



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktu leczniczego  
Lutathera (Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza  
neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.59.2019

Data ukończenia: 21.05.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Advanced Accelerator Applications S.A).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Advanced Accelerator Applications S.A.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Advanced Accelerator Applications S.A.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
<b>BMI</b>	indeks masy ciała (ang. body mass index)
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CCA</b>	analiza kosztów-konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost-effectiveness analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost-utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DOTATATE</b>	DOTA0-Tyr3-oktreotat (ang. DOTA0-Tyr3-octretate)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENETS</b>	Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. European Neuroendocrine Tumor Society)
<b>EWE</b>	ewerolimus
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GEP NENs</b>	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynne (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms)
<b>GEP NETs</b>	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynne (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>Ki-67</b>	indeks proliferacji (ang. Ki-67 proliferative index)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>Lu</b>	Lutet (ang. lutetium)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MAIC</b>	porównanie wyników po dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
<b>MBq</b>	Mega Bekerel – jednostka miary aktywności promieniotwórczej
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse

<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NOS</b>	Newcastle-Ottawa Scale
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PD</b>	choroba postępująca (ang. progressive disease)
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free-survival)
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>pNEN</b>	nowotwór neuroendokryny trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine neoplasm)
<b>pNETs</b>	guzy neuroendokryne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumors)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PRRT</b>	peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiedn ka refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SSA</b>	analogi somatostatyny (ang. somatostatine analogs)
<b>SST</b>	somatostatyna (ang. somatostatin)
<b>SSTR</b>	receptor dla somatostatyny (ang. somatostatin receptor)
<b>SUN</b>	sunityn b
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

---

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WHO UMC</b>	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ang. World Health Organization Monitoring Centre)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.6. Ocena Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	52
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	60
4.3. Komentarz Agencji .....	66
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>70</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	70
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	70
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	73
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	77
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	77
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	79
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	79
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	80
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	81
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	81
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	82
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	82
5.4. Komentarz Agencji .....	82
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>84</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	84
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	84
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	85
6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87

---

6.5.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	88
6.5.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	88
6.5.2.	Wyniki analizy wrażliwości .....	89
6.5.3.	Obliczenia własne Agencji .....	91
6.6.	Komentarz Agencji .....	91
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>96</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>100</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>107</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>109</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>110</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>113</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 23.10.2019 r.  
PLR.4600.956.2019.20.KK

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lutathera (Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi)
- 

Wnioskowana technologia:

- Lutathera (Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Lutathera (Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml:

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

**Podmiot odpowiedzialny:**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Francja

---

**Wnioskodawca:**

Advanced Accelerator Applications  
20 rue Diesel  
01630 Saint Genis Pouilly  
Francja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.10.2019 r., znak PLR.4600.956.2019.20.KK Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lutathera (Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963

w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.11.2019 r., znak OT.4331.59.2019.PK.8 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 29.11.2019 r., pismem znak PLR.4600.956.2019.25.MG Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, zawiesił postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Dnia 20.04.2021 r., pismem znak PLR.4600.956.2019.32.MGA Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, podjął postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Analiza kliniczna: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Analiza ekonomiczna: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Analiza wpływu na budżet: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 26.04.2021 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Lutathera (Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963
<b>Kod ATC</b>	V10XX04
<b>Substancja czynna</b>	Lutetu oksodotreotyd ( <sup>177</sup> Lu)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.
<b>Dawkowanie</b>	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 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.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Lutetu oksodotreotyd ( <sup>177</sup> Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet177 ( <sup>177</sup> Lu) jest radionuklidem emitującym promieniowanie β <sup>-</sup> o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Źródło: ChPL Lutathera; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	26.09.2017 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Lutathera; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Lutathera nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Lutathera (Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

### 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]

### 3.1.1.6. Ocena Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

Należy zauważyć, że zgodnie z art. 2 pkt. 18 ustawy o refundacji: „Program lekowy – program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych, lub

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy”. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wprowadzenie proponowanego programu lekowego skutkować powinno wyłączeniem populacji wnioskowanej z możliwości stosowania świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047.

Wnioskodawca zaproponował RSS, [REDAKTOWANE]

Zgodnie z ChPL Lutathera produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynych trzustki i przewodu pokarmowego z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych. W rozważanym przypadku populację wnioskowaną do objęcia refundacją stanowią jedynie pacjenci z guzami neuroendokrynymi trzustki, [REDAKTOWANE]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Guz neuroendokryny trzustki (ICD-10 C25.4)

#### Definicja

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

#### Etiopatogeneza

Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP NENs*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynego 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 śródowego 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.

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*).

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 neuroendokrynne trzustki stanowią łącznie około 2–10% nowotworów tego narządu.

Guzy neuroendokrynne 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 wielogniskowych zmian nowotworowych w zajęтым narządzie oraz hiperaplazją narządów. 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*).

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.

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

*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.

*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.

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-pNEN zwiększa się wraz z wiekiem (szczyt zachorowań przypada w 6. i 7. dekadzie życia).

### 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 wielogruczolowej 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%, somatostatynomia 0,5% wszystkich guzów GEP. Warto zaznaczyć, że guzy neuroendokrynne klasyfikowane są jako choroby rzadkie, czyli schorzenia występujące u mniej niż 5 na 10 000 osób.

Współczynnik zapadalności na GEP NETs wynosi 5,25/100 tys./rok a chorobowość 35/100 tys. osób. Guzy neuroendokrynne 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.

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.

### Rozpoznanie

Diagnostyka pNETs obejmuje:

- diagnostykę biochemiczną;
- diagnostykę patomorfologiczną;
- diagnostykę histopatologiczną pNEN;
- diagnostykę lokalizacyjną (diagnostyka endoskopowa, badania ultrasonograficzne, tomografia komputerowa, spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (ang. *multidetector computed tomography*, MDCT) i rezonans magnetyczny);
- diagnostykę radioizotopową pNEN.

### 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*).

### Obraz kliniczny

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

#### *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-godzinny testu na czczo. Objawy choroby wynikają z neuroglikopenii (zespół objawów neurologicznych towarzyszących hipoglikemii), 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 (Napady drgawek toniczno-kloniczne). 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. Ciężka hipoglikemia spowodowana hipersekrecją insuliny może prowadzić do śmierci.

##### *Gastrinoma*

Gastrinoma jest nowotworem neuroendokrynym 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 przelyku 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 wysokorozóżnicowane i w 60-90% przypadków mają charakter złośliwy.

#### *Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (NF-pNEN)*

Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (NF-pNEN) nie powodują wystąpienia typowych objawów charakterystycznych dla hipersekrekcji 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.

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.

### 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%.

#### *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.

Guz *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.

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

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.

### 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.

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.

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 resekcją obwodową z usunięciem śledziony lub bez jej usunięcia. Wykonuje się także resekcje nietypowe – wyluszczenie lub resekcją środkowego segmentu, a operację cytoredukcyjną wykonuje się w celu zmniejszenia masy guza. Resekcją 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.

### Leczenie systemowe

Leczenie systemowe obejmuje terapię analogami SSA (lanreotyd, oktreotyd), leczenie ukierunkowane molekularnie (ewerolimus, sunitynib) oraz leczenie cytotatykami, 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.

Zastosowanie SSA (lanreotyd, oktreotyd) 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.

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.

### 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.

### 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 zależy. 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.

Źródła: APD wnioskodawcy (WHO 2017, Bednarczuk 2017, Plöckinger 2004, Herman 2013, Kos-Kudła 2017, Krassowski 2005, Falconi 2017, Dromain 2016, Perri 2004, Öberg 2012, Dasari 2017, Falconi 2017, Eehalt 2009, Lipiński 2017, Jensen 2012)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ możliwe są procedury z katalogu świadczeń radioterapii:

- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”,
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - dotatate znakowane Y 90 - 2960 - 3700 MBq - 5.07.01.0000043”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych DOTATATE znakowane 90Y - 7 400 MBq - 5.07.01.0000044”;



- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Y90 i Lu177 - 1850/1850 MBq - 5.07.01.0000045”
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych mieszaniną - DOTATATE znakowane 90Y i 177Lu - 3 700 / 3 700 MBq - 5.07.01.0000046”

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. i 2020 r. zrealizowano procedury „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047” z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C25.4. dla 6 pacjentów. Szczegóły zamieszczone są w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C25.4, którym zrealizowano daną procedurę z katalogu świadczeń radioterapii**

Rok	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ - 5.07.01.0000047	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE Y90 i LU177 - 1850/1850 MBQ - 5.07.01.0000045	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE Y 90 - 2960 - 3700 MBQ - 5.07.01.0000043
<b>2019</b>	4	1	0
<b>2020</b> (dostępne dane tylko dla pierwszej połowy roku)	2	2	0

**Opinie ekspertów**

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinie od 4 z nich. Ze względu na przedłużone zawieszenie procesu refundacyjnego, wystąpiono ponownie o opinię do ekspertów, którzy przestali swoje stanowisko na początkowym etapie. Poniżej przedstawiono pierwotne stanowiska ekspertów oraz opinie aktualne.

