	2012A	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[135]
HÖRSCH	2012B	Interwencja	Nie do weryfikacji	[136]
HÖRSCH	2012C	Interwencja	Nie do weryfikacji	[137]
HÖRSCH	2013A	Interwencja	Nie do weryfikacji	[138]
HÖRSCH	2013B	Interwencja	Nie do weryfikacji	[139]
HÖRSCH	2013C	Interwencja	Inne substancje czynne	[140]
HÖRSCH	2016	Interwencja	Inna dawka	[141]
IGARASHI	2013	Typ badania**	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[142]
█	█	█	█	[143]
ILAN	2014	Wyniki	Inne PK	[144]
ISHAK	2017	Interwencja*,**	Brak dawki	[145]
ISHAK	2011	Interwencja**	Brak dawki	[146]
ITO	2012	Populacja	Zawężenie populacji względem całej z badania Radiant-3	[147]
ITO	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[148]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
ITO	2015	Typ badania**	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[149]
JAN	2015	Populacja		[150]
JE	2009	Populacja		[151]
JIMENEZ-FONSECA	2011A	Populacja		[152]
JIMENEZ-FONSECA	2011B	Populacja		[153]
JIMENEZ-FONSECA	2014	Wyniki	Inne PK	[154]
JIMENEZ-FONSECA	2018	Wyniki	Brak stratyfikacji wyników	[155]
JOO	2017	Populacja		[156]
KALSHETTY	2018	Interwencja	Inna dawka wnioskowanej interwencji	[157]
KAMALESHWARAN	2015	Typ badania	Case report	[158]
KAMP	2013	Populacja		[159]
KAMP	2014	Populacja		[160]
KATONA	2017	Populacja		[161]
KAUPPILA	2012	Populacja		[162]
KAWAGUCHI	2014	Typ badania	Case report	[163]
KAWASAKI	2014	Typ badania	Case report	[164]
KHAN	2011	Populacja		[165]
KHOJA	2013	Interwencja**	Dawka nie do weryfikacji	[166]
KIM	2014	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[167]
KOFFAS	2016A	Populacja		[168]
KOFFAS	2016B	Populacja		[169]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
██████████	██████	██████████	██████████	[170]
██████████	██████	██████████	██████████	[171]
KWEKKEBOOM	2010A	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[172]
KWEKKEBOOM	2010B	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[173]
KWEKKEBOOM	2016	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[174]
LAHNER	2014	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[175]
LAHNER	2016	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[176]
LAMARCA	2014	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[177]
LAWRIE	2012	Populacja		[178]
LEE	2015A	Interwencja		[179]
LEE	2015B	Inne	Abstrakt opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[180]
LEE	2015C	Inne	Abstrakt opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[181]
LEE	2016	Interwencja	Dawka nie do weryfikacji	[182]
LEE	2017A	Populacja		[183]
LEE	2017B	Populacja		[184]
LEE	2017C	Populacja		[185]
LEE	2017D	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[186]
LEE	2018	Interwencja*	Zmiany schematu leczenia (EVE)	[187]
LI	2018	Populacja		[188]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
LIOTSOU	2014	Wyniki	Brak stratyfikacji wyników	[189]
LIOTSOU	2015	Wyniki	Brak stratyfikacji wyników	[190]
LIU	2013	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[191]
LIU	2016A	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[192]
LIU	2016B	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[193]
LIU	2017	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[194]
LOMBARD-BOHAS	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[195]
LOMBARD-BOHAS	2017	Interwencja*,**	Terapia celowana (EVE lub SUN)	[196]
LOMBARD-BOHAS	2018	Interwencja*,**	Terapia celowana (EVE lub SUN)	[197]
MACHTA	2016	Interwencja	Inne substancje czynne	[198]
MARINOVA	2016	Interwencja	Inna dawka	[199]
MARINOVA	2017	Interwencja	Inna dawka	[200]
██████████	██████	██████████	██████████	[201]
MCAULIFFE	2017	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[202]
MUNIRAJ	2013	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[203]
NABHAN	2012	Typ publikacji	Artykuł	[204]
NARAEV	2012A	Interwencja	Inne substancje czynne	[205]
NARAEV	2012B	Interwencja	Inne dawki	[206]
NARAEV	2012C	Interwencja	Inne substancje czynne	[207]
NARAEV	2012D	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[208]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
NCT01374451	2011	Typ badania	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[209]
NCT01628913	2012	Typ badania	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[210]
NCT01860742	2013	Wyniki	Brak wyników	[211]
NCT02230176	2014	Wyniki	Brak wyników	[212]
NCT03049189	2017	Wyniki	Brak wyników	[213]
NEYCHEV	2015	Populacja		[214]
NIGRI	2018	Populacja		[215]
NISHINO	2016	Interwencja	Inne substancje czynne	[216]
OBERSTEIN	2012A	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[217]
OBERSTEIN	2012B	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[218]
OISHI	2015	Populacja		[219]
OKUSAKA	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[220]
OKUSAKA	2012A	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[221]
OKUSAKA	2012B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[222]
OLIVO	2016	Populacja		[223]
PAGANELLI	2010	Brak identyfikacji pełnotekstowej		
PANZUTO	2013	Populacja		[224]
PANZUTO	2014A	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[225]
PANZUTO	2014B	Populacja		[226]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
PAPE	2015	Populacja		[227]
PARK	2014	Populacja		[228]
PATEL	2015	Interwencja	Inna substancja czynna	[229]
PAVEL	2011A	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[230]
PAVEL	2011B	Interwencja*	EVE + octreotide long acting	[231]
PAVEL	2013	Populacja		[232]
PAVEL	2014	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[233]
PAVEL	2015B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[234]
PAVEL	2016	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[235]
PAVEL	2017	Wyniki	Inne PK	[236]
PICALLO	2018	Populacja		[237]
PICCIN	2012	Typ publikacji	List	[238]
PLAZA DE LAS HERAS	2015	Populacja		[239]
POMMIER	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[240]
POOL	2010	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[241]
POWER	2011	Typ badania	Case report	[242]
PUSCEDDU	2015	Interwencja	Inne substancje czynne	[243]
PÉREZ DE LA PUENTE	2017	Populacja		[244]
RAMAGE	2016	Typ publikacji	Abstrakt	[245]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
RAMIREZ-FORT	2012A	Populacja		[246]
RAMIREZ-FORT	2016B	Interwencja	Inne substancje czynne	[247]
RAYMOND	2010	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[248]
RAYMOND	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[249]
RAYMOND	2016A	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[250]
RAYMOND	2016B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[251]
RAYMOND	2017A	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[252]
RAYMOND	2017B	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[253]
RIFF	2014	Interwencja	Nie do weryfikacji	[254]
RIFF	2015	Interwencja	Inne substancje czynne	[255]
RINZIVILLO	2018A	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[256]
RINZIVILLO	2018B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[257]
ROVIELLO	2016	Interwencja*		[258]
RUGO	2016	Populacja		[259]
SABET	2012A	Populacja		[260]
██████████	██████████	██████████	██████████	[261]
SABET	2012C	Populacja		[262]
SABET	2012D	Interwencja	Inna dawka	[263]
SABET	2012E	Interwencja	Inna dawka	[264]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
SABET	2013A	Interwencja	Inna dawka	[265]
SABET	2013B	Interwencja	Inna dawka	[266]
SABET	2014A	Interwencja	Inna dawka	[267]
████████	████████	████████	████████	[268]
SABET	2014C	Interwencja	Inna dawka	[269]
SABET	2016	Typ publikacji	Praca opisowa	[270]
SALAZAR	2015	Typ badania	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[271]
SALAZAR	2018	Typ badania	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[272]
SANSOVINI	2012A	Interwencja	Inna dawka	[273]
SANSOVINI	2012B	Interwencja	Inna dawka	[274]
SANSOVINI	2013	Interwencja	Inna dawka	[275]
SANSOVINI	2014	Interwencja	Inna dawka	[276]
SANSOVINI	2015	Interwencja	Inna dawka	[277]
SANSOVINI	2016	Interwencja	Inna dawka	[278]
████████	████████	████████	████████	[279]
SANTONI	2015	Populacja		[280]
SATO	2019	Typ badania	badanie efektywności praktycznej dla komparatora	[281]
SEVERI	2013A	Interwencja	Inna dawka	[282]
SEVERI	2013B	Interwencja	Inna dawka	[283]
SEVERI	2014	Interwencja	Inna dawka	[284]
SEVERI	2015A	Interwencja	Inna dawka	[285]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
SEVERI	2015B	Populacja		[286]
SEVERI	2016A	Interwencja	Inna dawka	[287]
SEVERI	2016B	Interwencja	Inna dawka	[288]
SHAH	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[289]
SHAMEEM	2015	Populacja		[290]
SHARMA	2017	Interwencja	Inne dawki	[291]
SHERRIFF	2015	Populacja		[292]
SHOUSHTARI	2014	Typ badania	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[293]
SIERRA	2009	Interwencja	Inna dawka	[294]
SIGNOROVITCH	2012A	Inna	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[295]
SIGNOROVITCH	2012B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[296]
SIGNOROVITCH	2013	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[297]
SINGH	2017	Interwencja	Inne substancje czynne	[298]
SOWA-STASZCZAK	2011	Populacja		[299]
SOYDAL	2014	Populacja		[300]
STAUCH	2014	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[301]
STEFANO	2015	Interwencja	Inna dawka	[302]
STROSBERG	2011A	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[303]
STROSBERG	2011B	Typ badania	Artykuł przeglądowy	[304]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
STROSBERG	2011C	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[305]
STROSBERG	2012	Interwencja*		[306]
STROSBERG	2013	Populacja		[307]
STROSBERG	2015	Inne	Inne PK	[308]
SWARD	2010	Populacja		[309]
TANNO	2017	Wyniki	Brak stratyfikacji wyników	[310]
TER-MINASSIAN	2017	Populacja		[311]
TEUNISSEN	2009	Interwencja	Inna dawka	[312]
TEWARI	2013	Typ publikacja	Praca opisowa	[313]
THAPA	2016	Populacja		[314]
THAWER	2018	Populacja		[315]
THOMAS	2013	Typ publikacji	List	[316]
THOMPSON	2012	Typ badania	Przegląd niesystematyczny	[317]
TIPESWAMY	2015	Interwencja*		[318]
TOMASSETTI	2012	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[319]
TSANG	2017	Interwencja	Różne linie leczenia	[320]
URQUHART	2018	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[321]
VALLE	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[322]
VALLE	2014A	Interwencja	Różne substancje aktywne	[323]
VALLE	2014B	Typ publikacji	Praca opisowa	[324]
VALLE	2019	Typ badania	Dostępne badania o wyższej wiarygodności	[325]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
VAN CUTSEM	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[326]
VAN DER ZWAN	2015	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	[327]
VAN DER ZWAN	2018A	Populacja		[328]
VAN DER ZWAN	2018B	Populacja		[329]
VAN DER ZWAN	2018C	Populacja		[330]
VAN SCHAIK	2011	Populacja		[331]
██████████	██████████	██████████	██████████	[332]
VAN VLIET	2013B	Populacja		[333]
██████████	██████████	██████████	██████████	[334]
VERZONI	2014	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[335]
VINIK	2012A	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[336]
VINIK	2012B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[337]
WARCHTER	2010	Brak identyfikacji pełnotekstowej		
WACHULA	2014	Populacja		[338]
WALCZAK	2012	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[339]
WALKER	2009	Brak identyfikacji pełnotekstowej		
WALTER	2013	Populacja		[340]
WALTER	2017	Typ publikacji	Praca opisowa	[341]
WANG	2016	Populacja		[342]
WANG	2017A	Populacja		[343]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
WANG	2017B	Populacja		[344]
WERNER	2017	Wyniki	Inne PK	[345]
WERNER	2018	Interwencja	Inna dawka	[346]
WIEDENMANN	2015A	Interwencja*	Nie do weryfikacji	[347]
WIEDENMANN	2015B	Interwencja*	Nie do weryfikacji	[348]
WOLIN	2011	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[349]
WOLIN	2013	Typ badania	Case report	[350]
WOLIN	2014	Typ badania	Case report	[351]
WOLIN	2015	Typ publikacji	Praca opisowa	[352]
YANG	2016	Populacja		[353]
YAO	2010A	Typ publikacji	Praca opisowa	[354]
YAO	2010B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[355]
YAO	2012	Wyniki	Inne PK	[356]
YAO	2013A	Typ publikacji	Praca opisowa	[357]
YAO	2013B	Wyniki	Inne PK	[358]
YAO	2014	Typ publikacji	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[359]
YAO	2015A	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[360]
YAO	2015B	Inne	Artykuł opublikowany przed publikacją pełnotekstową	[361]
YOO	2016	Typ badania	Dostępne badania wyższej wiarygodności	[362]

Autor	Rok	Aprzyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
YOO	2017	Inne	Niezasadne włączenie do analizy***	[363]
YUHONG	2016	Populacja		[364]
ZERBI	2013	Populacja		[365]
ZHANG	2016	Interwencja*	Inna dawka	[366]
ZHANG	2018	Populacja		[367]
ÖBERG	2015	Typ publikacji	Praca opisowa	[368]

PK – punkty końcowe;

*Dotyczy ewerolimusu;

** Dotyczy sunitynibu;

***Ze względu na brak badań dla efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji nie włączano badań dla efektywności praktycznej komparatorów.




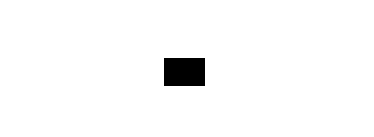
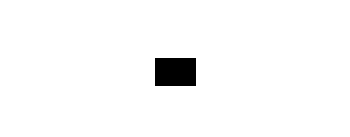




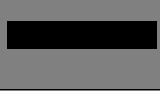




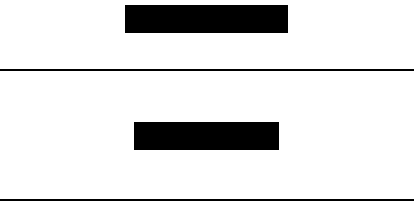
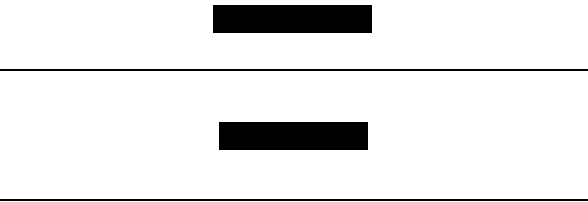



14.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

Tabela 61.
Charakterystyka badania ERASMUS

ERASMUS	
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie I/II fazy, eksperymentalne, otwarte, przeprowadzone w ramach procedury „compassionate use”
Zaślepienie	brak
Liczba ośrodków	1
Klasyfikacja AOTMIT	IID
Sponsor	Erasmus Medical Center (Erasmus MC), Rotterdam

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg NICE	6/8
Punkty końcowe	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Hipoteza badawcza	[Redacted]
Utrata chorych z badania	[Redacted]
Interwencja	
[Redacted]	
Populacja	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których histologicznie potwierdzono GEP NET lub rakowiaka oskrzeli; • Obecność receptorów somatostatyny wykrytych za pomocą scyntygrafii receptorowej (OctreoScan), w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki ¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate (wychwył co najmniej równy prawidłowemu wychwyłowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym); • Przewidywana długość życia > 12 tygodni; • Stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 150 μmol/l i obliczony (za pomocą formuły Cockrofta) lub (preferencyjnie) zmierzony w oparciu o dwie 24-godz. zbiórki moczu klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min; • Stężenie Hb ≥ 5,5 mmol/l; WBC ≥ 2×10⁹/l; płytki krwi ≥ 75×10⁹/l; • Bilirubina całkowita ≤ 3 x górna granica normy (ULN); • Stężenie albumin w surowicy > 30 g/l; • Sprawność wg skali Karnosky'iego ≥ 50; • Pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu uzyskana przed włączeniem do badania. 	
Kryteria wykluczenia	

- Możliwość przeprowadzenia operacji z zamiarem wyleczenia;
- Operacja, radioterapia, chemioterapia, lub inna terapia eksperymentalna, która została przeprowadzona w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii;
- Pacjenci z przerzutami do mózgu chyba, że przerzuty były leczone i ustabilizowane od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; u pacjentów z historią przerzutów do mózgu należy wykonać badanie TK głowy z kontrastem, aby udokumentować stabilną chorobę przed rozpoczęciem badania;
- Niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca;
- Pacjenci, u których zastosowano leczenie krótko działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez okres 12 godzin przed i 12 godzin po podaniu analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, lub leczenie długo działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez przynajmniej 6 tygodni przed podaniem analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, chyba że podczas kontynuowania leczenia analogami somatostatynowymi wychwyty w scyntygrafii receptorowej (OctreoScan) jest co najmniej równy prawidłowemu wychwyty w wątrobie w obrazowaniu planarnym;
- Występowanie u pacjentów innych stanów medycznych, psychiatrycznych lub chirurgicznych, które nie są obecnie kontrolowane leczeniem, a mogą zakłócać zakończenie badania;
- Cięża.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 62.
Charakterystyka badania Zandee 2019

Zandee 2019	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywna analiza danych
Zaślepienie	brak
Liczba ośrodków	1
Okres obserwacji	39,3 miesiące
Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Ocena ryzyka Błędu systematycznego wg NICE	6/8
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź guza na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 • przeżycie wolne od progresji (PFS) • profil bezpieczeństwa • jakość życia (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30)
HIPOTEZA BADAWCZA	n/d
UTRATA CHORYCH Z BADANIA	<p>Terapię przerwano po 1 cyklu u 3 chorych (8,8%). U jednego chorego, który nie stosował się do zaleceń w czasie pierwszego cyklu leczenia, z uwagi na wysokie ryzyko niestosowania się do zaleceń w kolejnym nie podano kolejnego cyklu terapii. U drugiego chorego odnotowano niewyjaśnione postępujące pogorszenie funkcji poznawczych po pierwszym cyklu dlatego terapia została przerwana. Trzeci pacjent zrezygnował z drugiego cyklu terapii na własne życzenie.</p>
Interwencja	
<p>177Lu-DOTATATE w postaci infuzji stosowany w schemacie leczenia: 4 podania dożylnie po 7,4 GBq z przerwami 6-10 tygodni między każdym cyklem. 30 minut przed podaniem 177Lu-DOTATATE podawano w postaci infuzji roztworu zawierającego 2,5% argininę i 2,5% lizynę w 1 l 0,9% chlorku sodu.</p>	
Kryteria włączenia	

Do analizy włączono wszystkich pacjentów z hormonalnie czynnymi pNETs typu: insulinoma, gastrinoma, VIP-oma i glukagonoma leczonych w ośrodku ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w okresie od 2007 do czerwca 2017 roku.

Dodatkowe kryteria włączenia:

- Stężenie Hb $\geq 5,5$ mmol/l; WBC $\geq 2 \times 10^9/l$; płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$;
- Sprawność wg skali Karnosky'iego ≥ 50 ;
- Klirens kreatyniny (zmierzony w oparciu o dwie 24-godz. zbiórki moczu) ≥ 40 ml/min. u pacjentów leczonych przed 2007 rokiem i ≥ 50 ml/min u pacjentów leczonych po 2007 roku;
- Obecność receptorów somatostatyny wykrytych za pomocą OctreoScan (stopień ≥ 2).

Charakterystyka populacji	Ogółem	Insulinoma	Gastrinoma	VIPoma	Glukagonoma
Płeć męska	17/34 (50,0)	6/14 (42,9)	4/7 (57,1)	0/5 (0,0)	7/8 (87,5)
Wiek (średnia \pm SD)	59,0 \pm 11,3	59,2 \pm 11,9	57,1 \pm 15,3	56,7 \pm 9,2	61,6 \pm 8,6
Lokalizacja przerzutów					
Wątroba	33/34 (97,1)	13/14 (92,9)	7/7 (100,0)	5/5 (100,0)	8/8 (100)
Płuca	2/34 (5,9)	2/14 (14,3)	0	0	0
Kości	7/34 (20,6)	2/14 (14,3)	2/7 (28,6)	0	3/8 (37,5)
Obciążenie wątroby					
0%	1/34 (2,9)	1/14 (7,1)	0	0	0
1-25%	13/34 (38,2)	4/14 (28,6)	3/7 (42,9)	2/5 (40,0)	4/8 (50,0)
25-50%	13/34 (38,2)	6/14 (42,9)	4/7 (57,1)	1/5 (20,0)	2/8 (25,0)
>50%	7/34 (20,6)	3/14 (21,4)	0	2/5 (40,0)	2/8 (25,0)
Rozległość zmian chorobowych					
Ograniczone	5/34 (14,7)	2/14 (14,3)	1/7 (14,3)	2/5 (40,0)	0
Umiarkowane	25/34 (73,5)	11/14 (78,6)	5/7 (71,4)	2/5 (40,0)	7/8 (87,5)
Rozległe	4/34 (11,8)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)	1/5 (20,0)	1/8 (12,5)
Stopień zróżnicowania histologicznego wg ENETS					
G1	6/34 (17,6)	1/14 (7,1)	2/7 (28,6)	1/5 (20,0)	2/8 (25,0)

G2	18/34 (52,9)	6/14 (42,9)	3/7 (42,9)	3/5 (60,0)	6/8 (75,0)
Nieznany	10/34 (29,4)	7/14 (50,0)	2/7 (28,6)	1/5 (20,0)	0
Wskazanie Terapeutyczne					
Progresja choroby	14/34 (41,2)	6/14 (35,7)	4/7 (57,1)	1/5 (20,0)	4/8 (50,0)
Redukcja objawów	9/34 (26,5)	6/14 (42,9)	1/7 (14,3)	2/5 (40,0)	0
Progresja+ redukcja objawów	8/34 (23,5)	2/14 (14,3)	0	2/5 (40,0)	4/8 (50,0)
Wysoka masa guza	3/34 (8,8)	1/14 (7,1)	2/7 (28,6)	0	0
Wyjściowy status choroby					
Progresja	22/34 (64,7)	7/14 (50,0)	4/7 (57,1)	3/5 (60,0)	8/8 (100,0)
Stabilna	3/34 (8,8)	2/14 (14,3)	0	1/5 (20,0)	0
Nieznana	9/34 (26,5)	5/14 (35,7)	3/7 (42,9)	1/5 (20,0)	0
Wcześniejsze terapie					
Zabiegi Chirurgiczne	10/34 (29,4) ^A	5/14 (35,7) ^A	4/7 (57,1)	1/5 (20,0)	0
Chemioterapia	3/34 (8,8)	2/14 (14,3)	0	1/5 (20,0)	0
SSA	22/34 (64,7)	8/14 (57,1)	5/7 (71,4)	5/5 (100,0)	4/8 (50,0)
inne^B	7/34 (20,6)	3/14 (21,4)	1/7 (14,3)	3/5 (60,0)	0
Liczba wcześniejszych terapii					
0	8/34 (23,5)	3/14 (21,4)	1/7 (14,3)	0	4/8 (50,0)
1	14/34 (41,2)	6/14 (42,9)	2/7 (28,6)	2/5 (40,0)	4/8 (50,0)
2	9/34 (26,4)	4/14 (28,6)	4/7 (57,1)	1/5 (20,0)	0
≥3	3/34 (8,8)	1/14 (7,1)	0	2/5 (40,0)	0
Dawka kumulacyjna PRRT (GBq)					

7,4	3/34 (8,8)	3/14 (21,4)	0	0	0
18,5	1/34 (2,9)	0	0	0	1/8 (12,5)
22,2	2/34 (5,9)	0	0	2/5 (40,0)	0
25,9	4/34 (11,8)	1/14 (7,1)	1/7 (14,3)	0	2/8 (25,0)
29,6	24/34 (70,6)	10/14 (71,5)	6/7 (85,7)	3/5 (60,0)	5/8 (62,5)

A- w tym 1 pacjent z przeszczepem wątroby; B -inne terapie uwzględniają ewerolimus, interferon, embolizację, radioterapię

Tabela 63.
Charakterystyka badania RADIANT-3

RADIANT-3 (na podstawie YAO 2011, LOMBARD – BOHAS 2015, YAO 2016)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Randomizowane, międzynarodowe badanie eksperymentalne, III fazy, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.
Randomizacja	Randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • status dotyczący stosowania uprzedniej chemioterapii; • ze względu na stan sprawności wg WHO (0 vs 1 lub 2) w ocenie początkowej.
Zaślepienie	podwójne
Liczba ośrodków	82 ośrodków, 18 krajów
Klasyfikacja aotmit	IIA
Sponsor	Novartis Oncology
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg cochrane collaboration	Niskie ryzyko błędu w większości domen, w domenie „Inne czynniki” ryzyko uznano za umiarkowane, ze względu na to, iż Sponsor analizował wszystkie zebrane dane przed publikacją.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • mediana 17 miesięcy • 32 miesiące (data odcięcia - 28.02.2010) • 80 miesięcy (data odcięcia – 05.03.2014)
Utrata chorych z badania	Szczegółowe informacje odnośnie utraconych chorych i przyczyn utraty zamieszczono na diagramach CONSORT w rozdziale 4.2.1.3

Oszacowanie wielkości próby	Przy zastosowaniu niestratyfikowanego testu log-rank, wykazano łącznie konieczność wykazania 282 zdarzeń PFS dla uzyskania 92,6% mocy. Przy założeniu włączania 23 pacjentów miesięcznie przez 74 tygodnie i min. okresie obserwacji wynoszącym 39 tygodni, do uzyskania 282 zdarzeń PFS potrzebowano łącznie 352 pacjentów. Szacując, że utrata pacjentów z badania wynosi ok 10%, zakładana wielkość populacji to 392 pacjentów.
Analiza statystyczna	95% przedział ufności dla analizy przeżycia za pomocą metody Kaplana-Meiera; 95% przedział ufności dla porównania rozkładu przeżycia dwóch grup przy użyciu logarytmicznego testu rang; Współczynnik ryzyka estymowany z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a; Przyjęto poziom istotności statystycznej: $\leq 0,05$
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) Drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • przeżycie całkowite (OS) • profil bezpieczeństwa
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Interwencja i komparatory	
Grupa badana	<ul style="list-style-type: none"> • EWE+BSC: Ewerolimus w dawce 10 mg <i>p.o.</i> (w dwóch tabletkach po 5 mg) raz na dobę, codziennie; najlepsza terapia wspomagająca (BSC).
Grupa kontrolna	<ul style="list-style-type: none"> • PLB+BSC: Placebo <i>p.o.</i>, w dwóch tabletkach raz na dobę, codziennie; najlepsza terapia wspomagająca (BSC).
Populacja	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) guza neuroendokrynnego trzustki potwierdzonego biopsją; • obecność raka neuroendokrynnego typu „low-grade” lub „intermediate-grade” (dobrze lub średnio zróżnicowany); • radiologicznie udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją; jeśli pacjent otrzymywał leczenie w zakresie NET w ciągu ostatnich 12 miesięcy musi posiadać dokumentację radiologiczną postępu choroby w trakcie lub po otrzymywanej terapii; • choroba mierzalna według kryteriów RECIST z zastosowaniem tomografii trójfazowej (CT) lub wielofazowego MRI do oceny radiologicznej; • prawidłowa czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; hemoglobina > 9 g/dl; 	

- prawidłowa czynność wątroby: bilirubina w surowicy krwi $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ULN); współczynnik czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) $< 1,3$ (INR < 3 u pacjentów leczonych antykoagulantami); ALT i AST $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby);
- prawidłowa czynność nerek: kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN;
- stężenie cholesterolu w surowicy krwi na czczo ≤ 300 mg/dl lub $\leq 7,75$ mmol/l ORAZ triglicerydy na czczo $\leq 2,5 \times$ ULN, UWAGA: W przypadku przekroczenia jednego lub obu tych progów, pacjent może zostać włączony jedynie po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia obniżającego stężenie lipidów;
- Status sprawności 0-2 w skali sprawności WHO (skala Zubroda-ECOG-WHO);
- wiek ≥ 18 r.ż.;
- u kobiet w wieku rozrodczym – ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi w ciągu 14 dni od włączenia do badania i/lub testu ciążowego z moczu 48 godzin przed podaniem pierwszego dawki leczenia;
- pisemna, świadoma zgoda pacjenta, zgodna z lokalnymi wytycznymi.

Kryteria wykluczenia

- Pacjenci ze słabo zróżnicowanym rakiem neuroendokrynym, rakiem neuroendokrynym typu „high-grade”, gruczolakorakiem, GCC (ang. *goblet cell carcinoma*) oraz rakiem drobnokomórkowym,
- leczenie cytotoksyczną chemioterapią, immunoterapią lub radioterapią w ciągu 4 tygodni przed randomizacją,
- embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy (1 miesiąca, jeśli istnieją inne miejsca choroby mierzalnej) lub krioblacja / ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RF) przerzutów wątrobowych w ciągu 2 miesięcy od włączenia pacjenta,
- wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR (syrolimus, temsyrolimus, ewerolimus),
- niekontrolowana cukrzyca – stężenie glukozy w surowicy na czczo $> 1,5 \times$ ULN,
- pacjenci z ciężkimi i/lub niekontrolowanymi stanami medycznymi, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed randomizacją, poważna niekontrolowana arytmia serca; aktywna lub niekontrolowana ciężka infekcja; marskość wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub przewlekłe uporczywe zapalenie wątroby; poważnie upośledzona czynność płuc (spirometria i DLCO 50% lub poniżej normy i saturacja O₂ na poziomie 88% lub poniżej w spoczynku przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym (ang. *on room air*)); aktywna skaza krwotoczna,
- pacjenci otrzymujący przewlekłe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym,
- pacjenci ze znaną historią seropozytywności HIV,
- wcześniejsze lub równoczesne zmiany nowotwore, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub innego odpowiednio leczonego raka *in situ* lub dowolnego innego nowotworu, od którego pacjent był wolny przez ≥ 3 lata,
- ciąża lub karmienie piersią oraz osoby dorosłe o potencjale rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych; jeśli stosuje się metody antykoncepcyjne, muszą one być kontynuowane przez cały okres trwania badania u obu płci.

Charakterystyka populacji		Ewerolimus + BSC	Placebo + BSC
Liczba pacjentów		207	203
Wiek	Mediana (lata)	58	57
	Zakres	23-87	20-82
Płeć [n (%)]	Kobiety	97 (47)	86 (42)
	Mężczyźni	110 (53)	117 (58)

Wynik skali sprawności ECOG [n (%)]	0	139 (67)	133 (66)
	1	62 (30)	64 (32)
	2	6 (3)	6 (3)
Liczba miejsc występowania guza [n (%)]	1	51 (25)	62 (31)
	2	85 (41)	64 (32)
	≥3	70 (34)	77 (38)
Czas od diagnozy	≤6 mies. [n (%)]	24 (12)	33 (16)
	>6 mies. – ≤2 lata [n (%)]	65 (31)	43 (21)
	>2 lata – ≤5 lat [n (%)]	54 (36)	81 (40)
	≥5 lat [n (%)]	34 (31)	46 (23)
Czas od progresji do randomizacji [n (%)]	≤1 mies.	73 (35)	61 (30)
	>1 mies. – ≤2 mies.	43 (21)	53 (26)
	>2 mies. – ≤3 mies.	34 (14)	29 (14)
	>3 mies. – ≤12 mies.	58 (28)	54 (27)
	≥12 mies.	3 (1)	1 (<1)
Typ histologiczny guza [n (%)]	Dobrze zróżnicowany	170 (82)	171 (84)
	Średnio zróżnicowany	35 (17)	30 (15)
	Nieznany	2 (1)	2 (1)
Czynność guza [n (%)]	Hormonalnie czynne	- (24)	-
	Hormonalnie nieczynne	-	-
	Status nieznan	-	-
Uprzednia terapia [n (%)]	Radioterapia	- (23)	- (20)
	SSA	- (49)	- (50)

Poprzednia chemioterapia [n (%)]	Pacjenci poddani chemioterapii	- (50)	- (50)
----------------------------------	--------------------------------	--------	--------

Tabela 64.
Charakterystyka badania Raymond 2011

RAYMOND 2011 (na podstawie RAYMOND 2011, VINIK 2016, FAIVRE 2017)	
METODYKA	
Rodzaj badania	Randomizowane, międzynarodowe badanie eksperymentalne, III fazy.
Randomizacja	Randomizacja zrównoważona względem kraju/regionu.
Zaślepienie	podwójne
Liczba ośrodków	42 ośrodki, 11 krajów
Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Sponsor	Pfizer
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg COCHRANE COLLABORATION	Niskie ryzyko błędu w większości domen, w domenie „Inne czynniki” ryzyko uznano za umiarkowane, ze względu na obecność Sponsora na wszystkich etapach badania: projektowanie, zbieranie danych oraz ich analiza. Należy zaznaczyć, że prowadzenie badania było nadzorowane przez niezależny komitet monitorujący dane.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • 22 miesiące (15.04.2009) • 82 miesiące – mediana 67,4 miesiąca (04.2014)
Utrata chorych z badania	Szczegółowe informacje odnośnie utraconych chorych i przyczyn utraty zamieszczono na diagramie CONSORT w rozdziale 4.2.1.4
Oszacowanie wielkości próby	Początkowo wielkość próby oszacowano na 340 pacjentów, na podstawie łącznie 260 zdarzeń wymaganych dla 90% mocy testu za pomocą dwustronnego niestratyfikowanego testu log-rank.
Analiza statystyczna	95% przedział ufności dla analizy PFS za pomocą metody Kaplana-Meiera; Współczynnik ryzyka z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a; Dla porównania ORR pomiędzy grupami test Fishera; Przyjęto poziom istotności statystycznej $\leq 0,05$

Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) • czas do odpowiedzi (TTR) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • profil bezpieczeństwa • punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PRO)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Interwencja i komparatory	
Grupa badana	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib małate w dawce 37,5 mg <i>p.o.</i> raz na dobę, codziennie
Grupa kontrolna	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo <i>p.o.</i> raz na dobę, codziennie.
Populacja	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzona obecność dobrze zróżnicowanych guzów wysp trzustkowych (zgodnie z klasyfikacją WHO 2000), • miejscowa, miejscowo zaawansowana lub przerzutowa choroba z udokumentowaną progresją (zgodnie z kryteriami RECIST) za pomocą skanu (CT, MRI lub Octreoscan®) w ciągu 12 miesięcy przed punktem wyjściowym (<i>baseline</i>) w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w przeszłości (tj. progresja choroby w ciągu ostatniego roku); wynik ostatniego badania wykazującego progresję, może być użyty jako skan przesiewowy, jeśli był wykonany w ciągu 28 dni od randomizacji; wyniki Octreoscan można wykorzystać do udokumentowania postępującej choroby przed włączeniem do badania, ale nie do oznaczenie odpowiedzi (wg. kryteriów RECIST) nowotworu podczas badania, • choroba, która nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, radioterapii lub terapii skojarzonej, której celem jest wyleczenie, • obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany docelowej do dalszej oceny zgodnie z kryteriami RECIST (kontrastowe wzmocnienie zmiany o największej średnicy ≥ 20 mm, w oparciu o konwencjonalny skan CT lub MRI (lub ≥ 10 mm ze skanem spiralnym CT) wykonany w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, • prawidłowa czynność organu, zdefiniowana następująco: <ul style="list-style-type: none"> • aminotferaza asparaginianu w surowicy krwi (AST, transferaza szczawianu glutaminianu w surowicy krwi [SGOT]) i aminotferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT, transferaza glutaminianowo-pirogronowa w surowicy krwi [SGPT]) $\leq 2,5 \times$ ULN; jeśli nieprawidłowe funkcje wątroby są spowodowane obecnością nowotworu, wówczas dopuszczalny wynik AST i ALT $\leq 5 \times$ ULN, • bilirubina całkowita w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN, • czas protrombinowy (PT) oraz czas kefalinowy (PTT) $\leq 1,5 \times$ ULN, • albumina w surowicy krwi $\geq 3,0$ g/dl, • bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, • płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, • hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, • stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times$ ULN, • stan sprawności w skali ECOG 0-1, • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy, • wiek ≥ 18 r.ż., • dozwolone uprzednie leczenie chemioterapią, leczenie lokoregionalne (np. chemoembolizacja) lub interferonem pod warunkiem, że toksyczność ustąpiła $<$ stopnia 1 w czasie wejścia do badania oraz leczenie to miało miejsce co najmniej 4 tygodnie przed oceną wyjściową, • występująca zdolność do polykania, • świadoma zgoda (podpisana i opatrzona datą) potwierdzająca, że pacjent został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania przed włączeniem do badania, • gotowość i zdolność do przestrzegania planowanych wizyt, planów leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania. 	

Kryteria wykluczenia

- pacjenci ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki (według klasyfikacji WHO 2000),
- obecnie stosowana chemioterapia, chemoembolizacja, immunoterapia lub eksperymentalna terapia inna niż analogii somatostatyny,
- wcześniejsze leczenie dowolnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub angiogennymi inhibitorami anti-VEGF; wcześniejsze leczenie inhibitorami angiogennymi nieukierunkowanymi na VEGF jest dozwolone,
- rozpoznanie jakiegokolwiek drugiej zmiany złośliwej w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego podstawokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka *in situ* szyjki macicy,
- leczenie silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 w ciągu 7 i 12 dni, odpowiednio przed podaniem badanego leku,
- wcześniejsza nieprawidłowa czynność tarczycy, gdzie prawidłowy poziom TSH nie może zostać podtrzymany lekami,
- leczenie antykoagulantami w dawkach terapeutycznych jako leczenie towarzyszące; dozwolona jest niewielka dawka warfaryny (Coumadin®) do 2 mg *p.o.* dziennie w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich,
- niestabilne choroby układowe, w tym niekontrolowane nadciśnienie (> 150/100 mmHg pomimo optymalnej terapiimedycznej) lub aktywne niekontrolowane infekcje,
- obecne leczenie w innym badaniu klinicznym,
- dowolne z poniższych stanów w ciągu 12 miesięcy przed podaniem leczenia w badaniu: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość płucna,
- nieprawidłowa czynność serca w 12-odprowadzeniowym EKG; trwające zaburzenia rytmu serca stopnia w skali NCI-CTC ≥ 2 ; migotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia lub wydłużenia odstępu QTc do > 450 ms dla mężczyzn lub > 470 ms dla kobiet,
- objawowe przerzuty do mózgu, kompresja rdzenia kręgowego lub nowe dowody na chorobę mózgu lub rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych,
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 50\%$, mierzona za pomocą angiografii MUGA (ang. *multigated acquisition*) lub echokardiogramu (ECHO),
- kobiety w ciąży lub w okresie laktacji; wszystkie kobiety w okresie rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego (surowicy lub moczu) w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą być operacyjnie bezpłodni (lub po menopauzie dla kobiet) lub muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji, która opiera się na ocenie badacza lub wyznaczonego współpracownika (np. dla kobiet – implanty, preparaty do wstrzykiwania, złożone doustne środki antykoncepcyjne, wkładki domaciczne (UID, spirala), abstynencja seksualna; dla mężczyzn – po wazektomii trwającej co najmniej 6 miesięcy, abstynencja seksualna lub prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym,
- pozytywny wynik testu na obecność wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS),
- inne ciężkie, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem leków, lub mogą wpływać na interpretację wyników badań, a także w ocenie badacza determinują pacjenta jako nieodpowiedniego do udziału w badaniu.

