

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@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 1008 6223

W dniu 26.04.2021 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4331.59.2019.PK.8 (zaktualizowano dane dla charakterystyki interwencji, uzupełniono dane dotyczące chorobowości oraz oszacowanie wielkości populacji docelowej, 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]

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	5
Streszczenie	16
1. Cel analizy.....	20
2. Problem zdrowotny	21
2.1. Populacja docelowa	21
2.2. Definicja i etiopatogeneza	21
2.3. Epidemiologia	25
2.4. Rozpoznanie	25
2.5. Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania	29
2.6. Obraz kliniczny.....	31
2.6.1. Czynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (F-pNEN).....	32
2.6.2. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (NF-pNEN).....	36
2.7. Rokowanie	36
2.8. Leczenie	38
3. Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu pacjentów z pNETs.....	41
3.1. PSGN 2017 [8,15].....	42
3.2. PTOK 2013 [7]	47
3.3. NCCN 2018 [28].....	50
3.4. NICE 2018 [29-30]	51
3.5. ENETS 2016 [10, 31]	52

3.6. Rekomendacja skandynawska (NORDIC 2014) [32]	56
3.7. ESMO 2012 [14].....	58
3.8. Podsumowanie	62
4. Opis interwencji.....	68
4.1. ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (Lutathera®) [3]	68
5. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	80
6. Charakterystyka potencjalnych komparatorów.....	83
7. Ewerolimus (Afinitor®).....	84
7.1. Sunitynib (Sutent®).....	90
7.2. Interferon α-2b (IntronA®)	99
	
8. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	111
9. Efekty zdrowotne.....	115
10. Rodzaj i jakość dowodów	121
11. Kierunki analityczne i zakres analiz	122
11.1. Analiza kliniczna.....	122
11.2. Analiza ekonomiczna	125
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	125
12. Spis tabel	128
13. Spis schematów	130
14. Bibliografia.....	131

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
4EBP1	białko wiążące eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E (ang. <i>eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1</i>)
5-FU	5-fluorouracyl (ang. <i>5-fluorouracil</i>)
5-HIAA	kwasy 5-hydroksyindolooctowy (ang. <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina (ang. <i>adrenocorticotrophic hormone, corticotropin</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEf	analiza efektywności klinicznej (ang. <i>efficacy analysis</i>)
AEk	analiza ekonomiczna (ang. <i>economic analysis</i>)
AJCC	Amerykańskie Wspólne Komitety ds. Raka (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
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 (ang. <i>decision problem analysis</i>)
AspAT, AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
AUC	pole pod wykresem (ang. <i>area under curve</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)

Skrót	Rozwinięcie
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>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAPTEM	temozolamid + kapecytabina (ang. <i>temozolomide + capecitabine</i>)
CgA	chromogranina A (ang. <i>chromogranin A</i>)
CgB	chromogranina B (ang. <i>chromogranin B</i>)
CgC	chromogranina C (ang. <i>chromogranin C</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CL/F	klirens po podaniu doustnym (ang. <i>clearance of distribution expressed as a function of bioavailability</i>)
C _{max}	stężenie maksymalne (ang. <i>maximum concentration</i>)
CSF-1R	inhibitor receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (ang. <i>colony stimulating factor 1 receptor</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography, CT</i>)
CTCAE	klasyfikacja zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria for adverse events</i>)

Skrót	Rozwinięcie
CTH	chemioterapia (ang. chemotherapy)
CYP450	ludzki cytochrom P450 (ang. human cytochrome P450)
DOTATATE	DOTA0-Tyr3-oktreatat (ang. DOTA0-Tyr3-octretate)
DOTATOC	(DOTA0-Phe1-Tyr3)oktreatyd (ang. (DOTA0-Phe1-Tyr3)octreotide)
DPW	duże pole widzenia (ang. large field of view)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. evidence based medicine)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENETS	Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. European Neuroendocrine Tumor Society)
ESMO	Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)
EUS	ultrasonografia endoskopowa (ang. endoscopic ultrasonography)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDG	fluorodeoksyglukoza (ang. fluorodeoxyglucose)
FKBP-12	białko wiążące FK506 (ang. FK506 binding protein)
FLT3	inhibitor kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (ang. FMS-like tyrosine kinase 3 inhibitor)

Skrót	Rozwinięcie
F-pNET	hormonalnie czynny guz neuroendokryny trzustki (ang. <i>functional pancreatis neuroendocrine tumours</i>)
F-pNEN	hormonalnie czynny nowotwór neuroendokryny trzustki (ang. <i>functional pancreatis neuroendocrine neoplasms</i>)
FSG	wysokie stężenie gastryny na czczo (ang. <i>fasting serum gastrin</i>)
G	stopień dojrzałości histologicznej (ang. <i>grading</i>)
GEP NENs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokryne (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms</i>)
GEP NETs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokryne (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>)
GHRH	hormone uwalniający hormone wzrostu/somatoliberyna (ang. <i>growth hormone–releasing hormone</i>)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumour</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
GRF, GHRF	czynnik uwalniający hormone wzrostu (ang. <i>growth hormone–releasing factor</i>)
H2	receptor histaminowy (ang. <i>histamine H2 receptor</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia. fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	hemoglobina (ang. <i>hemoglobin</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
I	jod (ang. <i>iodine</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>)
IDUS	wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (ang. <i>intraductal ultrasonography</i>)
IFN-α	interferon-α (ang. <i>interferon-α</i>)
i.m.	podanie domięśniowe (ang. <i>intramuscular</i>)
IOUS	śródoperacyjne badanie USG (ang. <i>intraoperative ultrasound</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
j.m.	jednostki międzynarodowe (ang. <i>international unit, I.U.</i>)
keV	Kiloelektronowolt (ang. <i>kiloelectronvolt</i>)
Ki-67	indeks proliferacji (ang. <i>Ki-67 proliferative index</i>)
Lu	lutet (ang. <i>lutetium</i>)
MBq	megabekerel (ang. <i>megabecquerel</i>)
mcg	mikrogram

Skrót	Rozwinięcie
MDCT	Spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (ang. <i>multidetector computed tomography</i>)
MedDRA	słownik terminów medycznych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MEN-1	zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu-1 (ang. <i>multiple endocrine neoplasia type 1</i>)
mIBG	metajodobenzylguanidyna (ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MRCC	przerzutowy rak nerki (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Walki z Rakiem (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka w USA (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
ND	nie dotyczy
NEC	rak neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>)
NEN	nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine neoplasm</i>)
NET	guz neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine tumors</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NF-pNET	hormonalnie nieczynny guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>non-functional pancreatis neuroendocrine tumours</i>)

Skrót	Rozwinięcie
NF-pNEN	hormonalnie nieczynny nowotwór neuronodokryny trzustki (ang. <i>non-functional pancreatis neuroendocrine neoplasms</i>)
NICE	Krajowy Instytut Doskonałości w Zakresie Ochrony Zdrowia i Opieki (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIPH	Norweski Instytut Zdrowia Publicznego (ang. <i>Norwegian Institute of Public Health</i>)
NSE	swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>)
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Chorób Serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (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 (<i>fac. per os</i>)
PBAC	australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PDGFR	inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free-survival</i>)
PGP 9.5	białko 9,5 (ang. <i>protein gene product</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)

Skrót	Rozwinięcie
PL	program lekowy (ang. drug program)
pNEN	nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine neoplasm)
pNETs	guzy neuroendokrynnne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumors)
p.o.	doustnie (łac. per os)
PP	polipeptyd trzustkowy (ang. pancreatic polypeptide)
PRRT	peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy)
PSGN	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnnych
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)
PTH	parathormon (ang. parathyroid hormone)
pTNM	stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego (ang. pathological tumor-node-metastasis)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	liczba lat życia skorygowana jakością (ang. quality-adjusted life year)
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
QT	odstęp QT - fragment zapisu elektrokardiogramu (ang. QT interval)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cel carcinoma)

Skrót	Rozwinięcie
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFT	rzadkie guzy hormonalnie czynne (ang. <i>rare functional tumours</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneously</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum ds. Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>single-photon emission computed tomography</i>)
SRI	obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>)
SSA	analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatine analogs</i>)
SST	somatostatyna (ang. <i>somatostatin</i>)
SSTR	receptor dla somatostatyny (ang. <i>somatostatin receptor</i>)
STZ	streptozotocyna (ang. <i>streptozotocin</i>)
SYN	synaptofizyna (ang. <i>synaptophysin</i>)

Skrót	Rozwinięcie
T4	tyroksyna (ang. <i>thyroxine</i>)
TID	trzy razy dziennie (ang. <i>three times a day</i>)
T _{max}	czas maksymalny (ang. <i>maximum of time</i>)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
TTP	czas do wystąpienia progresji (ang. <i>time to progression</i>)
UE	Unia Europejska
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (ang. <i>Union for International Cancer Control</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit normal</i>)
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
V _d	objętość dystrybucji (ang. <i>volume of distribution</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VIP	wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal peptide</i>)
VIPoma	guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (<i>tumour secreting vasoactive intestinal peptide</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Skrót	Rozwinięcie
Y	itr (ang. yttrium)
ZES	zespół Zollingera i Ellisona (ang. Zollinger-Ellison syndrome)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznej w ramach analiz (AEf, AEk, BIA), wchodzących w skład raportu HTA dla produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE). Na etapie APD określono charakterystykę populacji docelowej do stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz zdefiniowano komparatory.

Wytyczne i standardy postępowania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 10 dokumentów, zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym: 3 dokumenty z wytycznymi krajowymi, wydanymi przez dwie organizacje (PSGN, PTOK) oraz 7 dokumentów z wytycznymi zagranicznymi autorstwa 5 organizacji (NCCN, NICE, ENETS, NORDIC, ESMO).

Według odnalezionych wytycznych leczenie SSA (lanreotyd, oktreetyd) stanowią podstawową rolę w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki i są zalecane w 1. linii, pomimo różnic w zależności od stopnia zaawansowania czy umiejscowienia guza, pozwalając na hamowanie progresji i kontrolowanie objawów w guzach hormonalnie czynnych (NCCN 2018, NICE 2018, PSGN 2017, ENETS 2016, PTOK 2013, ESMO 2012). Zastosowanie znakowanych izotopowo analogów SST (ang. PRRT) rekomendowane jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NET, o stopniu zróżnicowania G1-G2, z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Większość wytycznych wskazuje na zasadność zastosowania PRRT w kolejnych liniach leczenia (NCCN 2018, PSGN 2017, NICE 2018, ENETS 2016, PTOK 2013, NORDIC 2014). Niezależnie od umiejscowienia guza, zarówno w przypadku czynnych jak i nieczynnych hormonalnie NET, można rozważyć zastosowanie PRRT (ESMO 2012, ENETS 2016).

Analiza standardów postępowania wraz z analizą wytycznych w rozpatrywanym wskazaniu pozwoliła na zaliczenie do grona potencjalnych komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE następujących: ewerolimus (Afinitor®), sunitynib (Sutent®), interferon-α-2b (IntronA®) ■■■■■

■■■■■ Do grupy potencjalnych komparatorów dla PRRT nie zaliczono lanreotydu

(Somatuline Autogel®), oktreotydu (Sandostatin®, Sandostatin LAR®), gdyż odnalezione wytyczne zalecają ich stosowanie w 1. linii leczenia, oraz chemioterapii, która najczęściej ma zastosowanie po wyczerpaniu innych możliwości leczenia.

Większość wytycznych i standardów towarzystw wskazuje na zasadność stosowania PRRT po niepowodzeniu terapii z udziałem lanreotydu i oktreotydu (analogi SST) (NCCN 2018, NICE 2018, PSGN 2017, ENETS 2016). Dlatego też uzasadnione jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w ramach 2. linii leczenia rozpatrywanej populacji z chorobą o przebiegu postępującym.

Pomimo ograniczonych danych stosowania interferonu-α w leczeniu pNET aktualne wytyczne postępowania uwzględniają możliwość wdrożenia ich w 2. linii jako leczenie *add-on*. Podstawowym argumentem wykluczającym interferon-α z grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE jest fakt, iż nie jest on finansowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto w raporcie AOTMiT z 2013r. nie przedstawiono interferonu-α wśród komparatorów dla PRRT, co zdaje się potwierdzać przyjęte podejście. Polskie i zagraniczne wytyczne wskazują na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej interferonu-α, dodatkowo jego zastosowanie jest ograniczone ze względu na ryzyko występowania działań niepożądanych.



Finalnie do grona potencjalnych komparatorów zaliczono ewerolimus (Afinitor®) oraz sunitynib (Sutent®). Opcje terapeutyczne obejmują leczenie guzów neuroendokrynych trzustki oraz są refundowane w ramach programów lekowych. Wytyczne, zarówno Polskie jak i zagraniczne, wskazują na zasadność stosowania terapii celowanych u chorych z zaawansowanym NEN trzustki o dobrym zróżnicowaniu, a ewerolimus może być stosowany **w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST w leczeniu GEP NET.**

Po szczegółowej analizie oraz w świetle przedstawionych argumentów do grona komparatorów dla produktu leczniczego Lutathera® włączono ewerolimus (Afinitor®) oraz sunitynib (Sutent®).

Kierunki analityczne i zakres analiz

Zadaniem analizy klinicznej powinna być ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs). Analiza kliniczna powinna być przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce [1,2].

W ramach analizy klinicznej zaleca się przeprowadzenie wnikliwej analizy heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań pierwotnych. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przeprowadzić analizę jakościową wyników. W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej rozpatrywanej interwencji względem wybranych komparatorów. Wobec powyższego w analizie uwzględniono badania pierwotne dla komparatorów: RADIANT-3 (Yao 2011) dla ewerolimusu stosowane łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym, w porównaniu do placebo stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym oraz badanie Raymond 2012 dla sunitynibu względem placebo, będące badaniami rejestracyjnymi. Zidentyfikowane badanie dla interwencji - ERASMUS 2017, stanowiło badanie wspierające wnioskowanie o efektywności terapii w procesie rejestracji produktu leczniczego Lutathera®. Jest to eksperymentalne, jednoramienne badanie I/II fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z GEP-NETs i nie-GEP-NETs.

W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich decyzja refundacyjna powinna być podejmowana w oparciu o tzw. podejście egalitarne. Ze względu na niemożność osiągnięcia stosunku koszt/efekt poniżej progu opłacalności przez zwykle wysoce kosztowne technologie stosowane w chorobach rzadkich i ultraradkich, od producentów produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich może wymagać się przedłożenia uzasadnienia ceny leku (lub analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny) zamiast klasycznej, porównawczej analizy ekonomicznej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNET) z chorobą o przebiegu postępującym. Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym

i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków. W ramach BIA należy wskazać część koszyka świadczeń gwarantowanych, o wpis do której aplikuje producent. Z uwagi na fakt, iż producent produktu leczniczego Lutathera® ubiega się o rejestrację leku we wskazaniu obejmującym niewielką populację pacjentów, zasadne jest w tym przypadku wnioskowanie o finansowanie w ramach programu lekowego. W związku z powyższym kluczowe jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w rozpatrywanym wskazaniu.

W ramach BIA zaleca się przeprowadzenie wielokierunkowej oceny dla kluczowych danych wejściowych (w szczególności liczebności populacji docelowej), założeń i zmiennych oraz wskazanie najbardziej prawdopodobnego zakresu wartości uzyskanych wyników.

Analiza wpływu na budżet powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Horyzont czasowy powinien obejmować co najmniej pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania produktu leczniczego Lutathera® w ramach programu lekowego.

Dodatkowo, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w przypadku gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji, powinna zostać przedstawiona analiza racjonalizacyjna.

1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznej (ang. *health technology assessment*, HTA) w ramach analiz (AEf, AEk, BIA) wchodzących w skład raportu HTA. Na etapie APD określono charakterystykę populacji docelowej do stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje zastosowanie produktu leczniczego Lutathera® w terapii guzów neuroendokrynnych trzustki.

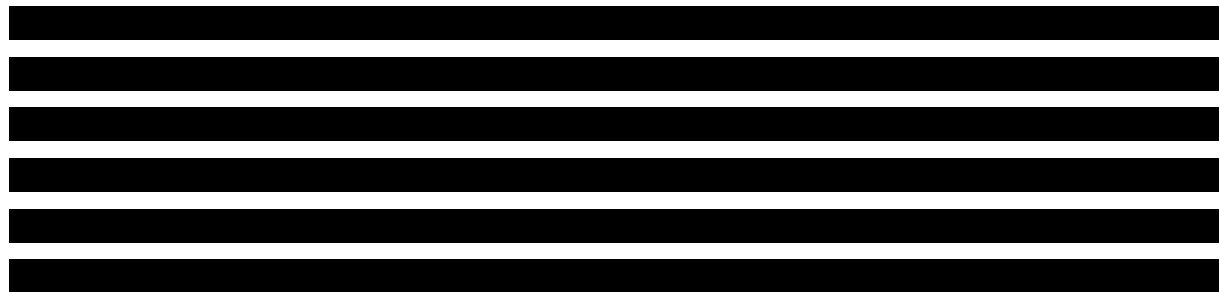
W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego;
 - ⊕ aktualne wytyczne i standardy postępowania w omawianym wskazaniu w Polsce i na świecie;
 - ⊕ opis rozpatrywanej interwencji;
 - ⊕ opis potencjalnych opcji terapeutycznych i uzasadnienie wyboru komparatorów, z którymi należy porównać rozpatrywaną technologię medyczną w analizach wchodzących w skład raportu HTA;
 - ⊕ wstępna ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Lutathera®;
 - ⊕ proponowany zakres, kierunki oraz metodyka analiz, wymaganych przy wnioskowaniu o finansowanie rozpatrywanej technologii medycznej ze środków publicznych w Polsce.
-

2. Problem zdrowotny

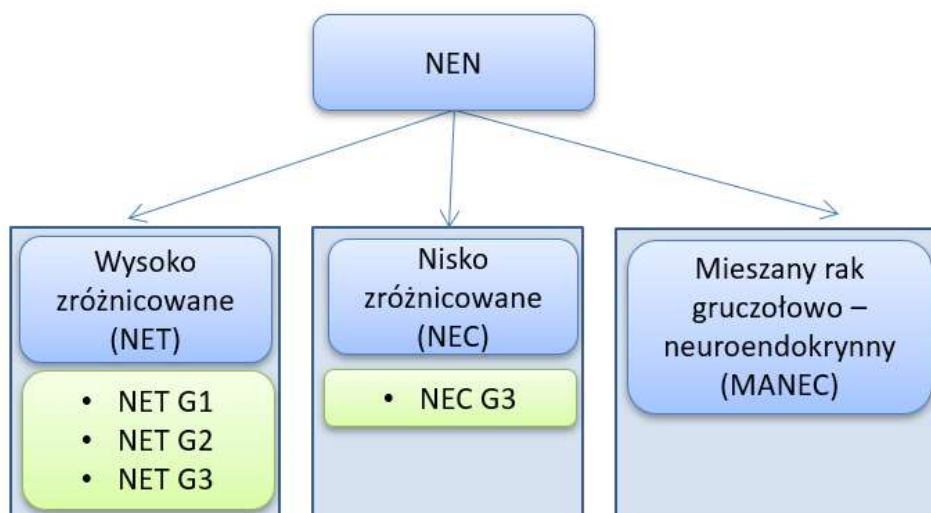
2.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, populację do stosowania produktu leczniczego Lutathera® stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny. [3]



2.2. Definicja i etiopatogeneza

Nowotwory neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine neoplasms*, NENs) stanowią określenie dla szerokiej grupy zmian nowotworowych, w skład których wchodzi, zgodnie z najnowszą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2017 roku [4], dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynnie (ang. *well differentiated neuroendocrine tumors*, NET) G1, G2 i G3, nisko zróżnicowane raki neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine carcinoma*, NEC) oraz mieszany rak gruczołowo – neuroendokrynnny (ang. *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*, MANEC) (Rysunek 1). Jednakże, w dostępnej literaturze oraz wytycznych pojęcia NEN i NET często są ze sobą utożsamiane.



Rysunek 1.
Klasyfikacja nowotworów neuroendokrynych wg WHO [4]

Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP NENs) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. GEP NENs mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). Z terminem „rakowiak” (carcinoid) nadal wiąże się wiele nieścisłości terminologicznych. W przeszłości mianem rakowiaka określano nowotwór neuroendokryny, bez względu na umiejscowienie ogniska pierwotnego i stopień złośliwości. Z czasem w Europie do rakowiaków zaliczano tylko nowotwory wywodzące się ze środowego odcinka prajelita (*midgut*), wydzielające serotoninę i mogące dawać objawy zespołu rakowiaka. Jednakże w klasyfikacji nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego Światowej Organizacji Zdrowia termin carcinoid został przypisany nowotworom neuroendokrynym G1. W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. [5]

Komórki nowotworów neuroendokrynych posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokryne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych. Do markerów neuroendokrynych zalicza się: swoistą enolazę neuronową (ang. *neuron-specific enolase*, NSE) i białko 9,5 (ang. *protein gene product 9.5*; PGP 9,5), chromograninę A (CgA) oraz B (CgB) i C (CgC), synaptofizynę (ang. *synaptophysin*, SYN). [6, 7]

W zależności od umiejscowienia guza pierwotnego wśród GEP NENs wyróżnia się m.in. nowotwory neuroendokryne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine neoplasm*, pNEN). Termin „nowotwory neuroendokryne trzustki” odnosi się do guzów powstających z pluripotencjalnej komórki przewodów trzustkowych różnicującej się w kierunku neuroendokrynym. Nowotwory neuroendokryne trzustki można podzielić na hormonalnie czynne (ang. *functional pancreatis neuroendocrine tumours/neoplasms*, F-pNET/pNEN) oraz hormonalnie nieczynne (ang. *non-functional pancreatis neuroendocrine tumours/neoplasms*, NF-pNET/pNEN). Guzy neuroendokryne trzustki stanowią łącznie około 2–10% nowotworów tego narządu. [7, 8]

Guzy neuroendokryne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*, pNET) mają w większości charakter guzów niedziedzicznych (sporadycznych), chociaż zmienny odsetek różnych funkcjonalnych pNET występują jako część wrodzonych zespołów dziedzicznych. Jednym z takich schorzeń jest mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu-1 (ang. *multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN-1), określana inaczej jako zespół Wermera, charakteryzująca się występowaniem wieloogniskowych zmian nowotworowych w zajęтым narządzie oraz hiperaplazją narządów. [9] MEN-1 pozostaje znaczącą, dziedziczną dolegliwością, odpowiadającą za 20–30% guzów gastrynowych oraz mniej niż za 5% guzów insulinowych lub rzadkich guzów hormonalnie czynnych trzustki (ang. *rare functional tumours*, RFT). [8, 10]

Pozostałe pNEN wykazują czynność hormonalną (guzy hormonalnie czynne), co przekłada się na odpowiednie objawy kliniczne.

Do najczęściej opisywanych F-pNET należą:

- ⊕ *Insulinoma* — guz produkujący insulinę;
- ⊕ *Gastrinoma* — guz produkujący gastrynę.