**Tabela 6. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło	Szacowana liczba pacjentów stosujących produkt DOTATATE znakowane <sup>177</sup> LU w ramach świadczeń radioterapii^	Aktualna opinia w odniesieniu do technologii opcjonalnych
<b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	1 300	120	30-40%	Wiedza własna	30-40 chorych – ocena własna Informacje o dokładnej liczbie pacjentów można uzyskać u producenta – Narodowe Centrum Badań Jądrowych Ośrodek Radioizotopów POLATOM	„Podtrzymuję dotychczasowe stanowisko wyrażone w opinii z dnia 02.12.2019 r.” „Terapie z użyciem DOTATATE znakowanym Lu w Polsce stosowane są (do zakończenia umów) w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie, Centrum Onkologii w Warszawie i w Gliwicach oraz w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.”
<b>Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab</b> Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej	1 191	315	ok. 3%	Szacunki własne	40	„Podtrzymuję moje stanowisko i opinię z dnia 13-12-2019.” „Nie pojawiły się inne technologie opcjonalne, ani (poza obecnie brakiem dostępu do leczenia everolimusem dla leczenia NEN jelita cienkiego) nie zmienił się istotnie dostęp do nich. Doniesienia o skuteczności inh bitorów kinaz (surufatinib, lenvatin b) nie przełożyły się jeszcze na zapisy w zaleceniach postępowania.” „Produktem aktualnie stosowanym do leczenia izotopowego na terenie Polski jest preparat [ <sup>177</sup> Lu]LuDOTA-TATE (kod: DOT-Lu) dystrybuowany przez Ośrodek Radioizotopów POLATOM, ul. A. Sołtana 7, 05-400 Otwock”
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej	0,32/100 000 osób/rocznie Okolo 30% wszystkich GEP-NEN Współczynnik zapadalności na GEP-NEN w latach 2007-2011 w	Ok. 100-120	30-40%	Kos-Kudła 2017* Trofimiuk M. 2017**	Ok. 30 chorych rocznie Liczba procedur leczniczych limtowana jest dostępem do łóżek szpitalnych w oddziałach terapii radioizotopowej.	„Tak podtrzymuje poprzednią opinię. Obecnie, ze względu na brak jednoznacznych rozwiązań prawnych sprzyjających krajowemu rozwojowi tych procedur, PRRT ([ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTATATE oraz [ <sup>90</sup> Y]Y[ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTATATE) stosowane są w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja rozpoczętego wcześniej leczenia za zgodą komisji bioetycznej w 4 ośrodkach. Natomiast nie są obecnie – niestety - zawierane nowe umowy na ten preparat, ze względu na brak

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło	Szacowana liczba pacjentów stosujących produkt DOTATATE znakowane <sup>177</sup> Lu w ramach świadczeń radioterapii <sup>^</sup>	Aktualna opinia w odniesieniu do technologii opcjonalnych
	Krakowie i rejonie krakowskim 0,3/100 000					<p>przepisów prawnych uwzględniających nasze, polskie warunki i możliwości.”</p> <p>Produkt DOTATATE znakowane Lu „stosowany jest za zgodą komisji bioetycznej w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja leczenia przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WIM warszawa</li> <li>• CO Warszawa i Gliwice</li> <li>• UCK WUM Warszawa</li> </ul> <p>Na podstawie wniosku konsultanta krajowego do GIS. Natomiast nie są obecnie zawierane nowe umowy na ten preparat.”</p>
<p><b>Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej</p>	<p>0,32/100 000 osób/rocznie Stanowią one około 30% wszystkich GEP-NEN Współczynnik zapadalności na GEP-NEN w latach 2007-2011 w Krakowie i rejonie krakowskim 0,3/100 000</p>	Ok. 100-120	30-40%	Kos-Kudła 2017* Trofimiuk M. 2017**	ok. 30-40 pacjentów rocznie Liczba pacjentów limtowana jest dostępem do łóżek szpitalnych w oddziałach terapii radioizotopowej.	<p>„Tak podtrzymuje poprzednią opinie. Pragnę jednak zauważyć że obecnie PRRT ([<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE oraz [<sup>90</sup>Y]Y/[<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE) stosowane jest w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja leczenia za zgodą komisji bioetycznej w 4 ośrodkach Natomiast nie są obecnie zawierane nowe umowy na ten preparat.”</p> <p>Produkt DOTATATE znakowane Lu „stosowany jest za zgodą komisji bioetycznej w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja leczenia przez: WIM warszawa CO Warszawa i Gliwice UCK WUM Warszawa, na podstawie wniosku konsultanta krajowego do GIS. Natomiast nie są obecnie zawierane nowe umowy na ten preparat.”</p>

\* Kos-Kudła B, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):169-197 doi: 10.5603/EP.2017.2017; \*\* Trofimiuk M. et al Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Krakow and Krakow district in 2007-2011. Endokrynol Pol. 2017;68(1):42-46. doi: 10.5603/EP.2017.0006; ^, „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych - DOTATATE znakowane LU 177 7400 MBQ - 5.07.01.0000047”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących **leczenia radioizotopowego dorosłych z dobrze zróżnicowanym guzem neuroendokrynnym trzustki (nieresekcyjny lub z przerzutami)**, w dniu 18 maja 2021 r. (data ostatniego wyszukiwania) przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC), (<https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Sumsearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO): (<https://www.esmo.org/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): (<https://ptok.pl/>);
- National Comprehensive Cancer Network – Oncology (NCCN), (<https://www.nccn.org/>);
- Google ([www.google.pl/](http://www.google.pl/));

W przeglądzie uwzględniono jedynie prace w języku polskim i angielskim dotyczące pNET lub GEP NET. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje (NCCN 2021, ESMO 2020, NICE 2018, BC Cancer 2018, Singh 2017, ENETS 2016, ENETS 2017, BGTG 2016, Zaknum 2013) i 3 wydane przez polskie organizacje (PNNT 2017, PNNT 2017a, PTOK 2013), które opisują standardy leczenia guzów neuroendokrynnych trzustki oraz stosowanie terapii radioizotopowej.

Wszystkie wytyczne wskazują jako podstawowy sposób leczenia NET leczenie operacyjne oraz farmakoterapię z zastosowaniem analogów somatostatyny (oktreotydu lub lanreotydu) w przypadku gdy dokonanie resekcji guza jest niewykonalne. Terapia radionuklidowa jest możliwa w przypadku progresji choroby po SSA oraz po wcześniejszym potwierdzeniu dodatniej ekspresji receptora somatostatyny (podtyp 2).

Wytyczne amerykańskie NCCN 2021 w przypadku progresji choroby po zastosowaniu oktreotydu lub lanreotydu rekomendują w pierwszej kolejności zastosowanie terapii celowanej przy użyciu ewerolimusu lub suntynibu (kategoria 1 siły rekomendacji w progresji choroby). Terapia radionuklidową przy użyciu <sup>177</sup>Lu-dotatate jest zalecana wraz z innymi opcjami, m.in. udziałem w badaniu klinicznym, terapią skojarzoną temozolamidu z kapecystabiną czy chemioterapią cytostatykiem.

W wytycznych europejskich (ESMO 2020) wskazano, że u pacjentów z guzami hormonalnie czynnymi powinno się łączyć SSA z PRRT, aby zapobiec narastaniu objawów, takich jak biegunka czy zaburzenia hormonalne. Zalecono również kontynuację terapią SSA u pacjentów z czynnymi hormonalnie NET, ze względu na rzadko występujące całkowite ustanie objawów związanych z guzami. Autorzy rekomendacji nie zalecają natomiast, stosowania analogów somatostatyny z PRRT u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie NET.

Wytyczne polskie (PNNT 2017/2017a) oraz europejskie (ENETS 2016) dodatkowo wskazują na możliwość zastosowania terapii radionuklidowej jako formy leczenia paliatywnego, którego celem jest wydłużenie czasu bez progresji nowotworu oraz zmniejszenie nasilenia objawów

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane pochodzące z odnalezionych dokumentów.

**Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mukowiscydozy**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCCN 2021 (USA)	<p>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p>Wytyczne dotyczące terapii systemowej w guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (dobrze zróżnicowanych stopnia 1/2)<sup>a, b, c</sup>:</p> <p>Postępowanie przy zaawansowanej chorobie lokoregionalnej z/lub bez odległych przerzutów (w przypadku progresji choroby po leczeniu oktreotydem lub lanreotydem):</p> <p><u>Rekomendowany schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ewerolimus<sup>d</sup></u></li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PRRT (ang. peptide receptor radionuclide therapy) z <sup>177</sup>Lu-dotatate, w przypadku obrazowania SSR-dodatniego i progresji po zastosowaniu oktreotydu lub lanreotydu</li> </ul> <p><u>Użyteczne w określonych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do rozważenia (wymienione w kolejności alfabetycznej): chemioterapia cytotoksyczna, jeśli inne opcje nie są wykonalne (wszystkie kategorie 3): leki przeciwnowotworowe, takie jak 5-fluorouracyl (5-FU), kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna i temozolomid mogą być stosowane u pacjentów z postępującymi przerzutami, u których nie występuje inne opcje leczenia.</li> </ul> <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia dobrze zróżnicowanego neuroendokrynnego guza trzustki 1./2. stopnia.</b></p> <p><b>Leczenie lokoregionalnej zaawansowanej choroby z/lub bez odległych przerzutów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie chirurgiczne zawsze kiedy jest możliwe.</li> <li>W przypadku bezobjawowej postaci guza mało obciążającego i stabilnej choroby należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>obserwować za pomocą markerów i wielofazowej TK lub MR jamy brzusznej/miednicy co 12 tygodni – 12 miesięcy oraz TK klatki piersiowej (± kontrast) zgodnie z wytycznymi klinicznymi</li> <li>rozważyć zastosowanie oktreotydu<sup>dd</sup> lub lanreotydu<sup>dd</sup>;</li> </ul> </li> <li>w przypadku objawowego lub klinicznie istotnego obciążenia guzem lub klinicznie istotnej progresji choroby<sup>bb</sup> należy: <p>Rozważyć alternatywną terapię I linii<sup>ee</sup> (schematy przedstawione poniżej) lub rozpocząć od leczenia guzów hormonalnie nieczynnych i hormonalnie czynnych (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma). W przypadku progresji choroby po leczeniu obu typów guzów rekomenduje się rozważenie włączenia oktreotydu<sup>dd</sup> lub lanreotydu<sup>dd</sup> (jeśli pacjent jeszcze nie otrzymał).</p> <p><u>Jeśli choroba postępuje<sup>bb</sup> po zastosowaniu oktreotydu lub lanreotydu wytyczne wskazują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>udział w badaniach klinicznych lub</li> <li>ewerolimus (kategoria 1 w progresji choroby) lub</li> <li>sunityn b (kategoria 1 w progresji choroby) lub</li> <li>temozolomid + kapecytabina lub</li> <li>PRRT z <sup>177</sup>Lu-dotatate, w przypadku obrazowania SSR-dodatniego i progresji po zastosowaniu oktreotydu lub lanreotydu lub</li> <li>inna chemioterapia z zastosowaniem cytostatyku lub</li> <li>rozważenie terapii ukierunkowanej na wątrobę w przypadku choroby z przewagą zajęcia wątroby<sup>99</sup> lub</li> <li>paliatywna radioterapia w przypadku objawów przerzutów do kości;</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><sup>a</sup> – W celu opanowania objawów, oktreotydu 150–250 mcg podskórnie TID lub oktreotydu LAR 20–30 mg domięśniowo lub lanreotydu 120 mg podskórnie co 4 tygodnie. W razie potrzeby dawkę i częstotliwość można dalej zwiększać w celu opanowania objawów. Nie oczekuje się osiągnięcia terapeutycznego stężenia oktreotydu przez 10–14 dni po wstrzyknięciu LAR. Krótko działający oktreotydu można dodać do oktreotydu LAR w celu szybkiego złagodzenia objawów lub przełomowych objawów;</p> <p><sup>b</sup> – Badanie PROMID wykazało przeciwnowotworowe działanie oktreotydu w zaawansowanych guzach neuroendokrynnych jelita środkowego. Badanie CLARINET wykazało przeciwnowotworowe działanie lanreotydu w zaawansowanych, dobrze zróżnicowanych przerzutach NET stopnia 1 i 2.;</p> <p><sup>c</sup> – W przypadku progresji choroby leczenie oktreotydem lub lanreotydem należy kontynuować u pacjentów z guzami czynnościowymi i można je stosować w połączeniu z dowolną opcją leczenia ogólnoustrojowego;</p> <p><sup>d</sup> - Bezpieczeństwo i skuteczność ewerolimusu w leczeniu pacjentów z zespołem rakowiaka nie zostały ustalone.</p> <p><sup>bb</sup>- W przypadku progresji choroby leczenie oktreotydem lub lanreotydem należy przerwać w przypadku guzów нефункциональных i kontynuować u pacjentów z guzami czynnościowymi; te schematy mogą być stosowane w połączeniu z dowolnymi kolejnymi opcjami.</p> <p><sup>dd</sup> - W przypadku pacjentów z insulinoma oktreotydu lub lanreotydu należy stosować tylko wtedy, gdy wyniki obrazowania w oparciu o SSR są dodatnie. Jeśli są stosowane, należy je stosować ostrożnie u pacjentów z insulinoma, ponieważ mogą one przejściowo nasilać hipoglikemię</p> <p><sup>ee</sup>- w niektórych przypadkach właściwe może być przejście do I linii leczenia systemowego lub terapii ukierunkowanej na wątrobę przed lub jednocześnie z zastosowaniem oktreotydu lub lanreotydu.</p> <p><sup>99</sup> - Po jakimkolwiek wcześniejszym oprzyrządowaniu dróg żółciowych (ang. prior biliary instrumentation) istnieje zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych związanych z terapią wątrobową.</p> </li> </ol>
ESMO 2020 (Europa)	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanej/ przerzutowej choroby:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><sup>177</sup>Lu-DOTATATE został zatwierdzony przez EMA i FDA dla pacjentów z NET w jelicie środkowym [I,A; wynik EMSO-MCBS v1.1:4], i NETs trzustki (Pan-NETs) [III,A; wynik EMSO-MCBS v1.1.: 4];</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W Pan-NET PRRT należy stosować po niepowodzeniu zatwierdzonych terapii [III,A];</li> <li>SSA należy łączyć z PRRT u pacjentów z funkcjonującymi guzami, aby zapobiec narastaniu objawów, takich jak biegunka i/lub zaczerwienienie i zaburzenia hormonalne wkrótce po PRRT [II,A];</li> <li>Powszechną praktyką jest również kontynuacja SSA poza PRRT w guzach hormonalnie czynnych, ponieważ po PRRT rzadko uzyskuje się pełne ustąpienie objawów związanych z tymi guzami;</li> <li>Skojarzenie SSA z PRRT nie jest zalecane u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie NET [IV, C] i pozostaje niejasne, czy należy kontynuować terapię podtrzymującą po PRRT.</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania,  <u>Konflikt interesów:</u> autorzy wytycznych przedstawili potencjalny konflikt interesów;  <u>Poziomy dowodów:</u>  I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności  II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością  III - Prospektywne badania kohortowe  IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne  <u>Siła rekomendacji:</u>  A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane  B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane  C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p>
NICE 2018 (Anglia)	<p><b>Rekomendacje przedstawione w ramach procesu oceny technologii Lutetium (<sup>177</sup>Lu).</b>  <b>Oksodotreotyd lutetu (<sup>177</sup>Lu) jest zalecany jako opcja leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (stopnia 1. lub 2.), guzów neuroendokrynych żołądka, jelit i trzustki z dodatnim receptorem somatostatyn u dorosłych.</b></p> <p>NET mogą wpływać na trzustkę i tkankę żołądkowo-jelitową i są trudne do zdiagnozowania i leczenia. Aktualne opcje leczenia obejmują ewerolimus, sunitynib i najlepszą opiekę podtrzymującą (BSC, ang. best supportive care). Dowody z badań klinicznych wskazują, że <sup>177</sup>Lu jest skuteczny w leczeniu NET przewodu pokarmowego i trzustki z dodatnią ekspresją receptorów somatostatyn. Pośrednie porównanie z ewerolimusem, sunitynibem i BSC sugeruje, że <b>lutet</b> jest skuteczny w leczeniu NET trzustki.</p>
BC Cancer 2018 (Kanada)	<p><u>Neuroendokryny guz trzustki (pNET)</u></p> <p>Pacjenci z postępującym i/lub objawowym, przerzutowym pNET, których guzy wykazują ekspresję receptorów (stwierdzoną na podstawie OctreoScan lub skan Ga68) oraz u których Ki67 wynosi mniej lub równo 20%, mogą być kandydatami do skierowania do specjalnego ośrodka w celu rozważenia terapii radionuklidami.</p>
PNNT 2017, PNNT 2017a (Polska)	<p><u>Neuroendokryny guz trzustki (pNET)</u></p> <p><b>Terapia radioizotopowa może być stosowana w zaawansowanym, nieoperacyjnym NET trzustki (pNET), szczególnie G2 i G1, z wysoką ekspresją receptora somatostatyn potwierdzoną w badaniu SRI (* poziom dowodów 3).</b></p> <p>Terapia radioizotopowa znakowanymi analogami somatostatyn (PRRT) <b>jest zalecana po niepowodzeniu farmakoterapii analogami somatostatyn.</b></p> <p>PRRT można uznać za <b>leczenie drugiego rzutu</b>, jako alternatywa dla terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p> <p>W oparciu o badanie NETTER-1 (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE vs. oktreotyd) Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych rekomenduje stosowanie PRRT jako terapii drugiego rzutu w leczeniu nowotworów jelita środkowego po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego. PRRT w NET trzustki jest rozważana jako druga lub trzecia linia leczenia.</p> <p>PRRT może być również rozważana jako terapia neoadjuwantowa w guzach nieoperacyjnych o znamienym lokalnym zaawansowaniu. <b>Znakowane izotopowo <sup>90</sup>Y i <sup>177</sup>Lu analogi somatostatyn</b> były stosowane w NET trzustki jako terapia neoadjuwantowa.</p> <p>W przypadku hormonalnie czynnych NET trzustki możliwe jest przeprowadzenie leczenia radioizotopowego jako formy leczenia paliatywnego w celu ograniczenia objawów wydzielania hormonalnego.</p> <p>PRRT może być również stosowana powtórnie, przy kolejnej progresji choroby, po uzyskaniu wcześniejszej stabilizacji lub remisji po zastosowaniu tej metody leczenia.</p> <p><u>Guzy neuroendokryne trzustki i przewodu pokarmowego (GEP NET)</u></p> <p>Leczenie zwykle prowadzi się w czterech cyklach, w odstępach 8–12 tygodni z zastosowaniem analogów somatostatyn znakowanych radioaktywnie <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu lub <sup>90</sup>Y / <sup>177</sup>Lu. Obecnie, ze względu na niższą nefrotoksyczność, większość ośrodków preferuje stosowanie izotopu <sup>177</sup>Lu w tandemie <sup>90</sup>Y / <sup>177</sup>Lu. Podczas leczenia radioizotopem konieczne jest podanie dożylnie roztworu aminokwasów w celu ochrony nerek przed promieniowaniem radioaktywnym. Brak jest rozstrzygających dowodów na to, że leczenie oktreotydem / lanreotydem zmniejsza skuteczność terapii znakowanymi radioizotopowymi analogami somatostatyn. Tej terapii nie należy przerywać podczas leczenia radioizotopowego; jednak najlepiej, jeśli odstęp między podawaniem długo działającego analogu wynosi przynajmniej 4 tygodnie. Jeśli konieczne jest kontynuowanie leczenia analogami somatostatyn przed PRRT, to zaleca się stosowanie krótko działających analogów. Dane dotyczące bioterapii za pomocą analogów somatostatyn, a następnie leczeniu izotopowym (u pacjentów bez rakowiaka) są ograniczone, dlatego decyzje powinny być podejmowane indywidualnie.</p> <p>PRRT można uznać za <b>leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozproszonymi lub niechirurgicznymi NET, w szczególności pochodzące z jelita środkowego, z wysoką nadekspresją receptorów somatostatyn w SRI, w zależności od etapu choroby.</b></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W wybranych przypadkach leczenie pacjentów niechirurgicznych GEP NEN mogą być przeprowadzane przy użyciu <sup>131</sup>I-MIBG, po potwierdzeniu w badaniu diagnostycznym pobrania znakowanego radioizotopowo biogenego analogu aminy (* poziom dowodów 3).</p> <p><i>Poziom dowodów wg. Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM) (<a href="https://www.cebm.net/2016/05/ocbm-levels-of-evidence/">https://www.cebm.net/2016/05/ocbm-levels-of-evidence/</a>)</i></p>