Charakterystyka populacji		SUN	PLB
Liczba pacjentów		86	85
Wiek	Mediana (lata)	56	57
	Zakres	25-84	26-78
Płeć [n (%)]	Kobiety	44 (51)	45 (53)
	Mężczyźni	42 (49)	40 (47)
Rasa [n (%)]	Biała	48 (56)	53 (62)
	Azjatycka	13 (15)	10 (12)
	Inna/ nie podano	25 (29)	22 (26)

Region geograficzny [n (%)]	Europa	59 (69)	56 (66)
	Azja	11 (13)	10 (12)
	Ameryka/Australia	16 (19)	19 (22)
Wynik skali sprawności ECOG [n (%)]	0	53 (62)	41 (48)
	1	33 (38)	43 (51)
	2	0	1 (1) ^c
Liczba miejsc występowania guza [n (%)]	1	30 (35)	23 (27)
	2	31 (36)	26 (31)
	≥3	24 (28)	35 (41)
	Nie podano	1 (1)	1 (1)
Czas od diagnozy	Mediana (zakres) (lata)	2,4 (0,1-25,6)	3,2 (0,1-21,3)
Typ histologiczny guza [n (%)]	Dobrze zróżnicowany	86 (100)	85 (100)
	Średnio zróżnicowany	-	-
	Nieznany	-	-
Indeks Ki-67	Liczba pacjentów z określonym Ki-67 (n)	36	36
	≤2% [n (%)]	7 (19)	6 (17)
	>2-5% [n (%)]	16 (44)	14 (39)
	>5-10% [n (%)]	5 (14)	10 (28)
	>10% [n (%)]	8 (22)	6 (17)
Czynność guza [n (%)]	Hormonalnie czynne	25 (29)	21 (25)
	Hormonalnie nieczynne	42 (49)	44 (52)
	Status nieznany	19 (22)	20 (24)
Uprzednia terapia [n (%)]	Zabieg chirurgiczny	76 (88)	77 (91)
	Radioterapia	9 (10)	12 (14)
	Chemoembolizacja	7 (8)	14 (16)
	Ablacja prądem o częstotliwości radiowej	3 (3)	6 (7)
	Przełskórne wstrzyknięcia etanolem	1 (1)	2 (2)

	SSA	20 (23)	25 (29)
Poprzednia chemioterapia [n (%)]	Pacjenci poddani chemioterapii	57 (66)	61 (72)
	Streptozocyna	24 (28)	28 (33)
	Antracykliny	27 (31)	35 (41)
	Fluoropirymidyny	20 (23)	25 (29)

Tabela 65.

Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"[4]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
Selection bias	Metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Właściwa	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Niewłaściwa	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Właściwa	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Niewłaściwa	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Badanie zaślepienie/ badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Badanie opisane jako niezaślepienie, co ma wpływ na wynik końcowy	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych na temat zaślepienia	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe	Badanie zaślepienie/ badanie niezaślepienie, jednak brak	Niskie ryzyko błędu systematycznego

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
	badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	zaślepienia nie ma wpływu na wyniki	
		Badanie opisane jako niezaślepienie, co ma wpływ na wynik końcowy	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych na temat zaślepienia	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych	Nieznane ryzyko błędu systematycznego

14.4. Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niepełniające kryteriów włączenia

Tabela 66.

Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niepełniające kryteriów włączenia (data przeszukania: 09.05.2019)

Numer identyfikacyjny	Temat badania	Status	Przyczyna wykluczenia
NCT03325816	Nivolumab and ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	Recruiting	Badanie dotyczy niedrobnokomórkowego raka płuca oraz nowotworów neuroendokrynych płuca
NCT01578239	A Study Comparing Treatment With ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours	Active, not recruiting	Badanie dotyczy guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prąjelita
NCT02489604	Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) With ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE in Advanced Gastro-entero Pancreatic Neuroendocrine Tumors (LUNET)	Recruiting	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT02736500	Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷ Lu-Dotatate Associated With Metronomic Capecitabine In Patients Affected By Aggressive Gastro-Etero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors (LuX)	Active, not recruiting	Badanie dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT02236910	An Open Label Registry Study of Lutetium-177 (DOTA0, TYR3) Octreotate (Lu-DOTA-TATE) Treatment in Patients With Somatostatin Receptor Positive Tumours	Recruiting	Dawka interwencji niemożliwa do weryfikacji
NCT01876771	A Trial to Assess the Safety and Effectiveness of Lutetium-177 Octreotate Therapy in Neuroendocrine Tumours	Recruiting	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT01456078	A Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety of ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE Based on Kidney-Dosimetry in Patients With Disseminated Neuroendocrine Tumors (ILUMINET)	Recruiting	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia

Numer identyfikacyjny	Temat badania	Status	Przyczyna wykluczenia
NCT03422029	Efficacy and Safety of ¹⁷⁷ Lu-Dotatate PRRT in Metastatic GEP-NEN Patients	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT03590119	Intra-arterial Lutetium-177-dotatate for Treatment of Patients With Neuroendocrine Tumor Liver Metastases (LUTIA)	<i>Not yet recruiting</i>	Dotyczy podania dotętniczego ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE
NCT02743741	Lu-DOTATATE Treatment in Patients With ⁶⁸ Ga-DOTATATE Somatostatin Receptor Positive Neuroendocrine Tumors	<i>Recruiting</i>	Populacja badania niezgodna z kryteriami włączenia (Ki≤30%)
NCT03206060	Lu-177-DOTATATE (Lutathera) in Therapy of Inoperable Pheochromocytoma/ Paraganglioma	<i>Recruiting</i>	Badanie dotyczy skuteczności terapii ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE u pacjentów z guzami chromochłonnyymi lub przyzwojakami
NCT02125474	Efficacy of ¹⁷⁷ Lu-DOTA 0, Tyr 3 Octreotate	<i>Recruiting</i>	Dawka interwencji niemożliwa do weryfikacji
NCT03454763	Optimizing the Interval Between Cycles of PRRT With ¹⁷⁷ Lu-dotatate insstr2 Positive Tumors (LUTHREE)	<i>Recruiting</i>	Obejmuje badanie optymalizacji przerwy między poszczególnymi cyklami ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE
NCT03478358	Treatment Using ¹⁷⁷ Lu-DOTA-EB-TATE in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT02754297	Personalized PRRT of Neuroendocrine Tumors (P-PRRT)	<i>Recruiting</i>	Badanie obejmuje spersonalizowaną terapię ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w celu maksymalizacji zaabsorbowanej dawki
NCT03667092	Exploration of Molecular Biomarkers for Lu-177 DOTATATE Therapy in Midgut Neuroendocrine Tumor (GENEBIOLuNET)	<i>Recruiting</i>	Badanie dotyczy biomarkerów w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]

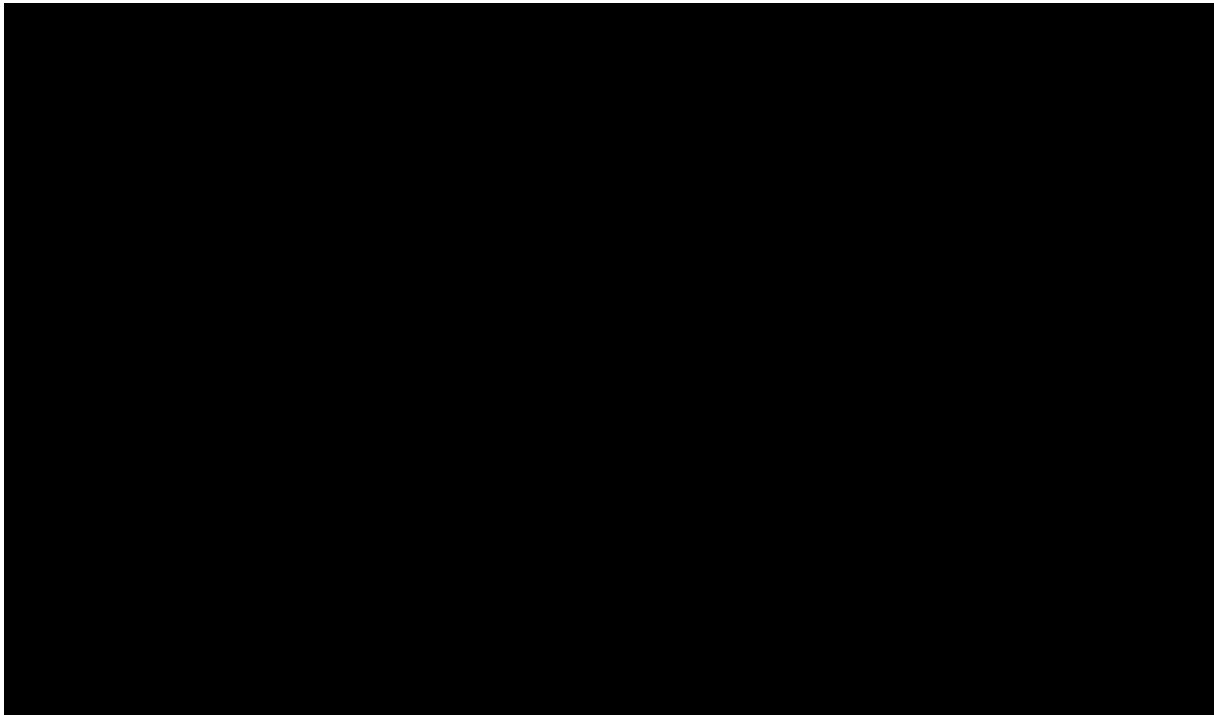
[REDACTED]

[7]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

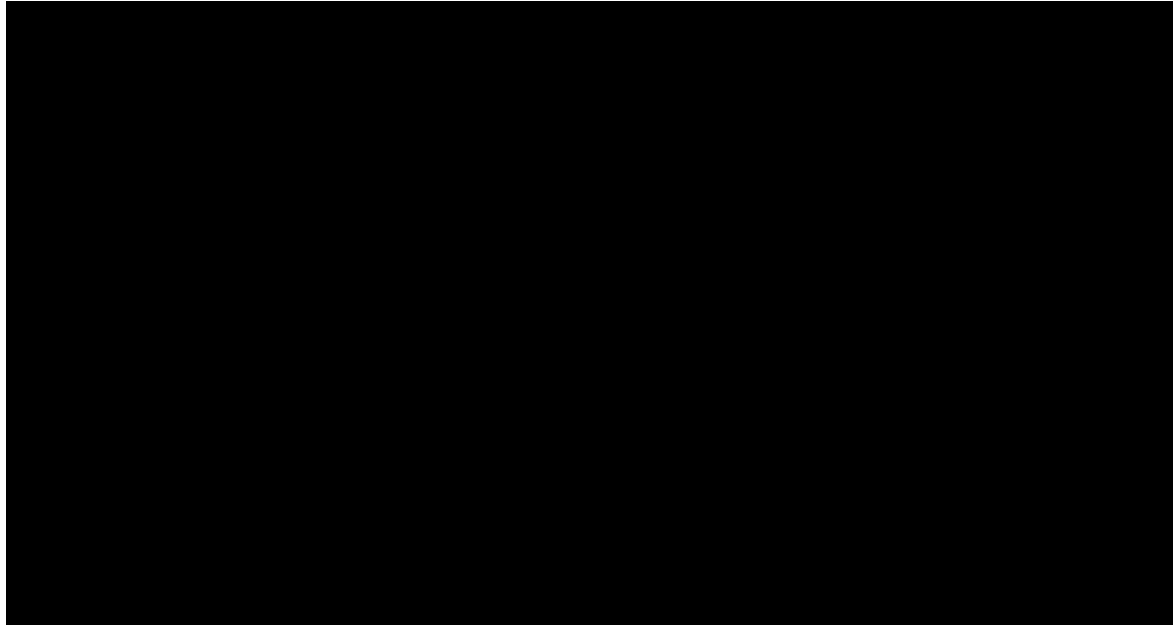


[7]

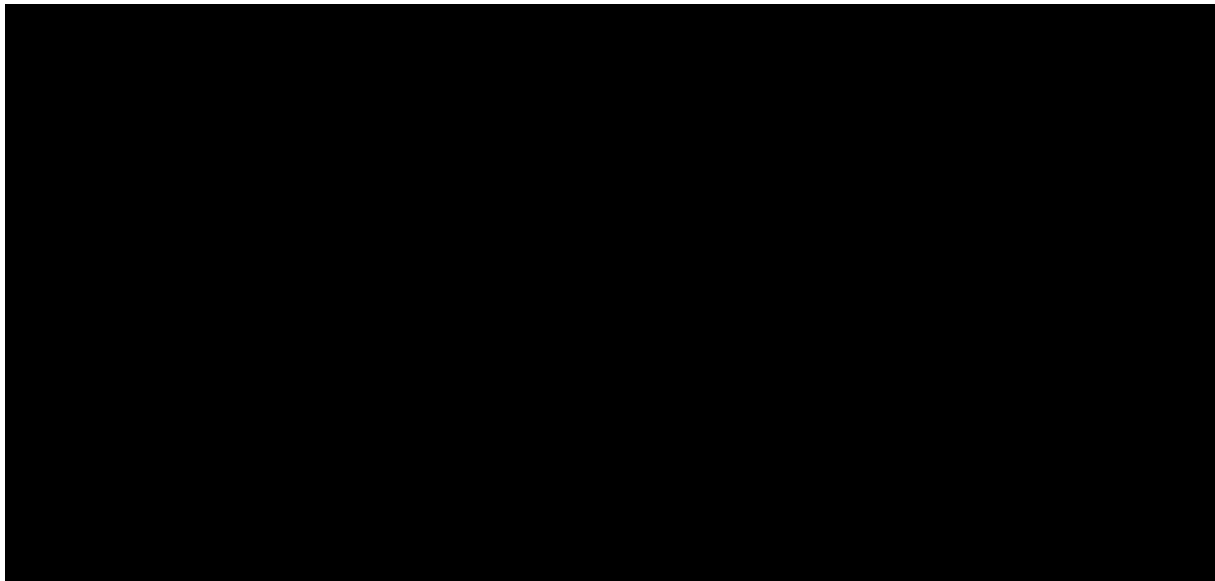
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[7]



[7]

14.5. Skala Karnofsky'ego

Tabela 67.
Interpretacja skali Karnofsky'ego

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Źródło: Karnofsky 1949 [369]

14.6. Kwestionariusz EORTC QLQ C-30

Tabela 68.
Przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ C-30

		NIGDY	CZASAMI	CZĘŚTO	BARDZO CZĘŚTO
1.	Czy ma Pan/Pani kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2.	Czu odczuwa Pan/Pani zmęczenie podczas długiego spaceru?	1	2	3	4
3.	Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/Pani trudności?	1	2	3	4
4.	Czy musi Pan/Pani położyć się w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4

5.	Czy potrzebuje Pan/Pani pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ciągu minionego tygodnia:					
6.	Był/a Pan/Pani ograniczony/a w wykonywaniu swojej pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
7.	Był/a Pan/Pani ograniczony/a w realizowaniu swojego hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8.	Odczuwał/a Pan/Pani duszności?	1	2	3	4
9.	Odczuwał/a Pan/Pani ból?	1	2	3	4
10.	Potrzebował/a Pan/Pani odpoczynku?	1	2	3	4
11.	Odczuwał/a Pan/Pani trudności ze snem?	1	2	3	4
12.	Odczuwał/a Pan/Pani osłabienie?	1	2	3	4
13.	Odczuwał/a Pan/Pani brak apetytu?	1	2	3	4
14.	Odczuwał/a Pan/Pani nudności?	1	2	3	4
15.	Wymiotował/a Pan/Pani?	1	2	3	4
16.	Miał/a Pan/Pani zaparcia?	1	2	3	4
17.	Miał/a Pan/Pani biegunkę?	1	2	3	4
18.	Był/a Pan/Pani zmęczona?	1	2	3	4
19.	Odczuwał/a Pan/Pani ból utrudniający wykonywanie codziennych czynności?	1	2	3	4
20.	Miał/a Pan/Pani trudności z koncentracją na takich czynnościach jak czytanie gazety bądź oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21.	Czuła się Pan/Pani spięta?	1	2	3	4
22.	Martwiła się Pan/Pani?	1	2	3	4
23.	Czuł/a się Pan/Pani rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24.	Czuł/a się Pan/Pani przygnębiony/a?	1	2	3	4
25.	Miał/a Pan/Pani trudności z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26.	Pan/Pani kondycja fizyczna bądź leczenie zakłócała Twoje życie rodzinne?	1	2	3	4
27.	Pan/Pani kondycja fizyczna bądź leczenie zakłócała Twoje życie towarzyskie?	1	2	3	4
28.	Pan/Pani kondycja fizyczna bądź leczenie były przyczynami problemów finansowych?	1	2	3	4

Dla poniższych pytań proszę zaznaczyć numer od 1 do 7, który najlepiej Pana/Panią opisuje (1 – bardzo słaby; 7 - doskonały)

29.	Jak ocenia Pan/Pani poziom ogólnego stanu zdrowia w minionym tygodniu?						
	1	2	3	4	5	6	7
30.	Jak ocenia Pan/Pani poziom jakości życia w minionym tygodniu?						
	1	2	3	4	5	6	7

Źródło: <http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20English.pdf>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [6]

[6]

[6]

[6]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]² [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [6]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

² Podczas retrospektywnej analizy danych, zdarzenie kwalifikowane było jako pancytopenia jeżeli doszło jednocześnie do redukcji liczby białych i czerwonych krwinek, jak również płytek krwi. Dla co najmniej jednego z 3 parametrów (poziom hemoglobiny, białych krwinek lub płytek krwi) stopień toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC) powinien wynosić 3-4, podczas gry dla pozostałych wyników poziom CTC≥1.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[7]

14.6.1. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events special interest*, AESI) w populacji holenderskiej stanowiły: trombocytopenia (129 zdarzeń, 15,9%), leukopenia (40 zdarzeń, 4,9%), anemia (33 zdarzenia, 4,1%), zaburzenia serca (62 zdarzenia, 7,6%), zaburzenia nerek i układu moczowego (49 zdarzeń, 6%), wtórne nowotwory krwi (20 zdarzeń, 2,5%). [6]

Wszystkie AESI sklasyfikowane jako nowotwory wg klasyfikacji układów i narządów były pochodzenia hematologicznego. U 16 holenderskich pacjentów (2,0%) zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny. Inne AESI z częstością występowania większą niż 1% to niedociśnienie (10 pacjentów, 1,2%), niewydolność krążeniowa (12 pacjentów, 1,5%), zawał serca (9 pacjentów, 1,1%), niewydolność nerek (8 pacjentów, 1,0%) oraz uszkodzenie nerek (10 pacjentów, 1,2%). Częstość pojawiania się innych nowotworów krwi wynosiła 0,1% dla ostrej białaczki, 0,4% dla ostrej białaczki szpikowej, 0,1% dla przewlekłej białaczki szpikowej oraz 0,1% dla przewlekłej białaczki mielomonocytovej. [6] Szczegółowe zestawienie AESI znajduje się w Tabeli 74.

Tabela 74.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, populacja holenderska SAF(N=811) – badanie ERASMUS [6]

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania		Liczba raportowanych SAE (N=811) n (%)
Trombocytopenia		129 (15,9)
Zaburzenia serca		62 (7,6)
Zaburzenia nerek i układu moczowego		49 (6,0)
Leukopenia		40 (4,9)
Anemia		33 (4,1)
Wtórne nowotwory krwi		20 (2,5)
Zespół mielodysplastyczny		16 (2,0)
Niewydolność krążeniowa		12 (1,5)
Niedociśnienie		10 (1,2)
Uszkodzenie nerek		10 (1,2)
Zawał serca		9 (1,1)
Niewydolność nerek		8 (1,0)
Nowotwory krwi	Ostra białaczka szpikowa	3 (0,4)

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania		Liczba raportowanych SAE (N=811) n (%)
	Ostra białaczka	1 (0,1)
	Przewlekła białaczka szpikowa	1 (0,1)
	Przewlekła białaczka mielomonocytoza	1 (0,1)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

14.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów na podstawie wyników badań randomizowanych

14.7.1. Ewerolimus – badanie RADIANT-3

14.7.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki badania RADIANT-3, dotyczące przeżycia wolnego od progresji we wnioskowanej populacji chorych, raportowano w dwóch publikacjach pełnotekstowych (Yao 2011, Lombard-Bohas 2015).

W badaniu RADIANT-3, PFS stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas trwania od randomizacji do czasu progresji choroby lub śmierci (oceniony za pomocą kryteriów RECIST).

14.7.1.1.1. Yao 2011

Wyniki analizy statystycznej wykonanej przez badaczy, wykazały istotną statystycznie przewagę ewerolimusu 10 mg w połączeniu z BSC nad placebo z BSC ($p < 0,001$) dla 17-miesięcznej mediany okresu obserwacji pacjentów. Mediana PFS wynosiła 11,0 miesięcy (95%CI: 8,4; 13,9) w grupie ewerolimusu, natomiast dla grupy placebo wyniosła 4,6 miesiąca (95%CI: 3,1; 5,4). Wynik HR dla progresji choroby lub śmierci z różnych powodów dla

Tabela 75 oraz Rysunek 17.

Podobne, istotne statystycznie ($p < 0,001$) wyniki uzyskano w niezależnej, centralnej ocenie. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca (95%CI: 10,8; 14,8) w grupie pacjentów leczonych ewerolimusem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie PFS wyniósł 5,4 (95%CI: 4,3; 5,6) miesiąca. Wartość HR dla progresji choroby lub śmierci z różnych powodów dla ewerolimusu, według oceny niezależnej oceny, wyniósł 0,34 (95%CI: 0,26; 0,44). [9] Wyniki przedstawiono w Tabela 75 oraz Rysunek 18.

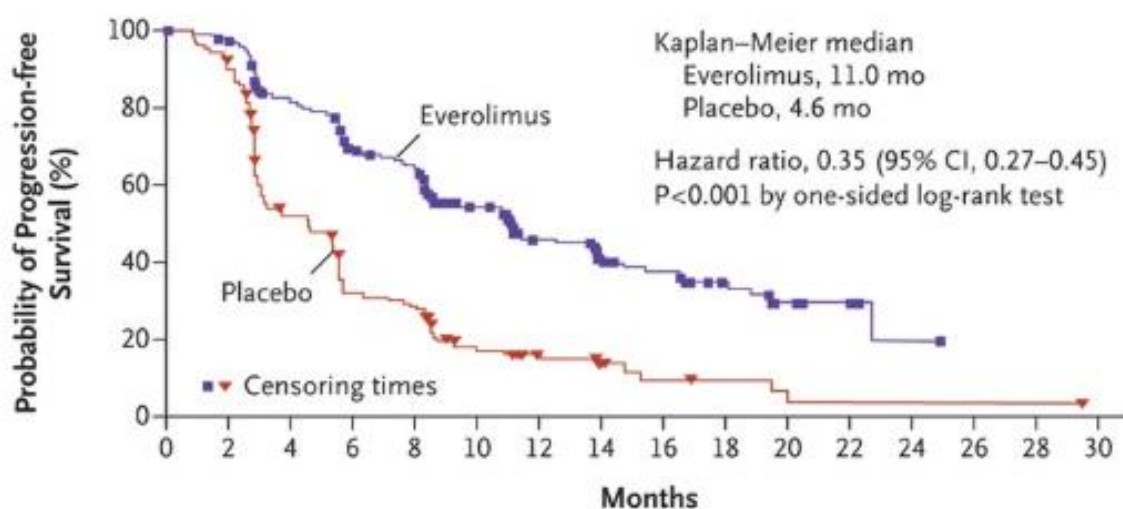
Tabela 75.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi -NETs – mediana PFS – w ocenie badacza i niezależnej oceny centralnej (BICR)

Badanie	Ocena	OB [mies.]	Mediana PFS (mies.) [95%CI]		HR [95%CI]	P
			EWE+BSC	PLB+BSC		
RAIDNAT-3 (YAO 2011)	BADACZ	17*	11,0 [8,4; 13,9]	4,6 [3,1; 5,4]	0,35 [0,27; 0,45]	<0,001
	BICR		11,4 [10,8; 14,8]	5,4 [4,3; 5,6]	0,34 [0,26; 0,44]	<0,001

OB- okres obserwacji, BSC – Best Supportive Care;
*mediana;

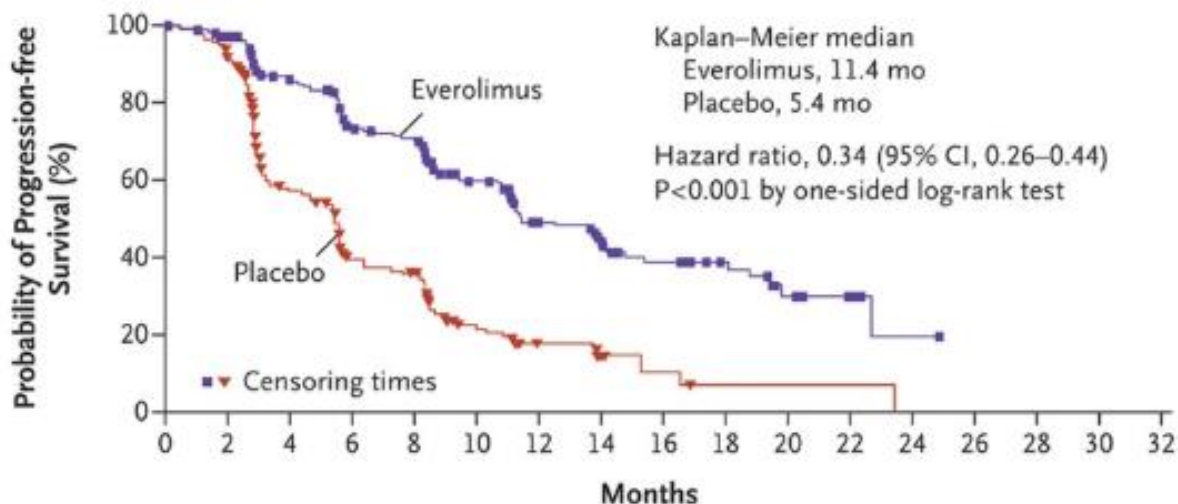
A Progression-free Survival, Local Assessment



Rysunek 17.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – Yao 2011 wg oceny badaczy

B Progression-free Survival, Adjudicated Central Review



Rysunek 18.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – Yao 2011 wg niezależnej oceny centralnej

Odsetek zdarzeń PFS (progresja lub zgon) według oceny badacza wyniósł 53% w grupie EWE i 81% w grupie PLB, natomiast według niezależnej oceny centralnej odsetki były niższe i wyniosły odpowiednio 46% oraz 70%. W obu przypadkach odnotowano jednak istotne statystycznie różnice, wskazujące na przewagę stosowania ewerolimusu z BSC w porównaniu do placebo z BSC. Wyniki przedstawiono w Tabela 76.

Tabela 76.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT – w ocenie badacza i niezależnej oceny centralnej (BICR)

Badanie	Ocena	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNT
			n/N (%)	n/N (%)		
RADIANT-3 (YAO 2011)	BADACZ	17*	109/207 (53)	165/203 (81)	0,65 [0,56; 0,75]	3,49
	BICR		95/207 (46)	142/203 (70)	0,66 [0,55; 0,78]	4,16

*mediana;

Estymowany PFS po 18 miesiącach w grupie EWE+BSC wyniósł 34% (95%CI: 26; 43), natomiast w grupie PLB+BSC 9% (95%CI: 4; 16). [9]

14.7.1.1.2. Lombard-Bohas 2015

Jako datę odcięcia danych przyjęto 28 lutego 2010 r., co wskazuje na 32-miesięczny okres obserwacji pacjentów. Ewerolimus poprawiał PFS niezależnie od wcześniejszego stosowania chemioterapii. W przypadku pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię, mediana PFS oceniona przez badaczy wynosiła 11,0 miesięcy [95%CI: 8,2; 13,9] dla ewerolimusu w porównaniu z 3,2 miesiąca [95%CI: 2,8; 5,1] dla placebo, co stanowiło 3,5-krotne wydłużenie mediany PFS i zmniejszenie o 66% szacowanego ryzyka progresji (HR=0,34; 95%CI: 0,25; 0,48, p<0,0001). [10]

W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, mediana PFS u pacjentów stosujących ewerolimus w ocenie badacza wynosiła 11,4 miesiąca [95%CI: 8,3; 15,4] w porównaniu z 5,4 miesiąca [95%CI: 3,2; 5,6] dla grupy placebo, co stanowi 2,1-krotne wydłużenie mediany PFS i 58% zmniejszenie szacowanego ryzyka progresji lub zgonu przy stosowaniu EWE (HR=0,42; 95%CI: 0,29; 0,60, p <0,0001). [10]

Według oceny badacza, ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie badanej (otrzymującej ewerolimus), gdzie we wcześniejszej linii stosowano chemioterapię, zostało zmniejszone o 38% w stosunku do grupy kontrolnej, natomiast ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii, w grupie badanej zostało zmniejszone o 32% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 77,

Tabela 78,

Rysunek 19 oraz Rysunek 20.

Tabela 77.

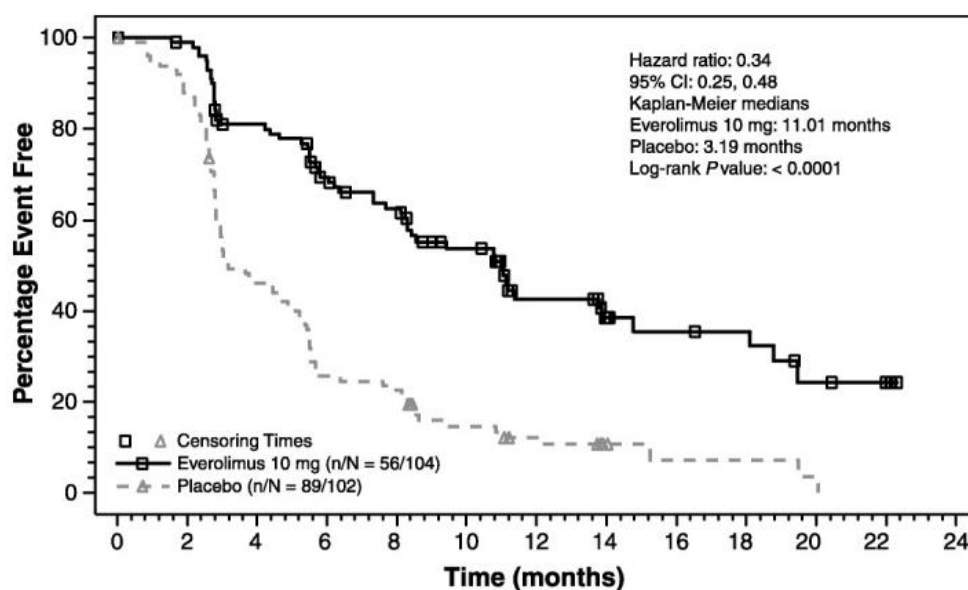
Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETsi – RR oraz NNT – wg oceny badacza

Badanie	Populacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNT
			n/N (%)	n/N (%)		
RADIANT-3 (LOMBARD-BOHAS 2015)	Uprzednie leczenie CTH	32	56/104 (53)	89/102 (87)	0,62 [0,51; 0,75]	2,99
	Brak uprzedniego leczenia CTH		53/103 (51)	76/101 (75)	0,68 [0,54; 0,84]	4,20

Tabela 78.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS – wg oceny badacza

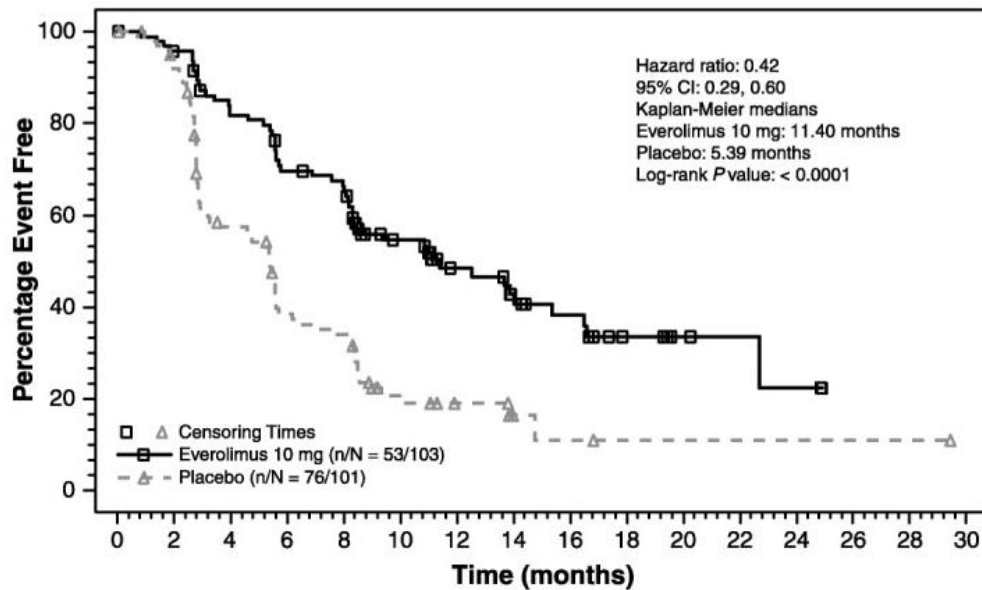
Badanie	Populacja	OB [mies.]	Mediana PFS (mies.) [95%CI]		HR [95%CI]	P
			EWE+BSC	PLB+BSC		
RADIANT-3 (LOMBARD-BOHAS 2015)	Uprzednie leczenie CTH	32	11,0 [8,2; 13,9]	3,2 [2,8; 5,1]	0,34 [0,25; 0,48]	<0,0001
	Brak uprzedniego leczenia CTH		11,4 [8,3; 15,4]	5,4 [3,2; 5,6]	0,42 [0,29; 0,60]	<0,0001



Patients Still at Risk, n	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Everolimus	104	99	78	63	55	39	23	17	12	11	5	3	0
Placebo	102	87	45	25	22	12	8	4	2	2	1	0	0

Rysunek 19.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny badaczy dla pacjentów przyjmujących wcześniej chemioterapię



Patients Still at Risk, n	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Everolimus	103	90	75	63	59	41	26	19	16	10	5	3	2	0	0	0
Placebo	101	90	53	34	30	12	8	3	2	1	1	1	1	1	1	0

Rysunek 20.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny badaczy dla pacjentów nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii

Według niezależnej, centralnej oceny mediana PFS w grupie, która wcześniej otrzymywała chemioterapię, wyniosła 11,4 miesiąca (95%CI: 8,7; 18,1) dla grupy ewerolimusu w porównaniu z 5,5 miesiąca (95%CI: 3,1; 6,4) dla placebo – różnice istotne statystycznie (HR=0,32; 95%CI: 0,21; 0,48; p<0,0001). W drugiej grupie, nie poddanej wcześniej chemioterapii, mediana PFS dla grupy ewerolimusu w ocenie centralnej wyniosła 14 miesięcy (95%CI: 11,2; 19,8) w porównaniu z 8,3 miesiąca (95%CI: 5,5; 10,0) dla grupy placebo – różnice istotne statystycznie (HR=0,45; 95%CI: 0,29; 0,70; p<0,0001). [10]

Według niezależnej oceny centralnej, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie przyjmującej ewerolimus, gdzie uprzednio stosowano chemioterapię, zostało zmniejszone o 25% względem grupy kontrolnej (RR= 0,75; 95%CI: 0,58; 0,97).

Wyniki przedstawiono w Tabeli 79,

Tabela 80 oraz Rysunek 21 i Rysunek 22.

Tabela 79.

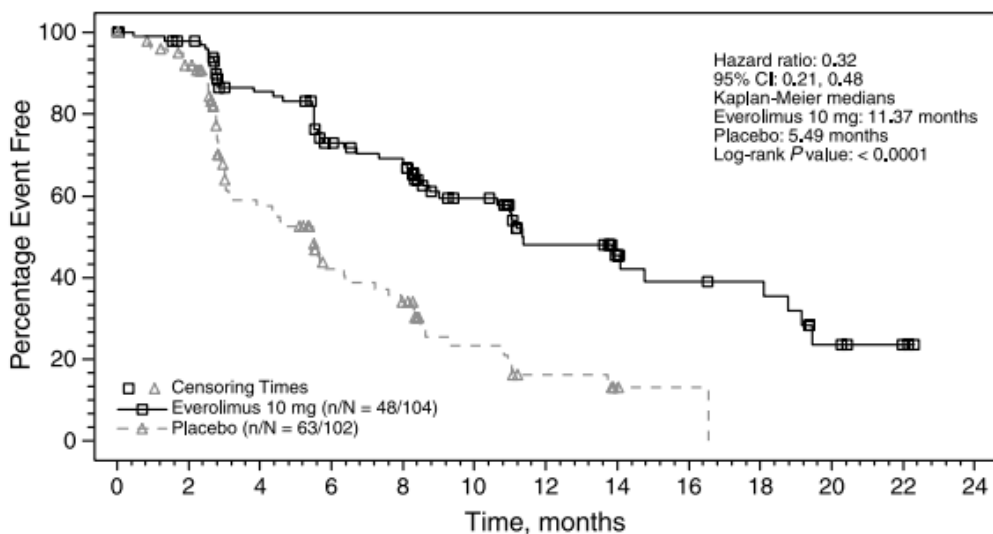
Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT – wg niezależnej oceny centralnej

Badanie	Populacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNT
			n/N (%)	n/N (%)		
RADIANT-3 (LOMBARD-BOHAS 2015)	Uprzednie leczenie CTH	32	48/104 (46)	63/102 (61)	0,75 [0,58; 0,97]	6,41
	Brak uprzedniego leczenia CTH		39/103 (38)	49/101 (48,5)	0,78 [0,57; 1,07]	

Tabela 80.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS – wg niezależnej oceny centralnej

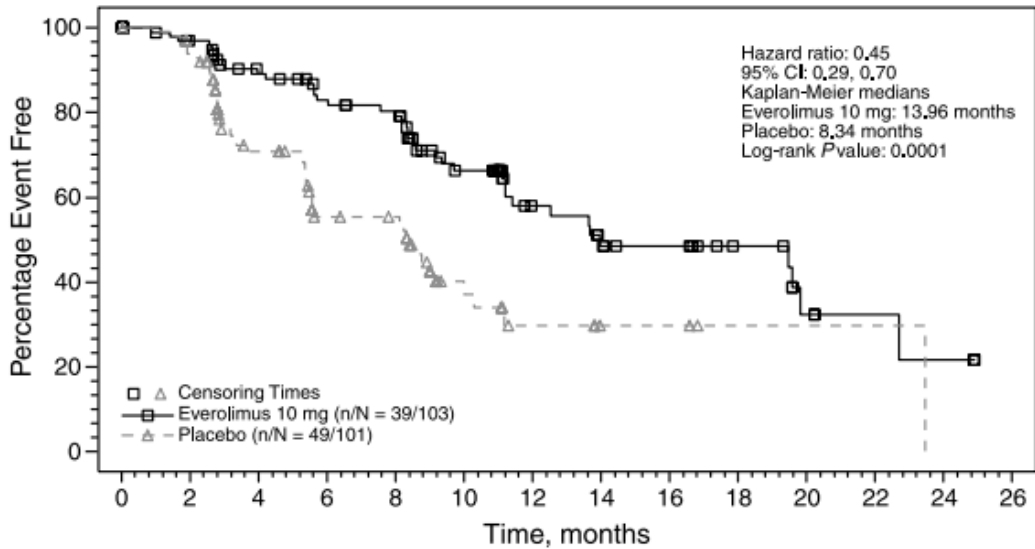
Badanie	Populacja	OB [mies.]	MEDIANA PFS (mies.) [95%CI]		HR [95%CI]	P
			EWE+BSC	PLB+BSC		
RADIANT-3 (LOMBARD-BOHAS 2015)	Uprzednie leczenie CTH	32	11,4 [8,7; 18,1]	5,5 [3,1; 6,4]	0,32 [0,21; 0,48]	<0,0001
	Brak uprzedniego leczenia CTH		14,0 [11,2; 19,8]	8,3 [5,5; 10,0]	0,45 [0,29; 0,70]	



Patients Still at Risk, n													
Everolimus	104	97	77	61	56	36	23	17	12	11	5	2	0
Placebo	102	88	45	26	20	10	5	2	1	0	0	0	0

Rysunek 21.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla pacjentów przyjmujących wcześniej chemioterapię



Patients Still at Risk, n	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Everolimus	103	90	76	67	62	42	25	19	16	11	5	3	2	0
Placebo	101	92	55	35	33	12	6	3	3	1	1	1	0	0

Rysunek 22.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla pacjentów nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii

14.7.1.1.3. Zestawienie wyników PFS dla badania RADIANT-3

Tabela 81.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS i w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Parametr	YAO 2011		LOMBARD-BOHAS 2015			
			UPRZEDNIE LECZENIE CTH		BRAK UPRZEDNIEGO LECZENIA CTH	
	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC
Liczba pacjentów objętych randomizacją	410		206		204	
	207	203	104	102	103	101
Data analizy	Nie podano			28.02.2010		

Parametr	YAO 2011		LOMBARD-BOHAS 2015			
			UPRZEDNIE LECZENIE CTH		BRAK UPRZEDNIEGO LECZENIA CTH	
	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC
Liczba zdarzeń wg. Oceny badaczy	109	165	56	89	53	76
Liczba zdarzeń wg. Niezależnej oceny centralnej	95	142	48	63	39	49
Mediana PFS wg oceny badaczy (mies.) [95%CI]	11,0 (8,4; 13,9)	4,6 (3,1; 5,4)	11,0 (8,2; 13,9)	3,2 (2,8; 5,1)	11,4 (8,3; 15,4)	5,4 (3,2; 5,6)
Mediana PFS wg niezależnej oceny centralnej (mies.) [95%CI]	11,4 (10,8; 14,8)	5,4 (4,3; 5,6)	11,4 (8,7; 18,1)	5,5 (3,1; 6,4)	14,0 (11,2; 19,8)	8,3 (5,5; 10,0)
HR wg oceny badaczy [95%CI]	0,35 (0,27; 0,45)		0,34 (0,25; 0,48)		0,42 (0,29; 0,60)	
HR wg niezależnej oceny centralnej [95%CI]	0,34 (0,26; 0,44)		0,32 (0,21; 0,48)		0,45 (0,29; 0,70)	
P	<0,001		<0,0001		<0,0001	
NNT (na podstawie oceny badaczy)	3,49		2,99		4,20	
NNT (na podstawie niezależnej oceny centralnej)	4,16		6,41		9,39	

14.7.1.2. Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) we wnioskowanej populacji chorych raportowano w dwóch z trzech publikacji dla badania RADIANT-3 włączonych do przeglądu (Yao 2011, Yao 2016).