Do rzadkich guzów hormonalnie czynnych trzustki (dobrze udokumentowanych > 100 przypadków) należą:

- ⊕ *Glukagonoma* — guz produkujący glukagon;
- ⊕ *VIPoma* — guz produkujący wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*, VIP);
- ⊕ *Somatostatinoma* — guz produkujący somatostatynę;

- ⊕ GHRHoma — guz produkujący GHRH — somatoliberynę;
- ⊕ ACTHoma — guz produkujący ACTH — adrenokortykotropinę;
- ⊕ pNET wywołujący zespół rakowiaka – produkujący serotoninę, tachykininy;
- ⊕ PTHrPoma — produkujący peptyd podobny do parahormonu. [8]

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania rzadkich guzów hormonalnie czynnych trzustki przedstawiono w Tabeli 7, która znajduje się w Rozdziale 2.6.1.

Czynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (F-pNET) mogą występować w różnych lokalizacjach, nie tylko w trzustce, a objawy kliniczne związane są z produkcją hormonów przez te właśnie nowotwory. [8]

Insulinoma — to około 60% F-pNET, w efekcie czego jest on najczęściej występującym guzem insulinowym trzustki. U około 1% chorych jest możliwa inna lokalizacja pozatrzustkowa (dwunastnica, płuca, żołądek, drogi żółciowe). Częstość jego występowania szacuje się na 1–3 przypadków/1 000 000/rok. Dla guza insulinowego charakterystyczne jest wystąpienie triady Whipple’a: objawy hipoglikemii, niski poziom cukru we krwi w trakcie wystąpienia objawów oraz odwrócenie objawów po podaniu glukozy. Największą zachorowalność można zaobserwować między 40. a 45. r.ż., nieco częściej chorują kobiety (60%). Guzy złośliwe stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków. Guz wydzielający insulinę najczęściej występuje pojedynczo, a guzy mnogie powstają jedynie u około 10% chorych najczęściej w przebiegu MEN-1. W około 4–5% stanowią składową zespołu MEN-1. [8, 11]

Gastrinoma – to nowotwór hormonalnie czynny, wydzielający gastrynę i dający objawy podobne do objawów choroby wrzodowej. Czasami występują również powikłania choroby wrzodowej, takie jak krwawienie, niedrożność żołądka czy nawet perforacja. Ponad połowa przypadków *gastrinoma* może mieć charakter złośliwy i dawać przerzuty do wątroby lub regionalnych węzłów chłonnych. *Gastrinoma* w 20% powiązana jest z nowotworami MEN-1. [11]

Nieczynne hormonalnie guzy trzustki w przeważającej części nie powodują wystąpienia objawów, charakterystycznych dla guzów czynnych, wydzielających hormony. Większość z nich to struktury wysokozróżnicowane i wykrywa się je przypadkowo. Występują częściej u mężczyzn (2,6/1 000 000/rok) niż u kobiet (1,8/1 000 000/rok). Częstość diagnozowania obecności guzów NF-pNET zwiększa się wraz z wiekiem (szczyt zachorowań przypada w 6. i 7. dekadzie życia). [8, 11]

2.3. Epidemiologia

GEP NETs stanowią 70% wszystkich NET. Mogą wykazywać czynność hormonalną lub też mogą być jej pozbawione (guzy czynne i nieczynne hormonalnie). Tylko 33,8% przypadków GEP NETs wykazuje czynność hormonalną i przebiega z zespołem objawów klinicznych, a 4,4% przypadków współistnieje z zespołem wielogruczołowej predyspozycji do nowotworzenia (MEN). Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęściej występują rakowiaki (58%). Insulinoma stanowi 15%, *gastrinoma* 12%, VIP-oma (guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy) 1,4%, glukagonoma 1,2%, somatostatynoma 0,5% wszystkich guzów GEP. Warto zaznaczyć, że guzy neuroendokryne klasyfikowane są jako choroby rzadkie, czyli schorzenia występujące u mniej niż 5 na 10 000 osób. [12, 13]

Współczynnik zapadalności na GEP NETs wynosi 5,25/100 tys./rok a chorobowość 35/100 tys. osób. Guzy neuroendokryne trzustki to w przybliżeniu 30% wszystkich GEP NEN. Zapadalność na pNETs szacuje się na 0,32/100 000 osób na rok. Wartość ta ulega stałemu zwiększeniu. Wśród wszystkich pNETs 60-90% to guzy hormonalnie nieczynne, które zazwyczaj diagnozuje się w zaawansowanych stadiach z powodu powolnego wzrostu i skąpych objawów. [8, 14, 15]

W latach 1973 – 2012 częstość występowania NET zwiększyła się 6,4-krotnie. Można wnioskować, że rosnąca częstość występowania NET jest związana ze wzrostem wykrywalności choroby we wczesnym stadium. Inne dane sugerują, że częstość występowania guzów neuroendokrynych trzustki w ciągu ostatnich dwóch dekad niemalże się podwoiła. [16, 17]



2.4. Rozpoznanie

Diagnostyka pNETs obejmuje:

- Diagnostykę biochemiczną

Dotyczy hormonów i biomarkerów wydzielanych przez pNEN. Diagnostykę biochemiczną wykorzystuje się w celu rozpoznania choroby, oceny skuteczności prowadzonego leczenia oraz rokowania. Specyficzne markery dla poszczególnych pNEN przedstawiono w Tabeli 1. [8]

✚ Diagnostykę patomorfologiczną

Diagnostyka patomorfologiczna NEN opiera się na ujednocionej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia. [4] Za pomocą metod immunochemicznych ocenia się ekspresję markerów neuroendokrynnych chromograniny A (CgA), synaptofizyny oraz określa się indeks proliferacyjny Ki-67/MIB1.

✚ Diagnostykę histopatologiczną pNEN, która wymaga określenia:

- typu histologicznego według klasyfikacji WHO 2017,
- stopnia histologicznej dojrzałości (ang. *grading*, G), która opiera się na dwóch kryteriach: liczbie figur podziału w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie świetlnym przy powiększeniu 40× oraz indeksie proliferacyjnym Ki-67.
- stopnia patologicznego zaawansowania pTNM (ang. *pathological Tumor-Node-Metastasis*) ocenianego według klasyfikacji ENETS i 8. wydania zaleceń Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) z 2017 roku oraz 8. wydania zaleceń Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (ang. *Union for International Cancer Control*, UICC) z 2017 roku. [8]

✚ Diagnostykę lokalizacyjną, która obejmuje:

- diagnostykę endoskopową – klasyczna endoskopia przewodu pokarmowego ma małe znaczenie w diagnostyce guzów neuroendokrynnych trzustki. W rzadkich przypadkach zmiany, zarówno czynne, jak i nieczynne hormonalnie, mogą dawać objawy, które będą wymagać dalszej diagnostyki. Istotną rolę, zwłaszcza leczniczą odgrywa endoskopia pankreatocholangiografia wsteczna,
- badania ultrasonograficzne – stanowią metodę wstępnej diagnostyki pNETs oraz zmian przerzutowych w wątrobie. Do tej grupy badań należą: ultrasonografia przezbrzuszną, ultrasonografia endoskopowa, wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia, śródoperacyjne badanie USG (Tabela 2),
- tomografię komputerową i rezonans magnetyczny (Tabela 3),

- Do diagnostyki narządów jamy brzusznej, w tym trzustki, zgodnie z aktualnymi wytycznymi stosowana jest spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (ang. *multidetector computed tomography*, MDCT) i rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Metody te mają znaczenie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie,
- Diagnostykę radioizotopową pNEN.

Zastosowanie obrazowania receptorów somatostatynowych (ang. *somatostatin receptor imaging*, SRI), również przy użyciu sondy izotopowej i śródoperacyjnej detekcji, w ostatnich latach wpłynęło pozytywnie na wykrywalność nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz ich przerzutów. Badanie te zwiększają szansę odnalezienia ogniska pierwotnego i ustalenia zaawansowania nowotworu.

Pozytywny wynik obrazowania receptorów somatostatynowych jest podstawą do rozpoczęcia terapii analogami somatostatyny (SSA). W diagnostyce pNEN zastosowanie nadal znajduje tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) z użyciem analogów somatostatyny znakowanych ^{99m}Tc, jednak zalecane jest wykonanie badania PET/CT z zastosowaniem SSA znakowanych ⁶⁸Ga w celu pełnej oceny zaawansowania choroby. Czulość badania PET/CT pNEN waha się między 86-100%, a specyficzność w zakresie 79–100% z wyłączeniem *insulinoma*, gdzie szacowana czulość jest niższa. Innymi znacznikami stosowanymi w diagnostyce pNEN są: ¹⁸F-DOPA, szczególnie przy ujemnym badaniu SRI, ¹¹C-5-hydrokсыtryptofan, ¹⁸FDG (fluorodeoksyglukoza) (wykorzystywana w diagnostyce pNEN szybko rosnących, o agresywnym przebiegu, źle rokujących NEC) oraz znakowany analog peptydu glukagonopodobnego. W przyszłości scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1) może stać się metodą konkurencyjną dla SRI ze względu na bardzo wysoką, ocenianą na poziomie blisko 100%, ekspresję receptorów dla GLP-1 w przypadku łagodnego guza insulinowego.[8]

Tabela 1.
Specyficzne markery dla poszczególnych pNEN [8]

TYP GUZA	MARKERY pNEN
pNEN	CgA
NF-pNEN	PP, NSE, hCG

TYP GUZA	MARKERY pNEN
INSULINOMA	CgA, insulina, glukoza C peptyd lub pro-insulina
GASTRINOMA	Gastryna
VIOMA	VIP
SOMATOSTATINOMA	SST
PPOMA	PP
MEN-1	CgA, gastryna, wapń, PTH, insulina, glukagon, PP

CgA (chromogranin A) — chromogranina A; hCG (human chorionic gonadotropin) — ludzka gonadotropina kosmówkowa; NSE (neuron specific enolase) — neuronospecyficzna enolaza; PP (pancreatic polypeptide) — polipeptyd trzustkowy; PTH (parathyroid hormone) — parathormon; SST (somatostatin) — somatostatyna; VIPoma (tumour secreting vasoactive intestinal peptide) — guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy

Tabela 2.
Rodzaje badań ultrasonograficznych wykorzystywanych w diagnostyce pNEN [8]

BADANIA ULTRASONOGRAFICZNE			
Ultrasonografia przezbrzuszna	Ultrasonografia endoskopowa	Wewnątrzprzewodowa endoskopowa Ultrasonografia	Śródoperacyjne badanie USG
<ul style="list-style-type: none"> Badania I rzutu w rozpoznaniu zmian pierwotnych i w ocenie stopnia zaawansowania choroby, których czułość jest niska dla guzów małych; USG wykrywa około 30% zmian pierwotnych typu <i>insulinoma</i> i <i>gastrinoma</i>; Czułość tej metody zwiększa się w rozpoznaniu zmian przerzutowych do wątroby (50–80%); Czułość badania jest wyższa dla guzów większych, nieczynnych i późno rozpoznanych. 	<ul style="list-style-type: none"> Ultrasonografia endoskopowa (ang. endoscopic ultrasonography, EUS) to najczulsza metoda obrazowa w diagnostyce zmian ogniskowych trzustki, umożliwia dokładne obrazowanie; W celu potwierdzenia charakter zmiany, zalecane jest wykonanie biopsji; Czułość diagnostyczna badania w guzach trzustki typu <i>gastrinoma</i> jest bliska 100%, a w przypadku małych guzów insulinowych 94–100%. 	<ul style="list-style-type: none"> Wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (ang. <i>intraductal ultrasonography</i>, IDUS) może być skuteczniejsza w wykrywaniu pNEN niż ultrasonografia endoskopowa; W metodzie tej sondę o średnicy 2 mm wprowadza się do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu. 	<ul style="list-style-type: none"> Śródoperacyjne badanie USG (ang. <i>intraoperative ultrasound</i>, IOUS) czułość badania jest na podobnym poziomie jak EUS w detekcji niedużych pNEN; Dokładność badania w połączeniu ze śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi do 97%; Dla <i>gastrinoma</i> precyzyjność badania w obrębie trzustki sięga niemal 100%, a przy położeniu pozatrzustkowym spada do 58%; Śródoperacyjne badanie USG pozwala także na rozpoznanie guzów wielogniskowych i zmian przerzutowych w obrębie wątroby; Badanie IOUS wykonuje się także podczas laparoskopii.

Tabela 3.
Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny w diagnostyce pNEN [8]

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA	REZONANS MAGNATYCZNY
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Umożliwia wykonanie celowanej biopsji ze zmiany; ▪ Czulość MDCT sięga 85–94%, ze wzmocnieniem kontrastowym i zastosowaniem 1-milimetrowych warstw w rozpoznawaniu <i>insulinoma</i> natomiast dla różnych typów NEN czulość wielorzędowego CT wynosi 50–90%, a swoistość 96%; ▪ Tomografia komputerowa w ocenie pNEN umożliwia opis morfologii guza oraz precyzyjne określenie jego lokalizacji. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przy zastosowaniu optymalnego protokołu badanie MRI ma podobną czulość w diagnostyce pNEN jak KT, która sięga 80–90%. Podanie dożylnie kontrastu zwiększa procent czulości; ▪ Metoda jest zalecana u młodszych pacjentów, ponieważ nie wymaga stosowania promieniowania jonizującego, a także u tych osób, u których obraz KT był niejednoznaczny; ▪ Ograniczeniem metody jest jej mniejsza dostępność niż KT, wyższa cena, dłuższy czas badania i niezbędna współpraca z pacjentem.

2.5. Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania

Diagnostyka histopatologiczna pNEN wymaga oceny:

- typu histologicznego;
- stopnia histologicznej dojrzałości (ang. *grading*, G);
- stopnia patologicznego zaawansowania pTNM;
- stopnia zaawansowania klinicznego (ang. *staging*).

Stopień histologicznej dojrzałości (*grading*) szczególnie w NEN jest ważny w prognozowaniu rozwoju guza. Jego oszacowanie zaleca się w każdym wypadku. Ocena opiera się na dwóch warunkach. Pierwszym z nich jest liczba figur podziału, którą należy zliczać w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie, przy powiększeniu 40×(1 dpw = 2 mm²). Należy zbadać 50 dużych pól widzenia, a następnie wybrać z nich 10 o największej aktywności mitotycznej. Drugim warunkiem jest ocena wskaźnika proliferacyjnego Ki-67 metodą immunohistochemiczną z przeciwciałem MIB1. Jest on określony za pomocą procenta komórek, które wykazują immunohistochemiczną ekspresję MIB1 w polach o największej aktywności (500 – 2000 komórek guza). Jeśli stopień dojrzałości nowotworu poddany ocenie dwiema metodami różni się, to zwykle indeks proliferacyjny Ki-67, jako zalecany, wybiera się ten z wyższą wartością. Wymieniony dwustopniowy podział NEN jest podstawą systemów klasyfikacyjnych i decyzji terapeutycznych w tej grupie nowotworów. [8,15] Kryteria oceny stopnia dojrzałości histologicznej nowotworów neuroendokrynych przedstawia Tabela 4.

Tabela 4.
Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych (cecha G)

STOPIEŃ HISTOLOGICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI NEN (CECHA G)	AKTYWNOŚĆ MITOTYCZNA/ LICZBA FIGUR PODZIAŁU/ 10 DPW	INDEKS PROLIFERACYJNY Ki-67(%) KOMÓREK (LICZONYCH NA 2000 KOMÓREK)
G1 – WYSOKODOJRZAŁE O NISKIEJ ZŁOŚLIWOŚCI	<2	<3
G2 – ŚREDNODOJRZAŁE O ŚREDNIEJ ZŁOŚLIWOŚCI	2–20	3–20
G3 – NISKODOJRZAŁE O WYSOKIEJ ZŁOŚLIWOŚCI	>20	>20

Źródło: Kos-Kudła 2017 [15]

Stopień patologicznego zaawansowania pTNM, jak już wcześniej wspomniano, oceniany jest według klasyfikacji ENETS i 8. wydania zaleceń Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC) z 2017 roku oraz 8. wydania zaleceń Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC) z 2017 roku. Najbardziej wiarygodną ocenę stopnia zaawansowania określa się na podstawie zbadania guza wraz z węzłami chłonnymi wyciętymi operacyjnie oraz danych dotyczących obecności przerzutów odległych. [8]

Cecha T odnosi się do guza pierwotnego. Szczegółowy opis przedstawiono Tabela 5.

Cecha N, która określa stan węzłów chłonnych wyróżnia dwa stopnie: N0 — gdy nie odnaleziono przerzutów w węzłach chłonnych oraz N1 — gdy je wykryto. Ilość zbadanych węzłów chłonnych w materiale operacyjnym zależy od rodzaju operacji, aczkolwiek za optymalną uważa się 12 węzłów chłonnych. W najnowszej 8. edycji klasyfikacji TNM UICC ponadto wyróżniono: N1 — przerzuty do 1–3 węzłów chłonnych i N2 — przerzuty do 4 lub większej liczby węzłów chłonnych. [8]

Cecha M, która oznacza przerzuty odległe, definiowana jest następująco: M0 — nie odnaleziono obecności przerzutów odległych, M1 — wykryto przerzuty odległe, gdzie M1a oznacza przerzuty ograniczone do wątroby, M1b — przerzuty obecne są w co najmniej jednym narządzie poza wątrobą (płuco, jajnik, pozaregionalne węzły chłonne, otrzewna, kości) i M1c — przerzuty zdefiniowane łącznie cechą M1a i M1b. [8]

Tabela 5.
Klasyfikacja TNM ENETS, TNM AJCC (8. wyd. z 2017 r.) i UICC (8. wyd. z 2017 r.) [8,18,19]

CECHA T WEDŁUG TNM	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM, 2017
TX	Guz nie został zbadany	Guz nie został zbadany
T1	Guz ograniczony do trzustki, średnica < 2 cm	Guz ograniczony do trzustki, średnica < 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki, średnica 2–4 cm	Guz ograniczony do trzustki, średnicy 2–4 cm
T3	Guz ograniczony do trzustki, średnica > 4cm, lub naciekający dwunastnicę/przewód żółciowy	Guz ograniczony do trzustki, > 4 cm; lub guz naciekający dwunastnicę lub przewód żółciowy
T4	Naciekanie przylegających narządów lub dużych naczyń	Guz naciekający przylegające narządy (żołądek, śledzionę, okrężnicę, nadnercze) lub ścianę dużych naczyń (pnia trzewnego, tętnicy kręzkowej górnej)

Stopnie zaawansowania klinicznego zaprezentowano w Tabela 6.

Tabela 6.
Stopień klinicznego zaawansowania pNEN według TNM AJCC (8. wyd. z 2017 r.) i UICC (8. wyd. z 2017 r.) [8, 18, 19]

STOPIEŃ KLINICZNEGO ZAAWANSOWANIA	TNM
I	T1 N0 M0
II	T2-3 N0 M0
III	T4 N0 M0, każdy T N1 M0
IV	Każdy T, każdy N, M1

2.6. Obraz kliniczny

Guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego mogą dawać objawy kliniczne zależne od wydzielanych substancji, masy guza lub przerzutów.

2.6.1. Czynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (F-pNEN)

Insulinoma

Typowe objawy kliniczne są konsekwencją hipoglikemii, a nie bezpośrednio obecności guza. Złotym standardem dla rozpoznania *insulinoma* jest pozytywny wynik 72-godzinne testu na czczo. Objawy choroby wynikają z neuroglikopenii¹, należą do nich bóle i zawroty głowy, zaburzenia ostrości widzenia, widzenie podwójne, zmiany w zachowaniu, splątanie, zmęczenie, senność, zaburzenia koncentracji lub niepamięć wsteczna. U około 12% osób z guzami typu *insulinoma* może dochodzić do utraty przytomności z napadem drgawek typu *grand mal*. Blednięcie skóry, wzmożona potliwość, drżenie rąk, nudności, kołatanie serca, uczucie głodu i osłabienie mogą być spowodowane zwiększeniem wydzielania amin katecholowych. Wzmocnienie objawów może pojawiać się wyłącznie po posiłku (do 18% chorych), lecz u zdecydowanej większości będą to momenty nieregularne z różną długością trwania. Może to być wiele godzin po posiłku, w czasie wysiłku fizycznego, często w godzinach porannych, a nawet przez spożycie alkoholu czy stosowanie niskokalorycznej diety. [8, 10, 20] Ciężka hipoglikemia spowodowana hipersekrecją insuliny może prowadzić do śmierci.

Gastrinoma

Gastrinoma jest nowotworem neuroendokrynnym wydzielającym gastrynę i powodującym zespół kliniczny Zollingera-Ellisona, tzw. zespół ZES, którego najczęstszymi objawami są: uporczywy ból brzucha (79-100%), biegunka wydzielnicza (30-75%), nudności (38%), wymioty (24%), spadek masy ciała (12%), a także krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia jelita czczego, ciężkie zapalenie przełyku czy hiperkalcemia. Objawy kliniczne nie różnią się pomiędzy trzustkową i dwunastniczą lokalizacją *gastrinoma*. Hipergastrynemia powoduje hipersekrecję kwasu żołądkowego i w rezultacie uogólnioną chorobę wrzodową. Guzy typu *gastrinoma* w 25% przypadków zlokalizowane są w trzustce. To nowotwory wysokozróżnicowane i w 60-90% przypadków mają charakter złośliwy. [20, 21]

¹ Neuroglikopenia – zespół objawów neurologicznych towarzyszących hipoglikemii

² Napady drgawek toniczno-kloniczne - objawiają się utratą świadomości lub przytomności, silnym skurczem mięśni całego ciała. Drgawki trwają zwykle około 3 minut, po czym chory najczęściej zasypia na kilka – kilkanaście minut. Po odzyskaniu świadomości nie pamięta co się stało.

Charakterystykę rzadkich guzów hormonalnie czynnych trzustki przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 7).