Singh 2017 (Kanada)	<p><b>Wytyczne odnoszą się do neuroendokrynych guzów przewodu pokarmowego (GI NET).</b></p> <p>W przypadku nie postępujących GI-NET, bez objawów zespołu rakowiaka, odpowiednimi początkowymi opcjami terapeutycznymi są: terapia analogami somatostatyny (SSA, tj. oktreotyd lub laneotydyd) lub obserwacja (ang. expectant management). W przypadku wcześniej nieleczonej choroby postępującej, należy rozważyć zastosowanie SSA z pojedynczym lekiem (30 mg długodziałającego oktreotydu domięśniowo lub 120 mg lanreotydu podskórnie (kategoria 1 [C1]), a dodatkową opcją jest połączenie ewerolimusu z SSA. Obecnie nie ma dowodów na poziomie 1 wskazujących na optymalną strategię leczenia drugiego rzutu w progresji choroby po terapii pierwszego rzutu. Stosowanie leków biologicznych innych niż ewerolimus należy ograniczyć do badań klinicznych</p> <p><b>Terapia radionuklidowa receptora peptydowego (ang. peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)</b></p> <p>PRRT jest stosowany od ponad dwóch dekad w leczeniu NET, a PRRT nowej generacji wykorzystuje SSA o wysokim powinowactwie znakowane <sup>90</sup>Y lub <sup>177</sup>Lu (oktreotyd lub oktreotan) i bardziej stabilne chelatory (np. DOTA). PRRT z <sup>177</sup>Lu należy rozważyć u pacjentów z dobrze zróżnicowanymi NET z dodatnim wynikiem SSR z indeksem Ki-67 na poziomie co najmniej 20%, u których nastąpiła progresja podczas standardowej terapii SSA niezależnie od stanu funkcji wydzielniczych (C1) [15] i jest opcją dla innych GI-NET. Jeśli <sup>177</sup>Lu jest niedostępny, można również zastosować oktreotyd <sup>90</sup>Y-DOTA.</p> <p><i>Źródło finansowania: wsparcie przez the Susan Leslie Fund for Neuroendocrine Tumors.</i></p> <p><i>Kategorie zaleceń: kategorie zostały oparte na wytycznych NCCN.</i></p>
ENETS 2016/2017	<p><u>Funkcjonalne (F-PNET) i niefunkcjonalne (NF-P-NET) guzy endokryne trzustki (2016).</u></p> <p>Obiecujące dane wyewoluowały w odniesieniu do PRRT (radioterapia celowana w receptory peptydowe; <i>peptide receptor-targeted radiotherapy</i>) z zastosowaniem <sup>90</sup>Y-DOTATOC lub <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w leczeniu NET, w tym P-NET z odległymi przerzutami. <b>PRRT można rozważyć zarówno w F-PNET, jak i NF-P-NET o wysokiej i jednorodnej ekspresji receptorów somatostatyny niezależnie od miejsca guza pierwotnego.</b></p> <p>W badaniu fazy II dotyczącej terapii PRRT stosowanej u ponad 1000 pacjentów w Europie osiągnięto pełną lub częściową obiektywną odpowiedź do 30–40% i przeżycie wolne od progresji 17–40 miesięcy. Brakuje wyników z randomizowanych prospektywnych badań porównujących PRRT z innymi opcjami terapeutycznymi, ale w toku jest badanie NETTER-1 fazy III porównujące PRRT z oktreotydem. <b>PRRT jest nadal uważana za terapię eksperymentalną a jej wdrożenie musi być zgodne z ustawodawstwem krajowym oraz wytycznymi w zakresie etyki. W przypadku leczenia PRRT należy spełnić następujące wymagania: (1) histopatologicznie potwierdzona NET; (2) określoną wysoką ekspresję receptora somatostatyny (SSTR-2) przez obrazowanie funkcyjne za pomocą scyntygrafii receptorów somatostatyny (SRS) lub <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptyd PET/CT; (3) wskaźnik Karnofskyego powinien wynosić &gt; 60% lub ECOG &lt;2 i (4) 1/2 stopnia wg WHO i Ki-67 ≤ 20%.</b></p> <p>Narządami ograniczającymi dawkę są nerki i szpik kostny. Dla PRRT z peptydem wyznakowanym <sup>90</sup>Y, który jest uważany za bardziej nefrotoksyczny, wymagana jest prawidłowa czynność nerek. Dla PRRT z peptydem znakowanym <sup>177</sup>Lu, łagodne upośledzenie funkcji nerek może być akceptowalne, ale wskaźnik filtracji kłębuszkowej powinien wynosić co najmniej 60% średniej wartości prawidłowej skorygowanej o wiek. Wymagane parametry funkcji wątroby to: bilirubina całkowita &lt;3 górnej granicy normy, a białka &gt; 30 g / l, i prawidłowa farmakokinetyka. Szpik kostny powinien przynajmniej mieć następujące wartości odniesienia: WBC &gt; 3 × 10<sup>9</sup>; płytki krwi &gt; 75 × 10<sup>9</sup> dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE lub 90 × 10<sup>9</sup> dla <sup>90</sup>Y-DOTATOC; hemoglobina &gt; 5 mmol / l (8 g / dl). Istnieją różne protokoły nie ma standardowych wytycznych w odniesieniu do liczby cykli lub aktywności cykli w ramach PRRT. Odstęp między cyklami powinien wynosić co najmniej 6 tygodni i może być dłuższy, jeśli występuje toksyczność. <b>Leczenie jest ogólnie dobrze tolerowane, ale mogą wystąpić poważne działania niepożądane, w tym ciężka choroba szpiku kostnego (ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny) zarówno u pacjentów po wcześniejszej chemioterapii, jak i bez. W szczególności zgłaszano niewydolność nerek z leczeniem opartym na <sup>90</sup>Y, przy czym rutynowo podawane są ochronne wlewy z aminokwasów celem uniknięcia tego powikłania. Pacjenci z bieżącą niewydolnością wątroby nie mogą być kwalifikowani do PRRT. PRRT nadal nie jest uważana za leczenie pierwszego rzutu, ale może być zalecana w zaawansowanym NET po niepowodzeniu terapii medycznych i powinna być stosowana w warunkach badań klinicznych.</b></p> <p><u>Terapia radionuklidami receptorów peptydowych znakowanymi radioaktywnie analogami somatostatyny (2017)</u></p> <p>Podsumowanie danych dotyczących toksyczności z badania przy udziale 807 pacjentów otrzymujących PRRT z <sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y lub schematami obu radionuklidów, potwierdziło niższy profil toksyczności <sup>177</sup>Lu w porównaniu z analogami <sup>90</sup>Y. Wpływ PRRT przy użyciu <sup>177</sup>Lu na funkcje endokrynologiczne opisano w niewielkim badaniu z udziałem 79 pacjentów. Chociaż zaobserwowano niewielkie mierzalne zmiany, nie były one na ogół istotne klinicznie, więc autorzy badania doszli do wniosku, że PRRT należy traktować jako bezpieczną metodę leczenia w odniesieniu do krótko- i długoterminowej funkcji endokrynologicznej. Dane z badań sugerują, że intensywność wychwytu i obciążenia chorobą na skanach diagnostycznych są predyktorami dostarczenia dawki promieniowania do choroby i mogą w ten sposób wpływać na prawdopodobieństwo odpowiedzi. Terapie radionuklidami receptorów peptydowych rzadko prowadzą do trwałych całkowitych remisji i dlatego należy uważać je za terapie paliatywne. Co ważne, wykazano, że jakość życia znacznie się poprawiła po zastosowaniu PRRT [<sup>177</sup>Lu-DOTA0, Tyr3] oktreotanu.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Dwa badania przeprowadzone w grupach z Bonn podkreślają, że zróżnicowane wskaźniki odpowiedzi występują w NET o różnym pierwotnym pochodzeniu. Chociaż oba badania obejmowały tylko pacjentów w stadium IV, G1 / 2 NET, odsetek odpowiedzi był znacznie wyższy w NET trzustki niż w NET jelita cienkiego, mimo że wskaźniki przeżycia całkowitego były podobne w obu seriach.</p>
<p><b>BGTG 2016</b> <b>(Brazylia)</b></p>	<p><u>Guzy neuroendokryne trzustki i przewodu pokarmowego (GEP NET)</u></p> <p>Radioizotopy, zwane także terapią radionuklidową receptorów peptydowych (PRRT), są z powodzeniem stosowane w leczeniu pacjentów z przerzutami dobrze zróżnicowanych NET z pozytywną ekspresją receptora somatostatyny potwierdzoną scyntyografią z oktreotydem znakowanym <sup>111</sup>Ind lub PET / CT<sup>68</sup>Ga. Przeciwwskazania do PRRT obejmują ciążę, ciężkie zaburzenia psychiczne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek i niską rezerwę szpiku kostnego.</p> <p>W dużej retrospektywnej serii 500 pacjentów z NET trzustki lub przewodu pokarmowego leczonych <sup>177</sup>lutetem ogólny wskaźnik odpowiedzi wynosił 18% w populacji ITT, a średni wskaźnik PFS wyniósł 33 miesiące. Pacjenci byli leczeni z maksymalną dawką kumulatywną 800 mCi. Leczenie było dobrze tolerowane z ostrą toksycznością w ciągu 24 godzin od podania, która obejmowała nudności, wymioty i ból brzucha. Mogą wystąpić opóźnione działania toksyczne, szczególnie w przypadku PRRT z <sup>90</sup>Itrem, z najczęstszymi zdarzeniami obejmującymi zdarzenia hematologiczne (wtórna mielodysplazja lub białaczka), niewydolność nerek i toksyczność wątroby.</p> <p>W ostatnim badaniu (NETTER-1) zrandomizowano 229 pacjentów z postępującą NET jelita grubego G1 lub G2 po terapii analogami somatostatyny do grupy otrzymującej 60 mg oktreotydu LAR lub do grupy stosującej <sup>177</sup>Lutet związany z 30 mg oktreotydu LAR. Wyniki były lepsze w grupie stosującej radioizotop, z odpowiedzią 19% w porównaniu z 3%, mediana PFS nie została osiągnięta (szacowana na 40 miesięcy) w porównaniu do 8,4 miesiąca (HR: 0,2; p &lt;0,0001), a wstępne dane sugerują zwiększenie OS.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>177</sup>Lutet jest zalecany w leczeniu progresywnego, dobrze zróżnicowanego NET [IA].</li> <li>• Nie ustalono najlepszego czasu podawania <sup>177</sup>Lutetu, chociaż wykazano poprawę PFS terapii w drugiej linii. Ze względu na ograniczone dane w zakresie długoterminowej analizy bezpieczeństwa tego leczenia i postrzegania większej toksyczności chemioterapii i terapii celowanej po <sup>177</sup>Lutecie, autorzy rekomendacji preferują rekomendować radioizotopy po niepowodzeniu innych terapii ogólnoustrojowych [VB].</li> <li>• <sup>177</sup>Lutet jest zalecany pacjentom z zaawansowanym dobrze zróżnicowanym NET trzustki lub jelita grubego, u których choroba postępowała wraz z otrzymywaniem analogów somatostatyny, terapii lokoregionalnej i / lub ogólnoustrojowej [IIIB].</li> <li>• Konieczne jest potwierdzenie ekspresji SSTR- 2 za pomocą oktreoskanu lub PET / CT <sup>68</sup>Ga przed zastosowaniem PRRT [IA].</li> </ul> <p><u>Kategorie zaleceń:</u></p> <p><i>I - co najmniej jedno randomizowane badanie kontrolowane (RCT) o dobrej jakości metodologicznej lub metaanaliza dobrze zaprojektowanego RCT i bez heterogeniczności; III – prospektywne badania kohortowe; V – opis przypadku lub opinia eksperta. A - solidne dowody skuteczności ze znaczącymi korzyściami klinicznymi; silnie rekomendowane; B - umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną lub skromną korzyścią kliniczną; zazwyczaj rekomendowane;</i></p>
<p><b>PTOK 2013</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>Uprozczone zasady postępowania terapeutycznego w przypadku guzów neuroendokrynych trzustkiIL</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. operacyjne: wycięcie guza, częściowa resekcja trzustki lub pankreatoduodenektomia (w zależności od zaawansowania choroby)</li> <li>2. farmakologiczne i izotopowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• guz gastrynowy – inh bitory pompy protonowej;</li> <li>• guz insulinowy – diazoksyd;</li> <li>• inne guzy hormonalnie czynne – analogi somatostatyny;</li> <li>• rozsiew choroby nowotworowej – chemioterapia / terapia izotopowa / bioterapia</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Leczenie radioizotopowe NEN (neuroendocrine neoplasms)</b></p> <p>W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG (metajodobenzylguanidyna).</p> <p>Doświadczenia w leczeniu znakowanymi radioizotopowo analogami SST obejmują, przede wszystkim, zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotatu, znakowanych izotopami lutetu (<sup>177</sup>Lu) oraz itru (<sup>90</sup>Y). Odpowiedź (całkowitą i częściową oraz stabilizację) można uzyskać u 50–80% chorych. Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST (należy uzyskać potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym — gromadzenie porównywalne do fizjologicznego wychwytu komórek wątroby, a w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie — wychwyty silniejszy niż w otaczającym miększu). Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych o niewielkich rozmiarach i jednorodnym wychwycie znacznika, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia w celu zmniejszenia masy guza. Prawdopodobieństwo całkowitej remisji wynosi około 5%, jednak częściowej remisji guza według kryteriów RECIST można się spodziewać u 20–45% leczonych.</p> <p>Jeżeli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptydy i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, to leczenie ma charakter paliatywny (celem jest wydłużenie czasu bez progresji nowotworu oraz zmniejszenie nasilenia objawów, np. bólu i objawów zespołu rakowiaka). Chorych z upośledzoną czynnością szpiku lub nerek (ryzyko działań niepożądanych) należy ostrożnie i indywidualnie kwalifikować do leczenia.</p> <p>Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi <sup>90</sup>Y wynosi 270–400 mCi, w przypadku <sup>177</sup>Lu zaś — 800 mCi. U chorych, u których</p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	uzyskano ujemny wynik scyntygrafii receptorowej z analogami SST oraz obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach, należy rozważyć leczenie za pomocą <sup>131</sup> I-mIBG o charakterze paliatywnym (łagodzenie objawów).
<b>Zaknun 2013 (IAEA, EANM, SNMMI)</b>	<p><u>Wspólne wytyczne praktyczne trzech agencji (IAEA, EANM i SNMMI) dotyczące terapii radionuklidami receptorów peptydowych w guzach neuroendokrynnych.</u></p> <p><b>Wskazania do PRRT z zastosowaniem <sup>90</sup>Y lub <sup>177</sup>Lu:</b></p> <p>PRRT jest wskazany w leczeniu pacjentów z dodatnią ekspresją podtypem 2 receptora somatostatyny (SSTR-2), przerzutami lub nieoperacyjnym guzem neuroendokrynnym NET. Kandydaci do PRRT z zastosowaniem znakowanych radioaktywnie analogów somatostatyny to głównie pacjenci z NET dróg żołądkowo-jelitowo-trzustkowych i oskrzelowych z ekspresją SSTR-2, ale mogą to być również pacjenci z guzem chromochłonnym, przyzwójakiem, nerwiakiem zarodkowym lub rakiem rdzeniastym tarczycy. Idealnymi kandydatami do PRRT są osoby z dobrze zróżnicowanymi i umiarkowanie zróżnicowanymi rakami neuroendokrynnymi określanymi jako NET stopnia 1 lub 2 według klasyfikacji WHO 2010.</p>