Wskaźnik przeżycia całkowitego w badaniu RADIANT-3 stanowił drugorzędowy punkt końcowy. OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.

14.7.1.2.1. Yao 2011

W publikacji Yao 2011 spośród 203 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo, 148 (73%) przeszło do otwartej fazy badania (stosowanie ewerolimus - *crossover*), w skutek czego zakłócona została możliwość wykrycia korzyści związanych z przeżyciem skorelowanym z zastosowanym leczeniem. Wyniki dla OS w badaniu RADIANT-3 zostały przedstawione w postaci krzywych Kaplana-Meiera. W publikacji Yao 2011, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 17 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta. Ponadto, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ($p=0,59$). [9] (Tabela 82, Rysunek 23)

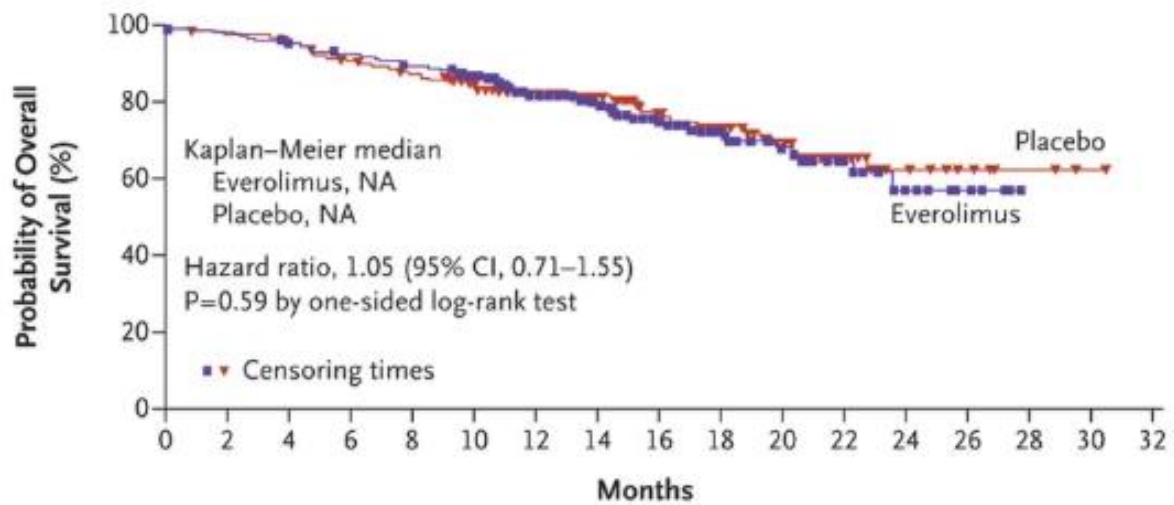
Tabela 82.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – HR (Yao 2011)

Badanie	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	HR [95%CI]	P
		n/N (%)	n/N (%)		
RADIANT-3 (YAO 2011)	17*	-	-	1,05 [0,71; 1,55]	0,59

OB- okres obserwacji, BSC – Best Supportive Care;
*mediana;

D Overall Survival



Rysunek 23.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – Yao 2011

14.7.1.2.2. Yao 2016

Okres obserwacji pacjentów w badaniu RADIANT-3 dla analizy wyników przedstawionej w publikacji Yao 2016 wyniósł ok. 80 miesięcy (data odcięcia: 5.03.2014). Mediana OS dla grupy ewerolimusu wyniosła 44,0 miesiące (95%CI: 35,6; 51,8), natomiast dla grupy placebo 37,7 miesiąca (95%CI: 29,1; 45,8), co stanowiło 6,3-miesięczną korzyść w zakresie mediany OS dla EWE w porównaniu do PLB – wynik jednak nie osiągnął znamienności statystycznej ($p=0,30$). [11]

Analizę eksploracyjną dla OS została przedstawiona za pomocą metody korekty, pozwalającej uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (RPSFT), który umożliwia oszacowanie efektu leczenia skorygowanego o zakłócający efekt wprowadzenia *crossover*. Współczynnik ryzyka (HR) oraz 95%CI zostały obliczone przy użyciu modelu regresji Coxa w celu porównania współczynników przeżywalności pomiędzy grupą z ewerolimusem oraz RPFST skorygowany przez placebo. Mediana OS dla placebo skorygowanego RFSFT była nie do oszacowania. [11]

Łącznie odnotowano 256 zgonów (62,4%) do finalnej daty odcięcia (05.06.2014) i ostatecznej analizy OS. Spośród nich, 126 pacjentów (60,9%) początkowo losowo przydzielono do ramienia ewerolimusu, z kolei 130 pacjentów (64,0%) początkowo losowo przydzielono do

ramienia placebo. Na podstawie oceny badacza, zaawansowane lub przerzutowe pNETs były główną przyczyną większości zgonów zgłoszonych w tym badaniu (ramię ewerolimus 104 z 126 zgonów [82,5%] oraz ramię placebo 111 ze 130 zgonów [85,4%]). Spośród 130 zgonów 23 w grupie placebo wystąpiło przed przejściem do otwartej fazy leczenia. Ogółem, 154 pacjentów zostało wykluczonych (ocenzurowanych) z analizy (w tym 109 pacjentów utraconych przed kontynuacją w badaniu otwartym), 81 z nich pochodziło z ramienia ewerolimusu, a 73 z ramienia placebo. [11] Wyniki przedstawiono w Tabeli 83, Tabeli 84 oraz Rysunek 24, Rysunek 25.

Tabela 83.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – Mediana OS, HR (Yao 2016)

Badanie	OB [mies.]	Mediana OS (mies.) [95%CI]			HR [95%CI]	P
		EWE+BSC	PLB+BSC	RFSFT* SKORYGOWANE PLB		
RADIANT-3 (YAO 2016)	80	44,0 [35,6; 51,57]	37,7 [29,1; 45,8]	NA** [20,61; NA]	0,94 [0,7; 1,2]	0,30

OB- okres obserwacji, BSC – Best Supportive Care

*Zrekonstruowane dane placebo, tak jakby pacjenci nigdy nie byli leczeni ewerolimusem

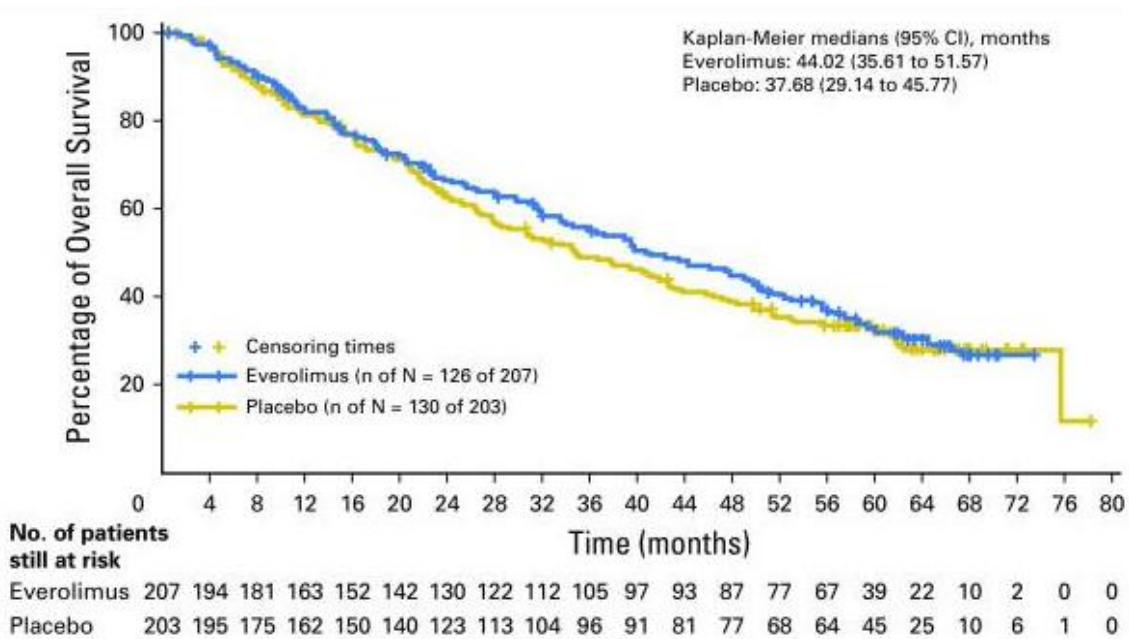
** Nie do oszacowania

Tabela 84.

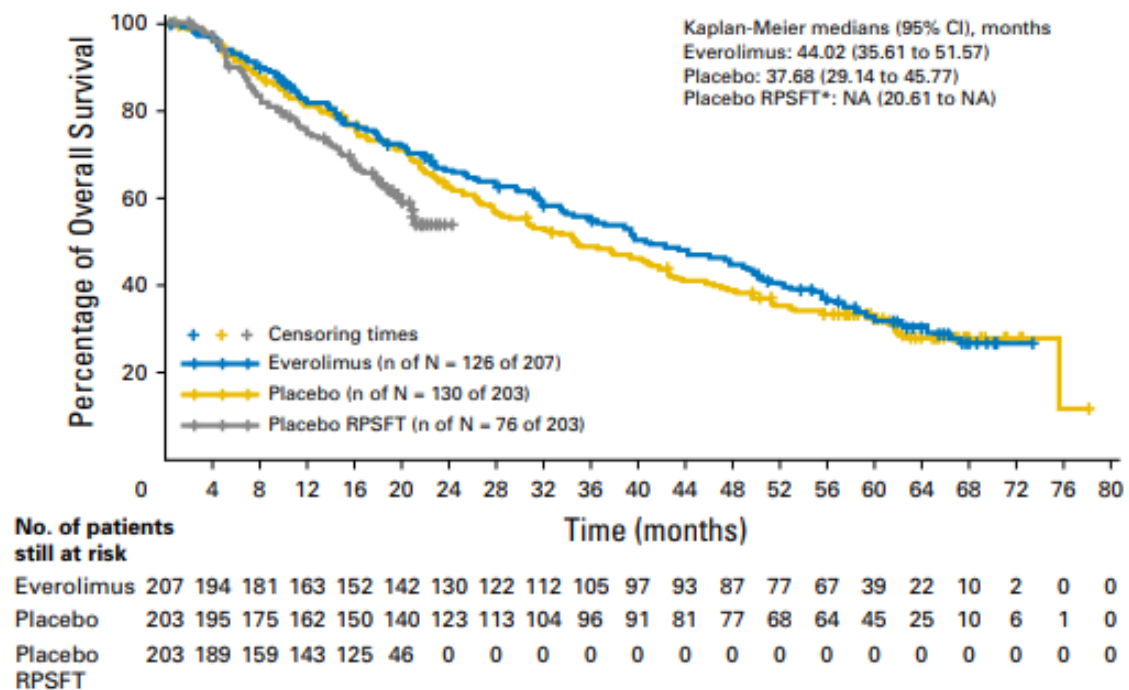
Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT(Yao 2016)

BADANIE	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNT
		n/N (%)	n/N (%)		
RADIANT-3 (YAO 2016)	80	126/207 (62)	130/203 (64)	0,95 [0,82; 1,11]	31,55

OB- okres obserwacji, BSC – Best Supportive Care



Rysunek 24.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – Yao 2016 (FAS)



NA – nie do oszacowania *Zrekonstruowane dane placebo, tak jakby pacjenci nigdy nie byli leczeni ewerolimusem

Rysunek 25.
Przeżycie całkowite – analiza RPSFT (FAS)

W suplemencie do publikacji Yao 2016 przedstawiono wyniki odsetka przeżyć estymacji Kaplana-Meiera dotyczących przeżycia rocznego. Zgodnie z estymacją Kaplana-Meiera odsetek 1-letniego przeżycia był podobny wśród pacjentów zarówno przyjmujących ewerolimus jak i placebo (82,6% vs 82,0%), a RPSFT skorygowane placebo wyniosło 74,9 [95%CI: 68,1; 80,4]. Odsetek 2-letniego przeżycia w grupie z placebo był wyższy i wyniósł 67,7% w grupie EWE, w porównaniu 64,0% w grupie PLB, natomiast dla RPSFT skorygowanego placebo wyniósł ≤55,6. 3-letni OS był również wyższy w grupie EWE niż w grupie PLB (56,7% vs 50,9%). Odsetek przeżycia 4-letniego w grupie z ewerolimusem wyniósł 46,9%, natomiast w grupie z placebo był niższy i wyniósł 41,3%. 5-letnie przeżycie było niższe w grupie pacjentów przyjmujących EWE w porównaniu do grupy PLB (34,7% vs 35,5%). [11]

Stosując metodę RPSFT w celu skorygowania związku pacjentów z placebo, 1- i 2-letnie przeżycie wynosiło odpowiednio 82,6% i 67,7% w ramieniu ewerolimusu i 74,9% oraz ≤55,6% w skorygowanym zgodnie z metodą RPSFT ramieniu placebo (HR=0,60; 95%CI: 0,09; 3,95). Wyniki dla przeżycia rocznego przedstawiono w Tabela 85.

Wartość dystrybucji Kaplana-Meiera dla 25. percentyla w ramieniu ewerolimusu jest podobna do ramienia placebo, wyniosła odpowiednio 17,9 miesiąca [95%CI: 13,9; 22,8] i 17,0 [95%CI: 13,1; 21,6]. Wartość ta po skorygowaniu metodą RPSFT wyniosła 11,9 miesiąca [95%CI: 8,3; 15,5].

Tabela 85.
Estymacja Kaplana-Meiera dla OS

Estymacja Kaplana-Meiera dla OS			
Wskaźnik przeżywalności	EWE+BSC (N=207) [95%CI]	PLB+BSC (N=203) [95%CI]	RPSFT – SKORYGOWANE PLB [95%CI]
1-roczny os	82,6 [76,6; 87,2]	82,0 [75,9; 86,7]	74,9 [68,1; 80,4]
2-letni os	67,7 [60,7; 73,8]	64,0 [56,8; 70,2]	≤ 55,6 [NA; NA]
3-letni os	56,7 [49,4; 63,3]	50,9 [43,6; 57,7]	NA [NA; NA]
4-letni os	46,9 [39,7; 53,8]	41,3 [34,3; 48,1]	NA [NA; NA]
5-letni os	34,7 [27,7; 41,7]	35,5 [28,7; 42,4]	NA [NA; NA]
Dystrybucja Kaplana-Meiera 25. percentyl (mies.) [95%CI]	17,9 [13,9; 22,8]	17,0 [13,1; 21,6]	11,9 [8,3; 15,5]

NA – nie do oszacowania; RPSFT – metoda korekty, pozwalającej uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (crossover)

14.7.1.2.3. Zestawienie wyników OS dla badania RADIANT-3

Tabela 86.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Parametr	YAO 2011		YAO 2016		
	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	RPSFT – SKORYGOWANE PLB
Liczba pacjentów objętych randomizacją	410		410		BD
	207	203	207	203	
Data odcięcia	BD		05.03.2014		
Mediana OS (mies.) [95%CI]	NR	NR	44,0 (35,6; 51,8)	37,7 (29,1; 45,8)	NA [20,61; NA]*
HR [95%CI]	1,05 [0,71; 1,55]		0,94 [0,7; 1,2]		0,60 [0,09; 3,95]
P	0,59		0,30		-
NNT	-		31,55		-

BD – brak danych; NA – nie do oszacowania (ang. not assessable), NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

*obliczona za pomocą metody RPSFT

14.7.1.3. Obiektywne odpowiedzi guza

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały potwierdzoną obiektywną odpowiedź (odsetek odpowiedzi obiektywnych, ORR), którą definiuje się jako odsetek pacjentów, wykazujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (równa sumie CR i PR).

Wyniki dotyczące obiektywnych odpowiedzi guza (ORR) dla badania RADIANT-3 raportowano w publikacjach Yao 2011 oraz Lombard-Bohas 2015.

14.7.1.3.1. Yao 2011

Stosowanie ewerolimusu wiązało się z lepszym profilem odpowiedzi, ocenianym zgodnie z kryteriami RECIST. Ocena guza nie była możliwa w przypadku 15 pacjentów (8%) z grupy EWE oraz 14 pacjentów (7%) z grupy PLB. Potwierdzone obiektywne odpowiedzi, oceniane przez badaczy (wszystkie PR), obserwowano u 10 pacjentów otrzymujących ewerolimus (5%) oraz u 4 pacjentów otrzymujących placebo (2%) – Tabela 87. [9]

Tabela 87.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ORR w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – OR, NNT

Badanie	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	OR** [95%CI]	P	NNT**
		n/N (%)	n/N (%)			
RADIANT-3 (YAO 2011)	17*	10/191 (5)	4/189 (2)	2,58 [0,80; 8,39]	0,12	-32,06

*mediana; **obliczenia własne;

Stabilna choroba była obecna u 73% pacjentów przyjmujących ewerolimus oraz 51% pacjentów w grupie placebo, a progresja choroby wystąpiła u 14% pacjentów leczonych ewerolimusem i u 42% pacjentów otrzymujących placebo. Łącznie 64% pacjentów otrzymujących ewerolimus i 21% pacjentów otrzymujących placebo doznało pewnego stopienia „kurczenia się” guza (ang. *tumor shrinkage*). [9]

14.7.1.3.2. Lombard-Bohas 2015

W publikacji Lombard-Bohas 2015 do badania RADIANT-3 nie zaobserwowano statycznie istotnych różnic w zakresie obiektywnej odpowiedzi guza – bez względu na wcześniejsze leczenie lub brak wcześniejszego leczenia chemioterapią. Wszystkie wyniki dotyczące odsetka odpowiedzi guza przedstawiono w Tabeli 88.

Tabela 88.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub braku uprzedniego stosowania chemioterapii w odniesieniu do odpowiedzi guza w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs (Lombard-Bohas 2015)

	Upierdnie leczenie CTH		Brak upierdniego leczenia CTH	
	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC
Najlepsza odpowiedź całkowita (Best overall response)				
CR [N/N (%)]	0/104 (0)	0/102 (0)	0/103 (0)	0/101 (0)
PR [N/N (%)]	5/104 (4,8)	2/102 (2,0)	5/103 (4,9)	2/101 (2,0)
SD [N/N (%)]	76/104 (73,1)	46/102 (45,1)	75/103 (72,8)	57/101 (56,4)
PD [N/N (%)]	16/104 (15,4)	47/102 (46,1)	13/103 (12,6)	38/101 (37,6)
Analiza odpowiedzi (Response analysis)				
ORR (CR LUB PR) [N/N(%)] [95%CI]	5/104 (4,8) [1,6; 10,9]	2/102 (2,0) [0,2; 6,9]	5/103 (4,9) [1,6; 11,0]	2/101 (2,0) [0,2; 7,0]
OR [95%CI]	2,53 [0,48; 13,32]		2,53 [0,48; 13,33]	
P	0,27		0,28	
NNT	-35,13		-34,79	
Wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SD)	81 (77,9)	48 (47,1)	80 (77,7)	59 (58,4)

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – choroba stabilna (ang. stable disease)

14.7.1.4. Bezpieczeństwo

14.7.1.4.1. Zdarzenia niepożądane (AE)

Analiza bezpieczeństwa opiera się głównie na częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) oraz wartości laboratoryjnych, które nie mieszczą się w ustalonych przedziałach.

Zgodnie z protokołem badania RADIANT-3 zdarzeniem niepożądany jest pojawienie się (lub pogorszenie wszelkich istniejących wcześniej) niepożądanych objawów, symptomów lub stanów medycznych, występujących po podpisaniu świadomej zgody. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie z CTCAE w wersji 3.0. Jeżeli klasyfikacja CTCAE nie istnieje dla zdarzenia niepożądanego, zastosowane zostały kategorie: nasilenie łagodnego,

umiarkowanego, ciężkiego i zagrażającego życiu, odpowiadające stopniom 1. - 4. W badaniu tym nie zastosowano stopnia 5. wg skali CTCAE (zgon). Monitorowanie zdarzeń niepożądanych było kontynuowane przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. [16]

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem w grupie EWE i PLB były zapalenie jamy ustnej (64% vs 17%), wysypka (49% vs 10%), biegunka (34% vs 10%), zmęczenie (31% vs 14%) oraz infekcje (23% vs 6%). [9]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa ewerolimusu, a większość AE było 1. lub 2. stopnia. Infekcje, jak również zapalenie płuc i śródmiąższowa choroba płuc, stanowiły jedno z najważniejszych problemów klinicznych i były pierwotnie klasyfikowane jako AE stopnia 1. lub 2. [9]

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stopnia 3. lub 4. były niedokrwistość, hiperglikemia, zapalenie jamy ustnej, małopłytkowość, biegunka, hipofosfatemia i neutropenia. [9]

W pierwszej analizie badania RADIANT-3 łącznie 12 pacjentów z grupy ewerolimus (6%) i 4 z grupy placebo (2%) zmarło podczas leczenia w ramach badania. Spośród 16 zgonów łącznie, 8 przypisano raka lub progresji choroby (5 w grupie EWE i 3 w grupie PLB). Pozostałe 8 przypadków (7 w grupie EWE i 1 w grupie PLB) przypisano zdarzeniom niepożądanym; spośród nich 1 w grupie otrzymującej ewerolimus był związany z badanym lekiem. [9]

Pacjenci ze zdiagnozowanymi infekcjami otrzymywali antybiotyki. Glikokortykosteroidy były podawane 6 na 7 pacjentów z niezakaźnym zapaleniem płuc lub śródmiąższową chorobą płuc w stopniu 3 lub 4.. Jednakże, jedynie w przypadku 5 (2%) spośród tych zdarzeń niepożądanych, były związane z podawanymi lekami. Infekcje nietypowe jak np. gruźlica płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna oraz nawrót zapalenia wątroby typu B (każda z nich pojawiła się u 1 pacjenta) również były obserwowane w związku z przyjmowaniem ewerolimusu. W przypadku jednego pacjenta z guzem typu *insulinoma* w grupie ewerolimusu odnotowano zgon z powodu ostrej niewydolności oddechowej (dodatkowo przyjmował glikokortykosteroidy), który został uznany za związany z prowadzoną terapią. [9]

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem doprowadziły do zaprzestania leczenia u 13% pacjentów przyjmujących ewerolimus (z których najczęstszymi AE były zapalenie płuc, zmęczenie oraz śródmiąższowa choroba płuc) oraz u 2% pacjentów z grupy placebo

(najczęstszymi AE były niewydolność krążeniowa, biegunka, dezorientacja, obniżony poziom świadomości oraz podwyższone stężenie ALAT). Najczęstsze zdarzenia niepożądane wymagające dokładnego dopasowania dawki to zapalenie jamy ustnej (u 10% z grupy EWE oraz <1% z grupy PLB), zapalenie płuc (7% vs 0%) biegunka (4% vs 0%) oraz anemia (3% vs 0%). [9]

W analizie zgodnie z obecnością uprzedniej chemioterapii lub jej braku badania RADIANT-3 (Lombard-Bohas 2015) profil bezpieczeństwa określany był zgodnie z powyższą stratyfikacją. Podobnie jak w publikacji Yao 2011, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, po zastosowanej chemioterapii wobec jej braku w grupie ewerolimusu było: zapalenie jamy ustnej (uprzednia CTH vs brak uprzedniej CTH: 60% vs 69%), wysypka (50% vs 47%), biegunka (34% vs 34%) oraz zmęczenie (29% vs 34%). [10]

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. związanymi leczeniem ewerolimusem były zapalenie jamy ustnej, anemia, zapalenie płuc w obu grupach. W grupie stosującej ewerolimus odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia 3. lub 4. stopnia był wyższy w grupie otrzymującej wcześniej chemioterapię. [10]

W ostatniej analizie badania RADIANT-3 (Yao 2016) wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej opisanymi dla ewerolimusu. Nie stwierdzono żadnych nieoczekiwanych nowych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Zarówno w fazie podwójnie zaślepionej, jak i otwartej (*open-label*), najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (≥20%) podejrzanymi o związek z lekiem w grupie otrzymującej ewerolimus były zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i zmniejszenie apetytu. AE zgłaszane u pacjentów otrzymujących ewerolimus w fazie badania otwartego były zgodne z obserwowanymi podczas fazy podwójnie zaślepionej badania. [11]

W otwartej fazie badania nastąpiło 15 zgonów związanych ze stosowaniem leczenia ewerolimusu, z czego 11 (4,9%) było związanych z pierwotną chorobą nowotworową. Zarówno w fazie badania podwójnie zaślepionego, jak i w fazie badania otwartego, stwierdzono jeden przypadek zgonu związany ze stosowanym leczeniem, który spowodował zespół ostrej niewydolności oddechowej oraz zgon pacjenta. Podsumowanie tabelaryczne zgonów związanych z leczeniem przedstawiono w Tabela 89.

Tabela 89.
Podsumowanie występowania zgonów związanych z leczeniem EWE+BSC vs PLB+BSC w fazie badania podwójnie zaślepionego oraz leczeniem EWE w otwartej fazie badania w populacji pacjentów z pNETs (Yao 2016)

Zgony związane z leczeniem (SAFETY SET)				
Zgony związane z leczeniem	EWEROLIMUS (faza DB); n/N (%)	PLACEBO (faza DB); n/N (%)	EWEROLIMUS (open-label); n/N (%)	
Suma*	12/204 (6)	4/203 (2)	15/225 (7)	
Spowodowane podstawową chorobą nowotworową lub progresją	5/204 (3)	3/203 (2)	11/225 (5)	
Spowodowane inną przyczyną	Ogółem	7/204 (3)	4/225 (2)	
	Infekcje	1/204 (<1)	0	
	Zapalenie płuc	1/204 (<1)	0	
	Zatrzymanie akcji serca	1/204 (<1)	0	1/225 (<1)
	Nagła śmierć	1/204 (<1)	0	2/225 (1)
	Niewydolność wątroby	1/204 (<1)	0	0
	Ostra niewydolność nerek	1/204 (<1)	0	0
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	1/204 (<1)	0	0
	Zatorowość płucna	0	1/203 (<1)	0
	Hipoglikemia	0	0	1/225 (<1)

*Liczba zgonów, która wystąpiła podczas przyjmowania badanego leku lub w ciągu pierwszych 28 dni od zaprzestania leczenia; DB – podwójne zaślepienie (ang. double-blind);

W fazie badanie podwójnie zaślepionego występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) częściej zgłaszano w ramieniu ewerolimusu (84 pacjentów – 41,2%) w porównaniu do ramienia placebo (52 pacjentów – 25,6%). W grupie leczonych ewerolimusem 44 pacjentów doświadczyło SAE, które były związane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi SAE (2% zachorowalności, niezależnie od związku ze stosowanym leczeniem) w ramieniu z ewerolimusem były: gorączka, zapalenie płuc,

niedokrwistość, bóle brzucha, duszność, biegunka, zatorowość płucna, osłabienie i odwodnienie. [11]

W fazie badania otwartego 108 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród tych pacjentów u 40 (17,8%) rozpoznano SAE związane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi SAE (2% zachorowalności) były: ból brzucha, wymioty, zapalenie płuc, gorączka, nudności, osłabienie, krwotok z przewodu pokarmowego i zapalenie dróg żółciowych. [11]

Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania leku była bardziej widoczna w ramieniu ewerolimus (21,1%) w porównaniu z grupą placebo (5,9%) w fazie badania podwójnie zaślepionego. Najczęstszymi AE prowadzącymi do zaprzestania leczenia w grupie z ewerolimusem były zapalenie płuc (7 pacjentów - 3,4%) i gorączka (3 pacjentów - 1,5%). W fazie badania otwartego częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania leku była podobna do obserwowanej w fazie badania podwójnie zaślepionego. [11]

Zapalenie jamy ustnej

Wyniki dotyczące zapalenia jamy ustnej raportowano badaniu RADIANT-3. Oprócz zapalenia jamy ustnej włączono do tej kategorii aftowe zapalenia jamy ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej i owrzodzenia języka. Analiza wykazała, że w publikacji Yao 2011 w grupie EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC pacjenci doświadczali zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia (64% vs 17%), również zapalenia jamy ustnej 3. lub 4. stopnia występowały częściej w grupie EWE+BSC (7% vs 0%). Zbliżone wyniki opublikowano w publikacji Yao 2016, które zdają się potwierdzać wcześniejsze wyniki w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+BSC dla dowolnego stopnia (67,2% vs 17,7%) oraz 3. lub 4. stopnia (7,4% vs 0%) – Tabela 90. [9, 11]

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia dla wyników prezentowanych w Yao 2011 wyniosło 3,83 [95%CI: 2,78; 5,3] (niemal 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC), a stopnia 3. lub 4. wyniosło aż 28,86 [95%CI: 1,73; 480,6] (prawie 29-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobnie dla wyników przedstawionych w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia zapalenia jamy ustnej dla dowolnego stopnia wyniosła 3,79 [95%CI: 2,75; 5,17] (prawie 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w

grupie EWE+BSC), a dla stopnia 3. lub 4. wartość ta wyniosła 30,85 [95%CI: 1,86; 512,13] (prawie 31-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 90.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ewerolimusu + BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC [n/N (%)] [95%CI]	PLB+BSC [n/N (%)] [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	131/204 (64)	34/203 (17)	3,83 [2,78; 5,3]	2,11
YAO 2016	35**	137/204 (67,2)	36/203 (17,7)	3,79 [2,75; 5,17]	2,02
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	14/204 (7)	0/203 (0)	28,86 [1,73; 480,6]	14,57
YAO 2016	35**	15/204 (7,4)	0/203 (0)	30,85 [1,86;512,13]	13,60

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia wystąpiło u 134 pacjentów (59,6%), a stopnia 3. lub 4. u 8 osób (3,6%). (Tabela 91) [11]

Tabela 91.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zapaleń jamy ustnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS [n/N (%)]	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	134/225 (59,6)	8/225 (3,6)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące zapalenia jamy ustnej, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. Zapalenia jamy ustnej to najczęstsze ze wszystkich raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych. W grupie bez wcześniejszej chemioterapii, stosowanie EWE+BSC

charakteryzowało się większym odsetkiem pacjentów raportujących stany zapalne jamy ustnej w porównaniu do PLB+BSC (69% vs 16,8%). W grupie z wcześniejszym leczeniem chemioterapią powyższe zdarzenie niepożądane również było raportowane częściej w grupach EWE+BSC vs PLB+BSC (59,6% vs 16,7%). Zapalenia jamy ustnej 3. lub 4. stopnia w grupie nieleczonej chemioterapią występowały częściej w grupie EWE+BSC niż PLB+BSC (7% vs 0%), podobnie w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (6,7% vs 0%). Powyższe wyniki wskazują na podobny odsetek zdarzeń niepożądanych w postaci stanów zapalnych jamy ustnej zarówno po poddaniu pacjentów po uprzednio stosowanej chemioterapii, jak i jej braku. [10] (Tabela 92)

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 3,58 [95%CI: 2,25; 5,68] (ponad 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). W przypadku pacjentów niepoddanych uprzednio chemioterapii, ryzyko względne wystąpienia zapalenia jamy ustnej w dowolnym stopniu wyniosło 4,1 [95%CI: 2,6; 6,45] (ponad 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia negatywnego w grupie EWE+BSC).