Tabela 7.
Rzadkie guzy hormonalnie czynne trzustki [8, 22, 23, 24]

RZADKIE GUZY HORMONALNIE CZYNNIE TRZUSTKI (RARE FUNCTIONAL TUMOURS, RFT)	WYDZIELANA SUBSTANCJA	CZĘSTOŚĆ	GUZY ZŁOŚLIWE	MEN-1	LOKALIZACJA	OBJAWY
GLUKAGONOMA	Glukagon	0,01–0,1/ 1 mln/rok	50–80%	1–20%	Trzustka 100%	Rumień nekrolityczny (67–90%), nietolerancja glukozy (38–87%), zmniejszenie masy ciała (66–96%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, biegunka i hipopaminoacidemia
VIPOMA [ZESPÓŁ VERNERA-MORRISONA, CHOLERA TRZUSTKOWA, ZESPÓŁ WDHA (ANG. WATERY, DIARRHOEA, HIPOKALIEMIA, ACHLORCHYDRIA)]	Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)	0,05–0,2/ 1 mln/rok	40–70%	6%	Trzon trzustki (90%, dorośli), układ współczulny, wątroba, nadnercza	Biegunka (90–100%), hipokalemia (80–100%), odwodnienie (83%), kwasica, rzadziej zaczerwienie skóry, hiperkalcemia, nietolerancja glukozy i zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego; zespół WDHA (ang. <i>watery, diarrhoea, hipokaliemia, achlorchydria</i>)
SOMATOSTATINOMA	Somatostatyna	Bardzo Rzadko	> 70%	45%	Trzustka (55%), dwunastnica/jelito cienkie (44%)	Kamica żółciowa (65–90%), cukrzyca (63–90%), biegunka (35–90%), zmniejszenie masy ciała

RZADKIE GUZY HORMONALNIE CZYNNE TRZUSTKI (RARE FUNCTIONAL TUMOURS, RFT)	WYDZIELANA SUBSTANCJA	CZĘSTOŚĆ	GUZY ZŁOŚLIWE	MEN-1	LOKALIZACJA	OBJAWY
GHRHOMA	Somatoliberyna	Nieznana	> 60%	16%	Trzustka (30%), płuca (54%), jelito cienkie (7%), inne (13%)	Cechy kliniczne akromegalii (100%)
ACTHOMA	Kortykotropina	Rzadko	> 95%	Rzadko	Trzustkowa (4–16%), pozostałe poza trzustką	Zespół Cushinga (100%)
F-pNET WYWOŁUJĄCY ZESPÓŁ RAKOWIAKA	Serotonina, tachykininy	Bardzo Rzadko	60–88%	Rzadko	Trzustkowa < 1%	Zespół rakowiaka
PTRHOMA	Peptyd podobny do parathormonu	Bardzo Rzadko	84%	Rzadko	Trzustkowa	Zespół hiperkalcemiczny lub w przypadku przerzutów w wątrobie bóle brzucha

2.6.2. Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (NF-pNEN)

Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (NF-pNEN) nie powodują wystąpienia typowych objawów charakterystycznych dla hipersekcji hormonalnej. Cechują się powolnym wzrostem i opóźnionym wystąpieniem pierwszych objawów choroby. W części guzów metodami immunohistochemicznymi wykazywano występowanie różnych substancji hormonalnych, które są przez nie produkowane, jednak substancje te nie są uwalniane do krwi lub wydzielane są w tak małej ilości, że w efekcie nie powodują wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych. [8]

Objawy NF-pNEN zwykle rozpoznawane są późno, kiedy osiągają znaczne rozmiary, powodują ucisk lub naciekanie sąsiednich narządów lub dają odległe przerzuty. Do najczęstszych objawów należą: bóle brzucha (35–78%), chudnięcie (20–35%), brak apetytu i wymioty (45%). Rzadziej obserwuje się krwotoki wewnętrzne (4–20%), żółtaczkę (17–50%) lub macalny guz w jamie brzusznej (7–40%). Wyniki badań wskazują, że przerzuty w wątrobie są obserwowane u 32% chorych, u których po raz pierwszy rozpoznany jest NF-pNET. Szacuje się, że guzy nieczynne hormonalnie stanowią 60-90% wszystkich pNETs. [7, 8, 10]

2.7. Rokowanie

Insulinoma

Rokowanie w łagodnych guzach insulinowych jest bardzo dobre, u ponad 95% chorych uzyskuje się całkowite wyleczenie w następstwie zabiegu operacyjnego. Rokowanie w RFT jest zależne od wielkości guza i obecności przerzutów odległych. U chorych, u których istnieją przerzuty odległe, średnia przeżycia jest krótsza niż 2 lata. Wśród czynników skracających przeżycie wymienia się: średnicę guza powyżej 2 cm, Ki-67 powyżej 2%, zaburzenia molekularne i chromosomalne, np. utrata fragmentu 3p lub 6q. Pięcioletnie przeżycie w zaawansowanym stadium choroby szacuje się na 29-45%. [8, 20]

Gastrinoma

Gastrinoma są nowotworami wysokozróżnicowanymi (NET G1/G2). Guzy te mają charakter złośliwy w 60–90% przypadków. Mogą być zlokalizowane w każdej części trzustki. Osiągają duże rozmiary, średnio 3,8 cm, a jedynie 6% guzów wydzielających gastrynę są mniejsze niż 1 cm. [8, 21, 22]

W przypadku guzów typu *gastrinoma* do niekorzystnych czynników prognostycznych zalicza się:

- ✦ nieadekwatna hipersekrecja kwasów żołądkowych;
- ✦ obecność przerzutów do wątroby (25–35% przypadków);
- ✦ płeć żeńska;
- ✦ postać sporadyczna;
- ✦ krótki przebieg od początkowych objawów do rozpoznania;
- ✦ wysokie stężenie gastryny na czczo (ang. *fasting serum gastrin*, FSG);
- ✦ duży guz pierwotny (1–3 cm);
- ✦ guz pierwotny zlokalizowany w trzustce;
- ✦ zespół ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotrophin hormone*, ACTH) w przebiegu *gastrinoma*;
- ✦ obecność przerzutów do kości;
- ✦ cechy histologiczne: angioinwazja, naciekanie *perineum*³. [8, 21, 22]

Guzy *gastrinoma* oraz *insulinoma* są najczęściej występującymi F-pNET i są dość dobrze opisane. Natomiast rzadkie guzy hormonalnie czynne (RFT), które mogą występować w trzustce lub innych lokalizacjach posiadają niewystarczającą liczbę przypadków lub niewystarczające opisy niewielkiej liczby przypadków, aby zweryfikować i uznać za ustalone zespoły F-pNET. [10, 22]

³ (łac.) krocze.

Dane dotyczące odsetka guzów złośliwych wśród poszczególnych rzadkich guzów hormonalnie czynnych trzustki przedstawiono w Tabeli 7 (Rozdział 2.6.1).




W dostępnych badaniach średnią przeżycia chorych z NF-pNET określono na 38 miesięcy, przy 5-letnim przeżyciu wynoszącym 43%. [25, 26] Chorzy z odległymi przerzutami przeżywali średnio około 23 miesiące w porównaniu z 70 i 124 miesiącami przeżycia w sytuacji jedynie regionalnego zaawansowania choroby. [8, 25, 26, 27]

Istotnym czynnikiem, wpływającym na długość przeżycia, jest również stopień zróżnicowania histologicznego guza. Innymi niekorzystnymi czynnikami rokowania są: wiek ponad 40 lat, duża dynamika rozwoju przerzutów w wątrobie (25-procentowy przyrost ich objętości w czasie 6–12 miesięcy) oraz pojawienie się przerzutów w kościach. [8, 25]

2.8. Leczenie

Leczenie pNEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób. [7]

Leczenie obejmuje:

-  leczenie chirurgiczne;
-  leczenie systemowe;
-  leczenie radioizotopowe.

Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru w przypadku pNET, jeśli tylko to możliwe, jest postępowanie chirurgiczne. Rodzaj leczenia chirurgicznego pNET zależy od wielu czynników. Wśród nich można wymienić: stopień złośliwości guza, rozmiar, lokalizację, obecność nacieku na narządy sąsiednie czy występowanie przerzutów odległych. Wśród metod postępowania chirurgicznego wyróżnia się leczenie radykalne lub paliatywne, mające na celu jedynie poprawę jakości życia. [8, 16]

Decyzja o wyborze techniki w przypadku chirurgicznego usunięcia guza jest uzależniona od jego umiejscowienia. W przypadku guzów położonych w głowie trzustki wykonuje się pankreatoduodenektomię, w przypadku guzów położonych w trzonie i ogonie resekcję obwodową z usunięciem śledziony lub bez jej usunięcia. Wykonuje się także resekcje nietypowe – wyluszczenie lub resekcję środkowego segmentu, a operację cytoredukcyjną wykonuje się w celu zmniejszenia masy guza. Resekcję guza należy rozważyć nawet w przypadku obecności przerzutów, w tym w wątrobie, choć jest to rozwiązanie kontrowersyjne. Ponieważ guzy trzustki są często złośliwe, podczas resekcji konieczne jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych. [8, 16]

Leczenie systemowe

Leczenie systemowe obejmuje terapię analogami SSA (lanreotyd, oktreatyd), leczenie ukierunkowane molekularnie (ewerolimus, sunitynib) oraz leczenie cytostatykami, jak również kombinacje tych metod. Postępowanie terapeutyczne u chorych w nieresekcyjnym, lokoregionalnym stadium zaawansowania lub w chorobie uogólnionej powinno być ustalane jako efekt dyskusji wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego. Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, m. in. objawów, stadium zaawansowania choroby, histologicznych cech guza czy stanu ogólnego pacjenta i chorób towarzyszących. [8]

Zastosowanie SSA (lanreotyd, oktreatyd) pozostaje terapią z wyboru czynnych hormonalnie pNEN niezależnie od wielkości guza, stopnia złośliwości i stopnia zaawansowania, w kontrolowaniu objawów wtórnych do nadmiernej produkcji hormonów przed leczeniem chirurgicznym lub w guzach nieresekcyjnych. SSA znajdują zastosowanie również w terapii nieczynnych hormonalnie NEN trzustki (NF-pNEN) ze względu na ich działanie antyproliferacyjne.

Leki ukierunkowane molekularnie (ewerolimus i sunitynib) mają potwierdzoną aktywność antyproliferacyjną w przypadku zaawansowanych (nieresekcyjnych lub przerzutowych) NET G1/G2 trzustki w fazie progresji choroby. [8]

Miejsce chemioterapii w algorytmie leczenia zależy od charakterystyki histologicznej nowotworu (stopień zróżnicowania nowotworu, Ki-67%), dynamiki choroby oraz stanu ogólnego chorego i jego preferencji. W NET G1 i G2 trzustki po radykalnym leczeniu chirurgicznym nie ma wskazań do terapii uzupełniającej. [8]

Leczenie radioizotopowe

Terapia radioizotopowa znakowanymi analogami somatostatyny (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) jest rekomendowana w guzach G1/G2 po niepowodzeniu leczenia z użyciem SSA, chemioterapii lub leków ukierunkowanych molekularnie. Uważa się za uzasadnione rozważenie wcześniejszego zastosowania PRRT w wybranej grupie pacjentów i podobnie jak w GEP NET o innej lokalizacji, terapię tę można stosować bez wcześniejszej chemioterapii. Głównym wskazaniem do zastosowania PRRT w leczeniu NET trzustki, podobnie jak w innych przypadkach GEP NET, są zaawansowane, nieoperacyjne pNET G2 lub G1. PRRT może być także rozważana jako forma leczenia neoadjuwantowego (poprzedzające leczenie zasadnicze) w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego z powodu znacznego zaawansowania miejscowego guza. W przypadku hormonalnie czynnych NET trzustki możliwe jest przeprowadzenie leczenia radioizotopowego jako formy leczenia paliatywnego w celu ograniczenia objawów wydzielania hormonalnego. [8]

Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia jest zależne do stopnia histologicznego zróżnicowania NET (G1, G2, G3 lub NEC) oraz stadium zaawansowania choroby i do nich powinno zostać dostosowane. W skład etapu monitorowania wchodzi badanie kliniczne, oznaczenie stężenia CgA, w zależności od objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych oznaczenie specyficznych markerów oraz badanie USG, CT/MRI, SRI endoskopowe i czynnościowe. Częstość monitorowania i wykonywania badań zależy od zaawansowania choroby. Dla NEC zaleca się przeprowadzenie badań co 3 miesiące, a dla NET G1/G2/G3 co 6 – 12 miesięcy lub w przypadku podejrzeń progresji choroby także częściej. Natomiast w przypadku wystąpienia stabilizacji choroby czas pomiędzy badaniami monitorującymi można wydłużyć. [8]

3. Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu pacjentów z pNETs

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu guzów neuroendokrynych trzustki przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 10 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów, wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych, przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pNETs

NAZWA TOWARZYSTWA/ORGANIZACJI	ANALIZOWANY OBSZAR	DATA	REF.
Wytyczne polskie			
PSGN (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych)	Zalecenia ogólne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego	2017	[15]
	Nowotwory neuroendokryne trzustki — zasady diagnostyki i leczenia	2017	[8]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologiczne)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach układu wewnątrzwydzielniczego	2013	[7]
Wytyczne zagraniczne			
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynych	2018	[28]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynych u osób z chorobą postępującą	2018	[29, 30]

NAZWA TOWARZYSTWA/ORGANIZACJI	ANALIZOWANY OBSZAR	DATA	REF.
ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach endokrynych trzustki	2016	[10, 31]
Nordic Guidelines	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzach neuroendokrynych	2014	[32]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzach neuroendokrynych	2012	[14]

Źródło: opracowanie własne

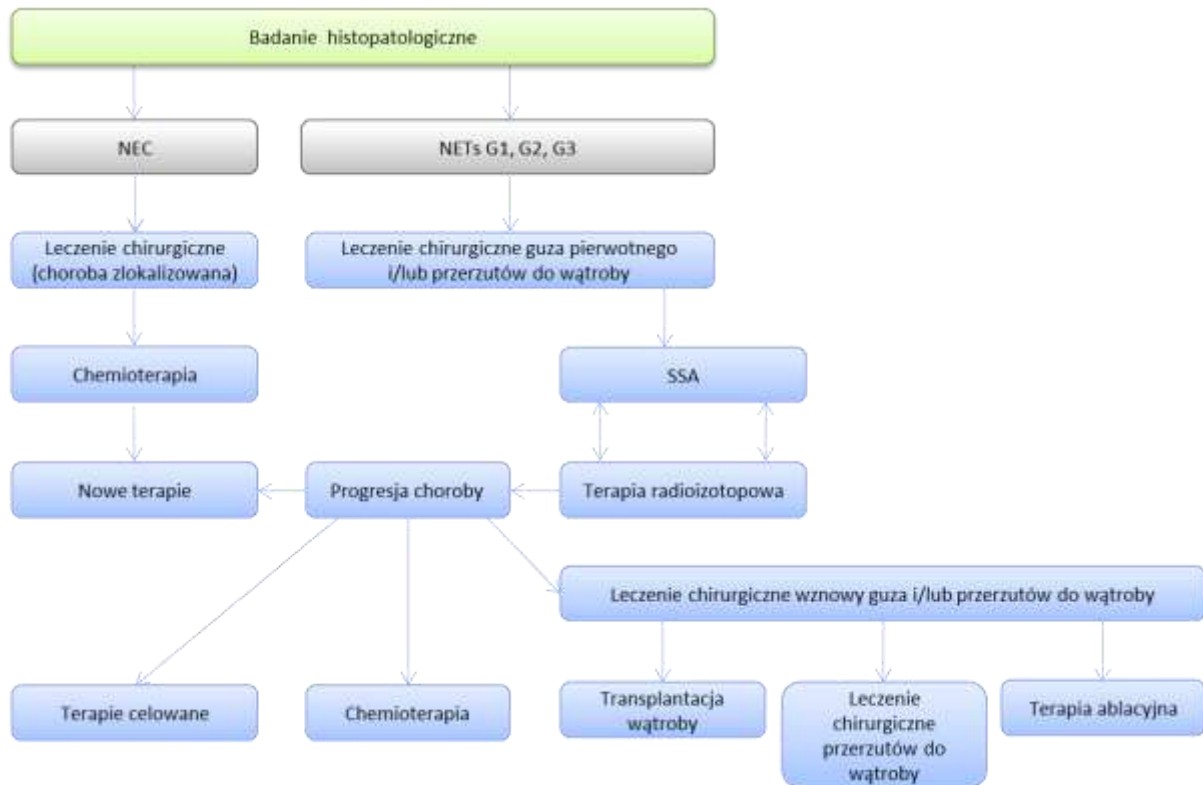
3.1. PSGN 2017 [8,15]

Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych (PSGN) opracowała w 2017 roku zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych przewodu pokarmowego, które zostały opublikowane w ramach kilku dokumentów. Poniżej uwzględniono jedynie zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w pNET/GEP NET.

Zgodnie z zaleceniami, w leczeniu GEP NET stosuje się:

- ✚ leczenie chirurgiczne;
- ✚ leczenie endoskopowe;
- ✚ leczenie systemowe tj.:
 - analogi somatostatyny,
 - interferon- α ,
 - chemioterapia,
 - leczenie celowane – terapie ukierunkowane molekularnie (ewerolimus);
- ✚ leczenie radioizotopowe:
 - znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny (PRRT),
 - ¹³¹I-MIBG. [15]

Algorytm postępowania w GEP NETs przedstawiono na poniższym schemacie.



Schemat 1.
Algorytm postępowania w GEP NET (Kos-Kudła B., 2017 [15])

Leczenie chirurgiczne wysokozróżnicowanych NET G1/G2 trzustki

Postępowanie chirurgiczne, które jest leczeniem z wyboru wysokozróżnicowanych NET G1/G2 trzustki, znacząco wydłuża u chorych okres przeżycia. Dla guzów G3 i NEC w zaawansowanej chorobie i małej szansie wyleczenia można podjąć próbę leczenia chirurgicznego, jednak mając na uwadze występowanie zaawansowanej choroby przerzutowej w świetle wytycznych nie zaleca się wykorzystania operacji cytoredukcyjnych, resekcji guza czy ablacji przerzutów. Według klasyfikacji WHO wielkość guza koreluje z potencjalną złośliwością. Nowotwory hormonalnie nieczynne, mające średnicę mniejszą niż 2 cm o łagodnym charakterze, również posiadają mniejsze ryzyko zezłośliwienia. Guzy bezobjawowe G1/G2 z niskim indeksem proliferacyjnym Ki-67%, o małej średnicy (≤ 2 cm) i wykryte przypadkowo, należy obserwować. W zespole MEN-1, gdy występują mnogie zmiany, zaleca się profilaktyczne usunięcie przed zezłośliwieniem, jednak działanie to wywołuje spór i jest kontrowersyjne. Stopień złośliwości guza, jego rozmiar, lokalizacja, ewentualny naciek na narządy sąsiednie, obecność przerzutów

odległych, a także stan ogólny pacjenta, decydują o wyborze rodzaju leczenia chirurgicznego pNET. Leczenie radykalne lub paliatywne stosuje się tylko w celu poprawy jakości życia chorych. Ponieważ guzy trzustki są często złośliwe, podczas resekcji konieczne jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych. [8]

Leczenie systemowe

- ✚ terapia analogami SSA (lanreotyd, oktreotyd);
- ✚ leczenie ukierunkowane molekularnie – terapia celowana (ewerolimus, sunitynib);
- ✚ leczenie cytostatykami - chemioterapia;
- ✚ kombinacje powyższych metod.

Wybór terapii jest uzależniony od objawów, stadium zaawansowania choroby, wyniku scyntygrafii receptorowej (stopień wychwytu radioznacznika), histologicznych cech guza oraz stanu ogólnego pacjenta i występowania towarzyszących chorób. [8]

Terapia analogami SSA (lanreotyd, oktreotyd)

- ✚ Czynne hormonalnie NEN trzustki – jako terapia z wyboru SSA są lekami skutecznymi w kontrolowaniu zespołów klinicznych. Są stosowane niezależnie od stopnia zaawansowania czy złośliwości wielkości guza, także w celu kontroli objawów wtórnych, w guzach nieresekcyjnych oraz przed leczeniem chirurgicznym przy nadmiernej produkcji hormonów. Lanreotyd i oktreotyd wykazują działanie antyproliferycyjne w wysokozróżnicowanych pNET. Zalecane jest kontynuowanie terapii SSA, gdy w trakcie ich stosowania doszło do progresji. W przypadku opornego zespołu rakowiaka po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych rozważyć można leczenie nowatorskim SSA – pasyreotydem;
- ✚ Nieczynne hormonalnie NEN trzustki – terapia SSA wykazuje działanie antyproliferycyjne. Zalecane jest w 1 linii leczenia w pNET o niskim indeksie proliferacyjnym (Ki-67 < 10%). Ponadto lanreotyd jest zalecany u pacjentów z jelitowo-trzustkowymi NET (G1/G2) o niskim indeksie proliferacyjnym (Ki-67 ≤ 10%), niezależnie od stopnia zaawansowania przerzutów w wątrobie. Jeśli w trakcie leczenia doszło do progresji, nie zaleca się kontynuacji stosowania SSA. [8]

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące farmakoterapii w wybranych czynnych hormonalnie pNET.

Tabela 9.
Zalecenia dotyczące farmakoterapii w wybranych czynnych hormonalnie pNET [8,21]

RODZAJ pNET	ZALECENIA
INSULINOMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Farmakoterapię stosuje się w ramach przygotowania do zabiegu operacyjnego lub w celu uzyskania kontroli biochemicznej u pacjentów z guzem nieoperacyjnym; ▪ Diazoksyd – potwierdzono jego skuteczność w kontroli objawów hipoglikemii. Jest wykorzystywany w typie guza <i>insulinoma</i> w leczeniu krótkoterminowym przed operacją lub w leczeniu długoterminowym guza nieoperacyjnego. Zalecana dawka dobową to 50–300 mg doustnie (maks. 600 mg/dobę). Włączenie hydrochlorotiazydu (25 mg/dobę) do terapii diazoksydem zapobiega powstawaniu obrzęków, hiperkalemii i nasila działanie diazoksydu. ▪ W przypadku potwierdzonej ekspresji receptorów somatostatynowych typu 2 stosuje się leczenie SSA (oktreatyd i lanreotyd); ▪ Ewerolimus – skuteczny u chorych ze złośliwymi guzami <i>insulinoma</i>, podawany jako lek kontrolujący wydzielanie insuliny i zapobiegający hipoglikemii.
GASTRINOMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczeniem z wyboru są PPI; ▪ Preparaty antagonistów receptora histaminowego H₂ mogą również być stosowane u chorych z ZES (leki II rzutu); ▪ Długodziałające analogi somatostatyny nie są lekami I rzutu i powinny być użyte jedynie w przypadkach opornych na leczenie PPI złośliwych <i>gastrinoma</i>.
VIPOMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu skuteczne jest podanie SSA, które w znaczący sposób łagodzi objawy u chorego; ▪ U chorych z biegunkami zagrażającymi życiu, które nie reagują na maksymalne dawki SSA, stosowane są kortykosteroidy.
GLUCAGONOMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SSA stosowane w leczeniu 1. linii; ▪ Długodziałające SSA mogą być przydatne u chorych z zespołem Cushinga i akromegalią, związanymi z ektopowym wydzielaniem ACTH, PTHrP lub GHRH.