NCCN- National Comprehensive Cancer Network; PNNT- Polish Network of Neuroendocrine Tumours; PTOK- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; IAEA- Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej, ang. International Atomic Energy Agency; EANM- Europejskie Stowarzyszenie Medycyny Nuklearnej, ang. European Association of Nuclear Medicine; SNMMI- Towarzystwo Medycyny Nuklearnej i Obrazowania Molekularnego, ang. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; ESMO- European Society for Medical Oncology; EMA- Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency; FDA- Agencja Leków i Żywności, ang. Food and Drug Administration; NETs- guzy neuroendokrynnne, ang. neuroendocrine tumours; SSTR-2 – podtyp 2 receptora somatostatyny; PRRT- terapia radionuklidowa receptora peptydowego, ang. peptide receptor radionuclide therapy; WHO- Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organisation; SST – somatostatyna; NENs – nowotwory neuroendokrynnne, ang. neuroendocrine neoplasms; TID- trzy razy dziennie, ang. thrice daily; LAR- długodziałający analog oktreotydu; SSA - analog somatostatyny;

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinie od 4 z nich. Ze względu na przedłużone zawieszenie procesu refundacyjnego, wystąpiono ponownie o opinię do ekspertów, którzy przesłali swoje stanowisko na początkowym etapie. Poniżej przedstawiono otrzymane przez Agencję stanowiska ekspertów.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie	Odsetek pacjentów stosujących		Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
<b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<b>sunitynib</b>	–	–	„Wszystkie wymienione metody leczenia w nieoperacyjnym i/lub przerzutowym guzie neuroendokrynnym trzustki nie stanowią alternatywy dla terapii PRRT. Należy je raczej traktować jako formy leczenia wdrażane w zależności od stanu klinicznego chorego, czy też uzupełniające się technologie.”
	<b>ewerolimus</b>	–	–	
	<b>oktreotyd</b>	–	–	
	<b>lanreotyd</b>	–	–	
	<b>Radioterapia izotopowa (PRRT)</b> „W terapii radioizotopowej NET wykorzystuje się znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny, pochodne. Wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST jest wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym. <sup>131</sup> I-MIBG obecnie stosowana jest sporadycznie. Leczenie <sup>131</sup> I-MIBG należy rozważyć u chorych z ujemną scyntyografią receptorową, ale obecnym wychwytem MIBG w guzie i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny.”	–	–	