Tabela 92.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej w populacji pacjentów z pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		[n/N (%)] [95%CI]				[n/N (%)] [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	62/104 (59,6)	17/102 (16,7)	3,58 [2,25; 5,68]	2,33	69/100 (69)	17/101 (16,8)	4,1 [2,6; 6,45]	1,92
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	7/104 (6,7)	0/102 (0)	14,71 [0,85; 254,32]	NS	7/100 (7)	0/101 (0)	15,15 [0,88; 261,74]	NS

Wysypka

Wyniki dotyczące występowania wysypki raportowano w badaniach RADIANT-3. Analiza zaprezentowana w publikacji Yao 2011 wykazała, że w grupie EWE+BSC, zdecydowanie częściej niż w grupie PLB+BSC u pacjentów pojawiała się wysypka dowolnego stopnia związana z leczeniem (49% vs 10%). W kolejnej analizie Yao 2016 zaprezentowano podobne wyniki. Częstość tego AE w grupie leczonej ewerolimusem, w porównaniu do grupy z placebo określono na 48% vs 10,3%. Wysypka związana z leczeniem stopnia 3. lub 4. w obu analizach i niezależnie od grup leczenia pojawiała u <1% pacjentów. (Tabela 93) [9, 11]

Ryzyko względne wystąpienia wysypki dowolnego stopnia w publikacji Yao 2011 wyniosło 4,69 [95%CI: 3,06; 7,2] (ponad 4,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobne wyniki przedstawiono w analizie zaprezentowanej w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia wysypki dla dowolnego stopnia wyniosła 4,64 [95%CI: 3,02; 7,13] (ponad 4,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 93.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC [n/N (%)] [95%CI]	PLB+BSC [n/N (%)] [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	99/204 (49)	21/203 (10)	4,69 [3,06; 7,2]	2,62
YAO 2016	35**	98/204 (48)	21/203 (10,3)	4,64 [3,02; 7,13]	2,65
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	1/204 (<1)	0/203 (0)	2,97 [0,12; 72,85]	NS
YAO 2016	35**	1/204 (<1)	0/203 (0)	2,97 [0,12; 72,85]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie wysypka dowolnego stopnia wystąpiła u 84 pacjentów (37,3%), a stopnia 3. lub 4. u 3 osób (1,3%). [11] (Tabela 94)

Tabela 94.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	84 (37,3)	3 (1,3)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące wysypki, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie bez wcześniejszej chemioterapii, stosowanie EWE+BSC wiązało się z większym odsetkiem pacjentów dotkniętych z wysypką w stosunku do grupy przyjmującej placebo + BSC (47% vs 10,9%). W grupie z wcześniejszym leczeniem chemioterapią pacjenci stosujący EWE+BSC również częściej raportowali wysypkę niż osoby z grupy placebo + BSC (50% vs 9,8%). Wysypka 3. lub 4. stopnia występowała nieznacznie częściej w grupie EWE+BSC niż placebo + BSC (1% vs 0%) w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej za pomocą chemioterapii. W przypadku pacjentów przyjmujących uprzednio chemioterapię, w żadnej z grup nie doszło do zdarzenia niepożądanego w postaci wysypki. Powyższe wyniki wskazują na podobny odsetek zdarzeń niepożądanych w postaci wysypki zarówno po poddaniu pacjentów chemioterapii, jak i jej braku. [10] (Tabela 95)

Ryzyko względne wystąpienia wysypki dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 5,1 [95%CI: 2,75; 9,47] (ponad 5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). W grupie pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana ryzyko względne wyniosło 4,32 [95%CI: 2,38; 7,83] (ponad 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 95.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+ BSC	PLB + BSC			EWE + BSC	PLB +BSC		
		[n/N (%)] [95%CI]				[n/N (%)] [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	52/104 (50)	10/102 (9,8)	5,1 [2,75; 9,47]	2,49	47/100 (47)	11/101 (10,9)	4,32 [2,38; 7,83]	2,77
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	1/100 (1)	0/101 (0)	3,03 [0,13; 73,5]	NS

Biegunka

Wyniki dotyczące biegunki raportowano badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011 r.) w grupie EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC pacjenci doświadczali biegunki dowolnego stopnia (34% vs 10%), również biegunka 3. lub 4. stopnia występowała częściej w grupie EWE+BSC (7% vs 0%). Podobne wyniki dotyczące częstości występowania biegunki przedstawiono w publikacji Yao 2016, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (33,8% vs 10,3%) oraz 3. lub 4. stopnia (3,4% vs 0%). [9, 11] (Tabela 96)

Ryzyko względne wystąpienia biegunki dowolnego stopnia dla wyników z pierwszej analizy (Yao 2011) wyniosło 3,43 [95%CI: 2,17; 5,43] (prawie 3,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Dla wyników z publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia biegunki dla dowolnego stopnia wyniosła 3,27 [95%CI: 2,09; 5,12] (ponad 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 96.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC [n/N (%)] [95%CI]	PLB+BSC [n/N (%)] [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	69/204 (34)	20/203 (10)	3,43 [2,17; 5,43]	4,17
YAO 2016	35**	69/204 (33,8)	21/203 (10,3)	3,27 [2,09; 5,12]	4,26
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	7/204 (3)	0/203 (0)	14,93 [0,86; 259,64]	NS
YAO 2016	35**	7/204 (3,4)	0/203 (0)	14,93 [0,86; 259,64]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie biegunka dowolnego stopnia wystąpiła u 59 pacjentów (26,2%), a stopnia 3. lub 4. u 4 osób (1,8%). (Tabela 97)

Tabela 97.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	59 (26,2)	3 (1,8)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące biegunki, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii, stosowanie EWE+BSC wiązało się z wyższym odsetkiem raportowanych przypadków biegunki dowolnego stopnia w porównaniu do PLB+BSC (34% vs 9,9%). Biegunka 3. lub 4. stopnia także występowała częściej w grupie EWE+BSC vs

PLB+BSC (4,8% vs 0%). W przypadku pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii biegunka dowolnego stopnia częściej pojawiała się w grupie EWE+BSC niż PLB+BSC (33,7% vs 9,8%), podobnie biegunka 3. lub 4. stopnia (2% vs 0%). Podane wyniki wskazują na podobne odsetki raportowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stosowanie wcześniej chemioterapii lub jej brak. [10] (Tabela 98)

Ryzyko względne wystąpienia biegunki dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią było równe 3,43 [95%CI: 1,8; 6,56] (niemal 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC. W przypadku pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii ryzyko względne wystąpienia biegunki w stopniu dowolnym wynosi 3,43 [95%CI: 1,8; 6,56] (3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 98.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NN H	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NN H
		EWE +BSC	PLB +BSC			EWE +BSC	PLB+ BSC		
		[n/N (%)] [95%CI]				[n/N (%)] [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	35/104 (33,7)	10/102 (9,8)	3,43 [1,8; 6,56]	4,19	34/100 (34)	10/101 (9,9)	3,43 [1,8; 6,56]	4,15
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	5/104 (4,8)	0/102 (0)	10,8 [0,6; 192,66]	NS	2/100 (2)	0/101 (0)	5,05 [0,25; 103,87]	NS

Zmęczenie

Wyniki dotyczące występowania zmęczenia raportowano w badaniu RADIANT-3. Analiza wykazała, że w publikacji Yao 2011r. w grupie EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC pacjenci doświadczali zmęczenia dowolnego stopnia (31% vs 14%), również zmęczenie 3. lub 4. stopnia występowało nieznacznie częściej w grupie EWE+BSC (2% vs <1%). Podobne wyniki opublikowano w późniejszej analizie (Yao 2016), dotyczące częstości

występowania zmęczenia, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (32,4% vs 14,3%) oraz 3. lub 4. stopnia (1,5% vs <1%). [9, 11] (Tabela 99)

Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia dowolnego stopnia dla wyników pierwszej analizy (Yao 2011) wyniosło 1,58 [95%CI: 1,04; 2,41] (ponad 1,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobne wyniki uzyskano dla wyników kolejnej analizy (Yao 2016), gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia zmęczenia dla dowolnego stopnia wyniosła 2,27 [95%CI: 1,53; 3,35] (ponad 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 99.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC [n/N (%)] [95%CI]	PLB+BSC [n/N (%)] [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	46/204 (31)	29/203 (14)	1,58 [1,04; 2,41]	12,10
YAO 2016	35**	66/204 (32,4)	29/203 (14,3)	2,27 [1,53; 3,35]	5,53
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	5/204 (2)	1/203 (<1)	4,98 [0,57; 42,21]	NS
YAO 2016	35**	3/204 (1,5)	1/203 (<1)	2,99 [0,31; 28,46]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie zmęczenie dowolnego stopnia wystąpiło u 44 pacjentów (19,6%), a stopnia 3. lub 4. u 7 osób (3,1%). (Tabela 100)

Tabela 100.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	44 (19,6)	7 (3,1)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące zmęczenia, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów poddanych chemioterapii, stosowanie EWE+BSC wiązało się z większym odsetkiem raportowanego zmęczenia dowolnego stopnia w stosunku do placebo + BSC (28,8% vs 10,8%), podobnie w przypadku zmęczenia 3. lub 4. stopnia (1,9% vs 0%). W przypadku pacjentów niepoddanych wcześniejszej chemioterapii, częściej w grupie EWE+BSC niż PLB+BSC raportowano zmęczenie w stopniu dowolnym (34% vs 17,8%), natomiast zmęczenie w stopniu 3. lub 4. w obydwu grupach pojawiało się z taką samą częstotliwością (1%). (Tabela 101)

Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 2,67 [95%CI: 1,42; 5,05] (ponad 2,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). U pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii, ryzyko względne zmęczenia dowolnego stopnia wyniosło 1,91 [95%CI: 1,91; 3,15] (niemal 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 101.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		[n/N (%)] [95%CI]				[n/N (%)] [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	30/104 (28,8)	11/102 (10,8)	2,67 [1,42; 5,05]	5,54	34/100 (34)	18/101 (17,8)	1,91 [1,16; 3,15]	6,18
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	2/104 (1,9)	0/102 (0)	4,9 [0,24; 100,93]	NS	1/100 (1)	1/101 (1)	1,01 [0,06; 15,93]	NS

Infekcje

Wyniki dotyczące występowania infekcji każdego typu raportowano w badaniu RADIANT-3. Analiza wykazała, że w publikacji Yao 2011r. w grupie EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC pacjenci doświadczali infekcji dowolnego stopnia (23% vs 6%). Infekcje 3. lub 4. stopnia występowały nieznacznie częściej w grupie EWE+BSC (2% vs <1%). Podobne wyniki opublikowano w późniejszej analizie (Yao 2016), dotyczące częstości ich występowania, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+BSC dla dowolnego stopnia (27,9% vs 7,4%) oraz 3. lub 4. stopnia (2,5% vs 0,5%). [9, 11] (Tabela 102)

Ryzyko względne wystąpienia infekcji dowolnego stopnia w pierwszej analizie (Yao 2011) wyniosło 3,82 [95%CI: 2,08; 6,99] (niemal 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobne wyniki osiągnięto dla kolejnej analizy (Yao 2016), gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia infekcji dla dowolnego stopnia wyniosła 3,78 [95%CI: 2,22; 6,45] (niemal 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 102.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	46/204 (23)	12/203 (6)	3,82 [2,08; 6,99]	6,01
YAO 2016	35**	57/204 (27,9)	15/203 (7,4)	3,78 [2,22; 6,45]	4,87
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	5/204 (2)	1/203 (<1)	4,98 [0,59; 42,21]	NS
YAO 2016	35**	5/204 (2,5)	1/203 (0,5)	4,98 [0,59; 42,21]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W analizie finalnej (Yao 2016) raportowało również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie infekcje dowolnego stopnia wystąpiły u 62 pacjentów (27,6%), a stopnia 3. lub 4. u 11 osób (4,9%). (Tabela 103)

Tabela 103.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania infekcji w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	80	62 (27,6)	11 (4,9)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące infekcji, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią, infekcje zarówno w stopniu dowolnym, jak i 3. bądź 4. pojawiały się częściej w grupie EWE+BSC (odpowiednio 22,1% vs 5,9% i 2,9% i 1%). W przypadku pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii, wyniki są podobne – infekcje w dowolnym stopniu i stopniu 3. lub 4. są częściej raportowane grupie EWE+BSC w stosunku

do PLB+BSC (23% vs 5,9% oraz 2% vs 0,5%). Podane wyniki wskazują na podobne odsetki raportowanych zdarzeń niepożądanych, bez względu na przyjmowaną wcześniej chemioterapię bądź jej brak. [10] (Tabela 104)

Ryzyko względne wystąpienia infekcji dowolnego stopnia u pacjentów poddanych chemioterapii wyniosło 3,76 [95%CI: 1,6; 8,85] (ponad 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). W przypadku pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii, ryzyko względne wyniosło 3,87 [95%CI: 1,65; 9,1] (prawie 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 104.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	23/104 (22,1)	6/102 (5,9)	3,76 [1,6; 8,85]	6,16	23/100 (23)	6/101 (5,9)	3,87 [1,65; 9,1]	5,86
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	3/104 (2,9)	1/102 (1)	2,94 [0,31; 27,82]	NS	2/100 (2)	0/101 (0)	5,05 [0,25; 103,87]	NS

Nudności

Wyniki dotyczące występowania nudności raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza wykazała, że w grupie EWE+BSC oraz w grupie placebo + BSC pacjenci z podobną częstością doświadczali nudności dowolnego stopnia (20% vs 18%), nudności 3. lub 4. stopnia występowały częściej w grupie EWE+BSC (5% vs 0%). Podobne wyniki dotyczące częstości występowania nudności opublikowano w publikacji Yao 2016, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+BSC dla dowolnego stopnia (20,6% vs 18,2%) oraz 3. lub 4. stopnia (1% vs 0%). [9, 11] (Tabela 105)

Tabela 105.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	41/204 (20)	37/203 (18)	1,10 [0,74; 1,65]	NS
YAO 2016	35**	42/204 (20,6)	37/203 (18,2)	1,13 [0,76; 1,68]	NS
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	5/204 (2)	0/203 (0)	10,95 [0,61; 196,68]	NS
YAO 2016	35**	2/204 (1)	0/203 (0)	4,98 [0,24; 103,0]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie nudności dowolnego stopnia wystąpiły u 38 pacjentów (16,9%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiły wcale. (Tabela 106)

Tabela 106.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	38 (16,9)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące nudności w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów z wcześniej stosowaną chemioterapią, stosowanie EWE+BSC charakteryzowało się wyższym odsetkiem pacjentów raportujących nudności dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (22,1% vs 16,7%), podobnie nudności w stopniu 3. i 4. występowały częściej u pacjentów przyjmujących ewerolimus niż placebo (1% vs 0%). W przypadku pacjentów, którzy przed

terapią ewerolimusem nie byli poddawani chemioterapii, chorzy przyjmujący ewerolimus doświadczali rzadziej nudności dowolnego stopnia niż chorzy przyjmujący placebo (18% vs 19,8%). Nudności 3. lub 4. stopnia występowały w tej grupie częściej w przypadku chorych otrzymujących ewerolimus (2% vs 0%). Podane wyniki sugerują rozbieżność w występowaniu nudności dowolnego stopnia w zależności od tego, czy pacjent przyjmował chemioterapię, czy nie. (Tabela 107)

Tabela 107.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	23/104 (22,1)	17/102 (16,7)	1,33 [0,76; 2,33]	NS	18/100 (18)	20/101 (19,8)	0,91 [0,51; 1,61]	NS
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	1/104 (1)	0/102 (0)	2,94 [0,12; 71,41]	NS	2/100 (2)	0/101 (0)	5,05 [0,25; 103,87]	NS

Obrzęki obwodowe

Wyniki dotyczące występowania obrzęków obwodowych raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza wykazała, w grupie EWE+BSC, zdecydowanie częściej niż w grupie placebo + BSC pacjenci doświadczali obrzęków obwodowych dowolnego stopnia (20% vs 3%), natomiast obrzęki obwodowe 3. lub 4. stopnia występowały z podobną częstotliwością w obu grupach (1% vs <1%). Natomiast w finalnej analizie (Yao 2016), wyniki dotyczące częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia wyniosły 21,6% vs 3% oraz dla 3. lub 4. stopnia - 1% vs <1%. [9, 11] (Tabela 108)

Ryzyko względne wystąpienia obrzęków obwodowych dowolnego stopnia w analizie przedstawionej w publikacji Yao 2011 wyniosło 5,83 [95%CI: 2,68; 12,69] (6 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Dla wyników analizy przedstawionej w publikacji Yao 2016 wartość ryzyka względnego wystąpienia obrzęków obwodowych dla dowolnego stopnia wyniosła 7,30 [95%CI: 3,18; 16,74] (prawie 7,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 108.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	41/204 (20)	7/203 (3)	5,83 [2,68; 12,69]	6,01
YAO 2016	35**	44/204 (21,6)	6/203 (3)	7,30 [3,18; 16,74]	5,37
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	1/204 (<1)	0/203 (0)	2,99 [0,12; 72,85]	NS
YAO 2016	35**	1/204 (<1)	0/203 (0)	2,99 [0,12; 72,85]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie obrzęki obwodowe dowolnego stopnia wystąpiły u 42 pacjentów (18,7%), a stopnia 3. lub 4. u 1 osoby (<1%). [11] (Tabela 109)

Tabela 109.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania obrzęków obwodowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	42 (18,7)	1 (<1)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące obrzęków obwodowych, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii, stosowanie EWE+BSC charakteryzowało się wyższym odsetkiem chorych z obrzękami obwodowymi dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (19,2% vs 4,9%). W przypadku obrzęków 3. lub 4. stopnia w tej grupie także było nieco wyższe w grupie EWE+BSC vs PLB+BSC (1% vs 0%). U pacjentów niepoddanych chemioterapii, obrzęki obwodowe dowolnego stopnia pojawiały się częściej u pacjentów stosujących ewerolimus w stosunku do grupy PLB (21% vs 2%). Przypadki obrzęków obwodowych 3. lub 4. stopnia w tej grupie nie pojawiły się w żadnym z ramion. [10] (Tabela 110)

Ryzyko względne wystąpienia obrzęków obwodowych dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 3,92 [95%CI: 1,53; 10,06] (prawie 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). U pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, ryzyko względne wyniosło 10,61 [95%CI: 2,55; 44,04] (ponad 10,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). Podane dane wskazują na większe ryzyko względne pojawienia się obrzęków obwodowych dowolnego stopnia u osób niepoddanych wcześniej chemioterapii.

Tabela 110.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	20/104 (19,2)	5/102 (4,9)	3,92 [1,53; 10,06]	6,98	21/100 (21)	2/101 (2)	10,61 [2,55; 44,04]	5,26
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	1/104 (1)	0/102 (0)	2,94 [0,12; 71,41]	NS	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Zmniejszony apetyt

Wyniki dotyczące występowania zmniejszonego apetytu raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC, częściej niż w grupie PLB+BSC pacjenci doświadczali zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia (20% vs 7%), zmniejszenie apetytu 3. lub 4. stopnia występowało nieznacznie częściej w grupie placebo + BSC (0% vs 1%). Podobne wyniki opublikowano w publikacji Yao 2016, dotyczące częstości występowania zmniejszenia apetytu u pacjentów, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB + BSC dla dowolnego stopnia (20,1% vs 6,9%) oraz 3. lub 4. stopnia (0% vs 1%). [9, 11] (Tabela 111)

Ryzyko względne wystąpienia zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia dla wyników pierwszej analizy wyniosło 2,84 [95%CI: 1,6; 5,06] (prawie 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Natomiast dla wyników finalnej analizy (Yao 2016) wartość ryzyka względnego wystąpienia zmniejszonego apetytu dla dowolnego stopnia wyniosła 2,91 [95%CI: 1,64; 5,18] (niemal 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 111.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	40/204 (20)	14/203 (7)	2,84 [1,60; 5,06]	7,87
YAO 2016	35**	41/204 (20,1)	14/203 (6,9)	2,91 [1,64; 5,18]	7,57
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	2/203 (1)	0,20 [0,01; 4,12]	NS
YAO 2016	35**	0/204 (0)	2/203 (1)	0,20 [0,01; 4,12]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie zmniejszenie apetytu dowolnego stopnia wystąpiło u 35 pacjentów (15,6%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiło wcale. (Tabela 112)

Tabela 112.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zmniejszenia apetytu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	35 (15,6)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowało wyniki dotyczące zmniejszenia apetytu, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów z wcześniejszym leczeniem chemioterapią zmniejszony apetyt częściej raportowano w grupie EWE+BSC niż PLB+BSC (18,3% vs 4,9%). W przypadku zmniejszonego apetytu 3. lub 4. stopnia w tej grupie, nie pojawiał się w ramieniu EWE+BSC, z kolei w grupie PLB+BSC wystąpił u 1% pacjentów. U pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii,

zmniejszony apetyt dowolnego stopnia częściej raportowano w grupie EWE+BSC w porównaniu do placebo + BSC (21% vs 8,9%). W przypadku zmniejszonego apetytu 3. lub 4. stopnia u pacjentów nie poddanych chemioterapii, nie pojawiał się w grupie EWE+BSC, z kolei w grupie PLB+BSC wystąpił u 1% pacjentów. Podane dane wskazują na częstsze występowanie zdarzenia niepożądanego w postaci zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia u pacjentów niepoddanych chemioterapii. Zmniejszony apetyt w stopniu 3. lub 4. był taki sam bez względu na stosowanie wcześniej przez pacjenta chemioterapii. [10] (Tabela 113)

Ryzyko względne wystąpienia zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 3,73 [95%CI: 1,45; 9,6] (ponad 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu). U pacjentów, którzy nie stosowali chemioterapii, ryzyko względne wyniosło 2,36 [95%CI: 1,14; 4,89] (niemal 2,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). Podane wyniki sugerują wyższe ryzyko względne występowania zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia u pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii.

Tabela 113.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	19/104 (18,3)	5/102 (4,9)	3,73 [1,45; 9,6]	7,48	21/100 (21)	9/101 (8,9)	2,36 [1,14; 4,89]	8,27
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	1/102 (1)	0,33 [0,01; 7,93]	NS	0/100 (0)	1/101 (1)	0,34 [0,01; 8,17]	NS

Ból głowy

Wyniki dotyczące występowania bólu głowy raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza wykazała (Yao 2011), że w grupie ewerolimusu, częściej niż w grupie placebo pacjenci doświadczali bólu głowy dowolnego stopnia (19% vs 6%), częstość występowania bólu głowy 3. lub 4. stopnia była taka sama, równa 0% w obu grupach. Takie same wyniki odnotowano w kolejnej analizie zaprezentowanej w publikacji Yao 2016.[9, 11] (Tabela 114)

Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy dowolnego stopnia dla wyników przedstawionych w obu analizach wyniosło 2,99 [95%CI: 1,64; 5,42] (3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu).

Tabela 114.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	39/204 (19)	13/203 (6)	2,99 [1,64; 5,42]	7,87
YAO 2016	35**	39/204 (19)	13/203 (6)	2,99 [1,64; 5,42]	7,87
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie ból głowy dowolnego stopnia wystąpił u 35 pacjentów (15,6%), a stopnia 3. lub 4. u 8 osób (3,6%). (Tabela 115)

Tabela 115.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	35 (15,6)	8 (3,6)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące bólu głowy, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC częściej powodowało bóle głowy dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (20,2% vs 8,8%). Bóle głowy 3. lub 4. stopnia nie występowały w tej grupie. W przypadku pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii, w grupie EWE+BSC również częściej raportowano bóle głowy dowolnego stopnia niż w placebo + BSC (18% vs 4%). Bóle głowy nie pojawiły się w żadnej z grup. Podane dane wskazują na częstsze występowanie bólu głowy dowolnego stopnia w grupie pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapii. (Tabela 116)

Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 2,29 [95%CI: 1,1; 4,76] (niemal 2,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC), i było niższe w porównaniu do grupy pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, gdzie ryzyko względne wyniosło 4,55 [95%CI: 1,59; 12,96] (ponad 4,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu).

Tabela 116.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki.

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	21/104 (20,2)	9/102 (8,8)	2,29 [1,1; 4,76]	8,8	18/100 (18)	4/101 (4)	4,55 [1,59; 12,96]	7,12
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Krwawienia z nosa

Wyniki dotyczące występowania krwawień z nosa raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC to zdarzenie niepożądane dla dowolnego stopnia wystąpiło u 17% pacjentów, gdzie w grupie placebo + BSC wcale (0%). Przypadki krwawień z nosa 3. lub 4. stopnia w obu grupach wynoszą 0%. Podobne wyniki raportowano w publikacji Yao 2016, dotyczące częstości występowania krwawień z nosa, w grupie pacjentów EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+BSC dla dowolnego stopnia (18,1% vs 0%) oraz 3. lub 4. stopnia (0% vs 0%). [9, 11] (Tabela 117)

Ryzyko względne wystąpienia krwawienia z nosa dowolnego stopnia dla wyników pierwszej analizy wyniosło 70,65 [95%CI: 4,36; 1144,03] (ponad 70,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu). Podobne ryzyko uzyskano dla wyników przedstawionych w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia krwawienia z nosa dla dowolnego stopnia wyniosła 74,63 [95%CI: 4,61; 1207,23] (ponad 74,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu).

Tabela 117.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania Ewerolimusu + BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki.

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	35/204 (17)	0/203 (0)	70,65 [4,36; 1144,03]	5,83
YAO 2016	35**	37/204 (18,1)	0/203 (0)	74,63 [4,61; 1207,23]	5,51
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie krwawienia z nosa dowolnego stopnia wystąpiły u 34 pacjentów (15,1%), a stopnia 3. lub 4. u 5 osób (2,2%). [11] (Tabela 118)

Tabela 118.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	34 (15,1)	5 (2,2)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące przypadków krwawień z nosa, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku.

W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC częściej powodowało pojawianie się krwawienia z nosa dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (21,2% vs 0%), Podobnie w przypadku populacji bez wcześniejszej chemioterapii, ewerolimus częściej powodował krwawienie z nosa dowolnego stopnia w stosunku do PLB (13% vs 0%). Krwawienia z nosa 3. lub 4. stopnia nie występowały w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. (Tabela 119)

Ryzyko względne występowania krwawień z nosa dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 44,14 [95%CI: 2,71; 718,13] (ponad 44 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu) i było wyższe w porównaniu do grupy pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, gdzie ryzyko względne wyniosło 27,27 [95%CI: 1,64; 452,56] (ponad 27 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 119.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	22/104 (21,2)	0/102 (0)	44,14 [2,71; 718,13]	4,73	13/100 (13)	0/101 (0)	27,27 [1,64; 452,56]	7,69
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Anemia

Wyniki dotyczące występowania anemii raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie pacjentów z EWE+BSC, zdecydowanie częściej niż w grupie PLB+BSC, powstała anemia dowolnego stopnia (17% vs 3%), również anemia 3. lub 4. stopnia występowała częściej w grupie EWE+BSC (6% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące częstości występowania anemii, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy

placebo + BSC dla dowolnego stopnia (16,7% vs 3,4%) oraz 3. lub 4. stopnia (4,9% vs 0%). [9, 11] (Tabela 120)

Ryzyko względne wystąpienia anemii dowolnego stopnia dla wyników analizy przedstawionej w Yao 2011 wyniosło 5,80 [95%CI: 2,5; 13,5] (prawie 6-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC), a stopnia 3. lub 4. wyniosło 46,77 [95%CI: 2,86; 764,85] (niemal 47-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu). Podobnie dla wyników przedstawionych w Yao 2016, dla których wartość ryzyka względnego wystąpienia anemii dla dowolnego stopnia wyniosła 4,83 [95%CI: 2,19; 10,65] (niemal 5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC), a dla stopnia 3. lub 4. wartość ta wyniosła 20,9 [95%CI: 1,23; 354,26] (21-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu).

Tabela 120.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia anemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	35/204 (17)	6/203 (3)	5,80 [2,5; 13,5]	7,04
YAO 2016	35**	34/204 (16,7)	7/203 (3,4)	4,83 [2,19; 10,65]	7,57
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	12/204 (6)	0/203 (0)	46,77 [2,86; 764,85]	17,0
YAO 2016	35**	10/204 (4,9)	0/203 (0)	20,9 [1,23; 354,26]	20,4

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie anemia dowolnego stopnia wystąpiła u 32 pacjentów (14,2%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiła. [11] (Tabela 121)

Tabela 121.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania anemii w

populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	32 (14,2)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące anemii, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie ewerolimusu charakteryzowało się częstszym występowaniem anemii dowolnego stopnia w porównaniu do PLB+BSC (20,2% vs 2%). W populacji bez wcześniejszej chemioterapii także anemia dowolnego stopnia występowała częściej w grupie EWE+BSC vs PLB+BSC (14% vs 4%). Anemia 3. lub 4. stopnia nie występowała w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. [10] (Tabela 122)

Ryzyko względne wystąpienia anemii dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 10,3 [95%CI: 2,48; 42,79] (ponad 10 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). W przypadku pacjentów niepoddanych chemioterapii, ryzyko względne anemii dowolnego stopnia wyniosło 3,54 [95%CI: 1,21; 10,37] (ponad 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 122.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia anemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	21/104 (20,2)	2/102 (2)	10,3 [2,48; 42,79]	5,49	14/100 (14)	4/101 (4)	3,54 [1,21; 10,37]	9,96

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	5/104 (4,8)	0/102 (0)	10,79 [0,6; 192,66]	NS	7/100 (7)	0/101 (0)	15,15 [0,88; 261,74]	NS

Zapalenie płuc

Wyniki dotyczące występowania zapalenia płuc raportowano w badaniu RADIANT-3. W ramach zapalenia płuc włączono do tej kategorii również śródmiąższową chorobę płuc, nacieki płucne oraz zwłóknienia płuc. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC to zdarzenie niepożądane dla dowolnego stopnia wystąpiło u 17% pacjentów, natomiast w grupie PLB+BSC nie wystąpiło (0%). Zapalenie płuc 3. lub 4. stopnia występowało nieznacznie częściej w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+BSC (2% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące częstości występowania zapalenia płuc, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (16,7% vs 0%) oraz 3. lub 4. stopnia (2,5% vs 0%). [9, 11] (Tabela 123)

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia płuc dowolnego stopnia dla wyników zaprezentowanych w Yao 2011 wyniosło 70,65 [95%CI: 4,36; 1144,03] (71 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC. Podobnie dla wyników analizy Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia zapalenia płuc dla dowolnego stopnia wyniosła 68,66 [95%CI: 4,24; 1112,43] (ponad 68,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 123.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	35/204 (17)	0/203 (0)	70,65 [4,36; 1144,03]	5,83
YAO 2016	35**	34/204 (16,7)	0/203 (0)	68,66 [4,24; 1112,43]	6,0
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	5/204 (2)	0/203 (0)	10,95 [0,61; 196,68]	NS
YAO 2016	35**	5/204 (2,5)	0/203 (0)	10,95 [0,61; 196,68]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie zapalenia płuc dowolnego stopnia wystąpiły u 23 pacjentów (10,2%), a stopnia 3. lub 4. u 1 osoby (<1%). (Tabela 124)

Tabela 124.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zapalenia płuc w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki.

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); (%)	
		Dowolnego stopnia	3. Lub 4. Stopnia
YAO 2016	45*	23 (10,2)	1 (<1)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące zapalenia płuc, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie leczonych wcześniej pacjentów chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z częstszym występowaniem zapalenia płuc dowolnego stopnia niż w grupie placebo + BSC

(16,3% vs 0%). Podobnie zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. występowało częściej wśród pacjentów przyjmujących ewerolimus niż placebo (1,9% vs 0%). W przypadku osób nieprzyjmujących chemioterapii, w grupie ewerolimusu częściej raportowano zapalenia płuc dowolnego stopnia niż w grupie placebo (18% vs 0%). Podobnie zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. występowały częściej wśród pacjentów leczonych EWE+BSC vs placebo + BSC (3% vs 0%). [10] (Tabela 125)

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia płuc dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 34,33 [95%CI: 2,09; 563,45] (ponad 34 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). U pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii, ryzyko względne wyniosło 37,37 [95%CI: 2,28; 611,72] (niemal 37,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 125.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	17/104 (16,3)	0/102 (0)	34,33 [2,09; 563,45]	6,12	18/100 (18)	0/101 (0)	37,37 [2,28; 611,72]	5,56
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	2/104 (1,9)	0/102 (0)	4,91 [0,24; 100,93]	NS	3/100 (3)	0/101 (0)	7,07 [0,37; 135,12]	NS

Utrata masy ciała

Wyniki dotyczące występowania utraty masy ciała raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie pacjentów z EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC, powstawała utrata masy ciała dowolnego stopnia (16% vs 4%), natomiast utrata masy ciała 3. lub 4. stopnia nie występowała zarówno w grupie EWE+BSC,

jak i placebo + BSC (0% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące częstości występowania utraty masy ciała, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (16,7% vs 5,4%) oraz 3. lub 4. stopnia (0% vs 0%). [9, 11] (Tabela 126)

Ryzyko względne wystąpienia utraty masy ciała dowolnego stopnia dla wyników Yao 2011 wyniosło 3,54 [95%CI: 1,73; 7,22] (3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobnie dla wyników analizy Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia utraty masy ciała dla dowolnego stopnia wyniosła 3,08 [95%CI: 1,6; 5,9] (ponad 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 126.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	32/204 (16)	9/203 (4)	3,54 [1,73; 7,22]	8,89
YAO 2016	35**	34/204 (16,7)	11/203 (5,4)	3,08 [1,6; 5,9]	8,89
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie utrata masy ciała dowolnego stopnia wystąpiła u 31 pacjentów (13,8%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiły wcale. (Tabela 127)

Tabela 127.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	31 (13,8)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zasłepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące utraty masy ciała, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z częstszym raportowaniem utraty masy ciała dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (16,3% vs 4,9%). U pacjentów, którzy nie otrzymywali chemioterapii również stosowanie ewerolimusu częściej powodowało utratę masy ciała dowolnego stopnia niż placebo (15% vs 4%). Utrata masy ciała 3. lub 4. stopnia nie występowała w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. [10] (Tabela 128)

Ryzyko względne wystąpienia utraty masy ciała dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 3,34 [95%CI: 1,28; 8,7] (niemal 3,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC) i było niższe niż w przypadku grupy pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, gdzie ryzyko względne wyniosło 3,79 [95%CI: 1,3; 11,02] (prawie 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 128.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	17/104 (16,3)	5/102 (4,9)	3,34 [1,28; 8,7]	8,74	15/100 (15)	4/101 (4)	3,79 [1,30; 11,02]	9,06
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Zaburzenia smaku

Wyniki dotyczące występowania zaburzeń smaku raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC pacjenci doświadczali zaburzeń smaku dowolnego stopnia (17% vs 4%), w stopniu 3. lub 4. zaburzenia smaku nie występowały. Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące występowania zaburzeń smaku, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (16,7% vs 3,9%). [9, 11] (Tabela 129)

Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń smaku dowolnego stopnia dla wyników z pierwszej analizy dla badania RADIANT-3 (Yao 2011) wyniosło 4,35 [95%CI: 2,10; 9,15] (prawie 4,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobne wyniki uzyskano dla analizy Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń smaku dla dowolnego stopnia wyniosła 4,23 [95%CI: 2,0; 8,91] (ponad 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu).

Tabela 129.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	35/204 (17)	8/203 (4)	4,35 [2,10; 9,15]	7,57
YAO 2016	35**	34/204 (16,7)	8/203 (3,9)	4,23 [2,0; 8,91]	7,86
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowało również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie zaburzenia smaku dowolnego stopnia wystąpiły u 30 pacjentów (13,3%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiły wcale. (Tabela 130)

Tabela 130.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	30 (13,3)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące zaburzeń smaku, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z częstszym raportowaniem zaburzeń smaku dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (15,4% vs 2,9%). Podobnie w przypadku chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii, ewerolimu częściej powodował zaburzenia smaku dowolnego stopnia niż placebo (19% vs 5%). Zaburzenia smaku 3. lub 4. stopnia nie występowało w żadnym z ramion zarówno wśród

pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. [10] (Tabela 131)

Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń smaku dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 5,12 [95%CI: 1,57; 17,41] (ponad 5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu) i było wyższe w porównaniu do grupy pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, gdzie ryzyko względne wyniosło 3,84 [95%CI: 1,49; 9,88] (niemal 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 131.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		N/N (%) [95%CI]				N/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	16/104 (15,4)	3/102 (2,9)	5,12 [1,57; 17,41]	8,04	19/100 (19)	5/101 (5)	3,84 [1,49; 9,88]	7,12
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Świąd

Wyniki dotyczące występowania świądu raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie pacjentów z EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC, występowało zdarzenie niepożądane, jakim jest świąd dowolnego stopnia (15% vs 9%), natomiast świąd 3. lub 4. stopnia nie występował wcale, zarówno w grupie ewerolimusu, jak i placebo (0% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano w publikacji Yao 2016, dotyczące częstości występowania świądu, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia oraz 3. lub 4. stopnia. [9, 11] (Tabela 132)

Tabela 132.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania Ewerolimusu + BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia świądu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	30/204 (15)	18/203 (9)	1,66 [0,96; 2,88]	NS
YAO 2016	35**	31/204 (15,2)	18/203 (8,9)	1,71 [0,99; 2,96]	NS
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie świąd dowolnego stopnia wystąpił u 26 pacjentów (11,6%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpił. (Tabela 133)

Tabela 133.
Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania świądu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	26 (11,6)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące występowania świądu u badanych pacjentów, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z niższym odsetkiem występowania świądu dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (7,7% vs 8,8%). W populacji bez wcześniejszej chemioterapii w grupach EWE+BSC częściej raportowano zdarzenie niepożądane w postaci świądu

dowolnego stopnia niż w grupie placebo + BSC (22% vs 8,9%). Świąd 3. lub 4. stopnia nie występował w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. [10] (Tabela 134)

Ryzyko względne wystąpienia świądu dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 0,87 [95%CI: 2,25; 5,68] (o 13% mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC) i było niższe w porównaniu do grupy pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, gdzie ryzyko względne wyniosło 2,47 [95%CI: 1,2; 5,1] (niemal 2,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 134.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia świądu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	8/104 (7,7)	9/102 (8,8)	0,87 [0,35; 2,17]	NS	22/100 (22)	9/101 (8,9)	2,47 [1,2; 5,1]	7,64
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Wymioty

Wyniki dotyczące występowania wymiotów raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie pacjentów z EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC, występowały wymioty dowolnego stopnia (15% vs 6%), natomiast to zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia nie występowało zarówno w grupie EWE+BSC, jak i placebo + BSC. Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące częstości występowania

wymiotów, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia oraz 3. lub 4. stopnia. [9, 11] (Tabela 135)

Ryzyko względne wystąpienia wymiotów dowolnego stopnia dla wyników z Yao 2011 wyniosło 2,37 [95%CI: 1,28; 4,4] (prawie 2,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobnie dla wyników przedstawionych w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia wymiotów dla dowolnego stopnia wyniosła 2,3 [95%CI: 1,23; 4,27] (prawie 2,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu).

Tabela 135.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	31/204 (15)	13/203 (6)	2,37 [1,28; 4,4]	11,37
YAO 2016	35**	30/204 (14,7)	13/203 (6,4)	2,30 [1,23; 4,27]	12,05
3 lub 4 stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie wymioty dowolnego stopnia wystąpiły u 24 pacjentów (10,7%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiły wcale. (Tabela 136)

Tabela 136.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	24 (10,7)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące występowania wymiotów wśród badanych pacjentów, w zależności od stosowania chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z częściej raportowanymi wymiotami dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (15,4% vs 10,8%). W przypadku chorych niepoddanych chemioterapii, w grupie ewerolimusu także częściej raportowano wymioty w dowolnym stopniu niż w ramieniu placebo (15% vs 2%). Wymioty 3. lub 4. stopnia nie występowały w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. [10] (Tabela 137)

Ryzyko względne wystąpienia wymiotów dowolnego stopnia u osób, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana wyniosło 7,58 [95%CI: 1,78; 32,27] (ponad 7,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 137.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	16/104 (15,4)	11/102 (10,8)	1,43 [0,7; 2,92]	NS	15/100 (15)	2/101 (2)	7,58 [1,78; 32,27]	7,68
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Hiperglikemia

Wyniki dotyczące występowania hiperglikemii raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC to zdarzenie niepożądane dla

dowolnego stopnia wystąpiło u 13% pacjentów, a w grupie placebo + BSC u 4%. Częstość występowania hiperglikemii 3. lub 4. stopnia w grupie EWE+BSC była wyższa w porównaniu do grupy placebo + BSC (5% vs 2%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące częstości występowania hiperglikemii, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+BSC dla dowolnego stopnia (14,2% vs 4,9%) oraz 3. lub 4. stopnia (5,9% vs 2,5%). [9, 11] (Tabela 138)

Ryzyko względne wystąpienia hiperglikemii dowolnego stopnia dla wyników odnotowanych w Yao 2011 wyniosło 2,99 [95%CI: 1,44; 6,19] (3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobnie dla wyników przedstawionych w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia hiperglikemii dla zdarzenia dowolnego stopnia wyniosła 2,89 [95%CI: 1,45; 5,77] (prawie 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu).