Leczenie ukierunkowane molekularnie - terapia celowana (ewerolimus, sunitynib)

- ⊕ Ewerolimus – inhibitor szlaku mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) i sunitynib – inhibitor multikinaz tyrozynowych, są lekami o udowodnionej skuteczności antyproliferacyjnej, które są stosowane w zaawansowanych guzach trzustki;
- ⊕ Ewerolimus lub sunitynib są zalecane w 2. linii po niepowodzeniu leczenia SSA, PRRT lub chemioterapii w NET G1/G2 trzustki. W przypadku, gdy SSA nie ma zastosowania, można także rozważyć jako leczenie I rzutu, lub w przypadku nietolerancji chemioterapii albo przeciwwskazań do niej;
- ⊕ W leczeniu hormonalnie czynnych NET do praktyki należy też stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów);

- ✚ Nie ma dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC i NET G3. [8]

Leczenie cytostatykami - chemioterapia

- ✚ Miejsce chemioterapii w algorytmie leczenia zależy od dynamiki choroby, stopnia zaawansowania nowotworu Ki-67%, charakterystyki histologicznej nowotworu, stanu ogólnego pacjenta;
- ✚ NEC trzustki – z powodu wysokiego odsetka nawrotów po leczeniu chirurgicznym, w przypadku agresywnych NEC trzustki powinno się rozważyć chemioterapię uzupełniającą;
- ✚ Jako chemioterapia paliatywna może wpłynąć na uzyskanie 43-70% odsetka odpowiedzi obiektywnej.
- ✚ NET G1 i G2 – dla pNEN może być rozważana jako I linia, gdzie Ki-67% jest na poziomie 5-20% z obecnością objawów klinicznych, szybkiej dynamiki choroby oraz dużej masy nowotworowej;
- ✚ Leczenie pierwszej linii – „złoty standard” schemat streptozotocyna + 5-fluorouracyl (STZ/5-FU) lub STZ + doksorubicyna jako schemat alternatywny. W Polsce STZ nie jest zarejestrowana, więc wykorzystuje się schemat z użyciem temozolamidu + kapecytabiny (CAPTEM);
- ✚ Leczenie drugiej linii – po niepowodzeniu chemioterapii, dla chorych w dobrym stanie ogólnym. Jeśli zastosowano w I. linii schemat oparty na STZ, rozważa się włączenie temozolamidu +/- kapecytabiny. Jeśli najpierw wykorzystano schemat CAPTEM, wtedy stosuje się oksaliplatinę + 5-FU lub kapecytabinę;
- ✚ NET G3 i NEC – leczenie cytostatykami jest podstawową metodą leczenia zaawansowanych i niskozróżnicowanych NEC, jest to wykorzystywane jako leczenie paliatywne. Standardem postępowania dla NEC trzustki, gdzie indeks proliferacyjny (Ki-67) wynosi >55%, jest chemioterapia według programu KE (karboplatyna + etopozyd) lub według programu PE (cisplatyna + etopozyd), gdzie cisplatinę można zastąpić karboplatiną. Zalecanymi schematami dla NET G3 trzustki (wysoko i średnio zróżnicowane guzy z Ki-67>20%) są CAPTEM (temozolomid + kapecytabina) oraz streptozocyna z 5-fluorouracylem (STZ + 5-FU). [8]

Leczenie radioizotopowe

- ✚ Zastosowanie leczenia radioizotopowego, aktualnie jednej z uznanych form leczenia, pozwala na uzyskanie stabilizacji lub przynajmniej częściowej regresji choroby;
- ✚ W przypadku pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki, stosowanie radioznakowanych nuklidów jest rekomendowane w 2. lub 3. linii;
- ✚ PPRT może być zastosowane jako leczenie paliatywne dla pNETs w celu zmniejszenia objawów wydzielania hormonalnego lub w celu poprawy kontroli hipoglikemii u pacjentów ze złośliwymi guzami insulinowymi. [8]

Coraz częściej łączy się terapię radioizotopową z SSA (także w przypadku guzów hormonalnie nieczynnych).

W ramach wytycznych przedstawiono minimalny zakres leczenia radioizotopowego w NET trzustki:

- ✚ W przypadku wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych potwierdzonej w badaniu SRI leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, dobrze zróżnicowanych (G1/G1) nieoperacyjnych pNET;
- ✚ PPRT rekomenduje się po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem SSA;
- ✚ Można rozważyć PPRT jako leczenie 2. linii jako alternatywę do leczenia ewerolimusem czy sunitynibem. [8]

3.2. PTOK 2013 [7]

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych (powstałe w wyniku hipersekcji) oraz stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

Zasady postępowania terapeutycznego w przypadku NEN zlokalizowanego w trzustce przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 10)

Tabela 10.
Zasady postępowania terapeutycznego w przypadku NEN zlokalizowanego w trzustce [7]

LOKALIZACJA NEN	LECZENIE	
	OPERACYJNE	FARMAKOLOGICZNE I IZOTOPOWE
TRZUSTKA	Wycięcie guza, częściowa resekcja trzustki lub pankreatoduodenektomia (w zależności od zaawansowania choroby)	Guz gastrynowy – inhibitory pompy protonowej; Guz insulinowy – diazoksyd; Inne guzy hormonalnie czynne – analogi somatostatyny; Rozsiew choroby nowotworowej – CTH/terapia izotopowa/bioterapia.

Leczenie analogami SST:

- ⊕ Podstawą farmakoterapii w hormonalnie czynnych NEN są analogi SST – oktreotyd i lanreotyd, które zmniejszają działanie wydzielnicze guzów, kontrolują objawy oraz hamują progresję choroby. Wskazania do leczenia analogami SST obejmują opanowanie objawów NEN, eliminowanie ryzyka występowania przełomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi oraz u chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych);
- ⊕ Krótko działające analogii SST są stosowane na początku leczenia (stosowane również w przełomie rakowiaka, w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych), podając oktreotyd (300 µg/d.), a w kontynuacji stosuje się analogi długodziałające (oktreotyd lub lanreotyd).

Chemioterapia i leczenie celowane

- ⊕ Stopień zróżnicowania nowotworu (charakterystyka histologiczna) oraz umiejscowienie GEP NEN uzależniają wartość paliatywną CTH w stadium zaawansowanym;
- ⊕ W GEP NEN o wysokim lub niskim zróżnicowaniu (G1 lub G2) chemioterapia ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W przypadku GEP NEN o niskim zróżnicowaniu (G3) zastosowanie uzupełniającej chemioterapii i/lub radioterapii jest rozważana indywidualnie;

- ✚ Dynamika progresji jest istotnym kryterium kwalifikacji do leczenia systemowego chorych na GEP NEN G1 i G2. Zasadne jest kwalifikowanie chorych, u których progresja nastąpiła w ciągu maksymalnie roku od badania początkowego (wykorzystywane kryteria RECIST);
- ✚ W odniesieniu do nowotworów wywodzących się z trzustki, skuteczność CTH w przypadku średnio- i wysokozróżnicowanego GEP NEN jest znacznie większa, niż w przypadku innych GEP NEN;
- ✚ W przypadku pNEN istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę (w Polsce lek niezarejestrowany) w skojarzeniu z fluorouracylem i doksorubicyną;
- ✚ Dostępne są dwa leki celowane w leczeniu systemowym: mTOR ewerolimus (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej) oraz sunitynib (antyangiogeny inhibitor kinaz tyrozynowych). Stosowanie leków należy rozważyć u chorych z zaawansowanymi pNEN o dobrym zróżnicowaniu.

Zastosowanie interferonu- α (IFN- α) w porównaniu z analogami SST jest ograniczone z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Leczenie radioizotopowe:

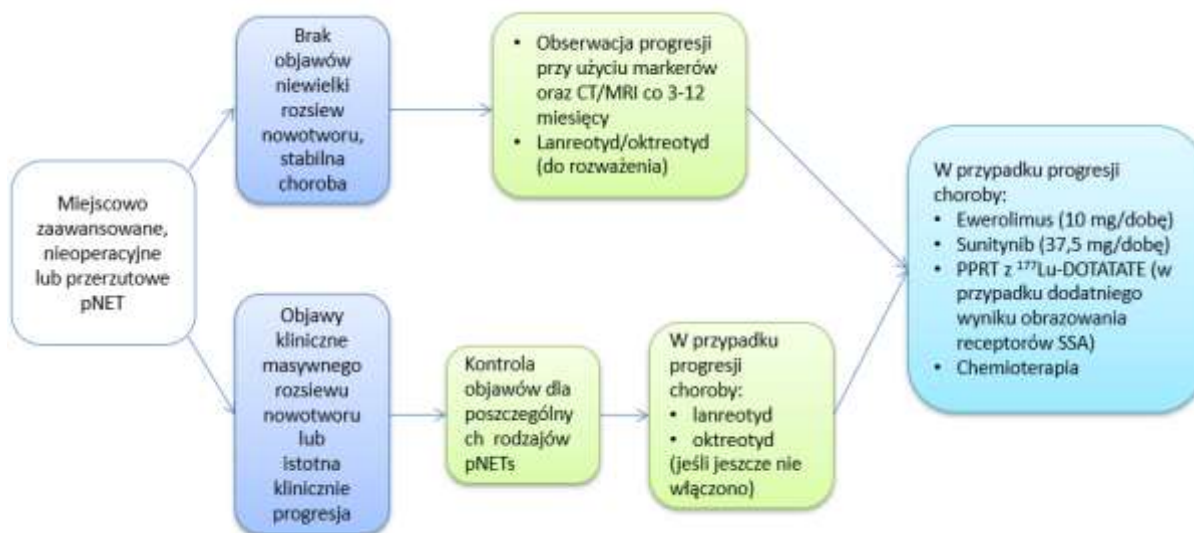
- ✚ W leczeniu radioizotopowym NEN trzustki wykorzystuje się znakowane analogi SST (DOTA-Tyr3-oktreotyd i DOTA-Tyr3-oktreotat znakowane izotopami lutelu ¹⁷⁷Lu i itru ⁹⁰Y) oraz pochodne mIBG (¹³¹I-mIBG);
- ✚ Chorzy wykazujący silną ekspresję dla receptora SST (potwierdzone badaniem scyntygraficznym) kwalifikują się do leczenia, które przeprowadza się najczęściej w 4–5 cyklach w odstępach 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi ⁹⁰Y wynosi 270–400 mCi, w przypadku ¹⁷⁷Lu zaś — 800 mCi;
- ✚ Leczenie ma charakter paliatywny, jeżeli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/lub stwierdza się rozległe ogniska martwicy;
- ✚ U chorych, u których uzyskano ujemny wynik scyntyigrafii receptorowej z analogami SST oraz obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach również należy leczenie paliatywne za pomocą ¹³¹I-mIBG.

3.3. NCCN 2018 [28]

Wytyczne opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynych. Wytyczne zalecają leczenie chirurgiczne zawsze kiedy jest ono możliwe. W uzasadnionych przypadkach rekomenduje się również resekcję lokalnych węzłów chłonnych. U pacjentów z chorobą nieoperacyjną lub przerzutową zaleca się indywidualnie wybór najbardziej optymalnej metody leczenia (obserwacja w przypadku stabilnej choroby i obecności łagodnego guza, lokalne leczenie przerzutów do wątroby, cytoredukcyjne leczenie chirurgiczne, terapia systemowa).

NCCN uznaje, że terapia systemowa może nie być odpowiednia dla każdego pacjenta z chorobą nieoperacyjną lub przerzutową. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących kolejności stosowania leczenia miejscowego i leczenia systemowego. Nie jest do końca znana rola leczenia systemowego w terapii adjuwantowej. Podkreśla się, że dawki i schematy leczenia mogą być modyfikowane w zależności od potrzeb.

Schemat 2 przedstawia ogólny zarys postępowania terapeutycznego w pNET.



Schemat 2.

Schemat postępowania z miejscowo zaawansowanymi i/lub przerzutowymi pNET wg NCCN 2018

Szczegółowe zalecenia NCCN, dotyczące leczenia systemowego u pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym pNET zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Terapia systemowa pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym pNET [28]

	ZALECENIA
<p>NIEOPERACYJNY I/LUB PRZERZUTOWY PNET</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg i.m. raz w miesiącu; w celu kontroli objawów oktreotyd 150-250 mcg s.c. trzy razy dziennie lub oktreotyd LAR 20-30 mg i.m. co 4 tygodnie; dawkowanie może zostać zwiększone w zależności od potrzeb; krótko działający oktreotyd może zostać dodany do oktreotydu LAR w celu szybkiego złagodzenia objawów lub przełamania objawu; • Lanreotyd w dawce 120 mg s.c. raz w miesiącu; • Ewerolimus w dawce 10 mg/dobę P.O.; • Sunitynib 37,5 mg/dobę P.O.; • PRRT: ¹⁷⁷Lu-dotatate (z pozytywnym obrazowaniem receptora dla somatostatyny i wykazuje progresję na oktreotydem/lanreotydem); • Chemioterapia*: <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć: 5-FU, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna, temozolomid; najczęściej stosowane schematy to: <ul style="list-style-type: none"> - temozolomid / kapecytabina, - 5-FU / doksorubicyna / streptozocyna (FAS), - streptozocyna / doksorubicyna, - streptozocyna / 5-FU,

*Brak konsensusu, który schemat jest najlepszy

3.4. NICE 2018 [29-30]

Dokument dostępny na stronie internetowej NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) stanowi projekt wytycznych dotyczących stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych u osób z chorobą postępującą. Rekomendacja NICE z lipca 2018 r. uznaje produkt leczniczy Lutathera® jako opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (G1/G2) GEP NET wykazującym wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny. Analiza pośrednia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz ewerolimus, sunitynibu i najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC) wykazała efektywność radioterapeutyku w terapii żołądkowo-jelitowych guzów neuroendokrynnych. [30]

W przypadku pacjentów z pNETs, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE spełniło kryteria leczenia ostatniej szansy (ang. *end-of-life criteria*). W porównaniu z ewerolimusem, sunitynibem oraz najlepszą terapią wspomagającą, analiza kosztów – efektywności znajduje się w przedziale akceptowanym zwyczajowo przez NICE. Dlatego też ¹⁷⁷Lu-DOTATATE może być rekomendowany w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki. [30]

Do opcji terapeutycznych w leczeniu progresywnych guzów neuroendokrynnych należą: [29]

- analogi somatostatyny (oktreotydy, lanreotydy);
- schematy chemioterapeutyczne (z wykorzystaniem kombinacji streptozocyny, 5-fluorouracylu, doksorobicyny, temozolomidu i kapecytabiny);
- radionuklidy (np. ¹⁷⁷Lu);
- ewerolimus;
- sunitynib.

NICE w dokumencie dotyczącym oceny technologii, jaką jest ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wskazuje, że terapia większości dobrze zróżnicowanych NETs wykazujących ekspresję receptora dla somatostatyny bazuje na PRRT, które stanowią 2. linię leczenia po niepowodzeniu terapii SSA. Jest także rekomendowana jako 3. linia leczenia po niepoddaniu terapii SSA i ewerolimusu w przypadku NET niewydających się z *midgut*. [29]

3.5. ENETS 2016 [10, 31]

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ang. *European Neuroendocrine Tumor Society*, ENETS) z 2012 roku dotyczące postępowania terapeutycznego w pNETs zawarte są w 2 oddzielnych dokumentach:

- dla hormonalnie czynnych pNETs [22];
- dla dobrze zróżnicowanych postaci nieczynnych pNETs [25].

Wytyczne ENETS z 2016 roku to aktualizacja, zarówno hormonalnie czynnych jak i nieczynnych, pNETs. [10,31]

Leczenie hormonalnie czynnych pNETs:

1. *Gastrinoma* (zespół Zollingera-Edisona)

- lekiem z wyboru są inhibitory pompy protonowej (PPI); stosowane 1-2 razy dziennie skutecznie zmniejszają sekrecję kwasów żołądkowych,
- zaleca się przeprowadzenie operacji chirurgicznej u wszystkich pacjentów, u których jest to możliwe; dodatkowo sugeruje się usunięcie węzłów chłonnych,

2. *Insulinoma*

- lekiem z wyboru jest diazoksyd, którego działanie polega na kontrolowaniu hipoglikemii,

- ✚ u pacjentów ze złośliwą postacią *insulinomy* skuteczną kontrolę glikemii daje terapia sunitynibem, ewerolimusem oraz znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT),
- ✚ przed planowanym zabiegiem operacyjnym, a także u pacjentów ze złośliwą postacią *insulinomy*, pozytywne efekty daje leczenie analogami somatostatyny (SSA); jednakże pacjentów tych należy monitorować ze względu na możliwość pogłębienia hipoglikemii,
- ✚ leczenie chirurgiczne jest rekomendowane w każdym możliwym przypadku, jednakże zarówno przed operacją, jak i u pacjentów ze złośliwą postacią *insulinomy* leczenie farmakologiczne jest konieczne,
- ✚ zalecane jest leczenie nefarmakologiczne, którym jest zmiana nawyków żywieniowych.

Zalecenia postępowania terapeutycznego u chorych w zaawansowanym stadium choroby i/lub z obecnością przerzutów:

Analogi somatostatyny (SSA) - oktreatyd, lanreotyd, pasireotyd:

- ✚ kontrola objawów hormonalnie czynnych pNETs;
 - stanowią 1. linię leczenia,
 - oktreatyd, lanreotyd wykazują podobną skuteczność,
 - u pacjentów z nasilonymi objawami terapię rozpoczyna się od niższych dawek długodziałających lub przezskórnych form, podając dawkę 2 do 3 razy dziennie przez 7 do 10 dni,
 - preferowane są formy długodziałające - oktreatyd LAR 10-30 mg i.m. raz w miesiącu, lanreotyd Autogel 60-120 mg s.c. raz w miesiącu,
 - w przypadku opornego zespołu rakowiaka można zwiększyć dawkę; w praktyce skraca się czas pomiędzy kolejnymi podaniami leku,
 - pasireotyd - jakkolwiek obecnie zarejestrowany w innych wskazaniach (akromegalia, leczenie guzów przysadki w przebiegu choroby Cushinga) wyniki badania klinicznego II fazy wskazują na możliwość zastosowania pasireotydu u niektórych pacjentów z zespołem rakowiaka, gdy inne opcje terapeutyczne zawiodły,
- ✚ działanie antyproliferacyjne
 - stanowią 1. linię leczenia systemowego pNETs (Ki-67<10%),

- preferowany jest lanreotyd,
- rekomendowane dla pacjentów z masywnym rozsiewem do wątroby.

Interferon-α:

- ⊕ kontrola objawów hormonalnie czynnych pNETs
 - stanowi 2. linię leczenia (jako terapia *add-on*),
- ⊕ działanie antyproliferacyjne
 - wykazuje działanie antyproliferacyjne, może zostać włączony do terapii antyproliferacyjnej gdy brak innej alternatywy.

Terapia celowana (ewerolimus i sunitynib):

- ⊕ wskazane zaawansowanej postaci pNET (G1, G2), niezależnie od rozsiewu i wartości Ki-67;
- ⊕ w połączeniu z SSA u pacjentów z hormonalnie czynnymi pNETs pozwalają lepiej kontrolować objawy;
- ⊕ stanowią opcję terapeutyczną po niepowodzeniu chemioterapii, SSA lub progresji choroby;
- ⊕ mogą być rozważane jako 1. linia leczenia w przypadku braku możliwości zastosowania SSA i istniejących przeciwwskazań do chemioterapii.

Chemioterapia:

- ⊕ chemioterapia oparta na streptozycynie jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu G1/G2 NET trzustki obok SST i leków celowanych;
- ⊕ stanowi 1. linię leczenia zaawansowanych, przerzutowych pNET (G1, G2);
- ⊕ rekomendowana dla pacjentów z masywnym rozsiewem, występowaniem objawów klinicznych, progresją choroby w ciągu 6-12 miesięcy;
- ⊕ schemat podstawowy oparty jest na streptozocynie z 5-fluorouracylem, alternatywny na doksorubicynie ze streptozocyną;
- ⊕ po niepowodzeniu chemioterapii opartej na streptozocynie, włączany jest schemat temozolamid z kapecytabiną.

Znakowane izotopowo analogi somatostatyny (PRRT):

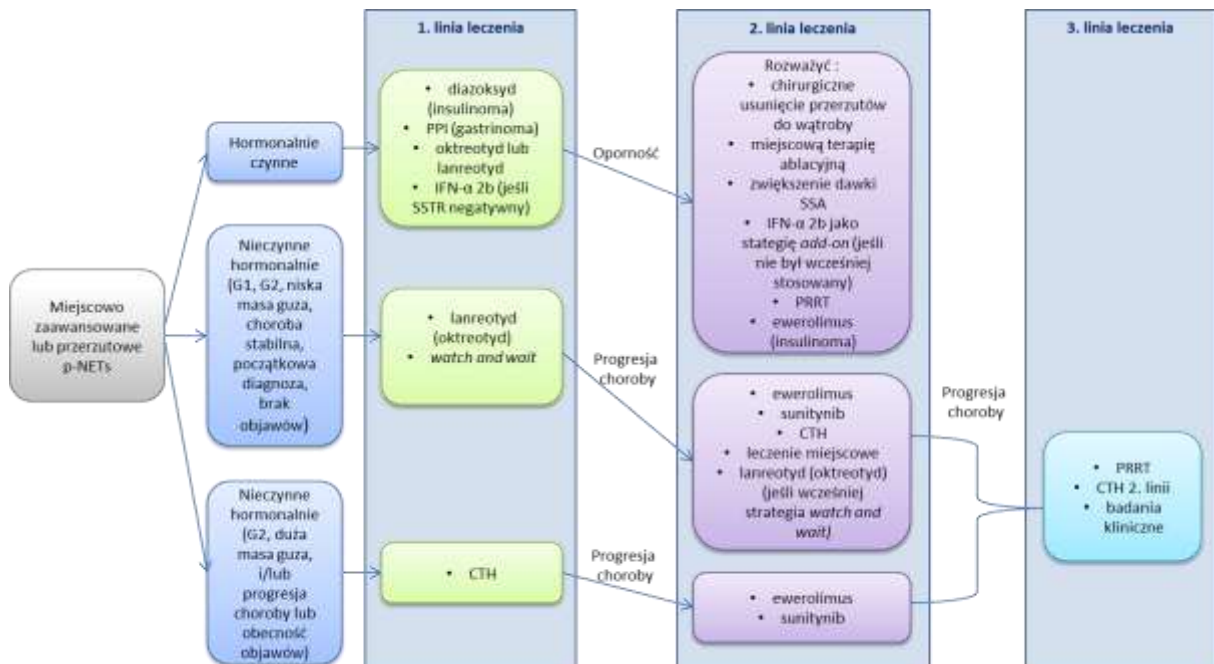
- ✚ mają zastosowanie w leczeniu zarówno hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych pNET;
- ✚ czynnikiem warunkującym powodzenie terapii jest wysoka ekspresja receptora dla somatostatyny, nie ma natomiast znaczenia pierwotne zlokalizowanie guza;
- ✚ obecnie nie są rekomendowane jako 1. linia leczenia;
- ✚ włączane po niepowodzeniu leczenia SSA, chemioterapii, terapii celowanej;
- ✚ mogą być zastosowane w terapii przerzutowej postaci pNETs.

Tabela 12.
Postępowanie terapeutyczne w zaawansowanych pNETs [31]

1.LINIA	<ul style="list-style-type: none"> • SSA - kontrola objawów; • lanreotyd - Ki67≤10%; • ewerolimus – w przypadku braku możliwości zastosowania SSA • chemioterapia oparta na streptozocynie w przerzutowych G1, G2.
2.LINIA	<ul style="list-style-type: none"> • interferon-α-hormonalnie czynne pNETs, jako terapia <i>add-on</i> w połączeniu z SSA w celu lepszej kontroli objawów; • ewerolimus, sunitynib - po niepowodzeniu leczenia SSA i chemioterapii; • PRRT - po niepowodzeniu SSA, chemioterapii, leczenia celowanego (ewerolimus/sunitynib), w NETs czynnych i nieczynnych hormonalnie.
DODATKOWE WYTTCZNE	<ul style="list-style-type: none"> • wytyczne wskazują, iż ostateczna sekwencja wprowadzania chemioterapii/terapii celowanej będzie możliwa do określenia po opublikowaniu badań klinicznych w populacji pNETs; • należy rozważyć ewentualną toksyczność chemioterapii/terapii celowanej w stosunku do korzyści terapii PRRT; bilans może być podstawą do wcześniejszego włączenia PRRT u niektórych grup pacjentów.