	<b>Paliatywna chemioterapia</b> „Niska skuteczność zwłaszcza w guzach G1. W przypadku nieoperacyjnych guzów G2 obserwuje się redukcję objawów i/lub stabilizację wzrostu u około 40% pacjentów.”	-	-	
<b>Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab</b> Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej	<b>Obserwacja</b> (technologia najtańsza)	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obserwacja – nie ma problemów;</li> <li>▪ Leczenie chirurgiczne guza pierwotnego – nie ma problemów;</li> <li>▪ Leczenie chirurgiczne operacyjnych zmian przerzutowych – nie ma problemów;</li> <li>▪ Leczenie inhibitorami pompy protonowej w przypadku gastrinoma – nie ma problemów;</li> <li>▪ Leczenie diazoksydem w przypadku insulinoma – problemy z dostępnością leku – lek na import docelowo;</li> <li>▪ Leczenie analogami somatostatyny – nie ma problemów;</li> <li>▪ Chirurgiczne leczenie cytoredukcyjne – nie ma problemów;</li> <li>▪ Embolizacja/radioembolizacja/chemoembolizacja, ablacja RF i mikrofalowa zmian przerzutowych – nie ma problemów;</li> <li>▪ Leczenie ewerolimusem/sunitynibem – w ramach programów lekowych;</li> <li>▪ Leczenie DOTATATE znakowanym <sup>177</sup>Lu – okresowo pojawiają się problemy z dostępnością radiofarmaceutyku;</li> <li>▪ Chemioterapia z zastosowaniem temozolomidu i kapecytabiny – nie ma problemów;</li> <li>▪ Chemioterapia z zastosowaniem cis- lub karboplatyny i etopozydu - nie ma problemów.</li> </ul>
	<b>Analogi somatostatyny</b>	-	-	
	<b>Leczenie chirurgiczne guza pierwotnego</b>	-	-	
	<b>Leczenie chirurgiczne operacyjnych zmian przerzutowych</b>	-	-	
	<b>Embolizacja/radioembolizacja/ chemoembolizacja, ablacja RF i m krofalowa zmian przerzutowych</b>	-	-	
	<b>ewerolimus</b>	-	-	
	<b>sunitynib</b>	-	-	
	<b>DOTATATE znakowane LU 177</b>	-	„można spodziewać się ograniczenia stosowania ze względu na prawdopodobnie wyższe koszty zastosowania preparatu Lutathera.”	
<b>Chemioterapia</b>	-	-		
	„Nie można wypowiedzieć się, która z tych opcji jest najskuteczniejsza. Każdą z nich wybiera się w szczególnych sytuacjach klinicznych, w których inne nie mają zastosowania i wobec tego porównanie ich skuteczności jest bezzasadne.”			
<b>Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	<b>Obserwacja</b> (technologia najtańsza)	10%	10%	„Dostępność do łóżek w szpitalnych w oddziałach terapii radioizotopowej.”
	<b>Długodziałające analogi somatostatyny</b>	80%	80%	
	<b>Inhibitory mTOR</b>	10-20%	10-20%	
	<b>Inhibitory kinazy tyrozynowej</b>	10-20%	10-20%	
	<b>Terapia radioizotopowa [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATATE</b> (technologia najskuteczniejsza)	20-30%	30-40%	
	<b>Terapia radioizotopowa [<sup>90</sup>Y] Y/[<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATATE</b> (technologia najskuteczniejsza)	5-10%	0-10%	
<b>Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej	<b>Obserwacja</b> (technologia najtańsza)	10%	10%	„Ograniczona liczba łóżek w oddziałach leczenia radioizotopowego.”
	<b>Długodziałające analogi somatostatyny</b>	80%	80%	
	<b>Inhibitory mTOR</b>	10-20%	10-20%	
	<b>Inhibitory kinazy tyrozynowej</b>	10-20%	10-20%	
	<b>Terapia radioizotopowa [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATATE</b> (technologia najskuteczniejsza)	20-30%	30-40%	
	<b>Terapia radioizotopowa [<sup>90</sup>Y] Y/[<sup>177</sup>Lu] Lu DOTATATE</b> (technologia najskuteczniejsza)	5-10%	0-10%	