Tabela 138.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hiperglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	27/204 (13)	9/203 (4)	2,99 [1,44; 6,19]	11,36
YAO 2016	35**	29/204 (14,2)	10/203 (4,9)	2,89 [1,45; 5,77]	10,76
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	11/204 (5)	4/203 (2)	2,74 [0,89; 8,45]	NS
YAO 2016	35**	12/204 (5,9)	5/203 (2,5)	2,39 [0,86; 6,66]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowało również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie hiperglikemia dowolnego stopnia wystąpiła u 23 pacjentów (10,2%), a stopnia 3. lub 4. u 7 osób (3,1%). (Tabela 139)

Tabela 139.
Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania hiperglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	23 (10,2)	7 (3,1)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące hiperglikemii, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC charakteryzowało się wyższym odsetkiem występowania hiperglikemii dowolnego stopnia w porównaniu do PLB+BSC (10,6% vs 3,9%). Także hiperglikemia 3. lub 4. stopnia pojawiała się w tej grupie częściej w przypadku pacjentów przyjmujących ewerolimus niż placebo (2,9% vs 2%). W przypadku pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii częściej raportowano hiperglikemię dowolnego stopnia w grupie EWE+BSC vs placebo + BSC (16% vs 5%), podobnie hiperglikemia 3. lub 4. stopnia (8% vs 2%). [10] (Tabela 140)

W grupie pacjentów nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii ryzyko względne dowolnego stopnia wyniosło 3,23 [95%CI: 1,23; 8,49] (ponad 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 140.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hiperglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	11/104 (10,6)	4/102 (3,9)	0,67 [0,33; 1,38]	NS	16/100 (16)	5/101 (5)	3,23 [1,23; 8,49]	9,05

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	3/104 (2,9)	2/102 (2)	1,47 [0,25; 8,62]	NS	8/100 (8)	2/101 (2)	4,04 [0,88; 18,56]	NS

Trombocytopenia

Wyniki dotyczące występowania trombocytopenii raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC, częściej niż w grupie PLB+BSC u pacjentów rozwijała się trombocytopenia dowolnego stopnia (13% vs <1%), w stopniu 3. lub 4. trombocytopenia powstawała częściej również w grupie EWE+BSC niż placebo + BSC (4% vs 0). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące występowania trombocytopenii, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (12,7% vs <1%) oraz 3. lub 4. stopnia (3,9% vs 0%). [9, 11] (Tabela 141)

Ryzyko względne wystąpienia trombocytopenii dowolnego stopnia dla wyników pierwszej analizy wyniosło 26,87 [95%CI: 3,69; 195,86] (niemal 27-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobnie dla wyników przedstawionych w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia trombocytopenii dla dowolnego stopnia wyniosła 25,87 [95%CI: 3,54; 188,86] (prawie 26-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 141.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	27/204 (13)	1/203 (<1)	26,87 [3,69; 195,86]	7,85
YAO 2016	35**	26/204 (12,7)	1/203 (<1)	25,87 [3,54; 188,86]	8,16
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	8/204 (4)	0/203 (0)	16,92 [0,98; 291,17]	NS
YAO 2016	35**	8/204 (3,9)	0/203 (0)	16,92 [0,98; 291,17]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowało również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie trombocytopenia dowolnego stopnia wystąpiła u 22 pacjentów (9,8%), a stopnia 3. lub 4. u 10 osób (4,4%). (Tabela 142)

Tabela 142.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45	22 (9,8)	10 (4,4)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowało wyniki dotyczące trombocytopenii, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie

EWE+BSC wiązało się z wyższym odsetkiem pojawiających się zdarzeń niepożądanych w postaci trombocytopenii dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (14,4% vs 1%). Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia również występowała częściej wśród pacjentów przyjmujących EWE+BSC w stosunku do placebo + BSC (5,8% vs 0%). W grupie pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii, trombocytopenię dowolnego stopnia częściej raportowano w grupie EWE+BSC niż placebo + BSC (12% vs 0%), podobnie trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (2% vs 0%). Podane dane wskazują na wyższy odsetek pojawiających się przypadków trombocytopenii u pacjentów poddanych wcześniej chemioterapii. [10] (Tabela 143)

Ryzyko względne wystąpienia trombocytopenii dowolnego stopnia u osób z wcześniej stosowaną chemioterapią wyniosło 14,71 [95%CI: 1,98; 109,33] (ponad 14,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC). U pacjentów nie poddanych wcześniej chemioterapii, ryzyko względne wyniosło 25,25 [95%CI: 1,52; 420,74] (ponad 25-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 143.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	15/104 (14,4)	1/102 (1)	14,71 [1,98; 109,33]	7,44	12/100 (12)	0/101	25,25 [1,52; 420,74]	8,33
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	6/104 (5,8)	0/102 (0)	NS	17,33	2/100 (2)	0/101 (0)	5,05 [0,25; 103,87]	NS

Astenia

Wyniki dotyczące występowania astenii raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC, częściej niż w grupie PLB+BSC u pacjentów rozwijała się astenia dowolnego stopnia (13% vs 8%), a w stopniu 3. lub 4. astenia powstawała równie często w grupie EWE+BSC oraz w grupie PLB+BSC (1% vs 1%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące występowania astenii, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy PLB+ BSC dla dowolnego stopnia (12,7% vs 8,4%) oraz 3. lub 4. stopnia (1% vs 1%). (Tabela 144)

Tabela 144.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	26/204 (13)	17/203 (8)	1,52 [0,85; 2,72]	NS
YAO 2016	35**	26/204 (13)	17/203 (8)	1,52 [0,85; 2,72]	NS
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	2/204 (1)	2/203 (1)	1,0 [0,14; 7,0]	NS
YAO 2016	35**	2/204 (1)	2/203 (1)	1,0 [0,14; 7,0]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odświeżenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie astenia dowolnego stopnia wystąpiła u 22 pacjentów (9,8%), a stopnia 3. lub 4. u 2 osób (<1%). (Tabela 145)

Tabela 145.
Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	22 (9,8)	2 (<1)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące astenii, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC charakteryzowało się wyższym odsetkiem występowania astenii dowolnego stopnia w porównaniu do grupy PLB+BSC (18,3% vs 8,8%), natomiast astenia w stopniu 3. lub 4. pojawiała się z podobną częstotliwością w grupach EWE+BSC vs PLB+BSC (1,9% vs 2%). W przypadku pacjentów niepoddanych chemioterapii, astenia dowolnego stopnia pojawiała się rzadziej w grupie EWE+BSC niż placebo + BSC (7% vs 7,9%). Astenia 3. lub 4. nie pojawiła się w żadnym z ramion pacjentów nieprzyjmujących uprzednio chemioterapii. Analiza danych wskazują na wyższy odsetek pacjentów raportujących astenię dowolnego stopnia lub stopnia 3. lub 4. w przypadku chorych poddanych chemioterapii. [10] (Tabela 146)

Tabela 146.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	19/104 (18,3)	9/102 (8,8)	2,07 [0,98; 4,36]	NS	7/100 (7)	8/101 (7,9)	0,88 [0,33; 2,35]	NS

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	2/104 (1,9)	2/102 (2)	0,98 [0,14; 6,83]	NS	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Choroby paznokci

Wyniki dotyczące występowania chorób paznokci raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza badania RADIANT-3 (Yao 2011) wykazała, że w grupie z EWE+BSC, częściej niż w grupie PLB+BSC u pacjentów rozwijały się choroby paznokci dowolnego stopnia (12% vs 1%), w stopniu 3. lub 4. to zdarzenie niepożądane raportowano w grupie EWE+BSC i placebo + BSC z podobną częstotliwością, bliską 0 (<1% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące występowania chorób paznokci, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (12,3% vs 1%) oraz 3. lub 4. stopnia (<1% vs 0%). (Tabela 147)

Ryzyko względne wystąpienia chorób paznokci dowolnego stopnia dla wyników pierwszej analizy wyniosło 11,94 [95%CI: 2,86; 49,87] (niemal 12-krotne większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobnie dla wyników przedstawionych w Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia chorób paznokci dla dowolnego stopnia wyniosła 12,44 [95%CI: 2,99; 51,83] (prawie 12,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 147.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób paznokci w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	24/204 (12)	2/203 (1)	11,94 [2,86; 49,87]	9,28
YAO 2016	35**	25/204 (12,3)	2/203 (1)	12,44 [2,99; 51,83]	8,87
3. lub 4. Stopnia					
YAO 2011	17*	1/204 (<1)	0/203 (0)	2,99 [0,12; 72,85]	NS
YAO 2016	35**	1/204 (<1)	0/203 (0)	2,99 [0,12; 72,85]	NS

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie choroby paznokci dowolnego stopnia wystąpiły u 22 pacjentów (9,8%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpiły wcale. (Tabela 148)

Tabela 148.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania chorób paznokci w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	22 (9,8)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowało wyniki dotyczące chorób paznokci, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie

EWE+BSC wiązało się z wyższym odsetkiem raportowanych chorób paznokci dowolnego stopnia w porównaniu do PLB+BSC (8,7% vs 2%). Nie odnotowano powyższego zdarzenia niepożądanego dla żadnego z ramion wśród pacjentów poddanych chemioterapii. W przypadku chorych, którzy nie przyjmowali chemioterapii, w grupie przyjmującej ewerolimus raportowano częściej zarówno choroby paznokci dowolnego stopnia (15% vs 0%), jak i stopnia 3. lub 4. (1% vs 0%). Powyższe dane sugerują wyższy odsetek pacjentów z grupy nieprzyjmującej chemioterapii przed rozpoczęciem badania, u których raportowano choroby paznokci zarówno w stopniu dowolnym, jak i 3. lub 4. [10] (Tabela 149)

W grupie pacjentów, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana, ryzyko względne wyniosło 31,31 dla chorób paznokci w dowolnym stopniu [95%CI: 1,9; 516,22] (ponad 31 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 149.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób paznokci w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	9/104 (8,7)	2/102 (2)	4,41 [0,98; 1,93]	NS	15/100 (15)	0/101 (0)	31,31 [1,9; 516,22]	6,67
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	1/100 (1)	0/101 (0)	3,03 [0,13; 73,5]	NS

Kaszel

Wyniki dotyczące występowania kaszlu raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza badania RADIANT-3 (Yao 2011) wykazała, że w grupie pacjentów z EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC, pojawiał się kaszel dowolnego stopnia (11% vs 2%), natomiast kaszel 3. lub 4. stopnia nie występował zarówno w grupie EWE+BSC, jak i placebo + BSC (0% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano w Yao 2016, dotyczące częstości występowania kaszlu,

w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (12,7% vs 1,5%) oraz 3. lub 4. stopnia (0% vs 0%). [9, 11] (Tabela 150)

Ryzyko względne wystąpienia kaszlu dowolnego stopnia dla wyników pierwszej analizy wyniosło 5,47 [95%CI: 1,92; 15,6] (niemal 5,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie ewerolimusu). Podobnie dla wyników przedstawionych w publikacji Yao 2016, gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia kaszlu dla dowolnego stopnia wyniosła 8,62 [95%CI: 2,65; 28,04] (ponad 8,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu).

Tabela 150.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia kaszlu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC n/N (%) [95%CI]	PLB+BSC n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	22/204 (11)	4/203 (2)	5,47 [1,92; 15,6]	11,35
YAO 2016	35**	26/204 (12,7)	3/203 (1,5)	8,62 [2,65; 28,04]	8,88
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie kaszel dowolnego stopnia wystąpił u 22 pacjentów (9,8%), a stopnia 3. lub 4. nie wystąpił wcale. (Tabela 151)

Tabela 151.

Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania kaszlu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	22 (9,8)	0 (0)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące kaszlu, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z wyższym odsetkiem raportowanych zdarzeń niepożądanych w postaci kaszlu dowolnego stopnia w stosunku do placebo + BSC (7,7% vs 2%). Podobnie w grupie pacjentów niepoddanych chemioterapii, kaszel dowolnego stopnia występował częściej u pacjentów przyjmujących ewerolimus (14% vs 1%). Kaszel 3. lub 4. stopnia nie występował w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. Powyższe dane wskazują na wyższą częstotliwość pojawiania się kaszlu w grupie pacjentów nieprzyjmujących uprzednio chemioterapii. (Tabela 152)

Ryzyko względne wystąpienia kaszlu dowolnego stopnia u osób, u których chemioterapia nie była wcześniej stosowana wyniosło 14,14 [95%CI: 1,9; 105,51] (ponad 14-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie EWE+BSC).

Tabela 152.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia kaszlu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	8/104 (7,7)	2/102 (2)	3,92 [0,85; 18,03]	NS	14/100 (14)	1/101 (1)	14,14 [1,9; 105,51]	7,69
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Gorączka

Wyniki dotyczące występowania gorączki raportowano w badaniu RADIANT-3. Pierwsza analiza wyników badania RADIANT-3 (Yao 2011) wykazała, że w grupie pacjentów z EWE+BSC, częściej niż w grupie placebo + BSC, występowała gorączka dowolnego stopnia (11% vs 0%), natomiast gorączka 3. lub 4. stopnia nie występowała zarówno w grupie EWE+BSC, jak i placebo + BSC (0% vs 0%). Podobne wyniki opublikowano później w Yao 2016, dotyczące częstości występowania gorączki, w grupie EWE+BSC w porównaniu do grupy placebo + BSC dla dowolnego stopnia (11,8% vs 0%) oraz 3. lub 4. stopnia (0% vs 0%). [9, 11] (Tabela 153)

Ryzyko względne wystąpienia gorączki dowolnego stopnia dla wyników raportowanych w Yao 2011 wyniosło 44,78 [95%CI: 2,74; 733,26] (prawie 45-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC). Podobne wyniki uzyskano dla wyników późniejszej analizy (Yao 2016), gdzie wartość ryzyka względnego wystąpienia gorączki dla dowolnego stopnia wyniosła 48,76 [95%CI: 2,99; 796,45] (niemal 49-krotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie ewerolimusu).

Tabela 153.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	22/204 (11)	0/203 (0)	44,78 [2,74; 733,26]	9,27
YAO 2016	35**	24/204 (11,8)	0/203 (0)	48,76 [2,99; 796,45]	8,50
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie gorączka dowolnego stopnia wystąpiła u 21 pacjentów (9,3%), a stopnia 3. lub 4. u 4 osób (1,8%). (Tabela 154)

Tabela 154.
Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	21 (9,3)	4 (1,8)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące występowania gorączki, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z wyższym odsetkiem pacjentów raportujących gorączkę dowolnego stopnia w porównaniu do placebo + BSC (14,4% vs 0%), podobnie w przypadku pacjentów niepoddanych uprzednio chemioterapii (7% vs 0%). Gorączka 3. lub 4. stopnia nie

występowała w żadnym z ramion zarówno wśród pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, jak i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. (Tabela 155)

Tabela 155.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Uprzednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak uprzedniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	33	15/104 (14,4)	0/102 (0)	30,41 [1,84; 501,58]	6,93	7/100 (7)	0/101 (0)	15,15 [0,88; 261,74]	NS
3. lub 4. stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	33	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

Sucha skóra

Wyniki dotyczące występowania suchej skóry raportowano w badaniu RADIANT-3. Obie analizy wykazały (Yao 2011, Yao 2016), że w grupie pacjentów z EWE+BSC, częściej niż w grupie PLB+BSC, występował objaw suchej skóry dowolnego stopnia (10% vs 4%), natomiast objaw suchej skóry 3. lub 4. stopnia nie występowała zarówno w grupie EWE+BSC, jak i placebo + BSC. [9, 11] (Tabela 156)

Ryzyko względne wystąpienia suchej skóry dowolnego stopnia wyniosło 2,32 [95%CI: 1,09; 4,95] (prawie 2,5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie EWE+BSC).

Tabela 156.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia suchości skóry w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	EWE+BSC	PLB+BSC	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
YAO 2011	17*	21/204 (10)	9/203 (4)	2,32 [1,09; 4,95]	17,06
YAO 2016	35**	21/204 (10)	9/203 (4)	2,32 [1,09; 4,95]	17,06
3. lub 4. stopnia					
YAO 2011	17*	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
YAO 2016	35**	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;

W publikacji Yao 2016 raportowano również wyniki z otwartej fazy badania, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie ewerolimusem. W tej grupie sucha skóra dowolnego stopnia wystąpiła u 18 pacjentów (8%), a stopnia 3. lub 4. u 2 osób (<1%). (Tabela 157)

Tabela 157.
Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania suchej skóry w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Faza otwarta badania - EWEROLIMUS (N = 225); n (%)	
		Dowolnego stopnia	3. lub 4. stopnia
YAO 2016	45*	18 (8)	2 (<1)

*obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepionej badania;

W publikacji Lombard-Bohas 2015 raportowano wyniki dotyczące występowania objawy suchej skóry, w zależności od stosowania u badanych pacjentów chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia lub też jej braku. W grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią, stosowanie EWE+BSC wiązało się z większym odsetkiem raportowanych przypadków suchej skóry dowolnego stopnia w porównaniu do PLB+BSC (11,5% vs 3,9%),

podobnie w przypadku pacjentów niepoddanych uprzednio chemioterapii (9% vs 5%). [10] (Tabela 158)

Tabela 158.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia suchości skóry w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Publikacja	OB [mies.]	Upřednia CTH		RR [95%CI]	NNH	Brak upředniej CTH		RR [95%CI]	NNH
		EWE+BSC	PLB+BSC			EWE+BSC	PLB+BSC		
		n/N (%) [95%CI]				n/N (%) [95%CI]			
Dowolnego stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	12/104 (11,5)	4/102 (3,9)	2,94 [0,98; 8,82]	NS	9/100 (9)	5/101 (5)	1,82 [0,63; 5,24]	NS
3 lub 4 stopnia									
LOMBARD-BOHAS 2015	32	0/104 (0)	0/102 (0)	-	-	0/100 (0)	0/101 (0)	-	-

14.7.2. Sunitynib - badanie RAYMOND 2011 (A6181111)

14.7.2.1. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki badania Raymond 2011, dotyczące przeżycia wolnego od progresji we wnioskowanej populacji chorych, raportowano w dwóch publikacjach pełnotekstowych (Raymond 2011, Faivre 2017). PFS stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas trwania od randomizacji do czasu progresji choroby lub śmierci (oceniony za pomocą kryteriów RECIST).

14.7.2.1.1. Raymond 2011

Mediana PFS w grupie pacjentów przyjmującej sunitynib wyniosła 11,4 miesiąca, natomiast w grupie placebo 5,5 miesiąca (HR=0,42; 95%CI: 0,26; 0,66, p<0,001). 6-miesięczny PFS w badaniu wyniósł 71,3% w grupie SUN oraz 43,2% w grupie PLB. [12]

Poszerzona analiza mająca na celu identyfikację potencjalnego wpływu pacjenta lub typu guza na efekt terapeutyczny wykazała, że we wszystkich subpopulacjach ryzyko względne dla PFS jest korzystniejsze w przypadku sunitynibu. Sunitynib wydłużył PFS w porównaniu z placebo wśród pacjentów z Ki-67≤5%, z tendencją do wydłużenia PFS wśród pacjentów z Ki-67>5%.

W przypadku PFS ogółem, progresja choroby bądź zgon nastąpiły u 30 pacjentów w grupie SUN i 51 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie badanej zostało zmniejszone o 42% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,81).

Progresję choroby zaraportowano u 27 pacjentów w grupie SUN i 48 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie badanej zostało zmniejszone o 44% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,56; 95%CI: 0,39; 0,80).

Zgon bez progresji choroby zaraportowano u jednakowej liczby pacjentów w grupie SUN i w grupie PLB (3 pacjentów).

Wyniki przedstawiono w Tabeli 159, Tabeli 160 oraz Rysunek 26.

Tabela 159.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS - Raymond 2011

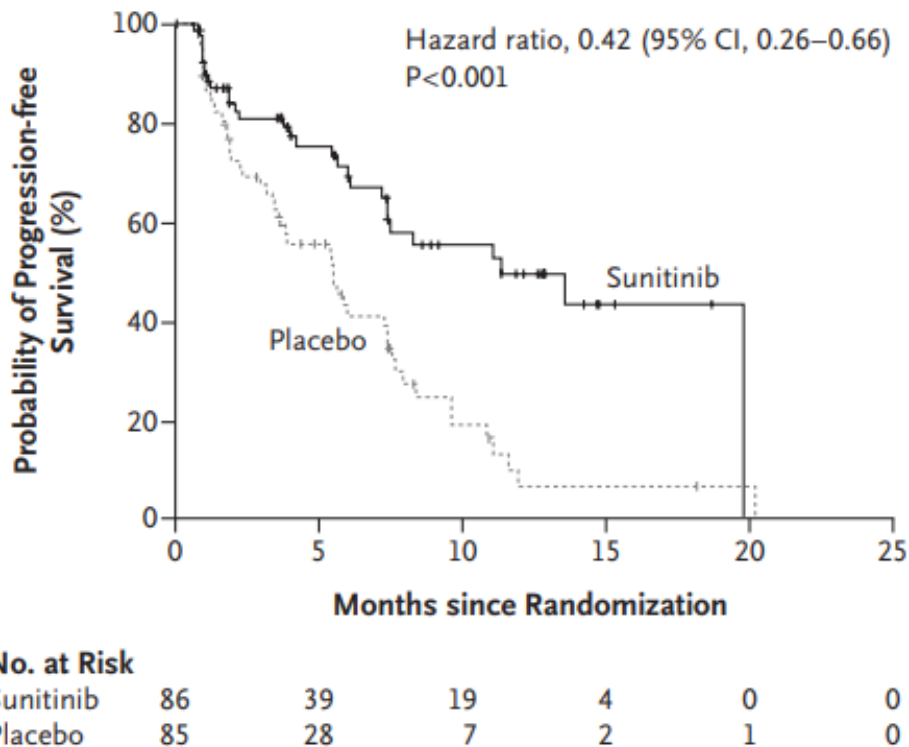
Badanie	OB [mies.]	Mediana PFS (MIES.) [95%CI]		HR [95%CI]	P
		SUN	PLB		
RAYMOND 2011	22	11,4 [7,4; 19,8]	5,5 [3,6 ;7,4]	0,42 [0,26; 0,66]	<0,001

Tabela 160.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT - Raymond 2011

Badanie	OB [mies.]	Typ zdarzenia	SUN [n/N (%)]	PLB [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT
RAYMOND 2011	22	PFS ogółem	30/86 (35)	51/85 (60)	0,58 [0,42; 0,81]	3,98
		Progresja	27/86 (31)	48/85 (56)	0,56 [0,39; 0,80]	3,99

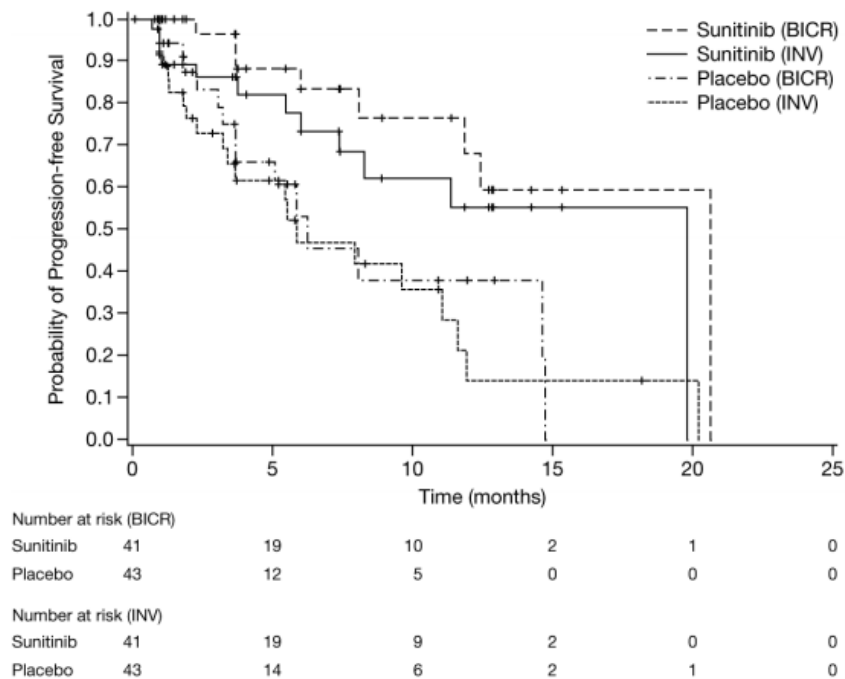
Badanie	OB [mies.]	Typ zdarzenia	SUN [n/N (%)]	PLB [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT
		Zgon bez progresji	3/86 (3)	3/85 (4)	0,99 [0,21; 4,76]	2436,67



Rysunek 26.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (populacja zgodna z intencją leczenia) - Raymond 2011

Ocenę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia na podstawie odpowiedzi guza w ocenie badacza. Dodatkowo, przeprowadzono ocenę wyników przez niezależną, zaślepioną komisję oceniającą na grupie 84 spośród 171 pacjentów (49%), dostarczającą dodatkowych danych na temat skuteczności sunitynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji. (Rysunek 27)



Rysunek 27.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS zgodnie z oceną badacza (INV) oraz według oceny zaślepionej, centralnej, niezależnej komisji (BICR) - Raymond 2011

Oprócz analizy pierwotnej, przeprowadzono dwie analizy wrażliwości w zakresie PFS, dostarczając tym samym dodatkowych wyników odpornych na zmiany dla analizy pierwotnej.

Analiza wrażliwości nr 1 była przeprowadzona w celu zbadania czy odchylenia w ocenie guza między poszczególnymi ramionami wpływają na analizę pierwotną. Jeśli progresja choroby została udokumentowana między dwoma zaplanowanymi ocenami guza, data progresji była przypisana do wcześniejszej oceny.

Analiza wrażliwości nr 2 była przeprowadzona w celu wykrycia, czy poszerzenie definicji PFS, włączając dodatkowe informacje kliniczne poza oceną progresji choroby wpływa na analizę. Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia z powodu pogorszenia objawów choroby byli kwalifikowani jako wykazujący zdarzenia w zakresie PFS.

W przypadku analizy wrażliwości nr 1 mediana PFS w grupie pacjentów przyjmującej sunitynib wyniosła 11,1 miesiąca, natomiast w grupie placebo 5,5 miesiąca (HR=0,41; 95%CI: 0,26; 0,65; p<0,0001). Dla analizy wrażliwości nr 2 mediana PFS w grupie pacjentów przyjmującej sunitynib wyniosła 11,4 miesiąca, natomiast w grupie placebo 5,4 miesiąca (HR=0,39; 95%CI: 0,25; 0,62; p<0,0001). [12] (

Tabela 161)

Według analizy wrażliwości nr 1, zdarzenia wystąpiły u 30 pacjentów w grupie SUN i 51 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń w grupie badanej zostało zmniejszone o 42% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,81).

Progresję choroby w 1. analizie wrażliwości zaraportowano u 27 pacjentów w grupie SUN i 48 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie badanej zostało zmniejszone o 44% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,56; 95%CI: 0,39; 0,80).

Zgon bez progresji choroby w 1. analizie wrażliwości zaraportowano u jednakowej liczby pacjentów w grupie SUN i w grupie PLB (3 pacjentów).

W przypadku analizy wrażliwości nr 2 dla PFS, zdarzenia ogółem wystąpiły u 30 pacjentów w grupie SUN i 55 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń w grupie badanej zostało zmniejszone o 46% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,54; 95%CI: 0,39; 0,75).

Progresję choroby w 2. analizie wrażliwości zaraportowano u 27 pacjentów w grupie SUN i 48 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie badanej zostało zmniejszone o 44% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,56; 95%CI: 0,39; 0,80).

Zgon bez progresji choroby w 2. analizie wrażliwości zaraportowano u 3 pacjentów w grupie SUN i 2 pacjentów w grupie PLB, natomiast pogorszenie objawów choroby zaraportowano jedynie w grupie placebo u 5 pacjentów.

Tabela 161.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS (analiza wrażliwości) - Raymond 2011

Analiza wrażliwości	Mediana PFS (mies.) [95%CI]		HR [95%CI]	P
	SUN	PLB		
Analiza 1	11,1 [7,4; nie osiągnięto]	5,5 [3,6; 7,4]	0,41 [0,26; 0,65]	<0,0001
Analiza 2	11,4 [7,4; 19,8]	5,5 [3,6; 7,3]	0,39 [0,25; 0,62]	<0,00001

Tabela 162.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT (analiza wrażliwości) - Raymond 2011

Analiza wrażliwości	Typ zdarzenia	SUN	PLB	RR [95%CI]	NNT
		n/N (%)	n/N (%)		
Analiza 1	Zdarzenia ogółem	30/86 (35)	51/85 (60)	0,58 [0,42; 0,81]	3,98
	Progresja	27/86 (31)	48/85 (56)	0,56 [0,39; 0,80]	3,99
	Śmierć bez progresji	3/86 (3)	3/85 (4)	0,90 [0,21; 4,76]	NS
	Pogorszenie objawów choroby	0/86 (0)	0/85 (0)	0,99 [0,02; 49,26]	-
Analiza 2	Zdarzenia ogółem	30/86 (35)	55/85 (65)	0,54 [0,39; 0,75]	3,35
	Progresja	27/86 (31)	48/85 (56)	0,56 [0,39; 0,80]	3,99
	Śmierć bez progresji	3/86 (3)	2/85 (2)	1,48 [0,25; 8,65]	NS
	Pogorszenie objawów choroby	0/86 (0)	5/85 (6)	0,09 [0,01; 1,60]	NS

14.7.2.1.2. Faivre 2017

W publikacji Faivre 2017 przedstawiono wyniki w zakresie PFS dla tego samego okresu obserwacji co prezentowane w publikacji Raymond 2011, jednak zaprezentowano wyniki PFS ocenione przez BICR. [14]

W przypadku pacjentów bez progresji choroby, którzy nie doznali zgonu w czasie badania, dane PFS były cenzurowane w dniu ostatniej oceny guza. Pacjenci, którzy nie posiadali podstawowego skanu lub skanów w czasie badania (13%), nie byli włączani do analizy PFS.

Dla 160 pacjentów (94%) zebrano skany w zakresie oceny guzów umożliwiające przeprowadzenie analizy BICR. Głównym powodem, dla którego nie uwzględniono skanów 11

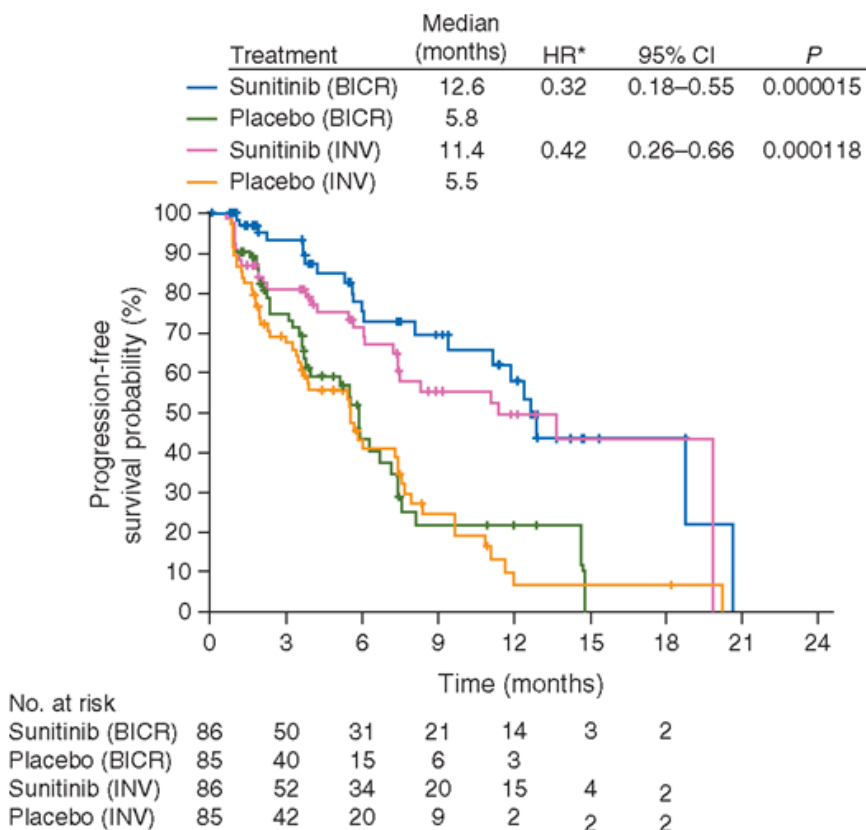
pacjentów (SUN: 7 pacjentów, PLB: 4 pacjentów) był brak możliwości zbadania pacjentów i wykonania skanów koniecznych do oceny guza. Mediana PFS w niezależnej ocenie BICR wyniosła 12,6 miesiąca [95%CI: 11,1; 20,6], dla sunitynibu oraz 5,8 miesiąca [95%CI: 3,8; 7,2] dla placebo (HR=0,32; 95%CI: 0,18; 0,55), wynik osiągnął istotność statystyczną ($p < 0,0001$). Natomiast mediana PFS obliczona przez badacza (jak już raportowano w publikacji Raymond 2011) wyniosła 11,4 miesiąca [95%CI: 7,4; 19,8] dla sunitynibu oraz 5,5 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,4] dla placebo (HR=0,42 [95%CI: 0,26; 0,66]), wynik również istotny statystycznie ($p < 0,001$). Ogólny współczynnik rozbieżności (ang. *discordance rate*), w tym różnice między zdarzeniami, jak i czasem, pomiędzy analizą BICR, a oceną badacza wyniósł 45%. [14] (Tabela 163, Rysunek 28)

Tabela 163.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS w ocenie BICR –Faivre 2017

Badanie	OB [mies.]	Mediana PFS (mies.) [95%CI]		HR [95%CI]	P
		SUN	PLB		
Oceniane przez BICR ^a					
RAYMOND 2011 (FAIVRE 2017)	22	12,6 [11,1; 20,6]	5,8 [3,8; 7,2]	0,32 [0,18; 0,55]	0,000015

^a11 pacjentów (sunitynib, n=7; placebo, n=4) z 171 nie posiadało skanów guza dostępnych dla analiz BICR



Rysunek 28.

Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wyników PFS przedstawionych przez badacza (INV) w porównaniu do retrospektywnej, zaślepionej, niezależnej oceny (BICR)

* - sunitynib vs placebo; CI – przedział ufności; HR – współczynnik ryzyka

Zdarzenia progresji choroby lub zgonu, w ocenie BICR nastąpiły u 22 pacjentów w grupie SUN i 39 pacjentów w grupie PLB. Ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu według oceny BICR w grupie badanej zostało zmniejszone o 44% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,56; 95%CI: 0,39; 0,86). (Tabela 164)

W przypadku zdarzeń w opstaci progresji choroby według niezależnej oceny (BICR) raportowano 19 przypadków progresji choroby w ramieniu sunitynibu oraz 34 w ramieniu placebo. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie badanej zostało zmniejszone o 45% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,55; 95%CI: 0,34; 0,89).

Zgon bez progresji choroby według niezależnej oceny (BICR) zaraportowano u 3 pacjentów w grupie sunitynibu oraz 5 pacjentów w grupie placebo (RR=0,59; 95%CI: 0,15; 2,40).

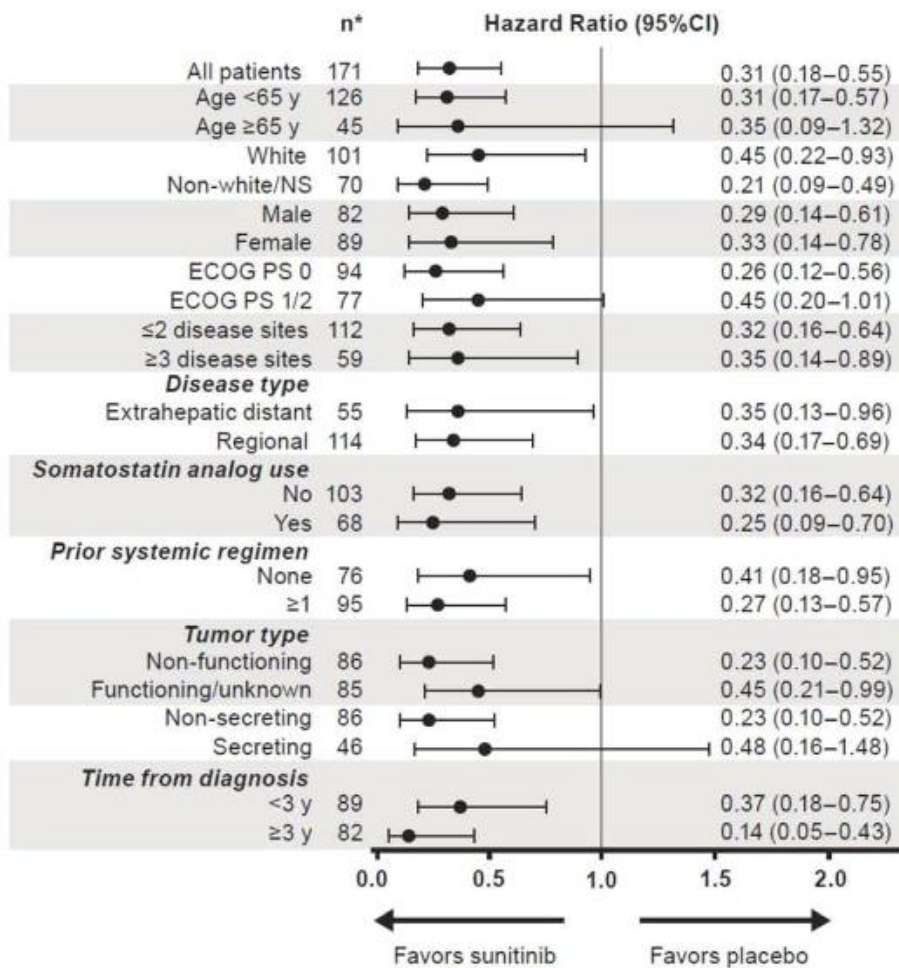
Tabela 164.

Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS o ocenie BICR w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT – Faivre 2017

Badanie	OB [mies.]	Typ zdarzenia	SUN [n/N (%)]	PLB [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT
Ocenione przez BICR ^a						
RAYMOND 2011 (FAIVRE 2017)	22	PFS ogółem	22/86 (26)	39/85 (46)	0,56 [0,36; 0,86]	4,93
	22	Progresja	19/86 (22)	34/85 (40)	0,55 [0,34; 0,89]	5,58
	22	Zgon bez progresji	3/86 (3)	5/85 (6)	0,59 [0,15; 2,40]	NS

11 pacjentów (sunitynib, n=7; placebo, n=4) z 171 nie posiadało scanów guza dostępnych dla analiz BICR

Dla wszystkich ocenianych podgrup stratyfikowanych ze względu na charakterystykę wyjściową analiza PFS według BICR wskazywała na przewagę sunitynibu względem placebo. Szczegółowe wyniki można zobaczyć na Rysunek 29.



Rysunek 29.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji, przedstawione w podgrupach w retrospektywnej, zaślepionej, niezależnej ocenie BICR

* - Wszystkie pary wymienionych czynników wyjściowych obejmują całą populację badaną (n=171) z wyjątkiem odległej/miejscowej choroby i statusu dotyczącego wydzielania (secretory), dla których w przypadku części pacjentów informacja była nieznana lub brakująca: odpowiednio dla 2 i 39 pacjentów.

CI – przedział ufności.; ECOG – skala sprawności (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); NS – nieokreślony; PS – stopień sprawności

14.7.2.2. Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) we wnioskowanej populacji chorych raportowano w dwóch z trzech publikacji dla badania Raymond 2011 włączonych do przeglądu (Raymond 2011, Faivre 2017). Wskaźnik przeżycia całkowitego w badaniu Raymond 2011 stanowił drugorzędowy punkt końcowy. OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.

14.7.2.2.1. Raymond 2011

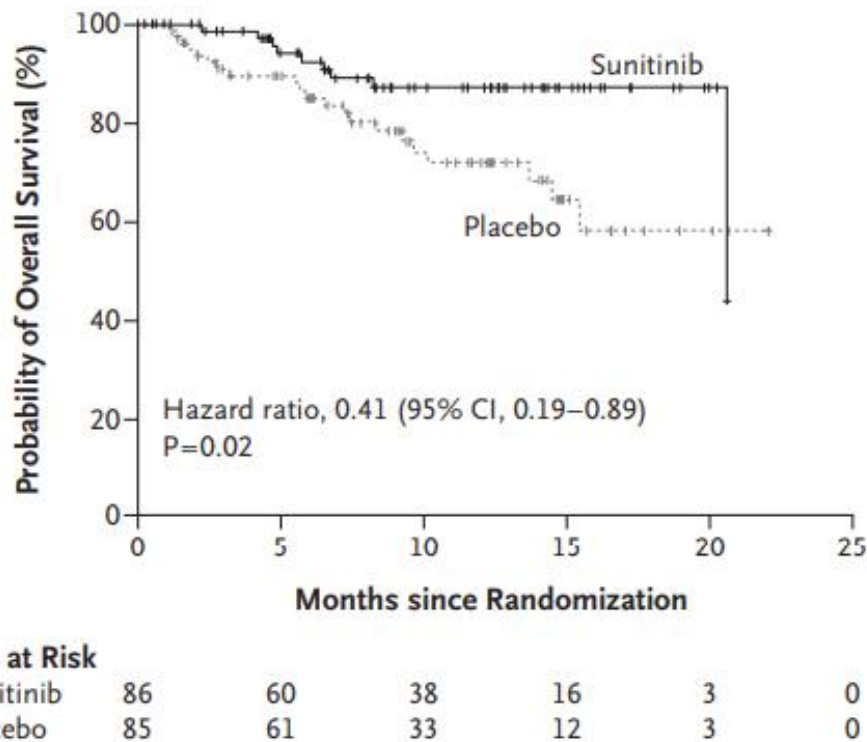
Dla daty odcięcia danych 15 kwietnia 2009 roku odnotowano 9 przypadków zgonów w grupie SUN (10%) oraz 21 w grupie PLB (25%), przy czym większość pacjentów w rozpatrywanym punkcie czasowym wciąż podlegało obserwacji w badaniu. Ryzyko wystąpienia zgonu w grupie badanej zostało zmniejszone o 58% w porównaniu z ryzykiem w grupie kontrolnej (RR=0,42; 95%CI: 0,21; 0,87), osiągnięto istotność statystyczną wyniku. Z racji stosunkowo wysokiej liczby ocenianych zdarzeń, mediana OS nie mogła zostać estymowana dla żadnej z grup. [12]

Wyniki przedstawiono w Tabeli 165 oraz Rysunek 30.

Tabela 165.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – Raymond 2011

Badanie	OB [mies.]	SUN [n/N (%)]	PLB [n/N (%)]	HR [95%CI]	P	RR [95%CI]	NNT
RAYMOND 2011	22	9/86 (10)	21/85 (25)	0,41 [0,19; 0,89]	0,02	0,42 [0,21; 0,87]	7,02



Rysunek 30.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (populacja zgodna z intencją leczenia)

14.7.2.2.2. Faivre 2017

W kwietniu 2014 roku (po 5-letnim follow-up od zakończenia badania A6181111) odnotowano 55 (64%) zgonów w grupie sunitynibu oraz 58 (68%) w grupie placebo. Raportowana mediana OS wynosiła 38,6 miesiąca [95%CI: 25,6; 56,4] dla grupy leczonej sunitynibem oraz 29,1 miesiący [95%CI: 16,4; 36,8] dla grupy placebo, co wskazuje na poprawę w zakresie mediany OS o 9,5 miesiąca na korzyść sunitynibu. Mediana czasu obserwacji wynosiła 67,4 miesiąca (okres obserwacji: ok. 82 mies.). (Tabela 166, Rysunek 31A)

Tabela 166.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN [n/N (%)]	PLB [n/N (%)]	HR [95%CI]	P	RR [95%CI]	NNT
RAYMOND 2011 (FAIVRE 2017)	82*	55/86 (64)	58/85 (68)	0,73 [0,50; 1,06]	0,094	0,94 [0,76; 1,16]	NS

*mediana okresu obserwacji: 67,4 mies.