Tabela 13.
Preferencyjne opcje terapeutyczne do stosowania w 1. linii leczenia [31]

Opcja terapeutyczna	Czynność hormonalna	Stopień histologiczny dojrzałości guza	Pierwotne umiejscowienie guza	Ekspresja receptora dla sstr
LANREOTYD	+	G1	trzustka	+
STREPTOZOZYNA + 5-FU	+/-	G1-G2	trzustka	-
TEMOZOLOMID/KAPECYTABINA	+/-	G2	trzustka	-
EWEROLIMUS	+/-	G1-G2	trzustka	-
SUNITYNIB	+/-	G1-G2	trzustka	-



Rysunek 2.
Algorytm postępowania w przypadku guzów neuroendokrynnych trzustki [31]

3.6. Rekomendacja skandynawska (NORDIC 2014) [32]

Leczenie chirurgiczne:

- ⊕ Wytyczne wskazują, że u wszystkich pacjentów z NEN zalecane jest rozważenie leczenia chirurgicznego. W przypadku, gdy resekcja guza z intencją wyleczenia nie jest możliwa, leczenie chirurgiczne przyniesie korzyść w postaci kontroli lokalnych objawów endokrynnych.
- ⊕ Przypadkowe guzy neuroendokrynnego trzustki mniejsze niż 2 cm, które w ciągu wielu lat nie rosną lub rosną w małym stopniu, mogą pozostać bez operacji lecz pod ścisłym nadzorem. U pacjentów z MEN-1 dla zarówno czynnych jak i nieczynnych NETs, guzów większych niż 2 cm oraz wtedy, gdy guz wykazuje progresję, leczenie chirurgiczne jest zalecane.

Leki z grupy analogów SST:

- ✚ Oktreotyd i lanreotyd wykazują działanie antyproliferacyjne i są stosowane w kontroli objawów choroby. Stosowanie analogów SST jest zalecane oraz w guzach NET trzustki o niskim wskaźniku Ki-67 (<10%);
- ✚ SSA wykazuje działanie antyproliferacyjne dla NET, jednak stosowanie SSA należy rozważyć w pNET o niskim wskaźniku Ki-67 (<10%);
- ✚ Pasireotyd jest nowym lekiem z grupy analogów SST, wykazującym większe powinowactwo do receptorów SST, dzięki czemu pozwala na uzyskanie kontroli objawów u pacjentów opornych na oktreotyd LAR.

Leczenie systemowe:

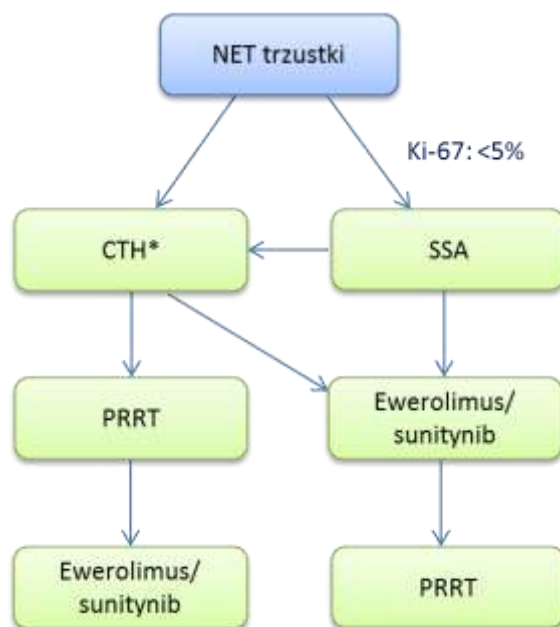
- ✚ Streptozocyna w kombinacji z 5-fluorouracylem oraz temozolamid z kapecytabiną stosowane są jako 1. linia leczenia w zaawansowanych pNET z przerzutami oraz w zaawansowanych NET trzustki (Ki-67<20%). U pacjentów z ekspresją Ki-67<10% i wysoką ekspresją SSTR można rozważyć leczenie SSA;
- ✚ Ewerolimus i sunitynib są często stosowane jako leczenie 2. linii oraz u osób wykazujących progresję;
- ✚ U pacjentów z wykazującym progresję NET trzustki zaleca się stosowanie sunitynibu oraz ewerolimusu.
- ✚ Dane dotyczące stosowania IFN- α w P-NET są ograniczone.

Leczenie radioizotopowe

- ✚ Wskazaniem do stosowania PRRT są chorzy z NET, z nadekspresją SSTR2, u których stwierdzono obecność przerzutów.
- ✚ PRRT należy rozważyć u pacjentów z nowotworami z wysoką ekspresją SSTR, zwykle jako leczenie drugiej lub trzeciej linii;
- ✚ Chorzy z guzami G1 i G2 uzyskują lepsze efekty terapeutyczne niż chorzy z guzami G3.
- ✚ Preferowanymi opcjami terapeutycznymi są ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/DOTATOC oraz ⁹⁰Y-DOTATOC.
- ✚ Zaleca się stosowanie 2-5 cykli z przerwami trwającymi 8-12 tygodni. Terapia z udziałem długo-działających SSA powinna zostać przerwana 4-6 tygodni przed włączeniem

PRRT, natomiast terapia z udziałem krótko-działających SSA może być kontynuowana do momentu wdrożenia PRRT. CTH powinna zostać przerwana co najmniej 2 tygodnia przed zastosowaniem PRRT.

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego dla NET trzustki. (Schemat 3)



*streptozocyna + 5-FU lub temozolomid +/- kapecytabina

Schemat 3.
Algorytm postępowania terapeutycznego dla NET trzustki [32]

3.7. ESMO 2012 [14]

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) z 2012 roku dotyczą postępowania terapeutycznego u chorych w zaawansowanym stadium choroby i/lub z obecnością przerzutów.

U pacjentów z pNETs wskazania do operacji uzależnione są od klinicznej kontroli objawów, wielkości, umiejscowienia guza, a także od stopnia złośliwości i obecności przerzutów. Leczenie chirurgiczne powinno być brane pod uwagę, nawet wtedy, gdy występują przerzuty (w tym do wątroby), a pacjenta można poddać operacji. Rodzaj wykonanego zabiegu zależy od umiejscowienia guza pierwotnego trzustki. Ze względu

na bardzo często występującą złośliwość pNET zaleca się wycięcie okolicznych węzłów chłonnych.

Leczenie farmakologiczne:

- ✚ Analogi SST stanowią 1. linię leczenia w przypadku wszystkich czynnych i nieczynnych hormonalnie NETs dobrze lub średnio zróżnicowanych (G1, G2), natomiast w czynnych hormonalnie NET (niezależnie od wielkości) analogii SST są postępowaniem standardowym. Rekomenduje się leczenie analogami somatostatyny (w szczególności oktreotydem LAR) czynnych i nieczynnych hormonalnie guzów (rakowiaków) jelita cienkiego (II, A);
- ✚ IFN- α jest opcją stosowaną w 2. linii leczenia ze względu na istotne działania niepożądane. Terapia ta umożliwia kontrolę objawów u pacjentów, u których analogi SST nie dają zadowalających efektów. IFN- α można zastosować jako terapię add-on, w przypadku pacjentów z objawami klinicznymi, których nie można opanować przy użyciu SSA;
- ✚ Ewerolimus, inhibitor kinazy mTOR może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST w leczeniu GEP NET;
- ✚ Inne substancje lecznicze to sunitynib i pazopanib, stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem lub bewacyzumabem. Pazopanib jest lepiej tolerowany niż sunitynib ze względu na mniejsze ryzyko działań niepożądanych.

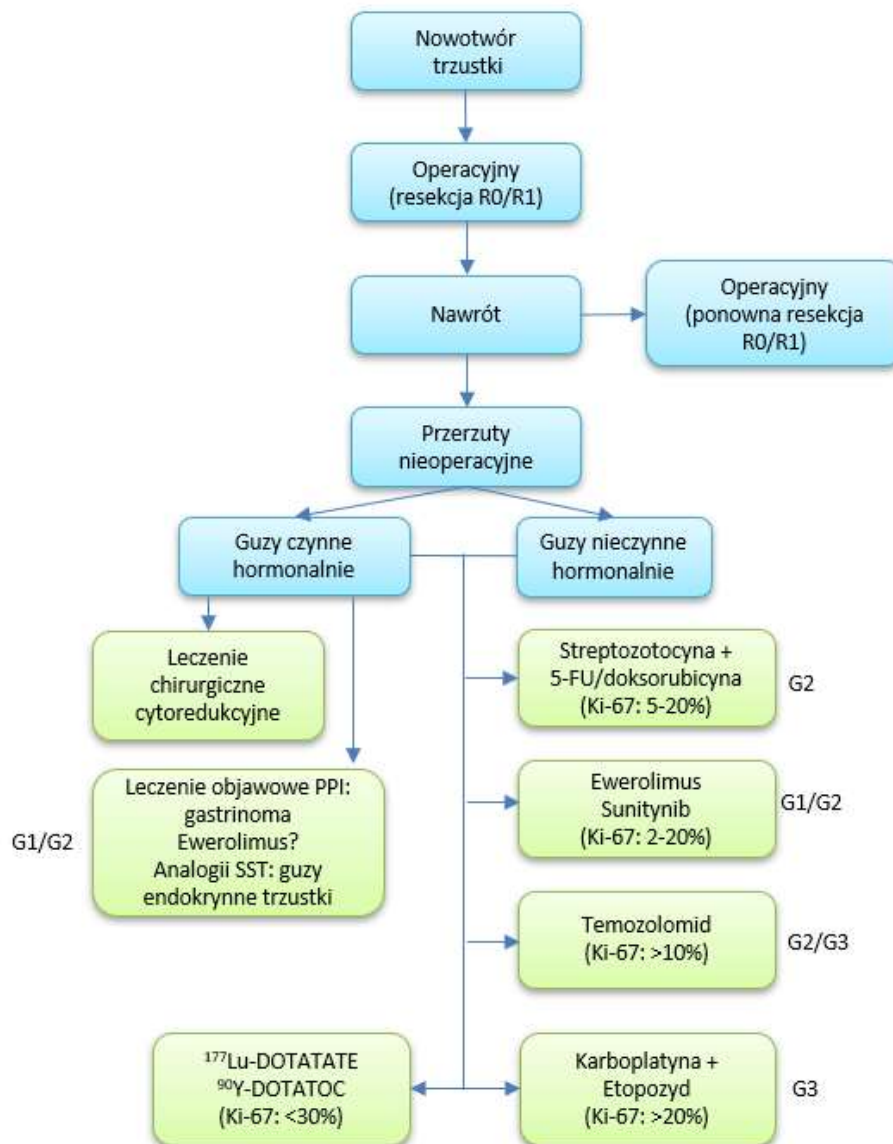
Znakowane izotopowo analogi somatostatyny (PRRT) mogą także stanowić opcję terapeutyczną zarówno w przypadku czynnych jak i nieczynnych hormonalnie NETs z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, niezależnie od umiejscowienia guza; odsetek odpowiedzi obiektywnej zawiera się w przedziale 20-40% (III, A). Odsetek odpowiedzi jest wyższy w przypadku NET trzustki niż jelita cienkiego (III, A).

Chemioterapia

Chemioterapia jest rekomendowana w przypadku NETs i w przerzutowym NET G2. W przypadkach rakowiaków (G1) wyniki są niezadowalające (szybkość odpowiedzi <15% (III, A)). U pacjentów z NET trzustki (G1-G2), u których wstąpiły nieoperacyjne przerzuty do wątroby

rekomendowana jest terapia systemowa ze streptozocyną i 5-fluorouracylem lub doksorubicyną. NET trzustki może być leczony także temozolomidem w monoterapii lub z kapecytabiną. W przypadku przerzutów do wątroby związanych z zaawansowanym stadium NEC (G3), bez względu na lokalizację pierwotnego NET, rekomendowane jest szybkie rozpoczęcie terapii cisplatyną lub etopozydem. Inne leki stosowane w terapii systemowej: oksaliplatyna, irynotekan.

Algorytm postępowania terapeutycznego w pNETs zaprezentowano na schemacie poniżej.



Schemat 4.
Algorytm postępowania terapeutycznego w pNET, według ESMO 2012

3.8. Podsumowanie

1. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach jako podstawowy sposób leczenia NET wymieniane jest leczenie chirurgiczne, przy czym w wielu przypadkach ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby metoda ta nie może być zastosowana.
 2. Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym pNETs odgrywają analogi SST (oktreotydy, lanreotydy), hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Większość wytycznych zaleca stosowanie analogów SST w 1. linii leczenia (NCCN 2018, NICE 2018, PSGN 2017, ENETS 2016, PTOK 2013, ESMO 2012) lub w przypadku hormonalnie nieczynnych pNETs o niskim indeksie proliferacyjnym (Ki-67<10%) (PSGN 2017, NORDIC 2014). W zespole opornego rakowiaka wytyczne zalecają rozważenie alternatywnej terapii opartej na pasireotydyzie (PSGN 2017, NORDIC 2014).
 3. Ewerolimus i sunitynib są zatwierdzonymi lekami antyproliferacyjnymi stosowanymi w zaawansowanym pNETs w 2. linii leczenia (PSGN 2017, ENETS 2016, NORDIC 2014). Istnieje możliwość połączenia terapii celowanych z SSA u chorych z pNETs (PSGN 2017, ENETS 2016). Ewerolimus lub sunitynib należy rozważyć w 1. linii leczenia pNETs, gdy nie można zastosować SSA lub chemioterapii (PSGN 2017, ENETS 2016).
 4. CTH można zastosować w pNETs o wysokim lub średnim zróżnicowaniu (G1 lub G2) w 1. linii leczenia w schemacie opartym na STZ/5-FU (NORDIC 2014) lub alternatywnie STZ/DOX (NCCN 2018, PSGN 2017, ENETS 2016, PTOK 2013, ESMO 2012). W przypadku braku dostępności STZ można rozważyć schemat z wykorzystaniem temozolamidu i kapecytabiny (NCCN 2018, PSGN 2017, ENETS 2016, NORDIC 2014, ESMO 2012). CTH można również rozważyć w 2. linii leczenia po wystąpieniu progresji w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie o niskiej masie guza (G1/G2, jeśli Ki-67<5-10%) (PSGN 2017).
 5. Farmakoterapię interferonem-α można zastosować w 2. linii leczenia jako terapię *add-on*, w przypadku p-NETs czynnych hormonalnie (ENETS 2016, ESMO 2012).
 6. Znakowane izotopowo analogi SST są rekomendowane w leczeniu pacjentów z pNETs czynnych jak i nieczynnych hormonalnie, z wysoką ekspresją receptora dla SST (NCCN
-

2018, NICE 2018, ENETS 2016, ESMO 2012). PRRT można rozważyć u chorych z
zaawansowanym pNETs w 2. lub 3. linii leczenia (PSGN 2017, NICE 2018, NORDIC 2014).

	PSGN 2017	PTOK 2013	NCCN 2018	NICE 2018	ENETS 2016	NORDIC 2014	ESMO 2012
ANALOGI SSA	<p>Leczenie F-pNETs:</p> <ul style="list-style-type: none"> SSA - terapia z wyboru NF-pNETs, stosowana w celu kontroli objawów wtórnych, nadmiernej produkcji hormonów przed leczeniem chirurgicznym lub w guzach nieresekcyjnych; Kontynuowanie terapii SSA – zalecane gdy w trakcie ich stosowania doszło do progresji; Pasireotyd – rozważyć w przypadku opornego zespołu rakowiaka, po niepowodzeniu innych dostępnych opcji. <p>Leczenie NF-pNETs:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecane w 1. linii leczenia w pNETs o Ki-67<10%; Lanreotyd - zalecany u pacjentów z pNET, niezależnie od stopnia zajęcia wątroby przez nowotwór; Nie zaleca się kontynuowania stosowania SSA przy progresji. 	<p>Wskazania do zastosowania analogów SST obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> opanowanie objawów NEN hormonalnie, czynnych eliminowanie ryzyka wystąpienia przełomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi, leczenie chorych z progresją (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych). <p>Leczenie rozpoczyna się od zastosowania krótkodziałających analogów SST, podając oktreotyd (300µg/d), a w kontynuacji stosuje się analogi długodziałające (oktreotyd lub lanreotyd).</p>	<p>W nieoperacyjnych i/lub przerzutowych pNETs stosuje się oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg raz w miesiącu lub lanreotyd 120 mg raz w miesiącu.</p> <p>W celu kontroli objawów należy użyć oktreotydu 120-250 mcg co podskórnie, 3 razy dziennie lub oktreotydu LAR 20-30 mg raz w miesiącu.</p>	<p>Stosowane w 1. linii leczenia.</p>	<p>Oktreotyd, lanreotyd, pasireotyd stosowane w celu kontroli objawów hormonalnie czynnych pNETs:</p> <ul style="list-style-type: none"> stanowią 1. linię leczenia, możliwość zastosowania pasireotydu u niektórych pacjentów z zespołem rakowiaka, gdy inne opcje terapeutyczne zawiodły. <p>Działanie antyproliferacyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> stanowią 1. linię leczenia systemowego pNETs (Ki-67<10%), preferowany jest lanreotyd, rekomentowane dla pacjentów z masywnym rozsiewem do wątroby. <p>W pNETs u pacjentów ze złośliwą postacią <i>insulinomy</i> pozytywne efekty daje leczenie analogami SSA.</p>	<p>Zalecane jest stosowanie analogów SST (oktreotyd i lanreotyd) w p-NETs o niskim indeksie proliferacji (Ki-67 <10%).</p> <p>U chorych opornych na oktreotyd LAR można zastosować nowy analog SST (pasireotyd).</p>	<p>Analogi SST stanowią 1. linię leczenia w przypadku wszystkich czynnych i nieczynnych hormonalnie NETs dobrze lub średnio zróżnicowanych (G1, G2), natomiast w czynnych hormonalnie NET (niezależnie od wielkości) analogii SST są postępowaniem standardowym.</p>

	PSGN 2017	PTOK 2013	NCCN 2018	NICE 2018	ENETS 2016	NORDIC 2014	ESMO 2012
PRRT	<p>Leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, nieoperacyjnych pNETs, zwłaszcza G2 i G1, w przypadku wysokiej ekspresji receptorów SST potwierdzonej w badaniu SRI.</p> <p>PRRT rekomenduje się po niepowodzeniu farmakoterapii SSA, CTH lub leków ukierunkowanych molekularnie w 2 lub 3 linii. PRRT są coraz częściej łączona z SSA.</p> <p>PRRT może być wykorzystana jako leczenie paliatywne dla pNETs w celu zmniejszenia objawów wydzielania hormonalnego lub poprawy kontroli glikemii w guzach typu <i>insulinoma</i>.</p>	<p>Zalecane u chorych, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych o niewielkich rozmiarach i jednorodnym wychwyicie znacznika.</p>	<p>Stosowanie PRRT zalecane po progresji SSA</p>	<p>2. linia leczenia po niepowodzeniu terapii analogami somatostatyny lub 3. linia leczenia po niepowodzeniu terapii ewerolimusem w guzach innych niż wywodzące się ze środkowej części przjelita.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie w hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych pNET, • warunkiem jest wysoka ekspresja receptora dla somatostatyny, • obecnie nie są rekomendowane jako 1. linia leczenia, • włączane są po niepowodzeniu leczenia SSA, chemioterapii, terapii celowanej. 	<p>Wskazaniem do stosowania terapii są chorzy z NET, z nadekspresją SSTR2, u których stwierdzono obecność przerzutów.</p> <p>PRRT należy rozważyć u pacjentów z nowotworami z wysoką ekspresją SSTR, zwykle jako leczenie drugiej lub trzeciej linii</p> <p>Preferowanymi opcjami terapeutycznymi są ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/ DOTATOC oraz ⁹⁰Y-DOTATOC.</p>	<p>Terapia może być rozważana zarówno w przypadku czynnych jak i nieczynnych hormonalnie NET z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, niezależnie od umiejscowienia guza; odsetek odpowiedzi obiektywnej zawiera się w przedziale 20-40%.</p>
INTERFERON-α	<p>bd</p>	<p>Zastosowanie IFN-α w leczeniu GEP NEN jest ograniczone ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych.</p>	<p>bd</p>	<p>bd</p>	<p>Stosowane w celu kontroli objawów hormonalnie czynnych pNETs; stanowią 2. linię leczenia (jako terapia <i>add-on</i>).</p> <p>IFN-α może zostać włączony do terapii antyproliferacyjnej gdy brak innej alternatywy.</p>	<p>Dane dotyczące stosowania IFN-α w P-NET są ograniczone</p>	<p>Jest opcją w 2. linii leczenia w przypadku niepowodzenia z udziałem analogów SST.</p> <p>IFN-α można zastosować jako terapię add-on do terapii SSA.</p>

	PSGN 2017	PTOK 2013	NCCN 2018	NICE 2018	ENETS 2016	NORDIC 2014	ESMO 2012
EWEROLIMUS	Ewerolimus lub sunitynib są zalecane w 2. linii po niepowodzeniu leczenia SSA, PRRT lub CTH w pNET G1/G2. Można je rozważyć jako leczenie I rzutu jeżeli nie można zastosować SSA lub w przypadku przeciwwskazań do CTH.	Wdrożenie terapii z udziałem sunitynibu lub ewerolimusu należy rozważyć u chorych z zaawansowanym pNEN o wysokim zróżnicowaniu.	W nieoperacyjnych i/lub przerzutowych pNETs stosuje się ewerolimus i sunitynib.	Jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu progresywnych pNETs.	<ul style="list-style-type: none"> wskazane w zaawansowanej postaci pNET (G1, G2), w połączeniu z SSA u pacjentów z hormonalnie czynnymi pNETs pozwalają lepiej kontrolować objawy, stanowią opcję terapeutyczną po niepowodzeniu chemioterapii, SSA lub progresji choroby (2. linia leczenia), mogą być rozważane jako 1. linia leczenia w przypadku braku możliwości zastosowania SSA i istniejących przeciwwskazań do chemioterapii. 	U pacjentów z wykazującym progresję pNETs zaleca się stosowanie sunitynibu oraz ewerolimusu (2. lub 3. linia leczenia).	Istnieje możliwość zastosowania ewerolimusu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST.
SUNITYNIB	W leczeniu hormonalnie czynnych NET stosuje się także leki celowane w skojarzeniu z SSA w celu hamowania wzrostu guza i poprawy kontroli objawów.						Sunitynib i pazopanib, stosuje się głównie w leczeniu p-NETs, w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem lub bewacyzumabem. Pazopanib jest lepiej tolerowany niż sunitynib ze względu na mniejsze ryzyko działań niepożądanych.