*PRRT - peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy)*

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej	Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>			
Poprawa w zakresie przeżycia bez progresji (progression free survival, PFS) oceniane według kryteriów RECIST 1.1, przeżycie całkowite (overall survival, OS) i jakość życia (quality of life, QoL)	Progresja w badaniach obrazowych. Nasilenie objawów czynności hormonalnej. Śmierć pacjenta.	Czas progresji choroby, ogólny czas przeżycia, objawy kliniczne np. objawy wydzielanie hormonów, ból, chudnięcie	Czas do progresji choroby, ogólny czas przeżycia, objawy kliniczne np. objawy wydzielanie hormonów, ból, chudnięcie
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>			
Przedłużenie czasu przeżycia; Poprawa jakości życia		Zmniejszenie objawów wydzielania hormonalnego w przypadku guzów wydzielających	Zmniejszenie objawów wydzielania hormonalnego w przypadku guzów wydzielających
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>			
W chwili obecnej nie widzę potencjalnych problemów. Można będzie je ocenić, gdy program zacznie funkcjonować.	Ze względu na heterogenność guzów i heterogenność sytuacji klinicznych sytuacja pacjentów w omawianym wskazaniu jest bardzo trudna i nie widzę możliwości systemowego jej poprawiania.	Obecnie w ramach procedury z katalogu świadczeń gwarantowanych stosowane jest leczenie radioizotopowe: Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych – DOTATATE znakowane [ <sup>177</sup> Lu] Lu- oraz mieszaniną – DOTATATE znakowane [ <sup>90</sup> Y]/[ <sup>177</sup> Lu]Lu. Leczenie to prawdopodobnie zostanie zastąpione przez ocenianą technologię.	Obecnie w ramach procedury z katalogu świadczeń gwarantowanych stosowane jest leczenie radioizotopowe: Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych – DOTATATE znakowane [ <sup>177</sup> Lu] Lu- oraz mieszaniną – DOTATATE znakowane [ <sup>90</sup> Y]/[ <sup>177</sup> Lu]Lu. Leczenie to prawdopodobnie zostanie zastąpione przez ocenianą technologię.
<b>Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>			
Do leczenia PRRT kwalifikują się chorzy z wysokozróżnicowanymi GEP NET w stopniu złośliwości G1 lub G2, którzy wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny we wszystkich znanych ogniskach nowotworowych potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym (somatostatin receptor imaging SRI) – gromadzenie nie powinno być niższe od gromadzenia radioznacznika w zdrowej wątrobie – optymalnie ponad dwukrotnie wyższe niż w wątrobie lub w badaniu PET/CT z analogami somatostatyny SUVmax powyżej 16,4.	Nie ma takich grup.	Pacjenci z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych (wychwyty 2.2 większy niż wątroba) stwierdzaną w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE w guzie i/lub przerzutach oraz jednocześnie z brakiem gromadzenia w badaniu PET/CT z [ <sup>18</sup> F]FDG w w/w zmianach.	Tak: Chorzy z bardzo zaznaczoną ekspresją receptorów somatostatynowych (wychwyty większy niż nerki) stwierdzaną w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE w guzie i/lub przerzutach oraz jednocześnie z brakiem gromadzenia [ <sup>18</sup> F]FDG w badaniu PET/CT z w w/w zmianach.
<b>Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>			
Brak wychwyty radioznacznika w badaniu SRI.	Trudno ocenić, wydaje się, że na początek należy leczyć tych chorych ze stwierdzoną progresją choroby.	Pacjenci z niską ekspresją receptorów somatostatynowych stwierdzaną w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE w guzie i/lub przerzutach - oraz/lub ze zmianami wykazującymi zwiększone gromadzenie w badaniu PET/CT z [ <sup>18</sup> F]FDG a nie wykazującymi w tych ogniskach zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE (zmiany typu „mis-match”)	Tak, chorzy z małą ekspresją receptorów somatostatynowych stwierdzaną w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE w guzie i/lub przerzutach - oraz/lub ze zmianami wykazującymi zwiększone gromadzenie [ <sup>18</sup> F]FDG w badaniu PET/CT, a nie wykazującymi w tych ogniskach zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE (zmiany typu „mis-match”)

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

W ramach wykazu B. leków dostępnych w ramach programu lekowego finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: **ewerolimus** oraz **sunitynib** w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (icd-10 C25.4)”.

W ramach wykazu C leków stosowanych w **chemioterapii** finansowanie ze środków publicznych są następujące substancje czynne: **lanreotyd** (Somatuline Autogel), **oktreotyd** (Sandostatin, Sandostatin LAR), we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem ocenianym (ICD-10:25.4). Dodatkowo dla pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 25.4 refundowane są następujące substancje czynne: mitomycyna, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid oraz kapecytabina (w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną)

**W ramach wykazu A** leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- **oktreotyd** we wskazaniu: „Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby”;
- **lanreotyd** we wskazaniu: „Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Ponadto leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny jest finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym, w ramach katalogu radioterapii:

- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych - dotatate znakowane Y 90 - 2960 - 3700 MBq - 5.07.01.0000043”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych DOTATATE znakowane 90Y - 7 400 MBq - 5.07.01.0000044”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych - Dotatate znakowane Y90 i Lu177 - 1850/1850 MBq - 5.07.01.0000045”;
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych mieszaniną - DOTATATE znakowane 90Y i 177Lu - 3 700 / 3 700 MBq - 5.07.01.0000046”.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Ewerolimus, Sunitynib	„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 <sup>177</sup> Lu-DOTATATE. Eksperti 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	Wybór zasadny, zgodny z opiniami ekspertów, wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym stanem finansowania w Polsce.

	<p>sunitynib stanowią odpowiednie komparatory dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w rozważanym wskazaniu (...).</p> <p>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 (...).”</p> <p>(...)Wśród potencjalnych komparatorów dla <sup>177</sup>Lu-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 (...).”</p>	
--	---	--

#### **Komentarz Agencji:**

Zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ za pierwszą połowę 2020 roku oraz aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynymi (w tym u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10: C25.4, C17.0-C17.9, C18.0-C18.4) stosowane było leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (dotatate znakowane LU 177 – 7400 MBq), w ramach m. in. świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047. Agencja nie posiada bardziej aktualnych danych odnoszących się do realizacji powyższego świadczenia.

Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję świadczenie to wykonywane jest aktualnie jedynie w ramach kontynuacji wcześniej rozpoczętej terapii za zgodą komisji bioetycznej, a nowi pacjenci nie są do niego kwalifikowani. „Produktem aktualnie stosowanym do leczenia izotopowego na terenie Polski jest preparat [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE (kod: DOT-Lu) dystrybuowany przez Ośrodek Radioizotopów POLATOM, ul. A. Sołtana 7, 05-400 Otwock” - prof. dr hab. n med. Barbara Jarząb.

Dodatkowo w Polsce pacjenci mogą być włączani do badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, m. in. badanie COMPETE oraz projekty Agencji Badań Medycznych (2019/ABM/01/00077, 2020/ABM/01/00009).

Należy zauważyć, że zgodnie z art. 2 pkt. 18 ustawy o refundacji: „Program lekowy – program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych **obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych**, lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy”. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wprowadzenie proponowanego programu lekowego skutkować powinno wyłączeniem populacji wnioskowanej z możliwości stosowania świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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

Selekcji badań dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ([redacted]) guzami neuroendokrynnymi trzustki, [redacted] z chorobą o przebiegu postępującym.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	
Interwencja	Produkt leczniczy Lutathera ( <sup>177</sup> Lu -DOTATATE) Schemat leczenia: stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami (zgodnie z ChPL);	Niezgodna z kryteriami włączenia np. inna substancja czynna, inna dawka lub schemat leczenia.	
Komparator	Ewerolimus (dawkowanie 10 mg raz na dobę, p.o.)* Sunityn b (dawkowanie 37,5 mg raz na dobę, p.o.)*	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne, inny schemat podawania).	
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>• odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), wg RECIST 1.1.;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR);</li> <li>• czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS);</li> <li>• czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP);</li> <li>• jakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL)</li> </ul> Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs) wg kryteriów NCI CTCEA;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>, SAEs) wg kryteriów NCI CTCEA;</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane.	Kryteria zdefiniowane prawidłowo
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne:</li> <li>• z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT);</li> <li>• z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej, jednoramienne;</li> <li>• Badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry);</li> <li>• Przeglądy systematyczne.</li> </ul> W ramach badań wtórnych uwzględnione będą jedynie opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji. Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione będą badania eksperymentalne najwyższej wiarygodności (RCT), w przypadku braku tego typu badań, również badania niższej wiarygodności	Dla interwencji: komentarze, listy, przeglądy niesystematyczne, literatura pogładowa/przeglądowa. Dla komparatorów: badania inne niż RCT, o najwyższej wiarygodności. Abstrakty opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej. Na rzecz oceny efektywności praktycznej doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery itp.).	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(jednoramienne). ponad 30 chorych w przypadku badań jednoramiennych.		
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w językach: polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych).	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	

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

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, the Cochrane Library) z datą odcięcia 09.05.2019 r. Przeszukano również serwisy internetowe organizacji takich jak: Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE); Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH); Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA); Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA); Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) oraz rejestry badań klinicznych tj.: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Poszukiwanie doniesień naukowych zostało zawężone ze względu na obiekt badań – uwzględnione zostały jedynie badania prowadzone z udziałem ludzi. Uwzględnione zostały publikacje prezentowane w języku polskim i angielskim. W pierwszej kolejności poszukiwano badań wyższej wiarygodności, umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej interwencji badanej oraz komparatora (*head-to-head*). W przypadku braku takich badań przewidziano odrębne przeszukiwanie systematyczne dla komparatora.