Ogółem, 59 pacjentów (69%) którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo, przeszli do grupy leczonej sunitynibem: 38 pacjentów z powodu progresji choroby przed zawieszeniem badania oraz 21 pacjentów po tym czasie.

Wyniki OS uzyskane po zastosowaniu metody korekty przejścia z ramienia placebo do ramienia sunitynibu (*crossover*) przedstawiono w Tabeli 167 i Rysunek 31B. Stosując metodę korekty, pozwalającej uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (RPSFT), medianę OS w ramieniu placebo wyniosła na 13,2 miesiąca. Gdy dane dla każdego z 59 pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy placebo zostały ocenzone w czasie przejścia, mediana OS w grupie placebo została obliczona na 16,3 miesiąca (HR 0,40; 95%CI: 0,23; 0,71). To o 22,3 miesiąca mniej niż w przypadku mediany OS dla sunitynibu. Model Coxa, w którym leczenie było zależną od czasu zmienną, wykazał HR równy 0,46 [95%CI: 0,27; 0,78].

Tabela 167.

Wyniki analizy końcowej przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – Faivre 2017

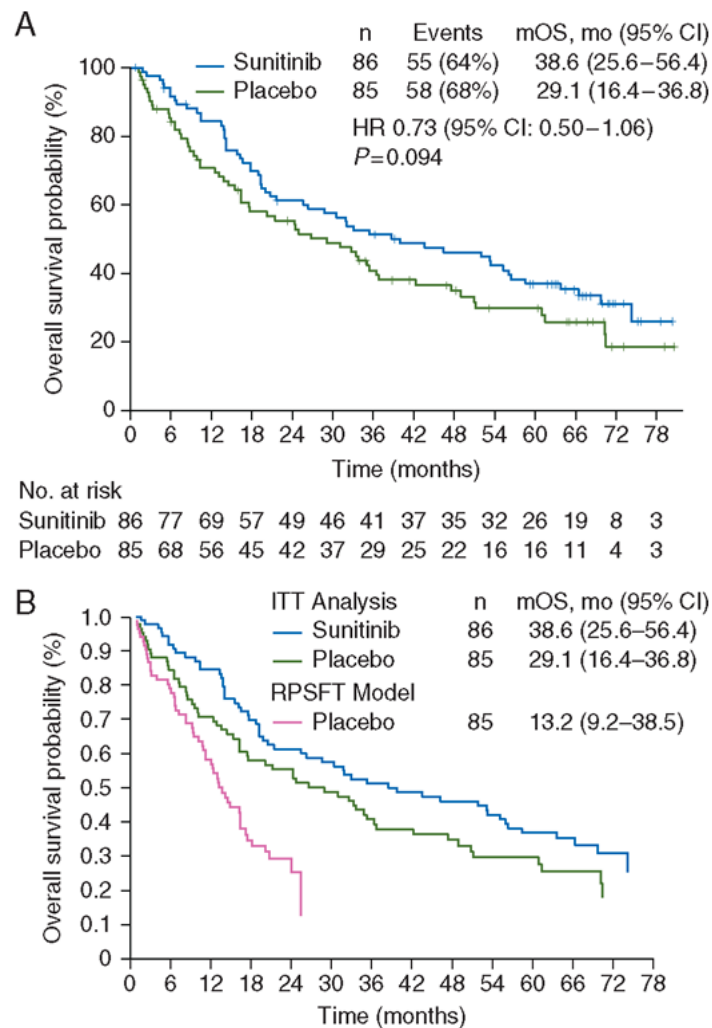
Analiza OS/grupa badana	N	Zgony	Mediana OS (MIES.) [95%CI]	HR ^a [95%CI]	P
ITT – brak korekty dla <i>crossover</i>					
SUNITYNIB	86	55	38,6 [25,6; 56,4]	0,73 [0,50; 1,06]	0,094
PLACEBO	85	58	29,1 [16,4; 36,8]		
Korekta dla <i>crossover</i>					
RPSFT	85	54 ^b	13,2 [9,2; 38,5]	0,34 [0,14; 1,28] ^c	0,094 ^d
Dodatkowa analiza OS					
Ocenzuowanie dla CROSSOVER	85	21	16,3 [12,5; 24,3]	0,40 [0,23; 0,71]	0,001
Zależny od czasu MODEL COXA	85	NA	NA	0,46 [0,27; 0,78]	0,004

a) SUN vs PLB;

b) Zgony, które nastąpiły po *crossover* mogły zostać ocenzone wcześniej, po uwzględnieniu wpływu *crossover* w modelu RPSFT;

c) Na podstawie 20 000 dostępnych próbek;

d) ^aMetoda RPSFT nie wpływa na wartość p otrzymaną przy użyciu metody analizy ITT;



Rysunek 31.

Estymacja Kaplana-Meiera w odniesieniu do OS dla analizy zgodnie z intencją leczenia (ITT): (A) bez korekty ze względu na crossover oraz (B) z i bez metody korekty pozwalającej uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (RPSFT) dla sunitynibu i placebo

14.7.2.3. Obiektywne odpowiedzi guza

14.7.2.3.1. Raymond 2011

U 8 pacjentów w grupie przyjmującej sunitynib potwierdzono odpowiedź guza – 2 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), a 6 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową (PR). Odsetek uzyskanych odpowiedzi ORR wyniósł 9,3% [95%CI: 3,2; 15,4]. W grupie placebo żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi. Spośród pacjentów z wykazaną odpowiedzią na leczenie, 7 pacjentów charakteryzowało się obecnością guzów nieczynnych hormonalnie, natomiast u jednego pacjenta status czynności guza był nieznany.

Tabela 168.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do odsetka odpowiedzi guza w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	CR [n (%)]		PR [n (%)]		SD [n (%)]		PD [n (%)]		NIE MOŻNA OCENIĆ [n (%)]	
	SUN	PLB	SUN	PLB	SUN	PLB	SUN	PLB	SUN	PLB
RAYMOND 2011	2 (2)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	54 (63)	51 (60)	12 (14)	23 (27)	12 (14)	11 (13)

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – choroba stabilna (ang. stable disease)

Tabela 169.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do odsetka odpowiedzi guza (ORR) w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	Mediana TTR (mies.)	Zakres DOR (mies.)	ORR (%) [95%CI]		P	OR [95%CI]	NNT
			SUN	PLB			
RAYMOND 2011	3,1 (0,8; 11,1)	0,9 – 15,0	9,3 [3,2; 15,4]	0	<0,001	6,74 [1,93; 23,56]	-7,77

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – choroba stabilna (ang. stable disease), TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response)

14.7.2.4. Jakość życia

14.7.2.4.1. Raymond 2011

W ramach badania Raymond 2011 przeprowadzono również analizę jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Sprośród 86 pacjentów z grupy przyjmującej sunitynib i 85 pacjentów przyjmujących placebo, odpowiednio 73 i 71 pacjentów włączono do analizy w zakresie QoL. Jakość życia analizowano dla pierwszych 10 cykli leczenia.

Zgodnie z wynikami raportowanymi w publikacji Raymond 2011 nie odnotowano ogólnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego, fizycznego, w roli i społecznego. oraz innych objawów i skal w dowolnym punkcie czasowym, z wyjątkiem biegunki. [12]

W pomiarze powtórny, wykorzystującym model efektów mieszanych, pacjenci którzy otrzymywali sunitynib wykazali istotne klinicznie oraz statystycznie pogorszenie w zakresie biegunki (różnica: 21,4 pkt, $p < 0,001$), a także istotne statystycznie pogorszenie w zakresie bezsenności ($p = 0,04$), przy czym nie odnotowano istotności klinicznej (różnica 7,8 pkt), przy założeniu, że wynik uznaje się za klinicznie istotny, gdy różnica między grupami wynosi minimum 10 punktów. [12]

14.7.2.4.2. Vinik 2016

Główną analizę w zakresie jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) dla badania Raymond 2011 zaprezentowano w publikacji Vinik 2016.

Spośród wszystkich pacjentów 73 pacjentów (85%) z grupy sunitynibu i 71 (84%) pacjentów z grupy placebo zostało włączonych do analizy PRO. Liczba pacjentów odpowiednio leczonych sunitynibem i placebo, którzy pozostawali w badaniu stopniowo zmniejszała się z 86 i 85 pacjentów w cyklu 1 do 25 i 12 pacjentów w cyklu 10. W cyklu 1., 93% i 91% pacjentów przydzielonych losowo do grupy sunitynibu lub placebo, wypełniło co najmniej jedno pytanie w kwestionariuszu, w cyklu 10. odsetek ten spadł do odpowiednio 27% i 12% (ze względu na zmniejszenie liczby pacjentów pozostających w danych etapie badania). Spośród pacjentów, którzy uczestniczyli w każdym cyklu, współczynnik kompletności odpowiedzi wynosił $>80\%$ w pierwszych 10 cyklach. [13]

Wyjściowy wynik HRQoL w przypadku ogólnego stanu zdrowia był wysoki i wynosił 67 pkt dla SUN oraz 64 pkt dla PLB. Wynik ten nie wykazywał istotnej klinicznie różnicy w populacji ogólnej (71,2 pkt). Nie zaobserwowano wyjściowo klinicznie istotnych różnic między ramionami badania czy ogólną populacją w 4. na 5 skal funkcjonalnych (funkcjonowanie w roli, emocjonalne, poznawcze i psychiczne). Jedynie w przypadku wyników w zakresie funkcjonowania społecznego, wynik wyjściowy był istotnie klinicznie niższy w przypadku grupy PLB niż populacji ogólnej (77 vs 87,5 pkt). W grupie pacjentów przyjmujących sunitynib wynik był nieznacznie niższy niż w populacji ogólnej (79,4 pkt), jednak nie wykazywał istotności klinicznej. [13]

Przedstawiono tabelarycznie odsetki pacjentów w poszczególnych ramionach badania, u których doszło do poprawy, pogorszenia lub nie odnotowano zmiany w zakresie poszczególnych skal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Tabela 170). W grupie PLB, wyniki w zakresie ogólnej jakości życia oraz domen należących do skal funkcjonalnych były gorsze u średnio 25% pacjentów, natomiast w zakresie skal symptomatycznych u 14-37% pacjentów.

W grupie SUN proporcje pacjentów wykazujących pogorszenie w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skal funkcjonalnych były porównywalne lub wyższe niż w przypadku grupy PLB. Pogorszenie w zakresie indywidualnych symptomów pojawiło się u 10-49% pacjentów, natomiast proporcja pacjentów raportujących pogorszenie objawów była liczbowo wyższa dla sunitynibu niż dla placebo we wszystkich domenach z wyjątkiem domeny „trudności finansowe”. [13]

Tabela 170.

Proporcje pacjentów wykazujących poprawę, pogorszenie lub brak zmiany w zakresie skal EORTC-QLQ-C30 w stosunku do wyniku wyjściowego

Domena	SUN (N=73) [n (%)]			PLB (N=71) [n (%)]		
	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie
Ogólny HRQOL	12 (16,4)	31 (42,5)	23 (31,5)	8 (11,3)	37 (52,1)	20 (28,2)
Skale funkcjonalne						
Funkcjonowanie poznawcze	4 (5,5)	39 (53,4)	24 (32,9)	5 (7,0)	42 (59,2)	18 (25,4)
Funkcjonowanie emocjonalne	17 (23,3)	32 (43,8)	18 (24,7)	10 (14,1)	42 (59,2)	13 (18,3)
Funkcjonowanie fizyczne	8 (11,0)	36 (49,3)	23 (31,5)	1 (1,4)	42 (59,2)	22 (31,0)
Funkcjonowanie w roli	5 (6,8)	33 (45,2)	29 (39,7)	9 (12,7)	28 (39,4)	28 (39,4)
Funkcjonowanie społeczne	14 (19,2)	30 (41,1)	23 (31,5)	17 (23,9)	27 (38,0)	21 (29,6)
Skale symptomatyczne						
Utrata apetytu	12 (16,4)	29 (39,7)	26 (39,7)	7 (9,9)	41 (57,7)	17 (23,9)
Zaparcia	20 (27,4)	34 (46,6)	34 (46,6)	10 (14,1)	44 (62,0)	10 (14,1)
Biegunka	8 (11,0)	23 (31,5)	23 (31,5)	13 (18,3)	41 (57,7)	11 (15,5)
Duszności	9 (12,3)	34 (46,6)	24 (32,9)	11 (15,5)	41 (57,7)	13 (18,3)
Zmęczenie	7 (9,6)	26 (35,6)	24 (32,9)	9 (12,7)	32 (45,1)	24 (33,8)

Bezsennaść	9 (12,3)	36 (49,6)	22 (30,1)	19 (26,8)	20 (40,8)	17 (23,9)
Nudności i wymioty	7 (9,6)	38 (52,1)	22 (30,1)	9 (12,7)	39 (54,9)	17 (23,9)
Ból	14 (19,2)	29 (39,7)	24 (32,9)	11 (15,5)	28 (39,4)	26 (36,6)
Trudności finansowe						
Trudności finansowe	12 (16,4)	48 (65,8)	7 (9,6)	12 (16,9)	41 (57,7)	11 (15,5)

Pacjenci z ≥ 10 -punktową poprawą lub pogorszeniem w stosunku do wyniku wyjściowego byli definiowani odpowiednio jako „poprawa” lub „pogorszenie”, pozostali pacjenci jako „stabilny”.

W analizie wykorzystującej model efektów mieszanych (ang. *mixed-effects model*) żadna z różnic w wynikach od momentu początkowego do pomiarowego nie przekroczyła 10 punktów. (Tabela 171) Pogorszenie w stosunku do danych wyjściowych w zakresie domen funkcjonowania u roli, biegunki, oraz zmęczenia wyniosło ≥ 10 punktów w przypadku pacjentów poddanych terapii sunitynibem. Analiza efektów mieszanych wykazała brak różnic pomiędzy ramionami w zakresie ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem, skal funkcjonalnych, czy skal symptomatycznych w okresie po rozpoczęciu leczenia z wyjątkiem biegunki w grupie pacjentów przyjmujących sunitynib (wynik o 21,4 pkt wyższy niż w grupie PLB, $p < 0,0001$). Różnica wykazana pomiędzy grupami była istotna klinicznie (≥ 10 punktów). Pogorszenie w zakresie domeny „bezsennaść” w przypadku grupy PLB również była istotna statystycznie ($p < 0,05$), jednak różnica w stosunku do placebo nie osiągnęła istotności klinicznej (7,8 pkt). [13]

W grupie placebo nie wykazano pogorszenia w zakresie średniej zmiany od wartości wyjściowej do każdego punktu czasowego w ciągu pierwszych 10 cykli leczenia w przypadku jakości życia związanej ze zdrowiem, biegunki i bezsennaści. Wykazano, że średnie zmiany od punktu wyjściowego do każdego punktu czasowego w ciągu 10 cykli w domenie jakości życia związanej ze zdrowiem została utrzymana zarówno w grupie sunitynibu jak i placebo, podczas gdy różnica między ramionami dla domeny „biegunka” oraz „bezsennaść” była istotna statystycznie i klinicznie dla każdego cyklu. U pacjentów raportujących bezsennaść, różnica pomiędzy grupami SUN i PLB została wykazana jako istotna statystycznie i klinicznie jedynie w cyklu 3. i 4. [13]

Tabela 171.

Różnice w zakresie skal jakości życia zgodnie z EORTC QLQ-C30 pomiędzy grupami badania (SUN vs PLB) – analiza efektów mieszanych (ang. *mixed-effects model*)^a

	SUNITYNIB (N=73)	PLACEBO (N=71)	Różnica	P
Ogólny HRQOL	62,4	61,3	1,2	0,6799
Skale funkcjonalne				
Funkcjonowanie poznawcze	79,9	81,4	-1,4	0,6058
Funkcjonowanie emocjonalne	72,6	76,2	-3,6	0,3008
Funkcjonowanie fizyczne	78,9	76,1	2,8	0,3230
Funkcjonowanie w roli	70,9	69,4	1,5	0,7113
Funkcjonowanie społeczne	74,4	76,1	-1,7	0,6487
Utrata apetytu	24,9	23,1	1,9	0,6545
Zaparcia	10,7	14,7	-4,0	0,1936
Biegunka	37,2	15,8	21,4 ^{2,3}	<0,0001
Duszności	22,3	17,1	5,2	0,1339
Zmęczenie	40,5	38,7	1,8	0,9138
Bezsenna noc	32,6	24,9	7,8 ³	0,0372
Nudności i wymioty	14,3	13,2	1,1	0,6939
Ból	25,5	29,0	-3,5	0,3711
Trudności finansowe				
Trudności finansowe	17,3	17,0	0,3	0,9367

a) wyniki oraz różnice między ramionami były estymowane przez okres do 10 cyklu

b) kliniczna istotność między grupami (≥10 punktów)

c) istotna statystycznie różnica między grupami ($p < 0,05$), nie skorygowana dla wielowymiarowości testów

14.7.2.5. Bezpieczeństwo

14.7.2.5.1. Zdarzenia niepożądane (AE)

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej wykazywało ciężkość na poziomie stopnia 1. lub 2., natomiast zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. raportowane były częściej w grupie przyjmującej sunitynib. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem sunitynibu zaliczono biegunkę, nudności, astenię, wymioty i zmęczenie – każde z nich pojawiło się u ponad 30% pacjentów. Wymioty, astenia i zmęczenie pojawiły się u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach badania, natomiast ból brzucha oraz pleców występował częściej u pacjentów przyjmujących placebo. Rumień dłoni i podeszw stóp oraz nadciśnienie tętnicze w dowolnym stopniu wystąpiło u odpowiednio 23% i 26% pacjentów leczonych sunitynibem. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. u pacjentów z grupy SUN była neutropenia (12%) oraz nadciśnienie (10%). [12]

Nadczynność tarczycy raportowano jako AE u 2 pacjentów w grupie placebo, natomiast niedoczynność tarczycy u 6 pacjentów przyjmujących sunitynib i 1 z grupy PLB. Wszystkie poza jednym raportowanym AE były stopnia 1. lub 2., sklasyfikowane jako nie-ciężkie oraz uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania tarczycy są zgodne z uprzednio raportowanymi w badaniach nad sunitynibem. [12]

5 pacjentów z grupy sunitynibu oraz 9 pacjentów z grupy placebo zmarło w czasie trwania badania (w czasie od momentu podania pierwszej dawki leczenia do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki). Zgony były związane z chorobą podlegającą badaniu, z wyjątkiem niewydolności serca stopnia 5. u 1 pacjenta przyjmującego sunitynib oraz odwodnienia stopnia 5. u jednego pacjenta otrzymującego placebo, oba zdarzenia uznano za związane z przyjmowanym leczeniem. [12]

Biegunka

Analiza wykazała, iż w grupie SUN pacjenci częściej niż pacjenci w grupie PLB doświadczali biegunki dowolnego stopnia (59% vs 39%). Częstsze występowanie w grupie SUN niż PLB odnotowano również w przypadku biegunki w stopniu 1. lub 2. (54% vs 37%) oraz stopnia 3. lub 4. (5% vs 2%). [12] (Tabela 172)

Ryzyko względne wystąpienia biegunki dowolnego stopnia wynosiło 1,51 [95%CI: 1,09; 2,09] (o 51% większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia biegunki 1. lub 2. stopnia wynosiło 1,48 [95%CI: 1,05; 2,10] (o 48% większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 172.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	49 (59)	32 (39)	1,51 [1,09; 2,09]	5,00
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	45 (54)	30 (37)	1,48 [1,05; 2,10]	5,67
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	4 (5)	2 (2)	1,98 [0,37; 10,49]	NS

Nudności

Analiza wykazała, iż w grupie SUN pacjenci częściej niż pacjenci w grupie PLB doświadczali nudności dowolnego stopnia (45% vs 29%). Częstsze w grupie SUN niż PLB były również nudności w stopniu 1. lub 2. (43% vs 28%). W przypadku stopnia 3. lub 4. odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym w postaci nudności był podobny (1%). [12] (Tabela 173)

Ryzyko względne wystąpienia nudności dowolnego stopnia wynosiło 1,52 [95%CI: 1,00; 2,30] (o 52% większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia nudności 1. lub 2. stopnia wynosiło 1,55 [95%CI: 1,05; 2,37] (o 55% większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 173.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	37/83 (45)	24/82 (29)	1,52 [1,00; 2,30]	6,53
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	36 (43)	23 (28)	1,55 [1,01; 2,37]	6,56
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	1 (1)	1 (1)	0,99 [0,06; 15,53]	NS

Astenia

Analiza wykazała, iż w grupie SUN pacjenci częściej niż pacjenci w grupie PLB doświadczali astenii dowolnego stopnia (34% vs 29%). Częstsza w grupie SUN niż PLB były również astenia w stopniu 1 i 2 (29% vs 23%) oraz w stopniu 3. lub 4. (5% vs 4%). (Tabela 174)

Tabela 174.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	28/83 (34)	22/82 (27)	1,27 [0,79; 2,01]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	24/83 (29)	19/82 (23)	1,25 [0,74; 2,10]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	4/83 (5)	3/82 (4)	1,32 [0,30; 5,70]	NS

Wymioty

Analiza wykazała, iż w grupie SUN pacjenci w równym stopniu doświadczali wymiotów w stosunku do grupy PLB (34%). Częstsza w grupie SUN niż PLB były wymioty w stopniu 1. i 2. (34% vs 28%). W przypadku stopnia 3. bądź 4. wymioty częściej pojawiały się w grupie PLB niż SUN (2% vs 0%). (Tabela 175)

Tabela 175.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	28/83 (34)	25/82 (30)	1,11 [0,71; 1,73]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	28/83 (34)	23/82 (28)	1,20 [0,76; 1,90]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Zmęczenie

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano zmęczenie w stosunku do grupy PLB (32% vs 27%). Częstsza w grupie SUN niż PLB było zmęczenie w stopniu 1. i 2. (28% vs 18%). W przypadku stopnia 3. bądź 4. zmęczenie częściej pojawiało się w grupie PLB niż SUN (8% vs 5%). (Tabela 176)

Tabela 176.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	27/83 (32)	22/82 (27)	1,21 [0,76; 1,95]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	23/83 (28)	15/82 (18)	1,51 [0,85; 2,69]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	4/83 (5)	7/82 (8)	0,56 [0,17; 1,86]	NS

Zmiana koloru włosów

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano zmianę koloru włosów w stosunku do grupy PLB (29% vs 1%). Częstsza w grupie SUN niż PLB była zmiana koloru włosów w stopniu 1. i 2. (28% vs 1%). W przypadku stopnia 3. bądź 4. zmiana koloru włosów występowała nieznacznie częściej w grupie SUN niż PLB (1% vs 0%). (Tabela 177)

Ryzyko względne wystąpienia zmiany koloru włosów dowolnego stopnia wynosiło 23,71 [95%CI: 3,28; 171,21] (24 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia zmiany koloru włosów 1 lub 2 stopnia wynosiło 22,71 [95%CI: 3,14; 164,37] (23 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 177.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmiany koloru włosów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	24/83 (29)	1/82 (1)	23,71 [3,28; 171,21]	3,61
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	23/83 (28)	1/82 (1)	22,72 [3,14; 164,37]	3,77
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1)	0/82 (0)	2,96 [0,12; 71,73]	NS

Neutropenia

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano neutropenię w stosunku do grupy PLB (29% vs 4%). Częstsza w grupie SUN niż PLB była neutropenia w stopniu 1 i 2 (17% vs 4%). W przypadku stopnia 3. bądź 4. neutropenia występowała częściej w grupie SUN niż PLB (12% vs 0%). (Tabela 178)

Ryzyko względne wystąpienia neutropenii dowolnego stopnia wynosiło 7,90 [95%CI: 2,48; 25,23] (8 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia neutropenii 1. lub 2. stopnia wynosiło 4,64 [95%CI: 1,38; 15,45] (5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia wynosiło 20,75 [95%CI: 1,24; 348,39] (21 razy wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 178.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia neutropenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	24/83 (29)	3/82 (4)	7,90 [2,48; 25,23]	3,96
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	14/83 (17)	3/82 (4)	4,64 [1,38; 15,45]	7,57
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	10/83 (12)	0/82 (0)	20,75 [1,24; 348,39]	8,30

Ból brzucha

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ból brzucha w stosunku do grupy PLB (28% vs 32%). Częstszy w grupie SUN niż PLB był ból brzucha w stopniu 1. i 2. (23% vs 22%). W przypadku stopnia 3. bądź 4. ból brzucha występowała rzadziej w grupie SUN niż PLB (5% vs 10%). (Tabela 179)

Tabela 179.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu brzucha w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	23/83 (28)	26/82 (32)	0,87 [0,54; 1,40]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	19/83 (23)	18/82 (22)	1,04 [0,59; 1,84]	NS

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	4/83 (5)	8/82 (10)	0,49 [0,16; 1,58]	NS

Nadciśnienie

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano nadciśnienie w stosunku do grupy PLB (26% vs 5%). Częstsza w grupie SUN niż PLB było nadciśnienie w stopniu 1 i 2 (17% vs 4%) oraz w stopniu 3. i 4. (10% vs 1%) (Tabela 180)

Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia dowolnego stopnia wynosiło 5,43 [95%CI: 1,96; 15,08] (6 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia 1 lub 2 stopnia wynosiło 4,61 [95%CI: 1,38; 15,45] (5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 180.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nadciśnienia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	22/83 (26)	4/82 (5)	5,43 [1,96; 15,08]	4,62
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	14/83 (17)	3/82 (4)	4,61 [1,38; 15,45]	7,47
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	8/83 (10)	1/82 (1)	7,90 [1,01; 61,7]	11,88

Rumień dłoni i podeszw stóp

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano rumień dłoni i podeszw stóp w stosunku do grupy PLB (23% vs 2%). Częstsza w grupie SUN niż PLB był rumień dłoni i podeszw stóp w stopniu 1 i 2 (17% vs 2%) oraz w stopniu 3. i 4. (6% vs 0%). (Tabela 181)

Ryzyko względne wystąpienia rumienia dłoni i podeszw stóp dowolnego stopnia wynosiło 9,39 [95%CI: 2,26; 39,01] (10 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia rumienia dłoni i podeszw stóp 1. lub 2. stopnia wynosiło 6,92 [95%CI: 1,62; 29,48] (7 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 181.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia rumienia dłoni i podeszw stóp w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	19/83 (23)	2/82 (2)	9,39 [2,26; 39,01]	4,89
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	14/83 (17)	2/82 (2)	6,92 [1,62; 29,48]	6,93
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	5/83 (6)	0/82 (0)	10,87 [0,61; 193,45]	NS

Jadłowstręt

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano jadłowstręt w stosunku do grupy PLB (22% vs 21%). W grupie SUN jadłowstręt występował rzadziej niż w grupie PLB było w stopniu 1 i 2 (19% vs 20%) natomiast częściej w stopniu 3. i 4. (10% vs 1%). (Tabela 182)

Tabela 182.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jadłowstrętu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	18/83 (22)	17/82 (21)	1,05 [0,58; 1,88]	104,71
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	16/83 (19)	16/82 (20)	0,99 [0,53; 1,84]	-425,38
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2)	1/82 (1)	1,98 [0,18; 21,37]	84,02

Zapalenie jamy ustnej

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano przypadki zapalenia jamy ustnej w stosunku do grupy PLB (22% vs 2%). Częstsza w grupie SUN niż PLB było zapalenie jamy ustnej w stopniu 1 i 2 (18% vs 2%) oraz w stopniu 3. i 4. (4% vs 0%). (Tabela 183)

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia wynosiło 8,90 [95%CI: 2,13; 37,11] (9 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia zapalenia jamy ustnej 1. lub 2. stopnia wynosiło 7,41 [95%CI: 1,75; 31,39] (8 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 183.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	18/83 (22)	2/82 (2)	8,90 [2,13; 37,11]	5,20
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	2/82 (2)	7,41 [1,75; 31,39]	6,40
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	3/83 (4)	0/82 (0)	6,91 [0,36; 131,84]	NS

Zaburzenia smaku

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano zaburzenia smaku w stosunku do grupy PLB (20% vs 5%). Częstsza w grupie SUN niż PLB były zaburzenia smaku w stopniu 1. i 2. (20% vs 5%). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń smaku w grupie SUN ani PLB. (Tabela 184)

Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń smaku dowolnego stopnia oraz w stopniu 1. i 2. wynosiło 4,20 [95%CI: 1,48; 11,95] (5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 184.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,48; 11,95]	6,41

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,48; 11,95]	6,41
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	0/82 (0)	0,99 [0,02; 49,22]	-

Krwawienia z nosa

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano krwawienie z nosa w stosunku do grupy PLB (20% vs 5%). Częstsza w grupie SUN niż PLB było krwawienie z nosa w stopniu 1 i 2 (19% vs 5%) oraz w stopniu 3. i 4. (1% vs 0%). (Tabela 185)

Ryzyko względne wystąpienia krwawienia z nosa dowolnego stopnia wynosiło 4,20 [95%CI: 1,48; 11,95] (5 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN). Ryzyko względne wystąpienia krwawienia z nosa 1. lub 2. stopnia wynosiło 3,95 [95%CI: [1,38; 11,32] (4 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 185.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,48; 11,95]	6,41
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	16/83 (19)	4/82 (5)	3,95 [1,38; 11,32]	6,94
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1)	0/82 (0)	2,96 [0,12; 71,72]	NS

Ból głowy

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano ból głowy w stosunku do grupy PLB (18% vs 13%). Częstsze w grupie SUN niż PLB był ból głowy w stopniu 1. i 2. (18% vs 12%), natomiast rzadsze w stopniu 3. i 4. (0% vs 1%). (Tabela 186)

Tabela 186.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	11/82 (13)	1,34 [0,66; 2,76]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	10/82 (12)	1,48 [0,71; 3,11]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	1/82 (1)	0,33 [0,01; 7,97]	NS

Bezsenna

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano bezsenna w stosunku do grupy PLB (18% vs 12%). Częstsza w grupie SUN niż PLB była bezsenna w stopniu 1. i 2. (18% vs 12%). Nie odnotowano przypadków bezsenności w stopniu 3. i 4. zarówno w grupie SUN jak i PLB. (Tabela 187)

Tabela 187.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bezsenności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	10/82 (12)	1,48 [0,71; 3,11]	NS

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	10/82 (12)	1,48 [0,71; 3,11]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	0/82 (0)	0,99 [0,02; 49,22]	-

Wysypka

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano wysypkę w stosunku do grupy PLB (18% vs 5%). Częstsza w grupie SUN niż PLB była wysypka w stopniu 1. i 2. (18% vs 5%). Nie odnotowano wysypki w stopniu 3. lub 4. w grupie SUN oraz PLB. (Tabela 188)

Ryzyko względne wystąpienia wysypki dowolnego stopnia oraz stopnia 1. bądź 2. wynosiło 3,71 [95%CI: 1,28; 10,69] (6 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN).

Tabela 188.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	4/82 (5)	3,71 [1,28; 10,69]	7,58
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	15/83 (18)	4/82 (5)	3,71 [1,28; 10,69]	7,58
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	0/82 (0)	0,99 [0,02; 49,22]	-

Trombocytopenia

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano trombocytopenię w stosunku do grupy PLB (17% vs 5%). Częstsza w grupie SUN niż PLB była trombocytopenia w stopniu 1. i 2. (13% vs 5%) oraz w stopniu 3. i 4. (3% vs 0%). Istotnie statystycznie różnice

zaobserwowano jednak tylko w przypadku trombocytopenii dowolnego stopnia (RR=3,46; 95%CI: 1,19; 10,07), wskazując na 4 razy większe ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie SUN – Tabela 189.

Tabela 189.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	14/83 (17)	4/82 (5)	3,46 [1,19; 10,07]	8,34
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	11/83 (13)	4/82 (5)	2,72 [0,91; 8,19]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	3/83 (4)	0/82 (0)	6,92 [0,36; 131,84]	NS

Zapalenie błon śluzowych

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano zapalenie błon śluzowych w stosunku do grupy PLB (16% vs 7%). Częstsze w grupie SUN niż PLB było zapalenie błon śluzowych w stopniu 1. i 2. (14% vs 7%) oraz w stopniu 3. i 4. (1% vs 0%). (Tabela 190)

Tabela 190.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia błon śluzowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	13/83 (16)	6/82 (7)	2,14 [0,86; 5,36]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	12/83 (14)	6/82 (7)	1,98 [0,78; 5,01]	NS

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1)	0/82 (0)	2,96 [0,12; 71,73]	NS

Utrata masy ciała

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano utratę masy ciała w stosunku do grupy PLB (16% vs 11%). Częstsza w grupie SUN niż PLB była utrata wagi w stopniu 1. i 2. (14% vs 11%) oraz w stopniu 3. i 4. (1% vs 0%). (Tabela 191)

Tabela 191.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	13/83 (16)	9/82 (11)	1,43 [0,65; 3,15]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	12/83 (14)	9/82 (11)	1,32 [0,59; 2,96]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1)	0/82 (0)	2,96 [0,12; 71,73]	NS

Zaparcia

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano zaparcia w stosunku do grupy PLB (14% vs 20%). Rzadsze w grupie SUN niż PLB były zaparcia w stopniu 1. i 2. (14% vs 18%) oraz w stopniu 3. i 4. (0% vs 1%) (Tabela 192)

Tabela 192.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaparć w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	12/83 (14)	16/82 (20)	0,74 [0,37; 1,49]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	12/83 (14)	15/82 (18)	0,79 [0,39; 1,58]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	1/82 (1)	0,33 [0,01; 7,97]	NS

Ból pleców

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ból pleców w stosunku do grupy PLB (12% vs 17%). Ból pleców w stopniu 1. i 2. był taki sam w obydwu grupach (12%). W stopniu 3. i 4. ból pleców pojawiał się częściej w grupie PLB niż SUN (5% vs 0%). (Tabela 193)

Tabela 193.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu pleców w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	10/83 (12)	14/82 (17)	0,71 [0,33; 1,50]	NS
1. lub 2. stopnia					
RAYMOND 2011	22	10/83 (12)	10/82 (12)	0,99 [0,43; 2,25]	NS
3. lub 4. stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	4/82 (5)	0,11 [0,01; 2,01]	NS

14.7.2.5.2. Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) zostały w badaniu Raymond 2011 zdefiniowane jako zdarzenia skutkujące zgonem, zagrożeniem życia, koniecznością hospitalizacji lub wydłużenia czasu hospitalizacji, powodujące trwałą lub znaczącą niepełnosprawność lub wady wrodzone płodów.

Progresja choroby

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci progresji choroby w stosunku do grupy PLB (3,6% vs 2,4%). (Tabela 194)

Tabela 194.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci progresji choroby w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	3/83 (3,6)	2/82 (2,4)	1,48 [0,25; 8,64]	NS

Niewydolność serca

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci niewydolności serca w stosunku do grupy PLB (2,4% vs 0%). (Tabela 195)

Tabela 195.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niewydolności serca w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2,4)	0/82 (0)	4,94 [0,24; 101,36]	NS

Ból brzucha

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci bólu brzucha w stosunku do grupy PLB (2,4% vs 4,9%). (Tabela 196)

Tabela 196.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu brzucha w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2,4)	4/83 (4,9)	0,49 [0,09; 2,62]	NS

Ból górnej części brzucha

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci bólu górnej części brzucha w stosunku do grupy PLB (2,4% vs 0%). (Tabela 197)

Tabela 197.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu górnej części brzucha w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2,4)	0/82 (0)	4,94 [0,24; 101,36]	NS

Nudności

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci nudności w stosunku do grupy PLB (2,4% vs 1,2%). (Tabela 198)

Tabela 198.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2,4)	1/82 (1,2)	1,98 [0,18; 21,37]	NS

Wymioty

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci wymiotów w stosunku do grupy PLB (2,4% vs 3,7%). (Tabela 199)

Tabela 199.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2,4)	3/82 (3,7)	0,66 [0,11; 3,84]	NS

Niewydolność nerek

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci niewydolności nerek w stosunku do grupy PLB (2,4% vs 0). (Tabela 200)

Tabela 200.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niewydolności nerek w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	2/83 (2,4)	0/82 (0)	4,94 [0,24; 101,36]	NS

Ogólne pogorszenie stanu zdrowia

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci ogólnego pogorszenia stanu zdrowia w stosunku do grupy PLB (1,2% vs 2,4%). (Tabela 201)

Tabela 201.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci ogólnego pogorszenia stanu zdrowia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN	PLB	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1,2)	2/82 (2,4)	0,49 [0,05; 5,34]	NS

Ból wątroby

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci bólu wątroby w stosunku do grupy PLB (1,2% vs 2,4%). (Tabela 202)

Tabela 202.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu wątroby w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN	PLB	RR [95%CI]	NNH
		n/N (%) [95%CI]	n/N (%) [95%CI]		
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1,2)	2/82 (2,4)	0,49 [0,05; 5,34]	NS

Gorączka

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci gorączki w stosunku do grupy PLB (1,2% vs 2,4%). (Tabela 203)

Tabela 203.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	1/83 (1,2)	2/82 (2,4)	0,49 [0,05; 5,34]	-81,02

Ból pleców

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci bólu pleców w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 204)

Tabela 204.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu pleców w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Krwiste wymioty

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci krwistych wymiotów w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 205)

Tabela 205.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci krwistych wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Niewydolność wątroby

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci niewydolności wątroby w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 206)

Tabela 206.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niewydolności wątroby w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Hipoglikemia

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci hipoglikemii w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 207)

Tabela 207.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci hipoglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Niedociśnienie

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci niedociśnienia w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 208)

Tabela 208.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niedociśnienia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Smolisty stolec

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci smolistego stolca w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 209)

Tabela 209.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci smolistego stolca w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	NS

Zator tętnicy płucnej

Analiza wykazała, iż w grupie SUN u pacjentów rzadziej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci zatoru tętnicy płucnej w stosunku do grupy PLB (0 vs 2,4%). (Tabela 210)

Tabela 210.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci zatoru tętnicy płucnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs

Badanie	OB [mies.]	SUN n/N (%) [95%CI]	PLB n/N (%) [95%CI]	RR [95%CI]	NNH
Dowolnego stopnia					
RAYMOND 2011	22	0/83 (0)	2/82 (2,4)	0,20 [0,01; 4,05]	-41,00

14.8. Porównanie bezpieczeństwa ewerolimusu i sunitynibu

Bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu i sunitynibu porównano zestawiając tabelarycznie (Tabela 211) powtarzające się w obu badaniach zdarzenia/działania niepożądane dowolnego stopnia (ogółem) oraz 3.-4. stopnia.

Analiza występowania AE dowolnego stopnia nasilenia wykazała, że istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy badanej w badaniu RADIANT-3 oraz Raymond 2011 (odpowiednio dla EWE lub SUN) w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo + BSC lub placebo) uzyskano w zakresie: zapalenia jamy ustnej, wysypki, biegunki, zaburzeń smaku oraz krwawień z nosa. W badaniu RADIANT-3, statystycznie istotne różnice uzyskano ponadto w przypadku zmęczenia oraz bólu głowy, z kolei badaniu Raymond 2011 – dla nudności.