	PSGN 2017	PTOK 2013	NCCN 2018	NICE 2018	ENETS 2016	NORDIC 2014	ESMO 2012
CTH	<p>CTH może być rozważana jako leczenie I rzutu w pNEN z Ki-67 na poziomie 5–20% w przypadku: dużej masy nowotworowej, obecności objawów klinicznych, szybkiej dynamiki choroby.</p> <p>„Złotym standardem” 1. linii leczenia jest schemat STZ/5-FU lub schemat alternatywny STZ/DOX. W przypadku braku STZ można zastosować schemat CAPTEM.</p> <p>Po progresji do rozważenia: Włączenie do schematu STZ/5-FU schemat STZ temozolomidu +/- kapecytabiny lub gdy w 1. linii wykorzystano CAPTEM - oksaliplatinę + 5-FU lub kapecytabinę.</p>	<p>W GEP NEN (G1/G2) CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby</p> <p>Skuteczność CTH w przypadku średnio- i wysokozróżnicowanego GEP NEN jest znacznie większa w odniesieniu do pNETs.</p> <p>W przypadku pNEN istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę w skojarzeniu najczęściej z fluorouracyłem i doksorubicyną.</p>	<p>W przypadku nieoperacyjnych i/lub przerzutowych pNETs należy rozważyć: 5-FU, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatinę, streptozocyna, temozolomid.</p> <p>Najczęściej stosuje się schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • temozolomid/kapecytabina, • 5-FU/doksorubicyna/streptozocyna, • streptozocyna/doksorubicyna, streptozocyna/5-FU. 	<p>Schematy chemioterapeutyczne z wykorzystaniem kombinacji streptozocyny, 5-fluorouracylu, doksorubicyny, temozolomidu i kapecytabiny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CTH oparta na STZ stanowi 1. linię leczenia zaawansowanych, przerzutowych pNET (G1, G2), • rekomendowana dla pacjentów z masywnym rozsiewem, występowaniem objawów klinicznych, progresją choroby w ciągu 6-12 miesięcy, • schemat podstawowy oparty jest na streptozocynie z 5-fluorouracyłem, alternatywny na doksorubicynie ze streptozocyną, • po niepowodzeniu chemioterapii opartej na streptozocynie, włączany jest schemat temozolamid z kapecytabiną. 	<p>Streptozocyna w kombinacji z 5-fluorouracyłem oraz temozolamid zalecane są jako 1. linia leczenia w zaawansowanych pNETs z przerzutami oraz w zaawansowanych NET trzustki (Ki-67<20%).</p>	<p>CTH rekomenduje się w przypadku NETs G3 i NETs G2 z obecnością przerzutów.</p> <p>U pacjentów z pNETs (G1-G2), u których wstąpiły nieoperacyjne przerzuty do wątroby rekomenduje się terapię systemową ze streptozocyną i 5-FU lub doksorubicyną.</p> <p>W pNETs można zastosować leczenie temozolomidem w monoterapii lub z kapecytabiną.</p> <p>Innymi lekami stosowanymi w terapii systemowej są oksaliplatinę i irynotekan.</p>

Źródło: opracowanie własne

4. Opis interwencji

4.1. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) [3]

Lutathera® 370 MBq/ml roztwór do infuzji

1 ml roztworu zawiera 370 MBq lutetu oksodotreotydu (¹⁷⁷Lu) w dniu i godzinie kalibracji.

Producent leku: Advanced Accelerator Applications

Status rejestracyjny:

- EMA: 29 września 2017 r.
- FDA: 26 stycznia 2018 r. (procedura przyspieszonej rejestracji).

Zgodnie z warunkami rejestracji przez EMA, niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Grupa farmakoterapeutyczna:

różne radiofarmaceutyki do terapii, kod ATC: V10XX04

Postać farmaceutyczna:

Roztwór do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub jasno żółty roztwór.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Lutathera® jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynych trzustki i przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lutathera® powinien być podawany wyłącznie przez osoby upoważnione do obchodzenia się z preparatami radiofarmaceutycznymi w wyznaczonych warunkach klinicznych i po przeprowadzeniu oceny przez lekarza posiadającego odpowiednie przygotowanie.

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

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Lutathera® u dorosłych obejmuje 4 infuzje po 7 400 MBq każda. Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni i można go wydłużyć aż do 16 tygodni w przypadku występowania objawów toksyczności modyfikującej dawkę.

W celu ochrony nerek roztwór aminokwasów należy podawać dożylnie przez 4 godziny. Infuzję roztworu aminokwasów należy rozpocząć na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Lutathera®.

Roztwór aminokwasów

Roztwór aminokwasów może być przygotowany jako produkt złożony, zgodnie z dobrą praktyką szpitalną przygotowywania sterylnych produktów leczniczych oraz zgodnie ze składem:

- ⊕ L-Lizyna HCl: 25 g (co odpowiada 20,0 g lizyny);
- ⊕ L-Arganina HCl: 25 g (co odpowiada 20,7 g argininy);
- ⊕ Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do infuzji lub woda do wstrzykiwań: 11.

Powyższy roztwór aminokwasów uważa się za produkt leczniczy z wyboru w związku z jego mniejszą całkowitą objętością do podania i mniejszą osmolalnością.

Alternatywnie dopuszcza się zastosowanie niektórych dostępnych w sprzedaży roztworów aminokwasów, jeśli są zgodne ze specyfikacją:

- ✚ Zawartość L-lizyny HCl: od 18 do 25 g (co odpowiada 14,4-20 g lizyny);
- ✚ Zawartość L-argininy HCl: od 18 do 25 g (co odpowiada 14,9-20,7 g argininy);
- ✚ Objętość: od 1 do 2 l;
- ✚ Osmolalność: < 1 200 mOsmol/kg.

Monitorowanie leczenia

Przed każdym podaniem i podczas leczenia wymagane jest przeprowadzanie testów biologicznych ponownie oceniających stan pacjenta i dostosowujących w razie potrzeby protokół terapeutyczny (dawkę, odstępy pomiędzy kolejnymi infuzjami i liczbę infuzji).

Badania laboratoryjne konieczne do przeprowadzenia przed każdą infuzją jako minimum obejmują:

- ✚ Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny [Hb], liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi);
- ✚ Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);
- ✚ Ocenę parametrów biochemicznych czynności wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], stężenie albumin i bilirubiny).

Wymienione badania należy wykonywać co najmniej raz w ciągu 2-4 tygodni przed podaniem i wkrótce po podaniu produktu leczniczego. Ponadto zaleca się przeprowadzanie tych badań co 4 tygodnie przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej infuzji produktu leczniczego Lutathera®, a następnie co 6 miesięcy, aby móc wykryć ewentualne odległe działania niepożądane. Dawkowanie może wymagać modyfikacji na podstawie wyników tych badań.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lutathera® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest to gotowy do stosowania preparat radiofarmaceutyczny do jednorazowego użycia.

Produkt należy podawać w powolnej infuzji trwającej ok. 30 minut (zalecana metoda podania – metoda grawitacyjna), jednocześnie z roztworem aminokwasów podawanym w osobnej infuzji dożylniej. Produktu nie należy podawać w postaci bolusa. Produkty lecznicze o działaniu przeciwwymiotnym w ramach premedykacji należy podawać we wstrzyknięciu na 30 minut przed rozpoczęciem podawania roztworu aminokwasów, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną wybranego produktu, zgodnie z informacją o danym produkcie.

Lekarz prowadzący może zastosować inne metody podania, które uzna za właściwe i bezpieczne, w tym użycie pomp infuzyjnych, zwłaszcza w sytuacji, gdy wymagane jest zmniejszenie dawki. Podczas podawania należy stosować zalecane środki ostrożności dotyczące ochrony radiologicznej, niezależnie od wybranej metody infuzyjnej.

Produkt leczniczy Lutathera® należy podawać w infuzji bezpośrednio z oryginalnego opakowania. Nie należy otwierać fiołki ani nie przenosić roztworu do innego pojemnika. Podczas podawania należy używać wyłącznie jednorazowych materiałów. Produkt leczniczy należy podawać przez cewnik dożylny umieszczony w żyłę wyłącznie w celu podania infuzji.

Procedura podawania (metoda grawitacyjna - zalecana)

Podczas infuzji przepływ roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań zwiększa ciśnienie we fiołce z produktem leczniczym Lutathera®, ułatwiając przepływ produktu do cewnika umieszczonego w żyłę obwodowej pacjenta. Zaleca się dokładne monitorowanie objawów czynności życiowych podczas infuzji.

W poniższej tabeli przedstawiono wymagane procedury podczas kursu leczenia produktem leczniczym Lutathera® przy użyciu metody grawitacyjnej.

Tabela 14.

Procedura podawania produktu leczniczego przeciwwymiotnego, roztworu aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera®

PODANE PRODUKTY LECZNICZE	CZAS ROZPOCZĘCIA (MIN)	SZYBKOŚĆ INFUZJI (ML/H)	CZAS TRWANIA
PRODUKT LECZNICZY PRZECIWWYMIOTNY	Co najmniej 30 minut przed podaniem roztworu aminokwasów	Zgodnie z informacją o produkcie	Zgodnie z informacją o produkcie

ROZTWÓR AMINOKWASÓW, PRZYGOTOWANY ODRĘCZNIE (1 L) LUB DOSTĘPNY W SPRZEDAŻY (OD 1 L DO 2 L)	0	250 - 550	4 godz.
PRODUKT LECZNICZY LUTATHERA® Z ROZTWOREM CHLORKU SODU 9 MG/ML (0,9%) DO WSTRZYKIWAŃ	30	Maksymalnie 400	30±10 minut

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera® [3]

Modyfikacja dawki

W niektórych okolicznościach może okazać się konieczne czasowe wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Lutathera®, dostosowanie dawki po pierwszym podaniu, a nawet definitywne przerwanie leczenia.

1. Dostosowanie dawki zaleca się w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (toksyczności modyfikujących dawkę – DMT) tj.:

- ✚ Trombocytopenia ≥ 2 stopnia (CTCAE);
- ✚ Jakikolwiek objaw toksyczności hematologicznej ≥ 3 stopnia, oprócz limfopenii (CTCAE);
- ✚ Działanie toksyczne na nerki (klirens kreatyniny < 40 ml/min lub wzrost o 40% w porównaniu do początkowego stężenia kreatyniny w surowicy ze zmniejszeniem o ponad 40% w porównaniu do początkowego klirensu kreatyniny);
- ✚ Toksyczne działanie na wątrobę (bilirubinemia $> 3 \times$ górna granica normy (ang. *upper limit normal*, ULN) lub hipoalbuminemia < 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego $< 70\%$);
- ✚ Jakikolwiek inne działania toksyczne CTCAE 3. lub 4. stopnia o prawdopodobnym związku z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

W ramach dostosowania dawki ¹⁷⁷Lu-DOTATATE zaleca się w następujące, kolejne działania:

- a. Czasowe przerwanie dawki;
 - b. Monitorowanie parametrów biologicznych;
- ✚ jeśli obserwowane objawy toksyczności nadal występują po 16 tygodniach od podania ostatniej infuzji, leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy ostatecznie przerwać,

- ✚ jeśli obserwowane objawy toksyczności ustąpią w ciągu 16 tygodni od podania ostatniej infuzji, możliwe jest kontynuowanie leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE podając w infuzji połowę dawki ,
 - c. Jeśli zmniejszona o połowę dawka jest dobrze tolerowana (tj. nie występują objawy DMT), następne pozostałe dawki należy podawać w pełnej dawce; jednak, jeśli wystąpią objawy toksyczności modyfikującej dawkę po podaniu dawki zmniejszonej o połowę, leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy ostatecznie przerwać.
2. Należy wstrzymać czasowo leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów, u których wystąpiły stany określone w Tabela 15.

Tabela 15.
Kryteria czasowego wstrzymania leczenia produktem leczniczym Lutathera®

KRYTERIUM	DZIAŁANIE
Obecność współistniejącej choroby (np. Zakażenie układu moczowego), która w opinii lekarza może zwiększać ryzyko związane z podawaniem ¹⁷⁷ LU-DOTATATE i która może ustąpić lub ustabilizować się umożliwiając wznowienie leczenia	Leczenie należy wstrzymać czasowo aż do ustąpienia lub stabilizacji choroby. Leczenie można wznowić po ustąpieniu lub stabilizacji choroby.
Rozległa interwencja chirurgiczna	Należy odczekać 12 tygodni, licząc od daty operacji, przed wznowieniem podawania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE.
Ciężkie lub niektóre określone działania niepożądane ¹⁷⁷ LU-DOTATATE	Określone w punkcie 1 (dostosowanie dawki).

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera® [3]

3. Należy definitywnie przerwać leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów, u których określone działania niepożądane po podaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wymagają opóźnienia leczenia o ≥ 16 tygodni lub występują ich nawroty, tj. odległe objawy toksyczności hematologicznej 3-4 stopnia (G3-G4) (określone w punkcie 1).

Mechanizm działania:

Lutetu oksodotreotyd (¹⁷⁷Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet177 (¹⁷⁷Lu) jest radionuklidem emitującym promieniowanie β^- o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji

wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Przeciwwskazania

- ⊕ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊕ Stwierdzona lub podejrzewana ciąża lub gdy nie można wykluczyć ciąży;
- ⊕ Pacjenci z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min;

Pacjenci z czynnikami ryzyka

Z uwagi na mechanizm działania i profil tolerancji produktu leczniczego Lutathera® nie zaleca się rozpoczynania leczenia

- ⊕ u chorych z negatywnymi lub mieszanymi zmianami trzewnymi pod względem obecności receptorów somatostatyny zgodnie z wynikami obrazowania w kierunku receptora somatostatyny.

Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lutathera® obejmowały nudności i wymioty, które występowały na początku infuzji odpowiednio u 58,9% i 45,5% pacjentów. Faktyczny związek występowania nudności i wymiotów z zastosowaniem tego produktu leczniczego jest zaburzony ze względu na działanie wymiotne infuzji roztworu aminokwasów podawanej równocześnie w celu zapewnienia ochrony nerek. W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera®, większość spodziewanych działań niepożądanych dotyczyła działań toksycznych na układ krwiotwórczy: trombocytopenia (25%), limfopenia (22,3%), niedokrwistość (13,4%), pancytopenia (10,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane obejmowały męczliwość (27,7%) i zmniejszenie łaknienia (13,4%). Działania niepożądane zostały podane w Tabeli 16 według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 16.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO
ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie spojówek Zakażenie układu oddechowego Zapalenie pęcherza moczowego Zapalenie płuc Półpasiec Półpasiec oczny Grypa Zakażenia gronkowcowe Bakteriemia gronkowcowa
NOWOTWORY ŁAGODNE, ZŁOŚLIWE I NIEOKREŚLONE (W TYM TORBIELE I POLIPY)	-	Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespół mielodysplastyczny)	<ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka szpikowa Ostra białaczka Przewlekła białaczka mielomonocytoza
ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO	<ul style="list-style-type: none"> Trombocytopenia² Limfopenia³ Niedokrwistość⁴ Pancytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Leukopenia⁵ Neutropenia⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową Niedokrwistość nekropochodna Zaburzenia szpiku kostnego Plamica małopłytkowa
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	-	-	Nadwrażliwość
ZABURZENIA ENDOKRYNNE	-	Wtórna niedoczynność tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> Niedoczynność tarczycy Cukrzyca Przełom rakowiaka Nadczynność przytarczyc
ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA	Zmniejszenie łaknienia	<ul style="list-style-type: none"> Hiperglikemia Odwodnienie Hipomagnezemia Hiponatremia 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglikemia Hipernatremia Hipofosfatemia Zespół rozpadu guza nowotworowego Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipoalbuminemia Kwasica metaboliczna

KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO
ZABURZENIA PSYCHICZNE	-	Zaburzenia snu	<ul style="list-style-type: none"> Lęk Omamy Dezorientacja
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO		<ul style="list-style-type: none"> Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ból głowy¹⁰ Letarg Omdlenie 	<ul style="list-style-type: none"> Mrowienie Encefalopatia wątrobowa Parestezje Omamy węchowe Senność Ucisk na rdzeń kręgowy
ZABURZENIA OKA	-	-	Zaburzenia oka
ZABURZENIA UCHA I BŁĘDNIKA	-	-	Zaburzenia głowy pochodzenia błędnikowego
ZABURZENIA KARDIOLOGICZNE	-	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	<ul style="list-style-type: none"> Migotanie przedsionków Kołatanie serca Zawał serca Dławica piersiowa Wstrząs kardiogeny
ZABURZENIA NACZYNIOWE	-	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie⁷ Nagłe zaczerwienienie twarzy Uderzenia krwi do głowy Niedociśnienie 	<ul style="list-style-type: none"> Rozszerzenie naczyń krwionośnych Obwodowe uczucie zimna Bładość Hipotonia ortostatyczna Zapalenie żył
ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	-	Duszność	<ul style="list-style-type: none"> Ból części ustnej gardła Wysięk opłucnowy Wzmożone wydzielanie płwociny Uczucie dławienia
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	<ul style="list-style-type: none"> Nudności Wymioty 	<ul style="list-style-type: none"> Wzdęcie brzucha Biegunka Ból brzucha Zaparcie Ból w nadbrzuszu Niestrawność Zapalenie żołądka 	<ul style="list-style-type: none"> Suchość w ustach Wzdęcia Wodobrzusze Bóle żołądkowo-jelitowe Zapalenie jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Dyskomfort w jamie brzusznej Niedrożność jelit Zapalenie okrężnicy

KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO
			<ul style="list-style-type: none"> Ostre zapalenie trzustki Krwawienie z odbytu Smoliste stolce Ból w podbrzuszu Krwawe wymioty Puchlina brzuszna krwista Niedrożność jelit
ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓLCIOWYCH	-	Hiperbilirubinemia ⁹	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie stężenia enzymów trzustkowych Uszkodzenie wątrobowokomórkowe Cholestaza Przekrwienie wątroby Niewydolność wątroby
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	-	Łysienie	<ul style="list-style-type: none"> Wysypka Suchość skóry Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie się Uogólniony świąd
ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	-	<ul style="list-style-type: none"> Ból mięśniowo-szkieletowy⁸ Skurcz mięśni 	-
ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH	-	<ul style="list-style-type: none"> Ostre uszkodzenie nerek Krwiomocz Niewydolność nerek Proteinuria 	<ul style="list-style-type: none"> Leukocyturia Nietrzymanie moczu Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej Zaburzenia czynności nerek Ostra przednerekowa niewydolność nerek Upośledzenie czynności nerek
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Męczliwość ¹	<ul style="list-style-type: none"> Reakcje w miejscu wstrzyknięcia¹¹ Obrzęki obwodowe Ból w miejscu podania Dreszcze Objawy grypopodobne 	<ul style="list-style-type: none"> Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Dyskomfort w klatce piersiowej Ból w klatce piersiowej Gorączka Złe samopoczucie Ból Zgony Samopoczucie odbiegające od normy

KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO
BADANIA DIAGNOSTYCZNE	-	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia GGT* Zwiększenie stężenia ALAT* Zwiększenie stężenia AspAT* Zwiększenie stężenia ALP**** we krwi 	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie stężenia potasu we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Zmniejszenie stężenia hematokrytu Białko w moczu Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Katochelaminy we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
URAZY, ZATRUCIA I POWIKŁANIA PO ZABIEGACH	-	-	Złamanie obojczyka
ZABIEGI CHIRURGICZNE I MEDYCZNE	-	Przetoczenie krwi	<ul style="list-style-type: none"> Drenaż jamy brzusznej Dializa Wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego Założenie stentu Drenaż ropnia Pobranie szpiku kostnego Polipektomia
OKOLICZNOŚCI SPOŁECZNE	-	-	Niepełnosprawność fizyczna

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera® [3]

¹ Obejmuje astenię i męczliwość

² Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek

³ Obejmuje limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów

⁴ Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny

⁵ Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek

⁶ Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii

⁷ Obejmuje nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy

⁸ Obejmuje bóle stawów, ból w kończynie, ból pleców, ból boku, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej i ból szyi

⁹ Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię

¹⁰ Obejmuje ból głowy i migrenę

¹¹ Obejmuje reakcję w miejscu podania, nadwrażliwość w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania

* Gamma-glutamylotransferaza

** Aminotransferaza alaninowa

***Aminotransferaza asparaginianowa
****Fosfataza alkaliczna

Jednoczesne stosowania analogów somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi wiążą się kompetycyjnie z receptorami somatostatyny i mogą zakłócać skuteczność produktu leczniczego Lutathera®. **Status finansowania w Polsce:** produkt leczniczy Lutathera® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Warunki w jakich oceniana technologia ma być finansowana ze środków publicznych w Polsce: leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki”.

5. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych wykonano dla ocenianej interwencji – Lutathera® (lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) przeznaczonej do leczenia żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzów neuroendokrynnych (GEP NETs). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31 stycznia 2019 roku, przy uwzględnieniu nazwy handlowej Lutathera® jak również nazwy znakowanego izotopem analogu somatostatyny ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Przeszukano serwisy internetowe agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania technologii medycznych ze środków publicznych, tj.: AOTMIT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [33], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [34], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [35], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [36], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [37], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [38], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [39], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [40], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [41], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [42] oraz Beslutningsforum Nye Metoder. [43]

Odnaleziono 4 dokumenty zawierające rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji na stronach brytyjskiej organizacji NICE, szkockiej SMC, francuskiej HAS oraz norweskiej NIPH. Na stronie kanadyjskiej organizacji CADTH odnaleziono informację, że rekomendacja jest w trakcie przygotowań. W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania technologii ze środków publicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji.

Tabela 17.

Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji – Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)

ORGANIZACJA	PAŃSTWO	REKOMENDACJA	REF.
AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT)	Polska	Nie zidentyfikowano.	[33]

ORGANIZACJA	PAŃSTWO	REKOMENDACJA	REF.
PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC)	Australia		[34]
CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)	Kanada	W trakcie przygotowania rekomendacji dotyczącej finansowania ocenianej technologii.	[35]
NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE)	Wielka Brytania	<p>NICE rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w populacji pacjentów określonej wskazaniem refundacyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, wysokozróżnicowanym GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych.</p> <p>Efektywność kosztową oceniono w porównaniu z ewerolimusem oraz najlepszą terapią wspomagającą. Jednakże, uwzględniając fakt, że ewerolimus jest zarejestrowany jedynie w leczeniu NET nieczynnych hormonalnie, komitet za najodpowiedniejszy komparator uznał najlepszą terapię wspomagającą. Wynik analizy kosztów-efektywności produktu leczniczego Lutathera® wynosi poniżej £30 000 za zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>, QALY) przy porównaniu go do najlepszej terapii wspomagającej. Z uwagi na powyższe technologia jest rekomendowana.</p>	[36]
SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)	Szkocja	<p>SMC rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu populacji pacjentów określonej wskazaniem rejestracyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, wysokozróżnicowanym GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych.</p> <p>Analiza kosztów-efektywności została przeprowadzona względem sunitynibu, ewerolimusu, BSC (używając danych z badania sunitynibu) oraz BSC (używając danych z badania ewerolimusu). Wyniki analizy wskazują, że ICER dla produktu Lutathera® względem komparatorów (we właściwej kolejności) wynoszą: £17 487, £26 103, £25 068, £29 964, czyniąc go tym samym efektywnym kosztowo.</p>	[37]
ALL WALES MEDICINES STRATEGY GROUP (AWMSG)	Walia	Wyłączenie z analizy ze względu na wydanie oceny przez NICE.	[38]

ORGANIZACJA	PAŃSTWO	REKOMENDACJA	REF.
HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)	Francja	HAS rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu populacji określonej we wskazaniu refundacyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych.	[39]
INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)	Niemcy	Nie zidentyfikowano.	[40]
SWEDISH COUNCIL ON TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE (SBU)	Szwecja		[41]
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS ADVISORY COMMITTEE (PTAC)	Nowa Zelandia		[42]
BESLUTNINGSFORUM NYE METODER	Norwegia		<i>Beslutningsforum for nye metoder</i> rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu populacji określonej we wskazaniu refundacyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, wysokozróżnicowanym GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych.