Dla AE 3.-4. stopnia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z uwzględnionych badań.

Tabela 211.

Proste zestawienie tabelaryczne (*naïve*) wyników badań w zakresie bezpieczeństwa dla ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)

Stopień nasilenia	Parametr	RADIANT-3										RAYMOND 2011					
		YAO 2011		LOMBARD-BOHAS 2015				YAO 2016									
				UPRZEDNIA CTH		BRAK UPRZEDNIEJ CTH											
		EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE ^a	SUN			PLB			
Okres obserwacji		17*		32				32				35**		45***		22	
Zapalenie jamy ustnej																	
Ogółem	n/N (%)	131/204 (64)	34/203 (17)	62/104 (59,6)	17/102 (16,7)	69/100 (69)	17/101 (16,8)	137/204 (67,2)	36/203 (17,7)	134/225 (59,6)	18/83 (22)	2/82 (2)					
	RR (95%CI); NNH	3,83 [2,78; 5,3]; 2,11		3,58 [2,25; 5,68]; 2,33		4,1 [2,6; 6,45]; 1,92		3,79 [2,75; 5,17]; 2,02		-	8,90 [2,13; 37,11]; 5,20						
3.-4.	n/N (%)	14/204 (7)	0/203 (0)	7/104 (6,7)	0/102 (0)	7/100 (7)	0/101 (0)	15/204 (7,4)	0/203 (0)	8/225 (3,6)	3/83 (4)	0					
	RR (95%CI); NNH	28,86 [1,73; 480,6]; 14,57		14,71 [0,85; 254,32]; NS		15,15 [0,88; 261,74]; NS		30,85 [1,86; 512,13]; 13,60		-	6,91 [0,36; 131,84]; NS						
Wysypka																	
Ogółem	n/N (%)	99/204 (49)	21/203 (10)	52/104 (50)	10/102 (9,8)	47/100 (47)	11/101 (10,9)	98/204 (48)	21/203 (10,3)	84/225 (37,3)	15/83 (18)	4/82 (5)					
	RR (95%CI); NNH	4,69 [3,06; 7,2]; 2,62		5,1 [2,75; 9,47]; 2,49		4,32 [2,38; 7,83]; 2,77		4,64 [3,02; 7,13]; 2,65		-	3,71 [1,28; 10,69]; 7,58						
3.-4.	N/N (%)	1/204 (<1)	0/203 (0)	0/104 (0)	0/102 (0)	1/100 (1)	0/101 (0)	1/204 (<1)	0/203 (0)	3/225 (1,3)	0/83	0/82					
	RR (95%CI); NNH	2,97 [0,12; 72,85]; NS		-		3,03 [0,13; 73,5]; NS		2,97 [0,12; 72,85]; NS		-	0,99 [0,02; 49,22]; NS						
Biegunka																	
Ogółem	n/N (%)	69/204 (34)	20/203 (10)	35/104 (33,7)	10/102 (9,8)	34/100 (34)	10/101 (9,9)	69/204 (33,8)	21/203 (10,3)	59/225 (26,2)	49/83 (59)	32/82 (39)					
	RR (95%CI); NNH	3,43 [2,17; 5,43]; 4,17		3,43 [1,8; 6,56]; 4,19		10,8 [0,6; 192,66]; NS		3,27 [2,09; 5,12]; 4,26		-	1,51 [1,09; 2,09]; 5,00						

Stopień nasilenia	Parametr	RADIANT-3										RAYMOND 2011	
		YAO 2011		LOMBARD-BOHAS 2015				YAO 2016					
				UPRZEDNIA CTH		BRAK UPRZEDNIEJ CTH							
		EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE ^a	SUN		
3.-4.	N/N (%)	7/204 (3)	0/203 (0)	5/104 (4,8)	0/102 (0)	2/100 (2)	0/101 (0)	7/204 (3)	0/203 (0)	3/225 (1,8)	4/83 (5)	2/82 (2)	
	RR (95%CI); NNH	14,93 [0,86; 259,64]; NS		10,8 [0,6; 192,66]; NS		5,05 [0,25; 103,87]; NS		14,93 [0,86; 259,64]; NS		-	1,98 [0,37; 10,49]; NS		
Zmęczenie													
Ogółem	n/N (%)	64/204 (31)	29/203 (14,3)	30/104 (28,8)	11/102 (10,8)	34/100 (34)	18/101 (17,8)	66/204 (32,4)	29/203 (14,3)	44/225 (19,6)	27/83 (32)	22/82 (27)	
	RR (95%CI); NNH	1,58 [1,04; 2,41]; 12,10		2,67 [1,42; 5,05]; 5,54		1,91 [1,16; 3,15]; 6,18		2,27 [1,53; 3,35]; 5,53		-	1,21 [0,76; 1,95]; NS		
3.-4.	n/N (%)	5/204 (2)	1/203 (<1)	2/104 (1,9)	0/102 (0)	1/100 (1)	1/101 (1)	3/204 (1,5)	1/203 (<1)	7/225 (3,1)	4/83 (5)	7/82 (8)	
	RR (95%CI); NNH	4,98 [0,57; 42,21]; NS		4,9 [0,24; 100,93]; NS		1,01 [0,06; 15,93]; NS		2,99 [0,31; 28,46]; NS		-	0,56 [0,17; 1,86]; NS		
Nudności													
Ogółem	n/N (%)	41/204 (20)	37/203 (18)	23/104 (22,1)	17/102 (16,7)	18/100 (18)	20/101 (19,8)	42/204 (20,6)	37/203 (18,2)	38/225 (16,9)	37/83 (45)	24/82 (29)	
	RR (95%CI); NNH	1,10 [0,74; 1,65]; NS		1,33 [0,76; 2,33]; NS		0,91 [0,51; 1,61]; NS		1,13 [0,76; 1,68]; NS		-	1,52 [1,00; 2,30]; NS		
3.-4.	n/N (%)	5/204 (2)	0/203 (0)	1/104 (1)	0/102 (0)	2/100 (2)	0/101 (0)	2/204 (1)	0/203 (0)	0/225 (0)	1 (1)	1 (1)	
	RR (95%CI); NNH	10,95 [0,61; 196,68]; NS		2,94 [0,12; 71,41]; NS		5,05 [0,25; 103,87]; NS		4,98 [0,24; 103,0]; NS		-	0,99 [0,06; 15,53]; NS		
Ból głowy													
Ogółem	n/N (%)	39/204 (19,1)	13/203 (6,4)	21/104 (20,2)	9/102 (8,8)	18/100 (18)	4/101 (4)	39/204 (19,1)	13/203 (6,4)	35/225 (15,6)	15/83 (18)	11/82 (13)	
	RR (95%CI); NNH	2,99 [1,64; 5,42]; 7,87		2,29 [1,1; 4,76]; 8,8		4,55 [1,59; 12,96]; 7,12		2,99 [1,64; 5,42]; 7,87		-	1,34 [0,66; 2,76]; NS		
3.-4.	n/N (%)	0/204 (0)	0/203 (0)	0/104 (0)	0/102 (0)	0/100 (0)	0/101 (0)	0/204 (0)	0/203 (0)	8/225 (3,6)	0/83 (0)	1/82 (1)	

Stopień nasilenia	Parametr	RADIANT-3										RAYMOND 2011	
		YAO 2011		LOMBARD-BOHAS 2015				YAO 2016					
				UPRZEDNIA CTH		BRAK UPRZEDNIEJ CTH							
		EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE+BSC	PLB+BSC	EWE ^a	SUN		
	RR (95%CI); NNH	-		-		-		-		-		0,33 [0,01; 7,97] NS	
Zaburzenia smaku													
Ogółem	n/N (%)	35/204 (17)	8/203 (4)	16/104 (15,4)	3/102 (2,9)	19/100 (19)	5/101 (5)	34/204 (16,7)	8/203 (3,9)	30/225 (13,3)	17/83 (20)	4/82 (5)	
	RR (95%CI); NNH	4,35 [2,10; 9,15]; 7,57		5,12 [1,57; 17,41]; 8,04		3,84 [1,49; 9,88]; 7,12		4,23 [2,0; 8,91]; 7,86		-	4,20 [1,48; 11,95]; 6,41		
3.-4.	N/N (%)	0/204 (0)	0/203 (0)	0/104 (0)	0/102 (0)	0/100 (0)	0/101 (0)	0/204 (0)	0/203 (0)	0/225 (0)	0/83 (0)	0/82 (0)	
	RR (95%CI); NNH	-		-		-		-		-			
Krwawienie z nosa													
Ogółem	n/N (%)	35/204 (17)	0/203 (0)	22/104 (21,2)	0/102 (0)	13/100 (13)	0/101 (0)	37/204 (18,1)	0/203 (0)	34/225 (15,1)	17/83 (20)	4/82 (5)	
	RR (95%CI); NNH	70,65 [4,36; 1144,03]; 5,83		44,14 [2,71; 718,13]; 4,73		27,27 [1,64; 452,56]; 7,69		74,63 [4,61; 1207,23]; 5,51		-	4,20 [1,48; 11,95]; 6,41		
3.-4.	n/N (%)	0/204 (0)	0/203 (0)	0/104 (0)	0/102 (0)	0/100 (0)	0/101 (0)	0/204 (0)	0/203 (0)	5/225 (2,2)	1/83 (1)	0/82 (0)	
	RR (95%CI); NNH	-		-		-		-		2,96 [0,12; 71,72]; NS			

*mediana; **obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę odcięcia danych;***obliczono; ze względu na brak jednoznacznych danych, datę odśledzenia pacjentów (06.2010) przyjęto jako datę rozpoczęcia obserwacji pacjentów w fazie zaślepienia badania;

Spis tabel


Tabela 1. Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICOS.....	21
Tabela 2. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia badań z przeglądu systematycznego	23
Tabela 3. Zestawienie badań zakończonych („ <i>completed</i> ”) odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov (dostęp 09.05.2019)	30
Tabela 4. Trwające badania kliniczne dla ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE z uwzględnieniem populacji docelowej odnalezione w bazie clinicaltrials.gov (dostęp: 09.05.2019).....	31
Tabela 5. Badania odnalezione w wyniku przeszukania strony clinicaltrialregister.eu (data dostępu: 09.05.2019)	32
Tabela 6. Badania włączone do przeglądu systematycznego – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	41
Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego - ewerolimus.....	41
Tabela 8. Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego - sunitynib.....	41
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ERASMUS [6]	45
	49
Tabela 11. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania RADIANT-3 [16].....	52
Tabela 12. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania Raymond 2011.....	63
Tabela 13. Ocena wiarygodności danych dla badania ERASMUS wg skali NICE.....	72
Tabela 14. Ocena wiarygodności danych dla badania Zandee 2019 wg skali NICE	73
Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RADIANT-3 wg The Cochrane Collaboration	74
Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Raymond 2011 wg Cochrane Collaboration.....	75

Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania ERASMUS, RADIANT-3 oraz
Raymond 201180

Tabela 18. Charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do analizy85

Tabela 19. Porównanie metodologii badań włączonych do analizy90

.....96

.....98

.....98

.....99

.....100

.....101

.....102

.....102

.....103

[Redacted]	103
[Redacted]	104
[Redacted]	105
[Redacted]	107
[Redacted]	107
[Redacted]	108
[Redacted]	109
[Redacted]	109
[Redacted]	110
[Redacted]	111
Tabela 39. Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie – Zandee 2019	111

[Redacted]	113
[Redacted]	114
[Redacted]	115
[Redacted]	115
[Redacted]	118
[Redacted]	118
[Redacted]	119
[Redacted]	119

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs– Zandee 2019.....121

Tabela 49. Zestawienie tabelarycznie (*naïve*) wyników badań w zakresie OS dla interwencji ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011).....125

Tabela 50. Zestawienie tabelarycznie (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie PFS dla interwencji ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011).....	129
Tabela 51. Zestawienie tabelarycznie (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie PFS dla interwencji ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011).....	132
Tabela 52. Zestawienie tabelarycznie (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie ORR dla ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)	134
Tabela 53. Zestawienie tabelarycznie (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie OS dla ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)	137
Tabela 54. Zestawienie tabelarycznie (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie bezpieczeństwa (zgony z powodu AE) dla interwencji ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)	141
Tabela 55. Zestawienie tabelarycznie (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie bezpieczeństwa (SAE) dla interwencji ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz komparatorów: ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011).....	143
	144
Tabela 57. Zdarzenia zidentyfikowane w Europejskiej bazie danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków, odnoszące się do produktu leczniczego Lutathera® (data dostępu – 09.05.2019)	148
Tabela 58. Strategia wyszukiwania – [Cochrane Library], 09.05.2019	168
Tabela 59. Strategia wyszukiwania – [EMBASE], 09.05.2019	170
Tabela 60. Strategia wyszukiwania – [Pubmed], 09.05.2019	174
Tabela 61. Charakterystyka badania ERASMUS.....	194
Tabela 62. Charakterystyka badania Zandee 2019.....	197

Tabela 63. Charakterystyka badania RADIANT-3.....	200
Tabela 64. Charakterystyka badania Raymond 2011	204
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"[4].....	208
Tabela 66. Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niespełniające kryteriów włączenia (data przeszukania: 09.05.2019).....	210
Tabela 67. Interpretacja skali Karnofsky'ego	217
Tabela 68. Przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ C-30	218
 	220
 	220
  	222
 	223
 	224
Tabela 74. Zestawienie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, populacja holenderska SAF(N=811) – badanie ERASMUS [6].....	227
Tabela 75. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi -NETs – mediana PFS – w ocenie badacza i niezależnej oceny centralnej (BICR)	230

Tabela 76. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT – w ocenie badacza i niezależnej oceny centralnej (BICR)	231
Tabela 77. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETsi – RR oraz NNT – wg oceny badacza	232
Tabela 78. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS – wg oceny badacza	233
Tabela 79. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT – wg niezależnej oceny centralnej	235
Tabela 80. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS – wg niezależnej oceny centralnej	235
Tabela 81. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do PFS i w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	236
Tabela 82. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – HR (Yao 2011).....	238
Tabela 83. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – Mediana OS, HR (Yao 2016)	240

Tabela 84. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT(Yao 2016)..	240
Tabela 85. Estymacja Kaplana-Meiera dla OS	242
Tabela 86. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	243
Tabela 87. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ORR w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – OR, NNT.....	244
Tabela 88. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub braku uprzedniego stosowania chemioterapii w odniesieniu do odpowiedzi guza w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs (Lombard-Bohas 2015).....	245
Tabela 89. Podsumowanie występowania zgonów związanych z leczeniem EWE+BSC vs PLB+BSC w fazie badania podwójnie zaślepionego oraz leczeniem EWE w otwartej fazie badania w populacji pacjentów z pNETs (Yao 2016).....	248
Tabela 90. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ewerolimusu + BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	250
Tabela 91. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zapaleń jamy ustnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.	250
Tabela 92. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej w populacji pacjentów z pNETs.	251

-
- Tabela 93. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.252
- Tabela 94. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....253
- Tabela 95. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.254
- Tabela 96. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs255
- Tabela 97. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki.255
- Tabela 98. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.256
- Tabela 99. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs257
- Tabela 100. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....258
- Tabela 101. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia w populacji
-

pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	259
Tabela 102. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.	260
Tabela 103. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania infekcji w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	260
Tabela 104. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	261
Tabela 105. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	262
Tabela 106. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	262
Tabela 107. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko pNETs	263
Tabela 108. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	264
Tabela 109. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania obrzęków obwodowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	265

-
- Tabela 110. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....266
- Tabela 111. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....267
- Tabela 112. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zmniejszenia apetytu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.267
- Tabela 113. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....268
- Tabela 114. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....269
- Tabela 115. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....270
- Tabela 116. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki.....271
- Tabela 117. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Ewerolimusu + BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z nosa w populacji
-

pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki.....	272
Tabela 118. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	272
Tabela 119. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	273
Tabela 120. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia anemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	274
Tabela 121. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania anemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	274
Tabela 122. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia anemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	275
Tabela 123. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	277
Tabela 124. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zapalenia płuc w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki.	277
Tabela 125. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w populacji	

pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	278
Tabela 126. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	279
Tabela 127. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	280
Tabela 128. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	281
Tabela 129. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	282
Tabela 130. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	282
Tabela 131. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	283
Tabela 132. Wyniki analizy klinicznej dla porównania Ewerolimusu + BSC vs Placebo + BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia świądu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	284
Tabela 133. Wyniki analizy klinicznej. dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania świądu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	284

Tabela 134. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia świądu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	285
Tabela 135. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	286
Tabela 136. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	286
Tabela 137. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	287
Tabela 138. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hiperglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	288
Tabela 139. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania hiperglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	289
Tabela 140. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hiperglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	289
Tabela 141. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	291

Tabela 142. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	291
Tabela 143. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	292
Tabela 144. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	293
Tabela 145. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	294
Tabela 146. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	294
Tabela 147. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób paznokci w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	296
Tabela 148. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania chorób paznokci w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	296
Tabela 149. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs Placebo + BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób paznokci w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	297

Tabela 150. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia kaszlu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	298
Tabela 151. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania kaszlu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	299
Tabela 152. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia kaszlu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	300
Tabela 153. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	301
Tabela 154. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	301
Tabela 155. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	302
Tabela 156. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia suchości skóry w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	303
Tabela 157. Wyniki analizy klinicznej dla EWE+BSC w odniesieniu do występowania suchej skóry w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	303
Tabela 158. Wyniki analizy klinicznej dla porównania EWE+BSC vs PLB+BSC w zależności od stosowania lub nie chemioterapii we wcześniejszej linii leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia suchości skóry w populacji	

pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	304
Tabela 159. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS - Raymond 2011	305
Tabela 160. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT - Raymond 2011	305
Tabela 161. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS (analiza wrażliwości) - Raymond 2011.....	308
Tabela 162. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT (analiza wrażliwości) - Raymond 2011.....	309
Tabela 163. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – mediana PFS w ocenie BICR –Faivre 2017	310
Tabela 164. Wyniki analizy klinicznej dla porównaniu SUN vs PLB w odniesieniu do PFS o ocenie BICR w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – RR oraz NNT – Faivre 2017	312
Tabela 165. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – Raymond 2011	314
Tabela 166. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	315

Tabela 167. Wyniki analizy końcowej przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs – Faivre 2017.....	316
Tabela 168. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do odsetka odpowiedzi guza w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	318
Tabela 169. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do odsetka odpowiedzi guza (ORR) w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	318
Tabela 170. Proporcje pacjentów wykazujących poprawę, pogorszenie lub brak zmiany w zakresie skal EORTC-QLQ-C30 w stosunku do wyniku wyjściowego	320
Tabela 171. Różnice w zakresie skal jakości życia zgodnie z EORTC QLQ-C30 pomiędzy grupami badania (SUN vs PLB) – analiza efektów mieszanych (ang. <i>mixed-effects model</i>) ^a	322
Tabela 172. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	324
Tabela 173. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	325
Tabela 174. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia astenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	325
Tabela 175. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	326
Tabela 176. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	327

Tabela 177. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmiany koloru włosów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	328
Tabela 178. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia neutropenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	329
Tabela 179. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu brzucha w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	329
Tabela 180. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nadciśnienia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	330
Tabela 181. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia rumienia dłoni i podeszw stóp w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	331
Tabela 182. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jadłowstrętu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	332
Tabela 183. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	333
Tabela 184. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	333
Tabela 185. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z nosa w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	334





Tabela 186. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	335
Tabela 187. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bezsenności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	335
Tabela 188. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	336
Tabela 189. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia trombocytopenii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	337
Tabela 190. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapalenia błon śluzowych w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	337
Tabela 191. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty masy ciała w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	338
Tabela 192. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zapańc w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	339
Tabela 193. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu pleców w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	339
Tabela 194. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci progresji choroby w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	340

Tabela 195. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niewydolności serca w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	340
Tabela 196. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu brzucha w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	341
Tabela 197. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu górnej części brzucha w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi	341
Tabela 198. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci nudności w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	342
Tabela 199. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	342
Tabela 200. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niewydolność nerek w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	342
Tabela 201. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci ogólnego pogorszenia stanu zdrowia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs.....	343
Tabela 202. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu wątroby w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	343
Tabela 203. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci gorączki w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	344

Tabela 204. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci bólu pleców w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	344
Tabela 205. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci krwistych wymiotów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	344
Tabela 206. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niewydolności wątroby w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	345
Tabela 207. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci hipoglikemii w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	345
Tabela 208. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci niedociśnienia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	346
Tabela 209. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci smolistego stolca w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	346
Tabela 210. Wyniki analizy klinicznej dla porównania SUN vs PLB w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE w postaci zatoru tętnicy płucnej w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, wysoko zróżnicowanymi pNETs	346
Tabela 211. Proste zestawienie tabelaryczne (<i>naïve</i>) wyników badań w zakresie bezpieczeństwa dla ewerolimusu (RADIANT-3) i sunitynibu (Raymond 2011)	348

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – analiza kliniczna.....	43
Rysunek 2. Rozkład wszystkich pacjentów w badaniu ERASMUS (ze względu na analizowaną populację).....	47


Rysunek 3. Rozkład pacjentów holenderskich w badaniu ERASMUS (ze względu na analizowaną populację).....	47
Rysunek 4. Diagram CONSORT dla badania RADIANT-3.....	57
Rysunek 5. Rozkład pacjentów w poszczególnych etapach badania RADIANT-3. [10].....	61
Rysunek 6. Diagram CONSORT dla badania Raymond 2011	67
	
	
	
Rysunek 10. Przeżycie wolne od progresji dla wszystkich pacjentów poddanych terapii ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE [8].....	105
Rysunek 11. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów poddanych terapii ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE wraz ze stratyfikacją na poszczególne jednostki chorobowe [8] .	106
	
Rysunek 10. Krzywa Kaplan-Meiera dla porównania produktu leczniczego Lutathera® z ewerolimusem – OS.....	144
Rysunek 11. Krzywa Kaplan-Meiera dla porównania produktu leczniczego Lutathera® z ewerolimusem – PFS	145
Rysunek 12. Krzywa Kaplan-Meiera dla porównania produktu leczniczego Lutathera® z sunitynibem – OS.....	145

Rysunek 13. Krzywa Kaplan-Meiera dla porównania produktu leczniczego Lutathera® z sunitynibem – PFS.....	146
Rysunek 15. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – Yao 2011 wg oceny badaczy	230
Rysunek 16. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS – Yao 2011 wg niezależnej oceny centralnej	231
Rysunek 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny badaczy dla pacjentów przyjmujących wcześniej chemioterapię.....	233
Rysunek 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny badaczy dla pacjentów nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii	234
Rysunek 19. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla pacjentów przyjmujących wcześniej chemioterapię.....	236
Rysunek 20. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla pacjentów nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii	236
Rysunek 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – Yao 2011	239
Rysunek 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS – Yao 2016 (FAS).....	241
Rysunek 23. Przeżycie całkowite – analiza RPSFT (FAS).....	241
Rysunek 24. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (populacja zgodna z intencją leczenia) - Raymond 2011	306
Rysunek 25. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS zgodnie z oceną badacza (INV) oraz według oceny zaślepionej, centralnej, niezależnej komisji (BICR) - Raymond 2011.....	307
Rysunek 26. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wyników PFS przedstawionych przez badacza (INV) w porównaniu do retrospektywnej, zaślepionej, niezależnej oceny (BICR)	311
Rysunek 27. Wyniki przeżycia wolnego od progresji, przedstawione w podgrupach w retrospektywnej, zaślepionej, niezależnej ocenie BICR.....	313

Rysunek 28. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (populacja zgodna z intencją leczenia)315

Rysunek 29. Estymacja Kaplana-Meiera w odniesieniu do OS dla analizy zgodnie z intencją leczenia (ITT): (A) bez korekty ze względu na *crossover* oraz (B) z i bez metody korekty pozwalającej uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania (RPSFT) dla sunitynibu i placebo317

Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
3. Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Lutathera – „Lutathera (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów somatostatyn”
4. Higgins J.P.T., Grees S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
5. Charakterystyka Produkt Leczniczego. Lutathera. 20170926
6. EMA, European Public Assessment Report – Lutathera, 20.07.2017, Procedure No. EMEA/H/C/004123/0000
7. 
8. Zandee T. et. al. Symptomatic and Radiological Response to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Apr 1;104(4):1336-1344
9. Yao, J. C., et al. (2011). "Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." New England journal of medicine 364(6): 514-523
10. Lombard-Bohas, C., et al. (2015). "Impact of prior chemotherapy use on the efficacy of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial." Pancreas 44(2): 181-189.
11. Yao, J. C., et al. (2016). "Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Overall survival and circulating biomarkers from the randomized, Phase III RADIANT-3 study." Journal of Clinical Oncology 34(32): 3906-3913
12. Raymond, E., et al. (2011). "Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." N Engl J Med 364(6): 501-513.
13. Vinik, A., et al. (2016). "Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine tumors: Results From an International Phase III Trial." Target Oncol 11(6): 815-824
14. Faivre, S., et al. (2017). "Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study." Ann Oncol 28(2): 339-343.
15. A multicenter study comparing treatment of patients with neuroendocrine Gastro-Entero-Pancreatic (GEP) tumors with ¹⁷⁷Lu-octreotate versus combined ¹⁷⁷Lu-octreotate and capecitabine treatment, Trial number: NTR913, online: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=913>
16. Protocol for: Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:514-23.
17. Protocol for: Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13.
18. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, sierpień 2016, http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
19. Skala Karnofsky'ego oraz ECOG
<https://web.archive.org/web/20171031113245/http://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>

-
-
- [REDACTED]
21. FDA, Center for drug evaluation and research, application number: 208700orig1s000, Multi-discipline review, online:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208700Orig1s000MultidisciplineR.pdf
 22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/> (data dostępu: 09.05.2019)
 23. Scottish Medicine Consortium, lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide 370MBq/mL solution for infusion (Lutathera), SMC No 1337/18, 8 June 2018
 24. National Institute for Health and Care Excellence, Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours, Committee Papers
 25. "The year in oncology: Breakthroughs and controversies." *Oncology* 25(14)
 26. Zbiór abstraktów z 11-tej konferencji ENETS "Abstracts of the 11th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease." *Neuroendocrinology* 99(3-4), DOI: 10.1159/000367792
 27. Zbiór abstraktów z EANM 2015 rok: "28th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, EANM 2015." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42(1), 10.1007/s00259-015-3198-z
 28. Publikacja corocznego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2015) "Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors." *Clinical advances in hematology & oncology* 13(8 Supplement 8): 8-10
 29. Zbiór abstraktów po 8. corocznym spotkaniu North American NeuroEndocrine Tumor Society 14-18.10.2015 "Abstracts Presented at the 8th Annual Meeting of the North American NeuroEndocrine Tumor Society." *Pancreas* 45(3) Marzec 2016
 30. Hörsch D. et. al., "Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: a multi-institutional registry study with prospective follow-up." *European Journal of Cancer* 58(2016) 41-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.009>
 31. Publikacja z sympozjum NANETS 2016r. "Long-term efficacy, survival and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors." *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 14(12): 14-15
 32. Raymond E. et. al., "The efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2016; 14(12): 10-11
 33. Zbiór abstraktów z 14-tej konferencji ENETS: "Abstracts of the 14th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease." *Neuroendocrinology* 105
 34. Woltering et. al., "Discussion." *Journal of the American College of Surgeons* 224(4): 447-448
 35. Zbiór abstraktów przedstawionych podczas corocznego spotkania NANETS 19-21.10.2017: "Abstracts Presented at the 10th Annual Meeting of the North American Neuroendocrine Tumor Society." *Pancreas* 47(3) Marzec 2018
 36. Fazio N. et. al., "Relationship between metabolic toxicity and efficacy of everolimus in patients with neuroendocrine tumors (NETs): a pooled analysis from the randomized, phase 3 radiant-3 and radiant-4 trials." *Neuroendocrinology Conference: 15th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease*. Spain. 106(Supplement 1): 211
 37. Abdel-Rahman O. Fouad M., „Everolimus-based combination for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): biological rationale and critical review of published data.” *Tumor Biol.* (2015) 36:467–478 DOI 10.1007/s13277-015-3064-4
 38. Abdel-Rahman O. Fouad M, „Risk of fatigue in patients with solid tumors treated with everolimus, temsirolimus or ridaforolimus: a comparative meta-analysis.” *Expert Rev. Anticancer Ther.* 15(4), 477–486 (2015)
 39. Acar, E., et al., "The clinical efficacy and effectiveness of the Lu-177 DOTATATE therapy." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42(1): S723.
-

-
40. Ahlman H., Wiedenmann B., „Foreword.” *Euroendocrinology* 2013;97:5–6 DOI: 10.1159/000338761
 41. Alexakis N., „Pancreatin neuroendocrine tumours.” *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Vol. 22, No. 1, pp. 183–205, 2008 doi:10.1016/j.bpg.2007.10.008
 42. Alexandraki K. et. al., „Advances and Current Concepts in the Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms.” *BioMed Research International* Volume 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/9856140>
 43. Alsidawi, S., et al., "Pancreatic neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology and outcomes." *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 4_suppl (February 1 2017) 401-401 DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.401
 44. Ambrosio M. R. et. al., "Efficacy and safety of everolimus in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 96: 17-18.
 45. Andersen A. "Justification of new radiofarmaceuticals and methods in nuclear medicine." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44(2): S454-S455.
 46. Angelousi A., "Sequential everolimus and sunitinib treatment in pancreatic metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors resistant to prior treatments." *Neuroendocrinology* 103: 77.
 47. Angelousi A. et. al., „Sequential Everolimus and Sunitinib Treatment in Pancreatic Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours Resistant to Prior Treatments.” *Neuroendocrinology* 2017;105:394–402 DOI: 10.1159/000456035
 48. Bacher. M., et. al. "Results of sunitinib treatment of advanced neuroendocrine neoplasms: 'Real-life' outcome data from the german net-register." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 127
 49. Baciú I. et. al., "Evolution of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors - Experience of a Romanian endocrine clinic." *Neuroendocrinology* 105: 102.
 50. Ballal S. et. al., „Concomitant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and Capecitabine Therapy in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors.” *Clin Nucl Med.* 2017; 42: c457-c466
 51. Baum. R. P., „Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) – current state and innovative developments.” *Band 37, Supplement 5, Oktober 2014, s. 297*
 52. Baum R. P., „Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Progressive and Metastatic Neuroendocrine Tumors: Analysis of Efficacy in 1,000 Patients from a Single Center.” *Neuroendocrinology* 2014;99:219–310, DOI: 10.1159/000367792 s. 282
 53. Baum R. P. et. al., „Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms.” *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 24), pp: 16932-16950
 54. Bechter, O. E., et al. , "Open-label, phase IIIb, multicenter, expanded access study of everolimus in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET)." *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15), 4138
 55. Belfer A., „Role of nuclear medicine in the treatment of GEP-NETs. The brazilian experience with PRRT: a first line therapeutic option?" *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, vol. 39, núm. 1, marzo, 2009, pp. 41-42
 56. Berardi R. et. al., „Clinical Impact of Everolimus Cumulative Dose on Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNETs) Outcome.” *Neuroendocrinology* 2014;99:219–310 (s. 275), DOI: 10.1159/000367792
 57. Berardi R. et al., „Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy – A literaturereview.” *Clinical Reviews in oncology/Hematology* 98 (2016) 264-274
 58. Berardi R. et. al., „Everolimus Cumulative Dose and Dose Intensity in Pancreatic Neuroendocrine Tumors.” *Neuroendocrinology* 2016;103(suppl 1):1–128, (s. 77) DOI: 10.1159/000448725
 59. Berardi R. et. al., „Prognostic impact of the cumulative dose and dose intensity of everolimus in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs)” *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6): vi136–vi148, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw369.28
 60. Berdelou A. et. al., „Overall Survival (OS) as a Function of the Number of Therapeutic Lines in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors (WdPNET).” *Neuroendocrinology* 99(3-4): 278.
-

61. Berdelou A. et. al., „Not All Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumour Will Benefit from All Approved or Recommended Therapeutic Options: A Real-Life Retrospective Study.” *Neuroendocrinology* 2017;105:26–34, D OI: 10.1159/000446988
62. Begsma H. et. al., „Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs.” *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26(6): 867-881.
63. Bergsma H. et. al., „Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.” *J Nucl Med* 2018; 59:452–458 DOI: 10.2967/jnumed.117.189712
64. Bernard V. et. al., „Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinomas and refractory hypoglycemia: For the French group of endocrine tumors (GTE-renaten).” *Neuroendocrinology* 96: 20
65. Bernard, V., et al., "Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia." *European Journal of Endocrinology* 2013; 168(5): 665-674
66. Bodei L. et. al., „Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of neuroendocrine tumors with somatostatin analogues.” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 14(4): 347-351.
67. Bodei L. et.al., „Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours.” *Annals of Oncology* 23 (Supplement 9): ix47–ix48, 2012 doi:10.1093/annonc/mds384
68. Bodei L. et. al., „Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors.” *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2016) 43:839–851 DOI 10.1007/s00259-015-3250-z
69. Bodei L. et. al., „PRRT genomic signature in blood for prediction of ¹⁷⁷Lu-octreotate efficacy.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3967-6>
70. Bohas, C. L., et al., "Efficacy and safety of everolimus in patients with advanced low-or intermediate-grade pancreatic neuroendocrine tumors previously treated with chemotherapy: RADIANT-3 subgroup analysis." *Journal of Clinical Oncology* 31(4):224 , DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.224
71. Borbath I. et. al., "The ENETS registry: First results of a collaborative effort including over 12.000 patients with neuroendocrine neoplasms (NENS) from 7 European countries." *Neuroendocrinology* 106: 62
72. Bournaud, C., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): From literature to practice." *Medecine Nucleaire* 41(1): 42-54
73. Bozkirli, E., et al., "A case of inoperable malignant insulinoma with resistant hypoglycemia who experienced the most significant clinical improvement with everolimus." *Case Reports in Endocrinology* 2013 Article ID 636175, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/636175>
74. Brabander T. et. al., „Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours.” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 30(1): 103-114
75. Brabander T. et.al., „Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors.” *Clinical Cancer Research* 23(16): 4617-4624
76. Braiteh, F. "Cases in the management of GEP-NETs: Combination regimens." *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 14(4): 11-13
77. Brieau, B., et al., „High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after ¹⁷⁷Lu-octreotate PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy.” *Endocr Relat Cancer*. England. 23: L17-23
78. Broder, M. S., et al., "Treatment Patterns and Burden of Illness in Patients Initiating Targeted Therapy or Chemotherapy for Pancreatic Neuroendocrine tumors." *Pancreas* 46(7): 891-897
79. Browne, E., et al., "Radiation safety precautions with ¹⁷⁷Lu-octreotate therapy." *Internal Medicine Journal* 42(suppl.3): 43.
80. Caff, A., et al., "Very early response to sunitinib in VHL patient with pancreatic neuroendocrine tumor." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 106

-
81. Caff, A., et al., "Pancreatic neuroendocrine tumors: Experience from a single institute." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 114-115
 82. Caplin, M. (2017). "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and the NETTER-1 trial." *International Journal of Endocrine Oncology* 2017; 4(4): 155-157
 83. Carmona-Bayonas, A., et al., "Everolimus (EVE) safety profile in patients (pts) with advanced G1-G2 neuroendocrine tumours (NETs) from daily clinical practice." *Neuroendocrinology* (2016); 103: 79-80
 84. Carollo, A., et al., "Lutetium-177 labeled peptides: The European institute of oncology experience." *Current Radiopharmaceuticals* 2016; 9(1): 19-32
 85. Chae H. et.al., "Efficacy and safety of targeted agents for treatment of gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumor (NET)." *Annals of Oncology* 27(Supplement 6): vi136–vi148, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw369.30
 86. Challis, B. G., et al., "Adult-onset hyperinsulinaemic hypoglycaemia in clinical practice: Diagnosis, aetiology and management." *Endocrine Connections* 2017 6(7): 540-548
 87. Chan, D. L., et al., "Systemic markers of inflammation in neuroendocrine tumors (NETS) and outcomes with everolimus: A pooled analysis from the randomized, phase 3 radiant-3 and radiant-4 trials." (2018) *Neuroendocrinology* 106: 151
 88. Chou, W. C., et al., "The safety and efficacy of everolimus for the treatment of progressive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A multi-institution observational study in Taiwan." *European Journal of Cancer* (2015) 51: S459
 89. Ciledag, A., et al.. "Everolimus induced lung disease: A case report." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2018) 197: A6629
 90. Crona, J., et al., "Pre-treatment tumor growth rate (TGR0) in patients diagnosed with well-differentiated neuroendocrine tumors (NETS) treated with systemic therapies: Subgroup analysis of the greponet study." *Neuroendocrinology* 2018; 106: 171
 91. Custodio, A., et al., "Everolimus (EVE) treatment for advanced G1-G2 neuroendocrine tumours (NETs) in the community setting: Clinical benefit irrespective of previous therapies." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 80.
 92. Custodio, A., et al., "Systemic treatment sequences across europe for patients (pts) with advanced non-functional (NF) well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (WD pNETs)." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 87
 93. De Keizer B. et. al., "Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:749–755 DOI 10.1007/s00259-007-0691-z
 94. Deeks, E. D. and E. Raymond, "Sunitinib: in advanced, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." *BioDrugs* 2011; 25(5): 307-316
 95. Del Prete, M., et al. "Everolimus in progressive metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: Analyses of median progression free survival and safety in the real life setting." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 130-131
 96. Delpassand, E. S., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹⁷⁷Lu-DOTA octreotate for somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: The first U.S. experience." *Pancreas* 2013; 42(2): 373
 97. Delpassand, E. S., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience." *Pancreas* 2014; 43(4): 518-525
 98. Duan, H., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy proves to be safe and immediately efficient in elderly patients with symptomatic neuroendocrine tumours." *NuklearMedizin* 2012; 51(6): A141
 99. Duan, H., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy proves to be safe and immediately efficient in elderly patients with symptomatic neuroendocrine tumours." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 40: S199-S200
 100. Ezziddin, S., et al., "Factors predicting outcome of G1/2 GEP NET after PRRT with Lu177-octreotate." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15)
 101. Ezziddin, S., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective followup on 450 patients." *Annals of Oncology* 2013; 24: iv13
-

102. Ezziddin, S., et al., "Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate." *J Nucl Med* 2014; 55(2): 183-190
103. Ezziddin, S., et al., "Outcome of somatostatin-receptor targeted PRRT with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced pancreatic neuroendocrine tumors G1-2." *Oncology Research and Treatment* 2014; 37: 50
104. Ezziddin, S., et al., "Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu- octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41(5): 925-933
105. Faggiano, A., et al., "Efficacy and Safety of Everolimus in Extrapancreatic Neuroendocrine Tumor: A Comprehensive Review of Literature." *Oncologist* 2016; 21(7): 875-886
106. Faivre, S., et al., "Updated overall survival (OS) analysis from a phase III study of sunitinib vs placebo in patients (PTS) with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor (NET)." *Annals of Oncology* 2012; 23: ix376
107. Fountas, A., et al., "Severe resistant hypoglycemia in a patient with a pancreatic neuroendocrine tumor on sunitinib treatment." *Hormones (Athens)* 2015; 14(3): 438-441
108. Fröss-Baron, K., et al., "¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy of advanced pancreatic neuroendocrine tumors-a single centre experience." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44(2): S401-S402
109. Funakoshi, T., et al., "Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: A systematic review and meta-analysis." *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39(7): 818-830
110. Funakoshi, T., et al., "Risk of hematologic toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus: A systematic review and meta-analysis." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 88(1): 30-41
111. Funakoshi, T. and Y. J. Shimada, "Risk of hypothyroidism in patients with cancer treated with sunitinib: A systematic review and meta-analysis." *Acta Oncologica* 2013; 52(4): 691-702
112. Gabriel, M., et al., "Individualized peptide-related-radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients." *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010; 54(1): 92-99
113. Gao, H., et al., "The efficiency of sunitinib in chinese patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 81
114. Gao et. al., „Efficiency of Sunitinib in Chinese Patients with Advanced Progressive Pancreatic Neuroendocrine Tumor” *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2016 Jun 10;38(3):300-4. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.03.010
115. Genc, C. G., et al., "A Nationwide Population-Based Study on the Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine tumors in The Netherlands." *World journal of surgery* 2018; 42(2): 490-497
116. Genç, C. G., et al., "Successful treatment of high-grade pancreatic neuroendocrine neoplasms with everolimus." *Acta Oncologica* 2018; 57(5): 686-688
117. Georgakopoulos, A., et al., "Quality of life in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44(2): S691
118. Gilabert, M., et al., "Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) in adolescent and young adult (AYA) population: A multi-institutional study of characteristics and outcomes." *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15)
119. Gkiozos, I. and K. N. Syrigos. "Efficacy and safety of everolimus in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors." *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15)
120. Goldstein, R. and T. Meyer. "Role of everolimus in pancreatic neuroendocrine tumors." *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(11): 1653-1665
121. Hauck, L., et al., "Subgroup analysis of patients with G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(1): 55-59
122. Heetfeld, M., et al., "Efficacy of everolimus and tolerability with long-term use." *Neuroendocrinology* 2012 96: 35

-
123. Hendifar, A. E., et al., "Cardiac Toxicity in a Patient Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy." *Pancreas* 2018; 47(8): e55-e56
 124. Hernandez, D., et al. (2016). "Observational study of neuroendocrine tumors in a Mexican cohort." *Journal of Clinical Oncology* 34(no. 15_suppl)
 125. Herring, M., et al., "Real-world treatment patterns in advanced Pancreatic neuroendocrine tumors in the era of targeted therapy: Perspectives from an academic tertiary center and community oncology practices." *Pancreas* 2016; 45(3): 476
 126. Herring, M., et al., "Real-world treatment patterns in advanced pancreatic neuroendocrine tumors in the era of targeted therapy: perspectives from an academic tertiary center and community oncology practices." *Medical Oncology* 2017; 34(5):88
 127. Hobday, T. J., et al., "Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): multivariate analysis of progression-free survival from the RADIANT-3 trial." *Journal of clinical oncology* 2011; 29(15 SUPPL. 1)
 128. Hobday, T., et al., "Analysis of progression-free survival (PFS) by prior chemotherapy use and updated safety in radiant-3: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced low-or intermediate-grade pancreatic neuroendocrine tumors (PNET)." *Pancreas* 2012; 41(2): 345
 129. Hong, D. S., "This changes everything, twice!" *Science Translational Medicine* 2011; 3(73)
 130. Hong, S., et al., "Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of 41 randomized controlled trials." *OncoTargets and Therapy* 2014: 1851-1867
 131. Horsch, D., et al., "A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase iii trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3): updated safety results." *Endocrine reviews* 2011; 32(3 Meeting Abstracts)
 132. Horsch, D., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry." *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 457-465
 133. Horsch, D., et al., "Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up." *Eur J Cancer* 2016; 58: 41-51
 134. Huynh, L., et al., "Epidemiological assessment of real-world treatment patterns in advanced pancreatic neuroendocrine tumors in the era of targeted therapy: Perspectives from an academic tertiary center and community oncology practices." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25: 487-488
 135. Hörsch, D., et al., "Pancreatic neuroendocrine neoplasms." *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2012; 58(4): 401-426.
 136. Hörsch, D., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: First results of a multiinstitutional cancer registry." *Neuroendocrinology* 2012; 96: 36
 137. Hörsch, D. et.al., "Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: Initial results of a multiinstitutional cancer registry." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15)
 138. Hörsch, D. et. al., "Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms: A multi-institutional registry study with prospective follow-up." *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15)
 139. Hörsch, D. et.al., "Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms; a multi-institutional registry study with prospective follow up." *Onkologie* 2013; 36(suppl 7): 185
 140. Hörsch, D., et al., „Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: First results of a multi-institutional cancer registry.” *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:457-65. doi: 10.1007/978-3-642-27994-2_25
 141. Hörsch, D., et al., "Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up." *European Journal of Cancer* 58(2016): 41-51
 142. Igarashi, H., et al., "Phase ii study of sunitinib (SU) in japanese patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET)." *Annals of Oncology* 2013; 24: ix83
-

-
143. Ilan, E., et al., "Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE." *J Nucl Med* 2015; 56(2): 177-182
 144. Ilan, E., et al., "Dose response of pancreatic neuroendocrine tumours treated with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S223-S224
 145. Ishak, J., et al., "Matching adjusted indirect comparison of sunitinib and everolimus for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours (PNETs)." *Value in Health* 2017; 20(9): A422
 146. Ishak, J., et al., "Overall survival (OS) analysis of sunitinib (SU) after adjustment for crossover (CO) in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (NET)." *Neuroendocrinology* 2011; 94: 27-28
 147. Ito, T., et al., "Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial." *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(10): 903-911
 148. Ito, T., et al., "Everolimus versus placebo in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): japanese subgroup analysis of RADIANT-3." *Journal of clinical oncology* 2011; 29(4 SUPPL. 1)
 149. Ito, T., et al., "Final phase II results for sunitinib (SU) in Japanese pts with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET)." *Annals of oncology*. 2015; 26: vii74
 150. Jan, H., et al., "Efficacy of prrt in metastatic neuroendocrine tumors; a retrospective large single institutional study." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 137
 151. Je, Y., et al., "Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials." *The Lancet Oncology* 2009; 10(10): 967-974
 152. Jiménez Fonseca, P., et al., "Description and treatment of gep nets in a Spanish hospital during 10 years." *Neuroendocrinology* 2011; 94: 28
 153. Jiménez-Fonseca, P., et al., "Systemic therapy in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) and ki index 5-10%." *Neuroendocrinology* 2014; 99(3-4): 275-276
 154. Jiménez-Fonseca, P., et al., "Predictive factors for progression free survival (PFS) in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) treated with sunitinib." *Neuroendocrinology* 2014; 99(3-4): 275
 155. Jimenez-Fonseca, P., et al., "Efficacy of sunitinib correlated with clinical, radiological variables, dose-intensity and treatment time in advanced grade 1-2 pancreatic neuroendocrine tumors (CRIPNET-GETNE study NCT02841865)." *Neuroendocrinology* 2018; 106: 214
 156. Joo, L. K., et al., "Clinical outcomes of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor: A multicenter study in Korea." *Annals of Oncology* 2017; 28: iii72
 157. Kalshetty A et al. Resistant functioning and/or progressive symptomatic metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy in this setting. *Nucl Med Commun*. 2018 Dec;39(12):1143-1149
 158. Kamaleshwaran, K., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy with Lu-177 DOTATATE in patients with somatostatin receptor positive tumours." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(1): S722
 159. Kamp, K., et al., "Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after ¹⁷⁷Lu-octreotate." *Endocrine-Related Cancer* 2013; 20(6): 825-831
 160. Kamp, K., et al., "Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) secretion by gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): clinical features, diagnosis, management, and follow-up." *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): 3060-3069
 161. Katona, B. W., et al., "Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a United States-Based Cohort of Metastatic Neuroendocrine Tumor Patients: Single-Institution Retrospective Analysis." *Pancreas* 2017; 46(9): 1121-1126
 162. Kauppila, E., et al., "Short-term haematological and biochemical safety of Lu-177 DOTATATE Therapy." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39: S587
 163. Kawaguchi, Y., et al., "Amenorrhoea as a rare drug-related adverse event associated with everolimus for pancreatic neuroendocrine tumors." *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15920-15924
-

-
164. Kawasaki, K., et al., "Neuroendocrine tumor evaluated as PR by treating 14 months by everolimus." *Annals of Oncology* 2014; 25: v94
 165. Khan, S., et al. "Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate." *J Nucl Med* 2011; 52(9): 1361-1368
 166. Khoja, L., et al., "Sunitinib (S) and everolimus (E) in pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs): A retrospective UKINETS study." *European Journal of Cancer* 2013; 49: S626-S627
 167. Kim, S., et al., "Clinical response to sunitinib as a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in solid cancers: A review of clinical trials." *OncoTargets and Therapy* 2014; 7: 719-728
 168. Koffas, A., et al., „Effect of lutetium-177 DOTA octreotate peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced neuroendocrine tumors and carcinoid syndrome refractory to somatostatin analogues." *Gastroenterology* 2016; 150(4): S208
 169. Koffas, A., et al., "Efficacy of lutetium-177 DOTA octreotate peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced neuroendocrine tumours and carcinoid syndrome refractory to somatostatin analogues." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 81
 170. Kwekkeboom, D. J., et al., "Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(3): 417-422
 171. Kwekkeboom, D. J., et al., "Treatment with the radiolabeled somatostatin analog octreotate: toxicity, efficacy, and survival." *Journal of clinical oncology* 2008; 26(13): 2124-2130
 172. Kwekkeboom, D. J., et al., "Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine tumors." *Seminars in Nuclear Medicine* 2010; 40(2): 78-88
 173. Kwekkeboom, D. J., et al., "Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17(1): R53-R73
 174. Kwekkeboom, D. J. and E. P. Krenning "Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine tumors." *Hematol Oncol Clin North Am* 2016, 30(1): 179-191
 175. Lahner, H., et al., "Health-related Quality-of-Life in everolimus-treated patients with advanced neuroendocrine tumors: Results from an open-label, phase IIIb, multicenter, expanded access program (EVIDENT)." *Oncology Research and Treatment* 2014; 37: 152
 176. Lahner, H., et al., "Sunitinib Efficacy in Patients with Advanced pNET in Clinical Practice." *Horm Metab Res* 2016; 48(9): 575-580
 177. Lamarca, A., et al., "Looking beyond chemotherapy in patients with advanced, well-differentiated, pancreatic neuroendocrine tumors." *Journal of OncoPathology* 2014; 2(1): 15-25
 178. Lawrie, J. and G. Cehic, "Lutate therapy in south Australia-the first 12 months." *Internal Medicine Journal* 2012, 42: 26
 179. Lee, L., et al., "Long-term outcomes and prognostic factors in 78 Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-center retrospective study." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2015; 45(12): 1131-1138
 180. Lee, L., et al., "Efficacy and safety of everolimus as long-term treatment in japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Gastroenterology* 2015; 148(4): S393
 181. Lee, L., et al., "Long-term outcomes and prognostic factors in 78 Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A single-center retrospective study." *Pancreas* 2015; 44(8): 1391
 182. Lee, L., et al., "Efficacy and safety of sunitinib as long-term treatment in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 69
 183. Lee, A., et al., "Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 2017, 104(3): 209-222
-

-
184. Lee, K. J., et al., "Clinical outcomes of everolimus in patients with advanced, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea." *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80(4): 799-805
 185. Lee, Y. S., et al., "Pneumatosis cystoides intestinalis associated with sunitinib and a literature review." *BMC Cancer* 2017; 17(1): 732
 186. Lee, L., et al., "Impact of everolimus on Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms." *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24(2): 95-102
 187. Lee, L., et al., "Dose and schedule modification are required for long-term continuation of sunitinib in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2018; 81(1): 163-169
 188. Li, X., et al., "Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: a literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials." 2018; *Plos one* 13(2) e0192464
 189. Liotsou, T., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic neuroendocrine tumors: The university general hospital of athens "attikon" paradigm." *Anticancer Research* 2014; 34(10): 6031
 190. Liotsou, T., et al., "Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in Patients with metastatic neuroendocrine tumors: How effective and safe are they?" *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(1): S725-S726
 191. Liu, E., et al., "Everolimus in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Latest findings and interpretations." *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2013; 6(5): 412-419
 192. Liu, C. T., et al., "Sequential use of everolimus and sunitinib in treating WHO grade 1 and 2 pancreatic neuroendocrine tumors-retrospective multi-center study in Taiwan." *Annals of oncology. Conference: ESMO asia congress 2016. Singapore 27(Supplement 9): ix131*
 193. Liu, C. T., et al., "The efficacy and safety of everolimus for the treatment of progressive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A multi-institution observational study in Taiwan." *Asia Pac J Clin Oncol* 2016; 12(4): 396-402
 194. Liu, I. H. and P. L. Kunz, "Biologics in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2017; 8(3): 457-465
 195. Lombard-Bohas, C., et al., "Updated survival and safety data from radiant-3 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours (pNET)." *European journal of cancer.* 2011; 47: S459
 196. Lombard-Bohas, C., et al., "OPALINE study: Observational study in a real-world setting of the systemic treatment of progressive unresectable or well-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)." *Neuroendocrinology* 2017; 105: 111
 197. Lombard-Bohas, C., et al., "Opaline study: Observational study in a real-world setting of the systemic treatment of progressive unresectable or well-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNET)." *Neuroendocrinology* 2018; 106: 216
 198. Machta, J., et al., "Retreatment with peptide-receptor radionuclide therapy: Effects on long-term survival, renal and bone marrow toxicity using yttrium-90 vs. Lutetium-177." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 94
 199. Marinova, M., et al., "Quality of life assessment following peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of pancreatic neuroendocrine tumor (P-NET)." *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57
 200. Marinova, M., et al., "Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44(2): S771-S772
 201. Marinova, M., et al., "Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(1): 38-46
 202. McAuliffe, J. C. and E. M. Wolin, "Randomized Controlled Trials in Neuroendocrine tumors." *Surgical Oncology Clinics of North America* 2017; 26(4): 751-765
 203. Muniraj, T., et al. "Pancreatic neuroendocrine tumors." *Disease-a-Month* 2013; 59(1): 5-19
 204. Nabhan, C., "Her wedding." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(21): 2701-2702
-

-
205. Naraev, B., et al., "Outcomes of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in North American cohort of patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors (mNETs)." *Neuroendocrinology* 2012; 96: 50
 206. Naraev, B., et al., "The outcome of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in North American patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors (WD-NETs)." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15)
 207. Naraev, B., et al., "The use of peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic low-grade neuroendocrine tumors." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(4)
 208. Naraev, B. G., et al., "Outcomes of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic low grade neuroendocrine tumors (MNETS)." *Pancreas* 2012; 41(2): 347-348
 209. "Efficacy of Everolimus Alone or in Combination With Pasireotide LAR in Advanced PNET." 2011; <https://clinicaltrials.gov/show/nct01374451>.
 210. Efficacy and safety of BEZ235 compared to Everolimus in patients with advancedpancreatin neuroendocrine tumors, 2012; <https://clinicaltrials.gov/show/nct01628913>
 211. Randomized Phase III of PRRT Versus Interferon (CASTOR), 2013; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01860742>
 212. Antitumor Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lutetium -Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II (OCCLURANDOM), 2014; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02230176>
 213. Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-edotreotide PRRT in GEP-NET Patients (COMPETE), 2017; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049189>
 214. Neychev, V., et al., "Mutation-targeted therapy with sunitinib or everolimus in patients with advanced low-grade or intermediate-grade neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas with or without cytoreductive surgery: protocol for a phase II clinical trial." *BMJ Open* 2015; 5(5): e008248
 215. Nigri, G., et al., "Treatment options for PNET liver metastases: A systematic review." *World Journal of Surgical Oncology* 2018; 16(1)
 216. Nishino, M., et al., "Drug-related pneumonitis during mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in patients with neuroendocrine tumors: a radiographic pattern-based approach." *Eur J Cancer* 2016; 53: 163-170
 217. Oberstein, P. E. and M. W. Saif, "Update on prognostic and predictive biomarkers for pancreatic neuroendocrine tumors." *Jop* 2012; 13(4): 368-371
 218. Oberstein, P. E. and M. Wasif Saif, "Safety and efficacy of everolimus in adult patients with neuroendocrine tumors." *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012; 6: 41-51
 219. Oishi, T., et al., "A retrospective analysis of the efficacy and safety of everolimus in patients with unresectable tumor." *Annals of Oncology* 2015; 26: vii121
 220. Okusaka, T., et al., "Efficacy and safety of everolimus in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Japanese subgroup analysis of radiant-3." *Neuroendocrinology* 2011; 94: 37-38
 221. Okusaka, T., "Neuroendocrine tumor: Molecular-targeting therapy for PNET." *Annals of Oncology* 2012; 23: xi66
 222. Okusaka, T., et al., "Phase III trial of everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors (RADIANT-3): overall population and Japanese subgroup analysis." *Annals of oncology* 2012; 23: xi15
 223. Olivo, A., et al. (2016). "Disseminated intravascular coagulation following administration of sunitinib." *Molecular and Clinical Oncology* 5(1): 121-123
 224. Panzuto, F., et al., "Compassionate use of everolimus in advanced neuroendocrine tumors." *European Journal of Cancer* 2013; 49: S613-S614
 225. Panzuto, F., et al., "Real-world study of **everolimus** in advanced progressive **neuroendocrine tumors**." *Oncologist* 2014; **19**(9): 966-974
 226. Panzuto, F., et al., "Real-world study on everolimus in advanced, progressive neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 2014; 99(3-4): 277
-

-
227. Pape, U. F., et al., "Clinical outcome of everolimus treatment of advanced neuroendocrine neoplasms: 'Real-life' data from the german net-register." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 132
228. Park, J., et al., "Haematological and renal toxicity in patients with progressive GEP-NETS treated with 177LU-octreotate." *Internal Medicine Journal* 2014; 44: 17
229. Patel, D., et al., "Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with 177Luoctreotate in advanced neuroendocrine tumours (NET): South Australian sub study of the SIGNETURE registry." *European Journal of Cancer* 2015; 51: S413
230. Pavel, M., et al., "Everolimus improves progression-free survival (PFS) regardless of baseline chromogranin a (CGA) and neuron-specific enolase (NSE) levels in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3)." *Annals of Oncology* 2011; 22: v13-v14
231. Pavel, M. E., et al., "Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study." *Lancet* 2011; 378(9808): 2005-2012
232. Pavel, M., et al., "Quality-of-life (QoL) assessments in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) enrolled in the open-label, phase 3b, multicenter, expanded access study of everolimus in pts with advanced NET." *European journal of cancer* 2013; 49: S619
233. Pavel, M., et al., "Health-related quality-of-life (HRQoL) in patients (Pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET) treated with everolimus (EVE): Results from an open-label, phase IIIb, multicenter, expanded access program (EAP)." *Neuroendocrinology* 2014; 99(3-4): 277
234. Pavel, M. E., et al., "Everolimus in patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival results from the phase III RADIANT-3 study after adjusting for crossover bias." *Journal of clinical oncology* 2015; 33(15 SUPPL. 1)
235. Pavel, M., et al., "Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus." *Target Oncol* 2016; 11(5): 667-675
236. Pavel, M. E., et al., "Everolimus Effect on Gastrin and Glucagon in Pancreatic Neuroendocrine tumors." *Pancreas* 2017; 46(6): 751-757
237. Picallo, M., et al., "One year experience with lutetium-dotatate for disseminated nets in the gregorio marañon hospital." *Neuroendocrinology* 2018; 106: 256
238. Piccin, A., et al., "Secondary acute myeloid leukaemia after peptide receptor radionuclide therapy." *Annals of Hematology* 2012; 91(2): 299-300
239. Plaza De las Heras, I., et al., "First ever use of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with the Radiolabeled Somatostatin Analog (177Lu-DOTATATE) in metastasized neuroendocrine tumors (NETs) in a Spanish Public Hospital. Our experience in the first year." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(1): S745
240. Pommier, R. F., et al., "Impact of prior chemotherapy on progression-free survival in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Results from the RADIANT-3 trial." *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(15)
241. Pool, S. E., et al., "Preclinical and Clinical Studies of Peptide Receptor Radionuclide Therapy." *Seminars in Nuclear Medicine* 2010; 40(3): 209-218
242. Power, D. G., et al., "Synchronous epithelial and neuroendocrine cancers of the pancreas: Case series of a rare occurrence." *Clinical Colorectal Cancer* 2011; 10(2): 146-150
243. Pusceddu, S., et al. (2015). "Evolution in the treatment of gastroenteropancreatic-neuroendocrine neoplasms, focus on systemic therapeutic options: a systematic review." *Future Oncol* 11(13): 1947-1959
244. Pérez De La Puente, C., et al., "Targeted therapies (TT) (Sunitinib and everolimus) for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). A case series." *Neuroendocrinology* 2017; 105: 223
245. Ramage, J., et al. (2016). "UK phase IV, observational study to assess quality of life in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs) receiving treatment with everolimus: The "real-world" OBLIQUE study." *Annals of Oncology* 27(supplement 6)
-

-
246. Ramirez-Fort, M. K., et al., "Rash to mTOR inhibitor everolimus: Systematic review and meta-analysis." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15)
 247. Ramirez-Fort, M. K., et al., "Rash to the mTOR inhibitor everolimus systematic review and meta-analysis." *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2014; 37(3): 266-271
 248. Raymond, E., et al., "Evidence of activity and clinical benefit with sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (NET)." *Annals of oncology* 2010; 21(Suppl 6): 13
 249. Raymond, E., et al., "Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advance unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET)." *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(15)
 250. Raymond, E., et al., "Sunitinib (SU) in patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors (PNET): Final overall survival (OS) results from a phase III randomized study including adjustment for crossover." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 84
 251. Raymond E., et al., „Sunitinib (SU) in Patients with Advanced, Progressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Final Overall Survival (OS) Results from a Phase III Randomized Study Including Adjustment for Crossover.” *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 4_suppl (February 1 2016) 309-309
 252. Raymond, E., et al., "The efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(4)
 253. Raymond, E., et al., "The efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Focus on response rate." *Neuroendocrinology* 2017; 105: 225
 254. Riff, B. P., et al., "PRRT induced hepatotoxicity in metastatic gep-net patients with liver metastases." *Gastroenterology* 2014; 146(5): S-74
 255. Riff, B. P., et al., "Peptide Receptor Radionuclide Therapy-Induced Hepatotoxicity in Patients With Metastatic Neuroendocrine tumors." *Clin Nucl Med.* 2015; 40(11): 845-850
 256. Rinzivillo, M., et al., "Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: A real-world study." *Pancreatology* 2018; 18(2): 198-203
 257. Rinzivillo, M., et al., "Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: A real-world study." *Neuroendocrinology* 2018; 106: 217
 258. Roviello, G., et al., "Role of targeted agents in neuroendocrine tumors: Results from a meta-analysis." *Cancer Biol Ther* 2014; 17(9): 883-888
 259. Rugo, H. S., et al., "Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy." *Ann Oncol* 2016; 27(3): 519-525
 260. Sabet, A., et al., "Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39: S333
 261. Sabet, A., et al., "Comparison of bone scintigraphy and Lu-177-octreotate scan in detection of bone metastases in patients with gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET)." *NuklearMedizin* 2012; 51(2): A50
 262. Sabet, A., et al., "Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39: S332
 263. Sabet, A., et al., "Can peptide receptor radionuclide therapy be safely applied in florid bone metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours?" *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39: S332
 264. Sabet, A., et al., "Can peptide receptor radionuclide therapy be safely applied in highly advanced bone metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours?" *NuklearMedizin* 2012; 51(2): A68-A69
 265. Sabet, A., et al., "Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate." *J Nucl Med* 2013; 54(11): 1857-1861
-

-
266. Sabet, A., et al., "Bone metastases in GEP-NET: Response and long-term outcome after PRRT from a follow-up analysis." *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 3(5): 437-445
267. Sabet, A., et al., "Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41(3): 505-510
268. Sabet, A., et al., "Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(2): 205-210
269. Sabet, A., et al., "Can peptide receptor radionuclide therapy be safely applied in florid bone metastases? A pilot analysis of late stage osseous involvement." *Nuklearmedizin* 2014; 53(2): 54-59
270. Sabet, A., et al., "Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy." *Semin Nucl Med* 2016; 46(1): 40-46
271. Salazar, R., et al., "Phase II studies of BEZ235 in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)." *Journal of clinical oncology* 2015; 33(15 SUPPL. 1)
272. Salazar, R., et al., "Phase II Study of BEZ235 versus Everolimus in Patients with Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor-Naïve Advanced Pancreatic Neuroendocrine tumors." *Oncologist* 2018; 23(7): 766-e790
273. Sansovini, M., et al., "Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy treatment with ¹⁷⁷Lu-dotatate in advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 2012; 96: 57-58
274. Sansovini, M., et al., "¹⁷⁷Lu-Dotatate peptide receptor radionuclide treatment in patients with advanced well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (P-NET): Results of a phase II prospective study." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39: S232
275. Sansovini, M., et al., "Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 2013; 97(4): 347-354
276. Sansovini, M., et al., "¹⁷⁷Lu-PRRT in pancreatic neuroendocrine tumors: Long term follow up in 65 consecutive patients." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S212
277. Sansovini, M., et al., "FDG PET as a prognostic factor in pancreatic neuroendocrine tumors (P-NET) after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lu-PRRT)." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 138
278. Sansovini, M., et al., "Long-term follow-up of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 94-95
279. Sansovini, M., et al., "Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with ¹⁷⁷Lu-D DOTATATE." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44(3): 490-499
280. Santoni, M., et al., "Treatment-related fatigue with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with advanced solid tumors: An up-to-date review and meta-analysis of clinical trials." *International Journal of Cancer* 2015; 136(1): 1-10
281. Sato K. et al. Real-world use of sunitinib in Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors: results from a post-marketing surveillance study *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jan;83(1):201-207
282. Severi, S., et al., "Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 40(6): 881-888
283. Severi, S., et al., "The role of ¹⁷⁷Lu-Dotatate peptide receptor radionuclide treatment in patients with metastatic well differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NETs)." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 40: S140
284. Severi, S., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE after ⁹⁰Y-dotatoc in patients with advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S343
285. Severi, S., et al., "Feasibility and utility of re-treatment with (¹⁷⁷Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with (⁹⁰Y-DOTATOC." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(13): 1955-1963
286. Severi, S., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy re-treatment with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in well differentiated G1/G2 Gastro-Entero-Pancreatic neuroendocrine tumors after a previous ⁹⁰Y-DOTATOC treatment: Toxicity and activity evaluation." *Clinical and Translational Imaging* 2015; 3: S46
-

-
287. Severi, S., et al., "Low dosage ¹⁷⁷LuDOTATATE (¹⁷⁷LuPRRT) re-treatment in GEP-NEN patients who relapse after ¹⁷⁷LuPRRT." *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57: 1438
 288. Severi, S., et al., "Personalized ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of advanced P-NENs and the value of ¹⁸F-FDG PET-CT as a prognostic factor in a long term follow up: Our experience." *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57 no. supplement 2, 630
 289. Shah, M. H., et al., "Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-3)." *Journal of clinical oncology* 2011; 29(4 SUPPL. 1)
 290. Shameem, R., et al., "Risk of anemia attributable to everolimus in patients with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Anticancer Research* 2015; 35(4): 2333-2340
 291. Sharma, N., et al., "Peptide Receptor Radionuclide Therapy Outcomes in a North American Cohort With Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine tumors." *Pancreas* 2017; 46(2): 151-156
 292. Sherriff, D. and B. Drake, "Malignant insulinoma in a patient with diabetes: Response to treatment and a return to insulin injections." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 155
 293. Shoushtari, A. N., et al., "A woman with metastatic pancreatic neuroendocrine tumor." *Gastrointestinal Cancer Research* 2014; 7(1): 27-32
 294. Sierra, M. L., et al., "Lymphocytic toxicity in patients after peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and ⁹⁰Y-DOTATOC." *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24(6): 659-665
 295. Signorovitch, J., et al., "Overall survival with everolimus, sunitinib, and placebo for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(4):237
 296. Signorovitch, J. E., et al., "Overall survival with everolimus, sunitinib, and placebo for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials." *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15)
 297. Signorovitch, J., et al., "Everolimus and sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a matching-adjusted indirect comparison." *Experimental hematology and oncology* 2013; 2(1):32
 298. Singh, A., et al., "Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine neoplasms using lutetium-177 and yttrium-90 labeled somatostatin analogs: A single center experience in over 1000 patients." *Annals of Oncology* 2017; 28: v146
 299. Sowa-Staszczak, A., et al., "Peptide receptor radiotherapy as a potential tool of neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumors (NETs)." *Neuroendocrinology* 2011; 94: 45
 300. Soydal, C., et al., "Outcome of peptide receptor radionuclide treatment with Lu-177 DOTATATE from Ankara University." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S532
 301. Stauch, M., et al., "LEONIS-Long term Everolimus Observation noninterventional study in pNET-A prospective noninterventional study in patients with pancreatic neuroendocrine tumors for the evaluation of treatment with everolimus:compliance, quality of life and prospective pharmacoeconomics." *Oncology Research and Treatment* 2014; 37: 153-154
 302. Stefano, S., et al., "¹⁷⁷Lu-DOTATATE re-treatment in G1-G2 gastro-entero-pancreatic (GEP) nets." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 139
 303. Strosberg, J., et al., "Prognostic value of chromogranin a and neuron-specific enolase in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): phase III RADIANT-3 study results 2011 ACG presidential poster." *American journal of gastroenterology* 2011; 106: S58
 304. Strosberg, J. R., et al., "A Review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract." *Cancer Control* 2011; 18(2): 127-137
 305. Strosberg, J. R., et al., "Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial (RADIANT-3)." *Journal of clinical oncology* 2011; 29(15 SUPPL. 1)
-

-
306. Strosberg, J., et al., "Radiant-2: A randomized, double-blind, multicenter, phase III trial of everolimus + octreotide lar vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors: Progression-free survival by primary tumor site and updated safety results." *Pancreas* 2012; 41(2): 349
 307. Strosberg, J., et al., "United States-based practice patterns and resource utilization in advanced neuroendocrine tumor treatment." *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(15): 2348-2354
 308. Strosberg, J. R., et al., "Appropriateness of systemic treatments in unresectable metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." *World J Gastroenterol* 2015; 21(8): 2450-2459
 309. Sward, C., et al., "[¹⁷⁷Lu-DOTA 0-Tyr 3]-octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney." *World J Surg* 2010; 34(6): 1368-1372
 310. Tanno, L., et al., "Proactive multi-modality treatment of Pancreatic Neuroendocrine tumours (PNETs): Potential survival benefits." *Pancreatology* 2018; 18(3): 304-312
 311. Ter-Minassian, M., et al., "Association between tumor progression endpoints and overall survival in patients with advanced neuroendocrine tumors." *Oncologist* 2017; 22(2): 165-172
 312. Teunissen, J. J. M., et al., "Effects of therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr 3]octreotate on endocrine function." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009; 36(11): 1758-1766
 313. Tewari, N. and D. N. Lobo, "Pancreatic cancer." *Surgery (United Kingdom)* 2013; 31(6): 286-294
 314. Thapa, P., et al., "Performance of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: a multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics." *Nucl Med Commun* 2016; 37(10): 1030-1037
 315. Thawer, A., et al., "Pharmacist-LED development of an adverse event (AE) management algorithm for the proactive monitoring of patients with neuroendocrine tumors (NETs) on everolimus." *Pancreas* 2018; 47(3): 355-356
 316. Thomas, N. J., et al., "Long-term maintenance of normoglycaemia using everolimus in a patient with disseminated insulinoma and severe hypoglycaemia." *Clinical Endocrinology* 2013; 78(5): 799-802
 317. Thompson Dr, L. A., et al., "Everolimus: A new treatment option for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Annals of Pharmacotherapy* 2012; 46(9): 1212-1219
 318. TippeSwamy, R., et al., "Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in advanced neuroendocrine tumors in the routine tertiary cancer care setting: An Indian experience." *Indian Journal of Cancer* 2015; 52(3): 359-362
 319. Tomassetti, P., et al., "Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors." *Clinical Investigation* 2012; 2(11): 1123-1131
 320. Tsang, E. S., et al., "Sequential treatment in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after progression on first-line therapy." *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(4)
 321. Urquhart, L., "Regulatory watch: FDA new drug approvals in Q1 2018." *Nature Reviews Drug Discovery* 2018; 17(5): 309
 322. Valle, J., et al., "Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET)." *European journal of cancer* 2011; 47: S462
 323. Valle, J. W., et al., "A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours." *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40(3): 376-389
 324. Valle, J. W., et al., "Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." *Cancer Treat Rev* 2014; 40(10): 1230-1238
 325. Valle JW. et al. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncol.* 2019 Apr;15(11):1219-1230.
 326. Van Cutsem, E., et al., "Evaluation of progression-free survival by blinded independent central review in patients with progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated with sunitinib or placebo." *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(4)
-

-
327. van der Zwan, W. A., et al., "GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors." *Eur J Endocrinol* 2015; 172(1): R1-8.
328. Van Der Zwan, W., et al., "PFS and OS after salvage peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with 177-LU[DOTA0,TYR3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumours (GEP-NETS): The Rotterdam cohort." *Pancreas* 2018; 47(3): 357
329. Van Der Zwan, W., et al., "Pfs and os after salvage peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with 177Lu-DOTATATE in patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors (GEP-NETS) -The Rotterdam cohort." *Neuroendocrinology* 2018; 106: 262
330. Van Der Zwan, W., et al., "A randomized controlled study comparing treatment of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEPNET) with 177Lu-DOTATATE alone and in combination with capecitabine." *Neuroendocrinology. Conference: 15th annual ENETS conference for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease. 2018; Spain 106(Supplement 1): 261*
331. van Schaik, E., et al., "Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy." *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11): 3381-3389
332. Van Vliet, E. I., et al., "Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu- DOTA0,Tyr3]octreotate." *Journal of Nuclear Medicine* 2013; 54(10): 1689-1696
333. van Vliet, E. I., et al., "Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclide therapy." *Neuroendocrinology* 2013; 97(1): 74-85
334. van Vliet, E. I., et al., "Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine tumors with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate." *J Nucl Med* 2015; 56(11): 1647-1653
335. Verzoni, E., et al., "Safety profile and treatment response of everolimus in different solid tumors: an observational study." *Future Oncol* 2014; 10(9): 1611-1617
336. Vinik, A., et al., "Progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and updated overall survival (OS) of sunitinib versus placebo for patients with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET)." *Pancreas* 2012; 41(2): 350
337. Vinik, A., et al., "Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET)." *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(15)
338. Wachula, E., et al., "Assessment of the safety and efficiency of sunitinib malate in metastatic neuroendocrine tumours of the pancreas (NEN G1/G2) depending on the number and type of earlier therapeutic lines - initial report." *Endokrynol Pol* 2014; 65(6): 472-478
339. Walczak, W. J., et al., "Clinical effectiveness analysis of sunitinib for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." *Value in Health* 2012; 15(7): A411
340. Walter, T., et al., "Nocardia brain abscess in a patient treated with everolimus for a metastatic insulinoma." *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(6): e73-e75
341. Walter, T., "Maintaining quality of life for patients with neuroendocrine tumours." *The Lancet Oncology* 2017; 18(10): 1299-1300
342. Wang, Q. N., et al., "Epidemiology and treatment strategy of neuroendocrine neoplasms in north china." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 34
343. Wang, Y., et al., "Sunitinib is effective and tolerable in Chinese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter retrospective study in China." *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80(3): 507-516
344. Wang, Y., et al., "Sunitinib is effective and tolerable in Chinese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter retrospective study in China." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2017; 1-10
345. Werner, R. A., et al., "Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity." *Oncotarget* 2017; 8(4): 7039-7049
-

-
346. Werner, R. A., et al., "Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy." *Molecular Imaging and Biology* 2018; 1-9
347. Wiedenmann, B., et al., "LEONIS- Long term everolimus observation non-interventional study in pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)." *Oncology Research and Treatment* 2015; 38: 150
348. Wiedenmann, B., et al., "LEONIS: Long term everolimus observation non-interventional study in pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)." *European Journal of Cancer* 2015; 51: S450
349. Wolin, E., et al., "Updated results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial (RADIANT-3) of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)." *American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: S59
350. Wolin, E. M., "Long-term, Open-label Everolimus in Patients With Pancreatic Neuroendocrine tumors: two Case Presentations From RADIANT-3." *Gastrointestinal cancer research* 2013; (pp. S13-S29) 6(4 Supplement 1): S29
351. Wolin, E. M., "Long-term everolimus treatment of patients with pancreatic neuroendocrine tumors." *Chemotherapy* 2014; 60(3): 143-150
352. Wolin, E. M., "Treatment options for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: What is on the horizon?" *International Journal of Endocrine Oncology* 2015; 2(1): 39-55
353. Yang, Q., et al., "Sunitinib for unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm: A single-institution retrospective study in China." *Pancreatology* 2016; 16: S59
354. Yao, J. C., "Role of mTOR inhibitor in the management of NETs: Radiant studies." *Tumori* 2010; 96(5): 858-861
355. Yao, J. C., et al., "Randomized, double-blind, placebo controlled phase III studies of everolimus in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (radiant-3 and radiant-2)." *Current treatment options in oncology* 2010; 11: 63-65
356. Yao, J. C., et al., "The VEGF pathway in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: Efficacy of everolimus by baseline marker level, and prognostic and predictive effect analyses from radiant-3." *Annals of Oncology* 2012; 23: ix376
357. Yao, J. C., et al., "Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: the clinical experience." *Cancer Res* 2013; 73(5): 1449-1453
358. Yao, J. C., et al., "The VEGF pathway in pancreatic neuroendocrine tumors: Prognostic and predictive capacity of baseline biomarker levels on efficacy of everolimus analyzed from the RADIANT-3 study." *Pancreas* 2013; 42(2): 386-387
359. Yao, J., et al., "A randomized phase II study of everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Chinese patients." *Med Oncol* 2014; 31(12): 251
360. Yao, J. C., et al., "Everolimus (EVE) for advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors (PNET): Final overall survival (OS) from a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, multicenter phase 3 radiant-3 study." *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 134
361. Yao, J. C., et al., "Everolimus (EVE) for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): final overall survival (OS) Results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, multicenter phase 3 trial (RADIANT-3)." *Pancreas* 2015. Conference: 7th annual meeting of the north american neuroendocrine tumor society. United states 44(2): 362
362. Yoo, C., et al., "Efficacy and safety of targeted agents for treatment of gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumor (NET): Single center experience." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 85
363. Yoo, C., et al., "Efficacy and safety of everolimus and sunitinib in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor." *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79(1): 139-146
364. Yuhong, W., et al., "Sunitinib in the treatment of unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm: A multicenter retrospective study in China." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 86
365. Zerbi, A., et al., "Treatment of malignant pancreatic neuroendocrine neoplasms: middle-term (2-year) outcomes of a prospective observational multicentre study." *HPB (Oxford)* 2013; 15(12): 935-943
-

-
366. Zhang, Y., et al., "Everolimus in the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm: A single-center retrospective study in China." *Neuroendocrinology* 2016; 103: 86
 367. Zhang, J., et al., "Ten-year survival after peptide receptor radionuclide therapy of a metastatic well-differentiated g3 pancreatic neuroendocrine neoplasm." *Clinical Nuclear Medicine* 2018; 43(9): 676-678
 368. Öberg, K., "Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors-from eminence based to evidence-based medicine-A Scandinavian view." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 50(6): 727-739
 369. Karnofsky D.A., Burchenal J.H., *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*, In: C. M. MacLeod, Ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.
-