Źródło: opracowanie własne

6. Charakterystyka potencjalnych komparatorów

Analiza wytycznych oraz standardów postępowania terapeutycznego w rozpatrywanym wskazaniu pozwoliła na usystematyzowanie linii leczenia oraz wskazanie miejsca produktu leczniczego Lutathera® w terapii **dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ([REDACTED]) guzami neuroendokrynnymi trzustki, [REDACTED]**
[REDACTED]
[REDACTED] z chorobą o przebiegu postępującym.

W ramach opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu analizowanej populacji docelowej rozważano:

- ewerolimus (Afinitor®);
- sunitynib (Sutent®);
- lanreotyd (Somatuline Autogel®);
- oktreotyd (Sandostatin®, Sandostatin LAR®);
- interferon-α-2b (IntronA®);

- chemioterapię.

Analiza wytycznych oraz standardów postępowania w rozpatrywanym wskazaniu pozwoliła na wyłonienie potencjalnych komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Zaliczono do nich:

- ewerolimus (Afinitor®);
- sunitynib (Sutent®);
- interferon-α-2b (IntronA®);

Do grupy potencjalnych komparatorów nie zaliczono:

- Lanreotydu i oktreotydu (SSA) - uzasadnia się ten wybór na podstawie przedstawionych wytycznych. Prawie wszystkie omówione zalecenia, zarówno polskie jak i zagraniczne (NCCN 2018, NICE 2018, PSGN 2017, ENETS 2016, PTOK 2013, ESMO 2012), dotyczące leczenia pNET uznają m.in. SSA jako wybór 1. linii, a zgodnie z wnioskiem rejestracyjnym omawiana technologia medyczna ma mieć zastosowanie w 2. linii leczenia, u pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym;
- Zgodnie z polskimi wytycznymi, chemioterapia jest zalecana w 1. linii leczenia w zaawansowanym stadium (Ki-67% 5-20%) oraz jako chemioterapia paliatywna (po wyczerpaniu innych możliwości leczenia) (PSGN 2017). Z uwagi na powyższe, nie rozpatrywano CTH jako potencjalnego komparatora dla produktu Lutathera®.

Poniżej zestawiono charakterystyki poszczególnych opcji terapeutycznych.

7. Ewerolimus (Afinitor®⁴)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Postać farmaceutyczna: [44] tabletki; każda tabletką zawiera 2,5/5/10mg ewerolimusu.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: [44] 3 sierpnia 2009 r.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: [44]

Afinitor 2,5 mg, tabletki

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg, tabletki

⁴ Opis na podstawie Afinitor® w ramach Prodigarmu lekowego finansowany jest również Everolimus Accord®

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg, tabletki

EU/1/09/538/002

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

Producent leku: Novartis Europharm Limited

Mechanizm działania: [44]

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Właściwości farmakokinetyczne: [44]

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła

1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całą farmakologiczną aktywność ewerolimusu.

Eliminacja

Średni klirens po podaniu doustnym (CL/F) ewerolimusu w dawce 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 l/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Wskazania do stosowania: [44]

- ⊕ Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych;
- ⊕ Nowotwory neuroendokryne trzustki

Afinitor® jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

⊕ Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego lub płuc

Afinitor® jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

⊕ Rak nerkowokomórkowy.

Dawkowanie i sposób podania: [44]

Leczenie produktem leczniczym Afinitor® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Afinitor® jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Działania niepożądane: [44]

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy. Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i cukrzyca. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0 i 4.03. Zestawienie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych znajduje się w Tabeli 18.

Tabela 18.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Afinitor®

ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE	
Bardzo często	Zakażenia ^a
ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	Pancytopenia
Rzadko	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hypercholesterolemia
Często	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia
ZABURZENIA PSYCHICZNE	
Często	Bezsenna
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	
Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Brak smaku
ZABURZENIA OKA	
Często	Obrzęk powiek
Niezbyt często	Zapalenie spojówek
ZABURZENIA SERCA	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
ZABURZENIA NACZYNIOWE	
Często	Krwotok ^b , nadciśnienie
Niezbyt często	Uderzenie gorąca, zakrzepica żył głębokich

ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	
Bardzo często	Zapalenie płuc ^c , krwawienie z nosa, kaszel
Często	Duszność
Niezbyt często	Krwioplucie, zatorowość płucna
Rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, mdłości
Często	Wymioty, suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połykania
ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	
Bardzo często	Wysypka, świąd
Często	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręka-stopa, złuszczenie skóry, zmiany skórne
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	
Często	Ból stawów
ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH	
Często	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek
Niezbyt	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek
ZABURZENIA UKŁADU ROZRODCZEGO I PIERSI	
Często	Nieregularne miesiączkowanie ^e
Niezbyt często	Brak miesiączki ^e
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy
Często	Gorączka

Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego, utrudnione gojenie się ran
BADANIA DIAGNOSTYCZNE	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała

^a W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, w tym (często) zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego; (niezbyt często) zapalenie oskrzeli, pólpaiec, posocznica, ropnie i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza, pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) i zapalenie wątroby typu B oraz (rzadko) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego

^b W tym inne krwawienia z różnych miejsc niewymienione osobno

^c W tym (bardzo często) zapalenie płuc, (często) śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych

^d W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka

^e Częstość w oparciu o liczbę kobiet w wieku od 10 do 55 lat w danych zbiorczych

Status finansowania w Polsce: (na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019)

Finansowanie ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)* oraz *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)*

7.1. Sunitynib (Sutent®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04

Postać farmaceutyczna: [45] kapsułka twarda; każda kapsułka zawiera jabłczan sunitynibu w ilości odpowiadającej 12,5/25/37,5/50 mg sunitynibu

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006 r.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

Sutent® 12,5 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/001

EU/1/06/347/004

Sutent® 25 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/002

EU/1/06/347/005

Sutent® 37,5 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/007

EU/1/06/347/008

Sutent® 50 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/003

EU/1/06/347/006

Producent leku: Pfizer Ltd**Mechanizm działania: [45]**

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia, kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego. W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

Właściwości farmakokinetyczne: [45]

W zakresie dawkowania od 25 do 100 mg pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i C_{max} zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Podczas kilkakrotnego podania w ciągu doby sunitynib ulega kumulacji, przy czym jego stężenie zwiększa się 3–4-krotnie, a stężenie jego podstawowego czynnego metabolitu zwiększa się 7–10-krotnie. Stężenie sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu w stanie równowagi zostaje osiągnięte w ciągu od 10 do 14 dni.

Do 14. dnia łączne stężenie osoczowe sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu wynosi 62,9–101 ng/ml, co jest docelowym stężeniem przewidywanym na podstawie danych z badań przedklinicznych jako stężenie hamujące fosforylację receptorów *in vitro*, prowadzącym do zatrzymania i (lub) zmniejszenia wzrostu guzów *in vivo*. Podstawowy czynny metabolit odpowiada za 23–37% całkowitej ekspozycji na lek. Nie obserwuje się istotnych zmian farmakokinetyki sunitynibu lub jego podstawowego czynnego metabolitu podczas kilkakrotnego podawania leku w ciągu doby, lub w trakcie powtarzanych cykli badanych schematów dawkowania.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym sunitynibu maksymalne stężenie (C_{max}) stwierdza się na ogół po upływie 6–12 godzin (T_{max}). Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną sunitynibu.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* stopień wiązania się sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu z ludzkimi białkami osocza wynosił odpowiednio 95% i 90% niezależnie od stężenia. Pozorna objętość dystrybucji (V_d) w przypadku sunitynibu była znaczna – 2230 l, co wskazuje na penetrację leku do tkanek.

Metabolizm

Sunitynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, który katalizuje reakcję powstawania głównego czynnego metabolitu dezetylosunitynibu, podlegającego dalszemu metabolizmowi katalizowanemu przez ten sam izoenzym.

Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnym i induktorami lub inhibitorami CYP3A4, ponieważ stężenie sunitynibu w osoczu może ulec zmianie.

Eliminacja

Substancja czynna jest wydalana głównie z kałem (61%), natomiast przez nerki ulega wydalaniu 16% podanej dawki w postaci niezmienionej i metabolitów. Sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit były głównymi związkami pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu, moczu i kale, odpowiadając odpowiednio za 91,5%, 86,4% i 73,8% radioaktywności w zebranych próbkach. Pozostałe metabolity o mniejszym znaczeniu zostały zidentyfikowane

w moczu i w kale, jednak na ogół nie były wykrywane w osoczu. Całkowity klirens leku po podaniu doustnym (CL/F) wynosił 34–62 l/h.

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom okres półtrwania sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu dietylowego wynosił odpowiednio około 40–60 godzin i 80–110 godzin.

Wskazania do stosowania: [45]

- ✦ Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour*, GIST);
- ✦ Rak nerkowokomórkowy zaawansowany i (lub) z przerzutami (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, MRCC);
- ✦ Nowotwory neuroendokryne trzustki (pNET).

SUTENT® jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Dawkowanie i sposób podania: [45]

W przypadku pNET, zalecana dawka produktu SUTENT® wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu SUTENT® wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

Dostosowanie dawki

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

Działania niepożądane: [45]

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu

pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych raka narkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane, inne niż wymienione powyżej, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerczy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Sutent® przedstawiono w Tabeli 19. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $> 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 19.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Sutent® [45]

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO	RZADKO
ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE		Zakażenia wirusowe ^a , Zakażenia układu oddechowego ^{b,*} , Ropień ^{c,*} , Zakażenia grzybicze ^d , Zakażenia dróg moczowych, Zakażenia skóry ^e , Posocznica ^{f,*}	Martwice zapalenie powięzi*, Zakażenia bakteryjne ^g	
ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO	Neutropenia, Małopłytkowość, Niedokrwistość, Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa ^{h,*}
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO			Nadwrażliwość	Obrzęk naczyń i naczyń ruchomych
ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy
ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA	Zmniejszenie łaknienia ⁱ	Odwodnienie, Hipoglikemia		Zespół ostrego rozpadu guza [*]
ZABURZENIA PSYCHICZNE	Bezsenna	Depresja		
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Zawroty głowy, Bóle głowy, Zaburzenia smaku ^j	Neuropatia obwodowa, Parestezje, Niedoczulica, Przeczulica	Krwotok mózgowy*, Udar mózgu*, Przemijający napad niedokrwienny,	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*
ZABURZENIA OKA		Obrzęk tkanek oczodołu, Obrzęk powiek, Zwiększone łzawienie		

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO	RZADKO
ZABURZENIA SERCA		Niedokrwienie mięśnia sercowego ^{k,*} Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Zastoinowa niewydolność serca, Zawał mięśnia sercowego ^{m,*} , Niewydolność serca*, Kardiomiopatia*, Wysiłek osierdziowy, Wydłużenie odstępu QT	Niewydolność lewokomorowa*, Zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>
ZABURZENIA NACZYNIOWE	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich, Uderzenia gorąca, Nagłe zaczerwienienie twarzy	Krwotok z guza*	
ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	Duszność, Krwotok z nosa, Kaszel	Zator tętnicy płucnej*, Wysiłek opłucnowy* Krwioplucie, Duszność wysiłkowa, Ból jamy ustnej i gardła ⁿ Niedrożność nosa, Suchość błony śluzowej nosa	Krwotok płucny*, Niewydolność oddechowa	
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ^o , Ból brzucha ^p , Wymioty, Biegunka, Niestrawność, Nudności, Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku, Dysfagia, Krwotok z przewodu pokarmowego*, Zapalenie przełyku*, Wzdęcie brzucha, Dyskomfort w nadbrzuszu, Krwotok z odbytu, Krwawienie z dziąseł, Owrzodzenie jamy ustnej, Ból odbytu, Zapalenie warg, Guzy krwawnicze, Ból języka, Ból w jamie ustnej, Suchość w jamie ustnej, Wzdęcia,	Perforacja przewodu pokarmowego ^{q,*} , Zapalenie trzustki, Przetoka odbytu	

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO	RZADKO
		Dyskomfort w jamie ustnej, Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu		
ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH			Niewydolność wątroby*, Zapalenie pęcherzyka żółciowego ^{r,*} Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	Przebarwienia skóry ^s , Zespół erytrodyzestezi dłoniowopodeszwowej, Wysypka ^t , Zmiany koloru włosów, Suchość skóry	Złuszczenie skóry Reakcje skórne ^u , Egzema, Pęcherze, Rumień, Łysienie, Trądzik, Świąd, Hiperpigmentacja skóry, Zmiany skórne, Rogowacenie skóry, Zapalenie skóry, Zaburzenia dot. płytki paznokciowej ^v		Rumień wielopostaciowy*, Zespół Stevensa Johnsona*, Piodermia zgorzeliwna, Martwica toksycznorozpryskowa naskórka*
ZABURZENIA MIĘŚNIOWOSZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	Ból w kończynach Bóle stawowe Ból pleców	Bóle mięśniowe, Kurcze mięśni, Bóle mięśniowe, Osłabienie mięśni	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, Przetoka*	Rabdomioliza*, Miopatia
ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH		Niewydolność nerek*, Ostra niewydolność nerek*, Zmiana barwy moczu, Białkomocz	Krwotok z dróg moczowych	Zespół nerczycowy
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Zapalenie błon śluzowych, Uczucie zmęczenia ^w , Obrzęk ^x , Gorączka	Ból w klatce piersiowej, Ból, Zespół rzekomogrypowy, Dreszcze	Nieprawidłowy proces gojenia się ran	

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO	CZĘSTO	NIEZBYT CZĘSTO	RZADKO
BADANIA DIAGNOSTYCZNE		Spadek masy ciała, Spadek liczby białych krwinek, Wzrost aktywności lipazy, Wzrost liczby płytek krwi, Spadek stężenia hemoglobiny, Zwiększona aktywność amylazy ^y , Zwiększona ALAT i AspAT, Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze, Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi	

* W tym przypadku zgonów

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

^a Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

^b Zapalenie oskrzeli, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zapalenie dróg oddechowych

^c Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsłowy, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień krocza, ropień okolic odbytu i odbytnicy, ropień odbytniczy, ropień podskórny i ropień zęba

^d Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej

^e Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry

^f Posocznica i wstrząs septyczny

^g Ropień w jamie brzusznej, posocznica z punktem wyjścia w jamie brzusznej, zapalenie uchyłka i zapalenie kości i szpiku

^h Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa oraz zespół hemolityczno-mocznicowy

ⁱ Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

^j Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smaku

^k Ostry zespół wieńcowy, dusznica bolesna, dusznica niestabilna, zamknięcie tętnicy wieńcowej oraz niedokrwienie mięśnia sercowego

^l Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej

^m Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego oraz bezobjawowy zawał mięśnia sercowego

ⁿ Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani

^o Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej

^p Ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu

^q Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita

^r Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne

^s Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji

^t Łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka

^u Reakcje skórne i zaburzenia skórne

^v Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej

^w Zmęczenie i astenia

^x Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy

^y Zwiększona aktywność amylazy

Status finansowania w Polsce: (na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019)

Finansowanie ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- ⊕ dla dawek 12,5 mg oraz 25 mg - Finansowanie ze środków publicznych w ramach programów lekowych – *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64); Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48); Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4); Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49);*
- ⊕ dla dawki 50 mg - Finansowanie ze środków publicznych w ramach programów lekowych – *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64); Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).*

7.2. Interferon α -2b (IntronA®)

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

Postać farmaceutyczna: [46]

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

Jedna fiolka z roztworem do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 25 milionów j.m. rekombinowanego interferonu α -2b wytwarzanego przez szczep E. coli z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 2,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 10 milionów j.m. interferonu α -2b.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2000 r.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/99/127/027

EU/1/99/127/028

EU/1/99/127/029

EU/1/99/127/030

EU/1/99/127/043

EU/1/99/127/044

Producent leku: Merck Sharp & Dohme Limited

Mechanizm działania: [46]

IntronA® jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu α -2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon α -2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu α -2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA® jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu α -2b odpowiada $2,6 \times 10^8$ j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu α -2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: α , β i γ . Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów α . IntronA® został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon α -2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi

komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon α -2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon α -2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu α -2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Właściwości farmakokinetyczne: [46]

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA® badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m² pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnym, po podaniu 5 milionów j.m./m² pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA® wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach surowicy krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Farmakokinetyka produktu IntronA® i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Wskazania do stosowania: [46]

- ⊕ Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B;
- ⊕ Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C;
- ⊕ Białaczka włochatokomórkowa;
- ⊕ Przewlekła białaczka szpikowa;
- ⊕ Szpiczak mnogi;
- ⊕ Chłoniak grudkowy;
- ⊕ Rakowiak - leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”;
- ⊕ Czerniak złośliwy.

Dawkowanie i sposób podania: [46]

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby. Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc. Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA® w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku

lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA® należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Rakowiak

Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem α -2b.

Działania niepożądane: [46]

Tabela 20 zestawia działania niepożądane, które były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA® w monoterapii. Działania niepożądane przedstawione są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA® w skojarzeniu z rybawiryną

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$)	CZĘSTO ($\geq 1/100$ DO $< 1/10$)
ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE	Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła	Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
NOWOTWORY ŁAGODNE, ZŁOŚLIWE I NIEOKREŚLONE (W TYM TORBIELE I POLIPY)	-	Nowotwór (nieokreślone)

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO (≥1/10)	CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10)
ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO	Niedokrwistość, neutropenia	Trombocytopenia, limfadenopatia
ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE	Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy, wirylizm
ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA	Anoreksja	Hipertriglicerydemia, hiperurykemia, wzmożone łaknienie
ZABURZENIA PSYCHICZNE	Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność	Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykle sny, apatia
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Bóle głowy, zawroty głowy	Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
ZABURZENIA OKA	-	Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
ZABURZENIA NACZYNIOWE	-	Uderzenia gorąca, błądność
ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	-	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha	Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓLCIOWYCH	-	Zaburzenia czynności wątroby

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO (≥1/10)	CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10)
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	Łysienie, wysypka	Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-płamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
ZABURZENIA MIĘŚNIOWOSZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe	-
ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH	-	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
ZABURZENIA UKŁADU ROZRODCZEGO I PIERSI	-	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, drażliwość	Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
BADANIA DIAGNOSTYCZNE	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku)	-
URAZY, ZATRUCIA I POWIKŁANIA PO ZABIEGACH	-	Uszkodzenie skóry

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego IntronA® [46]

Status finansowania w Polsce: (na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019)

Finansowanie ze środków publicznych w ramach:

- ✚ programów lekowych: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”; „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”;
- ✚ wykazu leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym. 5

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [47] [REDACTED]

[REDACTED]

⁵ C43 – czerniak złośliwy skóry (C43.0 – C43.9); C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej; C82 – chłoniak niezierniczy gruzkowy (grudkowy) (C82.0 – C82.2; C82.7, C82.9); C84.0 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84.0 – C84.5); C90.0 – szpiczak mnogi; C91 – białaczka limfoplastyczna (C91.0 – C91.5; C91.7, C91.9); C92 – białaczka szpikowa (C92.0 – C92.5; C92.7, C92.9); D45 – czerwienica prawdziwa; D47.1 – przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 – nadpłytkowość samoistna; E85 – amyloidoza skrobiowa (E85.0 – E85.4; E85.8; E85.9)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. [47]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[48]

[49]

[50]

[51]

[52]

[47]

[47]

[47]

⁶ Frost S.H.L., Frayo S.L., Miller B.W. et al. Comparative Efficacy of ¹⁷⁷Lu and ⁹⁰Y for Anti-CD20 Pretargeted Radioimmunotherapy in Murine Lymphoma Xenograft Models. March 18, 2015

[REDACTED]

[47]

[REDACTED]

[47]

[REDACTED]

⁷

[REDACTED]

⁷ Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

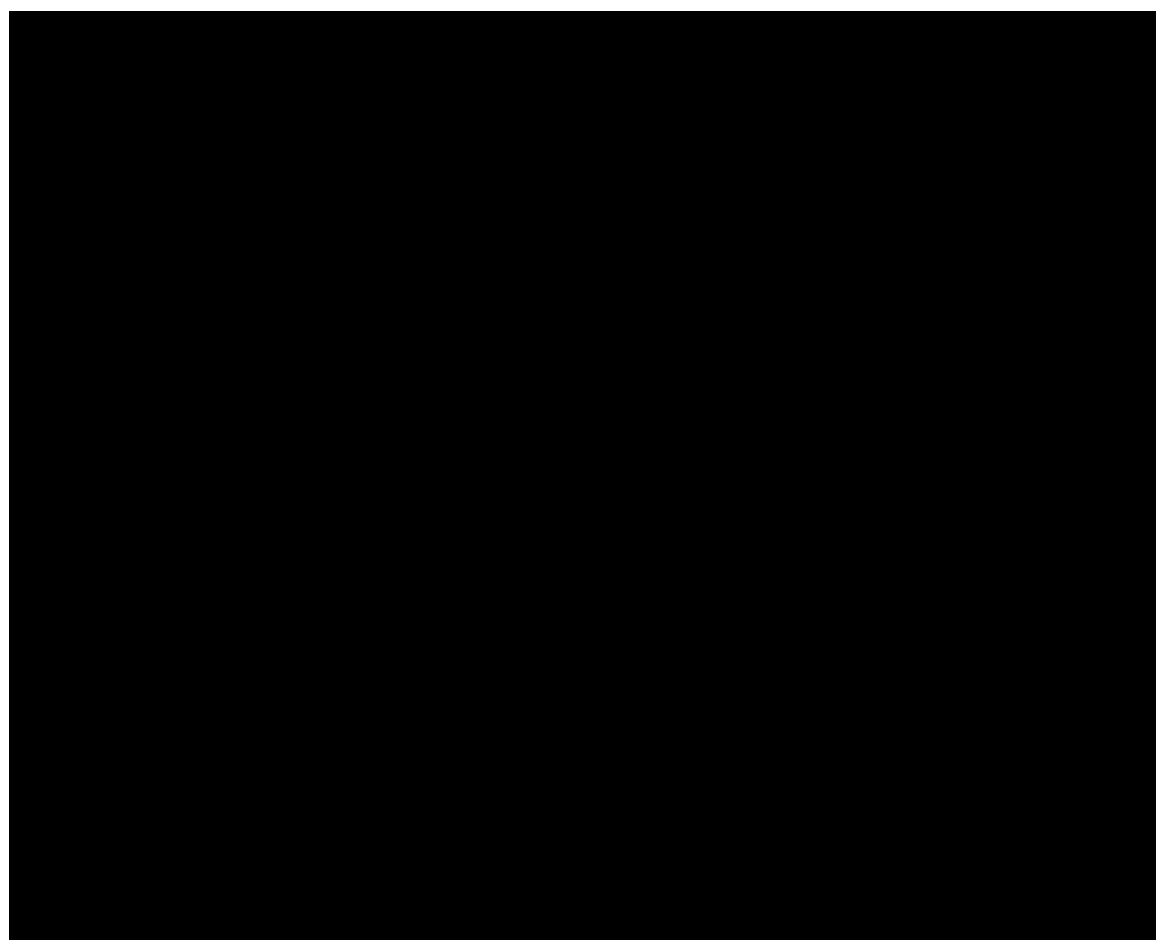
8. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla preparatu Lutathera® w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNETs z chorobą o przebiegu postępującym uwzględniono przede wszystkim:

- ✚ istniejącą praktykę kliniczną;
- ✚ dostępność leczenia w Polsce;
- ✚ wytyczne i standardy postępowania (zarówno polskie, jak i zagraniczne);
- ✚ a także charakterystyki poszczególnych produktów leczniczych.

Po szczegółowej analizie wytycznych krajowych i zagranicznych oraz aktów prawnych do grona komparatorów dla produktu leczniczego Lutathera®, oprócz terapii SSA i chemioterapii, nie zaliczono także interefonu-α [REDACTED].

W oparciu o informacje zestawione w rozdziale dotyczącym leczenia oraz zgromadzone wytyczne i standardy postępowania na schemacie przedstawiono ogólne zasady postępowania terapeutycznego leczenia pacjentów z pNETs.



- ✦ Wśród potencjalnych komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE rozpatrywano również terapię interferonem- α -2b. W aktualnych wytycznych postępowania uwzględnia się możliwość wdrożenia interferonu- α w ramach 2. linii leczenia jako terapię *add-on*. Terapia interferonem- α -2b nie jest jednak finansowana ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, co stanowi podstawę do wykluczenia go z grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Dodatkowym argumentem uzasadniającym przyjęte podejście jest stanowisko AOTM przedstawione w raporcie z 2013 r. [47], w którym nie uwzględniono interferonu w gronie komparatorów dla PRRT. Polskie i zagraniczne wytyczne wskazują na

brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej interferonu- α . Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zaznaczają, że w porównaniu z analogami SST, zastosowanie IFN- α jest ograniczone z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Rekomendacja skandynawska wskazuje z kolei na ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFN- α w pNETs.

» [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [51] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [51]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [51] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

» Zgodnie z wytycznymi NICE eksperci kliniczni wskazali, że w przypadku pNETs powodujących objawy (hormonalnie czynne pNETs) u osób z chorobą postępującą, opcje terapeutyczne obejmują ewerolimus oraz ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Eksperci wskazali, że chemioterapia nie jest odpowiednim komparatorem, ze względu na stosowanie CTH głównie u pacjentów z Ki-67 wynoszącym ok. 20% lub więcej. Ostatecznie wskazano, że ewerolimus oraz sunitynib stanowią odpowiednie komparatory dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w rozważanym wskazaniu. [30]

Zgodnie z wytycznymi oraz praktyką kliniczną w Polsce w leczeniu guzów neuroendokrynych trzustki stosowane są sunitynib oraz ewerolimus. Rozważane opcje terapeutyczne są finansowane w Polsce w ramach programu lekowego, a zatem w świetle przedstawionych powyżej argumentów, do grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy zaliczyć:

- ✚ ewerolimus (Afinitor®);
- ✚ sunitynib (Sutent®).

9. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT ocena korzyści wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii powinna być dokonywana w oparciu o analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, kluczowych dla danej jednostki chorobowej. Wskazuje się na trzy główne kategorie istotnie klinicznie punktów końcowych [2]:

- ⊕ Punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności;
- ⊕ Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- ⊕ Punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia.

Ponadto, do istotnych punktów końcowych zalicza się również zdarzenia i działania niepożądane (ciężkie i pozostałe).

Nieoperacyjne i/lub przerzutowe guzy neuroendokrynnie trzustki (pNET) w trakcie progresji, są postrzegane jako choroba o przebiegu postępującym, mającą wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów. W związku z powyższym określono punkty końcowe, które zostaną uwzględnione w ramach analizy klinicznej, ze względu na ich istotne odzwierciedlenie aspektów jednostki chorobowej oraz znaczenie dla podejmowania decyzji klinicznych.

Tabela 23.
Definicje oraz istotność kliniczna punktów końcowych uwzględnionych w analizie

PUNKTY KOŃCOWE		DEFINICJA	ISTOTNOŚĆ KLINICZNA
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OBIEKTYWNEJ ODPOWIEDZI GUZA (ORR)	Obiektywną odpowiedź guza (ORR) definiowano jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST - równą sumie całkowitych odpowiedzi (CR) i częściowych odpowiedzi (PR). Pomiaru odpowiedzi guza dokonywano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego co 12 tygodni od momentu randomizacji w obydwu badanych grupach.	Uznawany za ważny surogatowy punkt końcowy. Zgodnie z wytycznymi, w badaniach jednoramiennych ORR może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Odsetek odpowiedzi ogółem powinien być raportowany zgodnie z aktualnymi kryteriami międzynarodowymi (np. RECIST lub kryteria WHO). W określonych sytuacjach dopuszczalna jest modyfikacja tych kryteriów pod warunkiem odpowiedniego uzasadnienia. [54] Nie odnaleziono informacji dotyczących minimalnej zmiany jaką należy uznać za istotną klinicznie.
	CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI (DOR)	Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas, od którego kryteria pomiaru są najpierw spełnione dla CR/PR (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) aż do pierwszej daty, w której nawracająca lub postępująca choroba została udokumentowana.	

PUNKTY KOŃCOWE		DEFINICJA	ISTOTNOŚĆ KLINICZNA
PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)		Czas przeżycia całkowitego (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.	OS jest uznawany za istotny kliniczny punkt końcowy i stanowi powszechnie akceptowalną miarę korzyści leczenia. Nie odnaleziono źródła odnoszącego się szczegółowo do istotności klinicznej dla guzów neuroendokrynnych. Jednak, zgodnie z danymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) minimalna zmiana w zakresie przeżycia całkowitego uznawana za klinicznie istotną wynosi od 2,5 do 6 miesięcy (z HR w granicach: 0,6-0,8), w zależności od wskazania i kontekstu klinicznego. [53] W wytycznych EMA podkreśla się znaczenie oceny OS dla większości wskazań onkologicznych, przy czym wybór OS na pierwszorzędowy punkt końcowy wiąże się z koniecznością raportowania danych w zakresie PFS/DFS (drugorzędowe punkty końcowe). [54]
PROGRESJA CHOROBY	PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)	Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology</i>), poprawa w zakresie PFS stanowi klinicznie istotny punkt końcowy (uznaje się za punkt końcowy o mniejszej wadze niż OS, przy czym ciągle istotny klinicznie). [52]
	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA PROGRESJI LUB ZGONU (ZDARZEŃ PFS)	Częstość występowania progresji lub zgonów raportowano jako zdarzenia PFS. Raportowano również częstość występowania progresji choroby.	

PUNKTY KOŃCOWE		DEFINICJA	ISTOTNOŚĆ KLINICZNA
	CZAS DO PROGRESJI CHOROBY (TTP)	Czas do progresji choroby (TTP) definiowano jako czas od momentu randomizacji do udokumentowanej progresji choroby.	Nie odnaleziono źródła odnoszącego się szczegółowo do istotności klinicznej dla guzów neuroendokrynnych. Jednak, zgodnie z danymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) minimalna zmiana czasu wolnego od progresji uznawana za klinicznie istotną wynosi, w zależności od lokalizacji, 3-5 miesięcy. [53] Jako punkt końcowy uwzględniający zgon pacjentów, może mieć znaczny wpływ na klinicznie istotny punkt końcowy, jakim jest OS. Zgodnie wytycznymi EMA, PFS/DFS mogą stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe, jednak zaleca się jednoczesne raportowanie OS jako drugorzędowego punktu końcowego. [54]

PUNKTY KOŃCOWE		DEFINICJA	ISTOTNOŚĆ KLINICZNA
JAKOŚĆ ŻYCIA (QOL)	POPRAWA/POGORSZENIE JAKOŚCI ŻYCIA	<p>Poprawę/pogorszenie jakości życia oceniano na podstawie kwestionariusza QLQ-C30 oraz QLQ-GI.NET-21.</p> <p>Kwestionariusz QLQ-C30 składa się z: 5 domen funkcjonalnych, 3 domen symptomatycznych, domeny ogólnej jakości życia (ang. <i>global health status quality of life</i>, GH-QoL) oraz 6 poszczególnych objawów (ang. <i>single items</i>).</p> <p>Kwestionariusz G.I.NET-21 zawiera domeny z pytaniami dotyczącymi zaburzeń ze strony układu endokrynnego (nudności, wymioty), pokarmowego (wzdęcia, gazy), leczenia, funkcjonowania w społeczeństwie, obawów związanych z chorobą, postrzeganiem własnego ciała, objawów związanych z układem kostno-mięśniowym, aktywnością seksualną oraz uzyskiwaniem informacji dotyczących choroby.</p> <p>Poprawę jakości życia definiowano jako wzrost punktacji o $\geq 10\%$ od wyniku wyjściowego (przy czym każdy pacjent z wynikiem wyjściowym powyżej 90% był wykluczony z analizy).</p> <p>Podobnie pogorszenie jakości życia definiowane jest jako spadek punktacji $\geq 10\%$ poniżej wyniku wyjściowego (każdy pacjent z wynikiem mniejszym niż 10% wyniku wyjściowego został wyłączony z analizy).</p>	<p>Jakość życia jest uznawana za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Za minimalną różnicę w zakresie jakości życia, uznawaną za klinicznie istotną przyjmuje się co najmniej 10 punktów. [55, 56]</p>
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA	ZGONY	<p>Raportowane zdarzenia w postaci zgonów pacjentów (liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano zgon).</p>	<p>Za istotne klinicznie uznaje się zdarzenia niepożądane ciężkie oraz o co ≥ 3. stopnia. [57]</p>

PUNKTY KOŃCOWE		DEFINICJA	ISTOTNOŚĆ KLINICZNA
	AE	Zdarzenie niepożądane (AE) zdefiniowano jako każde niespodziewane, nieodpowiednie zdarzenie medyczne u pacjenta, które niekoniecznie ma związek przyczynowy z badanym lekiem. Zdarzenia niepożądane zostały określone według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (NCI CTCAE).	
	SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) zdefiniowano jako każde niespodziewane, nieodpowiednie zdarzenie medyczne u pacjenta, które: <ul style="list-style-type: none"> • prowadzi do zgonu; • jest zagrażające życiu (odnosi się do zdarzenia, w którym pacjent jest zagrożony śmiercią w momencie wystąpienia zdarzenia); • prowadzi do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności/niezdolności; • prowadzi do wrodzonej anomalii lub wady; • wymaga hospitalizacji szpitalnej lub prowadzi do wydłużenia hospitalizacji, z wyjątkiem planowych wcześniej hospitalizacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały określone według NCI CTCAE.	

10. Rodzaj i jakość dowodów

W celu oceny rodzaju, ilości i jakości dostępnych doniesień naukowych autorzy analizy problemu decyzyjnego przeprowadzili wstępny przegląd niesystematyczny bazy Medline przez PubMed z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących zarówno analizowanej populacji, jak i interwencji.

W ramach wstępnego przeszukania zidentyfikowano badanie ERASMUS 2017, które stanowiło badanie wspierające wnioskowanie o efektywności terapii w procesie rejestracji produktu leczniczego Lutathera®. Jest to eksperymentalne, jednoramienne badanie I/II fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z GEP-NETs i nie-GEP-NETs. Jakość tego badania można określić jako umiarkowaną, ze względu iż jest to badanie jednoramienne, które zostało przeprowadzone tylko w jednym ośrodku.

W ramach wstępnego przeszukania zidentyfikowano badanie RADIANT-3. Celem badania jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w dawce 10 mg, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu do placebo (PLB), stosowanego łącznie z BSC, u pacjentów z postępującymi nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki. Jest to międzynarodowe i wieloośrodkowe (82 ośrodki, 18 krajów), podwójnie zaślepione, randomizowane, badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, przez co jego jakość można uznać za wysoką.

Zidentyfikowano także badanie Raymond 2011. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w dawce 37,5 mg względem placebo u pacjentów z postępującym, zaawansowanym i/lub przerzutowym, dobrze zróżnicowanym guzem komórek wysp trzustkowych (pNETs), niekwalifikujących się do operacji, z mierzalną chorobą zgodnie z kryteriami RECIST. Jest to badanie międzynarodowe, wieloośrodkowe (42 ośrodki, 11 krajów), randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne III fazy, co wpływa na wysoką jakość badania.

11. Kierunki analityczne i zakres analiz

11.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej (AEf) powinna być ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ([REDACTED]) guzami neuroendokrynymi trzustki, [REDACTED] [REDACTED] z chorobą o przebiegu postępującym. Analiza kliniczna powinna być przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* oraz wytycznymi AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) w Polsce.

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS:

Populacja: dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi guzami neuroendokrynymi trzustki (pNET):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 z chorobą o przebiegu postępującym.

Interwencja: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, [¹⁷⁷Lu]-DOTA0-Tyr3-Oktreotat (Lutathera®) stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami.

Komparatory:

- ✚ ewerolimus;
- ✚ sunitynib.

Miary efektów zdrowotnych:

- ✚ odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR);
- ✚ przeżycie całkowite (OS);
- ✚ czas trwania odpowiedzi (DoR);
- ✚ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- ✚ czas do wystąpienia progresji (TTP);
- ✚ jakość życia (QoL);
- ✚ zdarzenia niepożądane (AE, SAE).

Metodyka:

- ✚ przeglądy systematyczne (z metaanalizami lub bez),
- ✚ badania eksperymentalne:
 - z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT),
 - z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej,
 - jednoramienne,
- ✚ badania obserwacyjne (w tym analiza baz danych i rejestrów).

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie efektywności klinicznej rozpatrywanej interwencji względem wybranych komparatorów (ewerolimus, sunitynib). Wobec powyższego w analizie uwzględniono badania pierwotne: RADIANT-3 (Yao 2011) dla ewerolimusu stosowane łącznie z BSC, w porównaniu do PLB stosowanego łącznie z BSC oraz badanie Raymond 2012 dla sunitynibu względem PLB, będące badaniami rejestracyjnymi. Natomiast dla interwencji zidentyfikowano badanie jednoramienne ERASMUS 2017, które stanowiło badanie wspierające wnioskowanie o efektywności terapii w procesie rejestracji produktu leczniczego Lutathera®.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań niezbędne jest wzbogacenie analizy o dane dotyczące bezpieczeństwa publikowane na stronach URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) i FDA (Agencja ds. Żywności i Leków).

11.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie efektywności kosztowej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem ewerolimusu i sunitynibu, stosowanych w analizowanej populacji chorych. Metodyka analizy ekonomicznej powinna być uzależniona od wniosków płynących z przeglądu systematycznego. Wykazanie istotnych klinicznie różnic w efektywności klinicznej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem komparatora, wiązać się będzie z koniecznością przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) i/lub ewentualnie analizy kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA).

Wynikiem AEK powinno być wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (m.in. QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w Polsce. Koszty i korzyści zdrowotne należy poddać dyskontowaniu zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2. kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analizę ekonomiczną należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej. Zdaniem autorów APD analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku finansowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w ramach programu lekowego koszty bezpośrednie ponosić będzie wyłącznie płatnik publiczny (wyniki analizy z perspektywy wspólnej będą identyczne, jak z perspektywy płatnika publicznego).

Horyzont czasowy analizy powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Należy również przeprowadzić wyszukiwanie dotyczące opracowanych na świecie analiz ekonomicznych i finansowych dla rozpatrywanej technologii medycznej i jej komparatorów.

11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych

terapii

¹⁷⁷Lu-DOTATATE w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi () guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNET) z chorobą o przebiegu postępującym. Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków.

W ramach BIA należy wskazać część koszyka świadczeń gwarantowanych, o wpis do której aplikuje producent.

Z uwagi na fakt, iż producent produktu leczniczego Lutathera® ubiega się o rejestrację leku we wskazaniu obejmującym niewielką populację pacjentów, zasadne jest w tym przypadku wnioskowanie o finansowanie w ramach programu lekowego. Rekomenduje się wnioskowanie o refundację produktu leczniczego Lutathera® w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki”.

W związku z powyższym, kluczowe jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w rozpatrywanym wskazaniu. Wielkość populacji powinna odpowiadać jasno sprecyzowanym kryteriom włączenia i wykluczenia z PL. Z kolei kryteria włączenia i wykluczenia z programu powinny bezpośrednio korelować z kryteriami włączenia i wykluczenia do/z badania klinicznego, na podstawie którego oceniono efektywność kliniczną leku.

Na potrzeby analizy problemu decyzyjnego określono wstępnie liczebność populacji docelowej do stosowania produktu leczniczego Lutathera® w rozpatrywanym wskazaniu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Minimalny	150	183
Prawdopodobny	166	216
Maksymalny	200	283

W ramach BIA zaleca się przeprowadzenie wielokierunkowej oceny dla kluczowych danych wejściowych (w szczególności liczebności populacji docelowej), założeń i zmiennych oraz wskazanie najbardziej prawdopodobnego zakresu wartości uzyskanych wyników. Konieczne jest zamieszczenie dyskusji oraz ograniczeń odnoszących się m.in. do precyzji i rzetelności przeprowadzonych oszacowań oraz niepewności wyników.

Analiza wpływu na budżet powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Horyzont czasowy powinien obejmować co najmniej pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania produktu leczniczego Lutathera® w ramach programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT konieczne jest zamieszczenie dyskusji. W przypadku leku stosowanego we wskazaniu ultrazadkim, w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia należy również poruszyć aspekty etyczne i prawne, związane ze szczególnym statusem analizowanej technologii.

Dodatkowo, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej z 2011 roku oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w przypadku gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji, powinna zostać przedstawiona analiza racjonalizacyjna.

12. Spis tabel

Tabela 1. Specyficzne markery dla poszczególnych pNEN [8]	27
Tabela 2. Rodzaje badań ultrasonograficznych wykorzystywanych w diagnostyce pNEN [8]	28
Tabela 3. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny w diagnostyce pNEN [8].....	29
Tabela 4. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynnych (cecha G).....	30
Tabela 5. Klasyfikacja TNM ENETS, TNM AJCC (8. wyd. z 2017 r.) i UICC (8. wyd. z 2017 r.) [8,,]	31
Tabela 6. Stopień klinicznego zaawansowania pNEN według TNM AJCC (8. wyd. z 2017 r.) i UICC (8. wyd. z 2017 r.) [8, 18, 19].....	31
Tabela 7. Rzadkie guzy hormonalnie czynne trzustki [8, , ,].....	34
Tabela 8. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pNETs.....	41
Tabela 9. Zalecenia dotyczące farmakoterapii w wybranych czynnych hormonalnie pNET [8,21].....	45
Tabela 10. Zasady postępowania terapeutycznego w przypadku NEN zlokalizowanego w trzustce [7]	48
Tabela 11. Terapia systemowa pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym pNET [28]	51
Tabela 12. Postępowanie terapeutyczne w zaawansowanych pNETs [31]	55
Tabela 13. Preferencyjne opcje terapeutyczne do stosowania w 1. linii leczenia [31]	55
Tabela 14. Procedura podawania produktu leczniczego produktu leczniczego przeciwwymiotnego, roztworu aminokwasów i produktu leczniczego Lutathera®	71


Tabela 15. Kryteria czasowego wstrzymania leczenia produktem leczniczym Lutathera®.....	73
Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	75
Tabela 17. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji – Lutathera® (177Lu-DOTATATE)	80
Tabela 18. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Afinitor®	88
Tabela 19. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Sutent® [45].....	95
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA® w skojarzeniu z rybawiryną.....	103
Tabela 21. [REDACTED]	107
Tabela 22. [REDACTED]	109
Tabela 23. Definicje oraz istotność kliniczna punktów końcowych uwzględnionych w analizie	116
Tabela 2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	126

13. Spis schematów

Schemat 1. Algorytm postępowania w GEP NET (Kos-Kudła B., 2017 [15]).....	43
Schemat 2. Schemat postępowania z miejscowo zaawansowanymi i/lub przerzutowymi pNET wg NCCN 2018.....	50
Schemat 3. Algorytm postępowania terapeutycznego dla NET trzustki [32].....	58
Schemat 4. Algorytm postępowania terapeutycznego w pNET, według ESMO 2012	61
Schemat 5. Postępowanie terapeutyczne w przypadku pNETs	112

14. Bibliografia

1. 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)
 2. 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
 3. Charakterystyka produktu leczniczego Lutathera®
 4. Neuroendocrine Tumour Grading System. An update from the new WHO classification 4th Edition 2017; WHO 2017
 5. Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego— zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 237-249
 6. Plöckinger U., Rindi G., Arnold R. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Neuroendocrinology, 2004; 80: 394–424
 7. Herman K., Jarzab M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Polskie Towarzystwo Onkologiczne
 8. Kos-Kudła B., Rosiek V., Borowska M. i wsp. Nowotwory neuroendokryne trzustki — zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017
 9. Krassowski J., Trudności w rozpoznawaniu i leczeniu MEN 1. Endokrynologia Polska, 2005; 303-307;
 10. Falconi M et al. ENETS Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). Neuroendocrinology. 2016 ; 103(2): 153–171.
 11. Dromain C. et.al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. Diagn Interv Imaging. 2016 Dec;97(12):1241-1257.
 12. Perri P, Cavaliere F, Botti C et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (wyd.). Udine Centro UD 2004; 483-512
 13. Ministerstwo Zdrowia, Choroby rzadkie, online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie>
 14. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012
 15. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 111-137
 16. Dasari A. et. al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017 Oct; 3(10): 1335–1342.
 17. Zhou B. et.al. Role of palliative resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther. 2018 Feb 23;11:975-982.
 18. G. Rindi, G. Klöppel, et. al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2006 Oct; 449(4): 395–401.
 19. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. Pancreas. TNM Online. 2017: 93–95,
 20. Eehalt F1, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. Oncologist. 2009 May;14(5):456-67.
 21. Lipiński M., Rydzewska G., Foltyn W. i wsp. Nowotwory neuroendokryne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017
-

22. Robert T. Jensen, Guillaume Cadiot, et. al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012 Feb; 95(2): 98–119.
23. Ekeblad S. Islet cell tumours. *Adv Exp Med Biol*. 2010;654:771-89.
24. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, et al. Rare Functioning Pancreatic Endocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2007; 84(3): 189–195.
25. Falconi M, Bartsch DK. et. al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120-34.
26. Yao JC, Hassan M. et. al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3063-72.
27. Ferrone CR, Tang LH. et. al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5609-15.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 4.2018
29. National Institute For Health And Care Excellence. Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours, Multiple Technology Appraisal, [<https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/documents/committee-papers>]
30. National Institute For Health And Care Excellence. Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours, Final appraisal document
31. Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Publikacja online 2016
32. Sorbye H., Welin S., Federspiel B. et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica*, 2014; Early Online: 1–14
33. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp: styczeń 2019)
34. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> (dostęp: styczeń 2019)
35. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (dostęp: styczeń 2019)
36. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (dostęp: styczeń 2019)
37. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (dostęp: styczeń 2019)
38. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (dostęp: styczeń 2019)
39. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (dostęp: styczeń 2019)
40. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> (dostęp: styczeń 2019)
41. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) <http://www.sbu.se/en/> (dostęp: styczeń 2019)
42. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp: styczeń 2019)
43. Beslutningsforum Nye Metoder: <https://nyemetoder.no/> (dostęp: styczeń 2019)
44. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor. EMA
45. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent. EMA
46. Charakterystyka produktu leczniczego IntronA. EMA
47. 

- [REDACTED]
- [REDACTED]
48. Charakterystyka produktu leczniczego LutaPol
 49. Charakterystyka produktu leczniczego ItraPol
 50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 51. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne. Dz.U.2017.0.2211 t.j.
 52. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012
 53. Lee M. Ellis. et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. Journal of Clinical Oncology 2014; 32; 1277-1280
 54. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), September 2017
 55. Osoba D. et al., Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44.
 56. Pavel M. et al., Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus. Target Oncol. 2016 Oct;11(5):667-675.
 57. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (May 28, 2009)
-