Kryteria włączenia do PS spełniło 7 publikacji pełnotekstowych (badań pierwotnych). Natomiast nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy


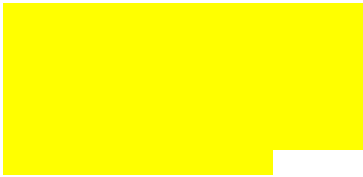
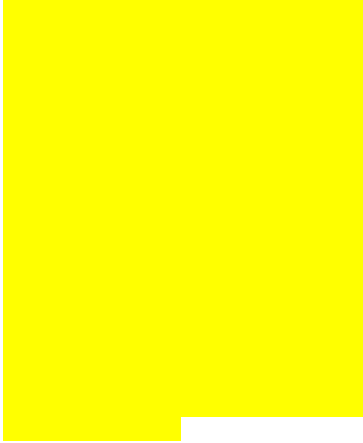
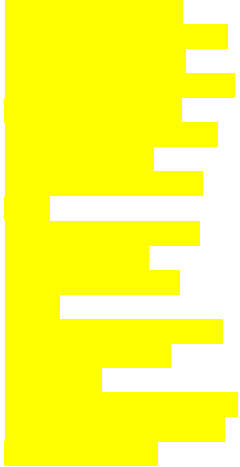
Do przeglądu systematycznego włączono 1 publikację stanowiącą retrospektywną analizę danych <sup>177</sup>Lu-DOTATATE we wnioskowanym wskazaniu (Zandee 2019) oraz 6 publikacji, które zawierały dane źródłowe w zakresie skuteczności klinicznej komparatorów: ewerolimus – badanie RCT RADIANT-3 (Yao 2011, Lombard-Bohas 2015, Yao 2016), sunitynib – badanie RCT Raymond 2011, NCT 00428597 (Raymond 2011, Vinik 2016, Faivre 2017).

Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy jednoramienne badanie kliniczne ERASMUS, którego wyniki znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) Europejskiej Agencji Leków. Ponadto w analizie uwzględniono

. W trakcie przeszukania nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących wspomnianego badania.

### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ERASMUS</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Erasmus Medical Center (Erasmus MC), Rotterdam</p>	<p>Badanie I/II fazy, eksperymentalne, otwarte, przeprowadzone w ramach procedury „compassionate use”  <b>Liczba ośrodków:</b> 1;  <b>Randomizacja:</b> nie;  <b>Zaślepienie:</b> nie;  <b>Typ hipotezy:</b>   <b>Interwencja:</b>    <b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IID;  <b>Skala NICE:</b> 6/8;  <b>Okres obserwacji:</b>  </p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z histologicznie potwierdzonym GEP NET lub rakowiakiem oskrzeli;</li> <li>- obecność receptorów somatostatyny wykrytych za pomocą scyntygrafii receptorowej (OctreoScan), w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki <sup>177</sup>Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate (wychwyt co najmniej równy prawidłowemu wychwytowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym);</li> <li>- przewidywana długość życia &gt; 12 tygodni;</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 150 μmol/l i obliczony (za pomocą formuły Cockrofta) lub (preferencyjnie) zmierzony w oparciu o dwie 24-godz. zbiórki moczu klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min;</li> <li>- stężenie Hb ≥ 5,5 mmol/l; WBC ≥ 2×10<sup>9</sup>/l; płytki krwi ≥ 75×10<sup>9</sup>/l;</li> <li>- bilirubina całkowita ≤ 3 x górna granica normy (ULN);</li> <li>- stężenie albumin w surowicy &gt; 30 g/l;</li> <li>- sprawność wg skali Karnosky'iego ≥ 50;</li> <li>- pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu uzyskana przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- możliwość przeprowadzenia operacji z zamiarem wyleczenia;</li> <li>- operacja, radioterapia, chemioterapia, lub inna terapia eksperymentalna, która została przeprowadzona w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii;</li> <li>- pacjenci z przerzutami do mózgu chyba, że przerzuty były leczone i ustabilizowane od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; u pacjentów z historią przerzutów do mózgu należy wykonać badanie TK głowy z kontrastem, aby udokumentować stabilną chorobę przed rozpoczęciem badania;</li> <li>- niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>- pacjenci, u których zastosowano leczenie krótko działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez okres 12 godzin przed i 12 godzin po podaniu analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, lub leczenie długo działającymi analogami somatostatyny, które nie może być przerwane przez przynajmniej 6 tygodni przed podaniem analogów somatostatynowych znakowanych radioizotopami, chyba że podczas kontynuowania leczenia analogami somatostatynowymi wychwyt w scyntygrafii receptorowej (OctreoScan) jest co najmniej równy prawidłowemu wychwytowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym;</li> <li>- występowanie u pacjentów innych stanów medycznych, psychiatrycznych lub chirurgicznych, które nie są obecnie kontrolowane leczeniem, a mogą zakłócać zakończenie badanie;</li> <li>-ciąża.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów:  - pochodzenia holenderskiego: FAS – 360; SAF – 559; PPS – 342.  - ogółem: FAS – 578; SAF – 1 214; PPS – 541.</p>	
<p><b>Zandee 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  b/d</p>	<p>Retrospektywna analiza danych  <b>Liczba ośrodków:</b> 1  <b>Randomizacja:</b> nie;  <b>Zaślepienie:</b> nie;</p>	<p>Do analizy włączono wszystkich pacjentów z hormonalnie czynnymi pNETs typu: insulinoma, gastrinoma, VIP-oma i glukagonoma leczonych w ośrodku <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w okresie od 2007 do czerwca 2017 roku.</p>	<p>Punkty końcowe:  • odpowiedź guza na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Typ hipotezy:</b> n/d;  <b>Interwencje:</b>  <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w postaci infuzji stosowany w schemacie leczenia: 4 podania dożylnie po 7,4 GBq z przerwami 6-10 tygodni między każdym cyklem. 30 minut przed podaniem <sup>177</sup>Lu-DOTATATE podawano w postaci infuzji roztworu zawierającego 2,5% argininę i 2,5% lizynę w 1 l 0,9% chlorku sodu.  <b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IVC  <b>Skala NICE:</b> 6/8  <b>Okres obserwacji:</b> 39,3 msc.</p>	<p>Dodatkowe kryteria włączenia:  - Stężenie Hb <math>\geq 5,5</math> mmol/l; WBC <math>\geq 2 \times 10^9/l</math>; płytki krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>;  - Sprawność wg skali Karnosky'iego <math>\geq 50</math>;  - Klirens kreatyniny (zmierzony w oparciu o dwie 24-godz. zbiórki moczu) <math>\geq 40</math> ml/min. u pacjentów leczonych przed 2007 rokiem i <math>\geq 50</math> ml/min u pacjentów leczonych po 2007 roku;  - Obecność receptorów somatostatyny wykrytych za pomocą OctreoScan (stopień <math>\geq 2</math>).   Liczba pacjentów: 34</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> <li>• jakość życia (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30)</li> </ul>
<p><b>RADIANT-3 (Yao 2011, Lombard-Bohas 2015, Yao 2016)</b>  <b>Źródło finansowania:</b>  Novartis Oncology</p>	<p>Randomizowane, międzynarodowe badanie eksperymentalne, III fazy, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.  <b>Liczba ośrodków:</b> 82 ośrodków, 18 krajów  <b>Randomizacja:</b> tak;  <b>Zaślepienie:</b> podwójne;  <b>Typ hipotezy:</b> superiority;  <b>Interwencje:</b>  Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EWE+BSC: Ewerolimus w dawce 10 mg p.o. (w dwóch tabletkach po 5 mg) raz na dobę, codziennie; najlepsza terapia wspomagająca (BSC).</li> </ul> Grupa kontrolna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLB+BSC: Placebo p.o., w dwóch tabletkach raz na dobę, codziennie; najlepsza terapia wspomagająca (BSC).</li> </ul> <b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IIA;  <b>Okres obserwacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana 17 miesięcy</li> <li>• 32 miesiące (data odcięcia - 28.02.2010)</li> <li>• 80 miesięcy (data odcięcia - 05.03.2014)</li> </ul> </p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  - Obecność zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) guza neuroendokrynnego trzustki potwierdzonego biopsją;  - obecność raka neuroendokrynnego typu „low-grade” lub „intermediate-grade” (dobrze lub średnio zróżnicowany);  - radiologicznie udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją; jeśli pacjent otrzymywał leczenie w zakresie NET w ciągu ostatnich 12 miesięcy musi posiadać dokumentację radiologiczną postępu choroby w trakcie lub po otrzymywanej terapii;  - choroba mierzalna według kryteriów RECIST z zastosowaniem tomografii trójfazowej (CT) lub wielofazowego MRI do oceny radiologicznej;  - prawidłowa czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>; płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>; hemoglobina <math>&gt; 9</math> g/dl;  - prawidłowa czynność wątroby: bilirubina w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> górna granica normy (ULN); współczynnik czasu protrombinowego (ang. <i>International Normalized Ratio</i>, INR) <math>&lt; 1,3</math> (INR <math>&lt; 3</math> u pacjentów leczonych antykoagulantami); ALT i AST <math>\leq 2,5 \times</math> ULN (<math>\leq 5 \times</math> ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby);  - prawidłowa czynność nerek: kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> ULN;  - stężenie cholesterolu w surowicy krwi na czczo <math>\leq 300</math> mg/dl lub <math>\leq 7,75</math> mmol/l ORAZ triglicerydy na czczo <math>\leq 2,5 \times</math> ULN, UWAGA: W przypadku przekroczenia jednego lub obu tych progów, pacjent może zostać włączony jedynie po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia obniżającego stężenie lipidów;  - Status sprawności 0-2 w skali sprawności WHO (skala Zubroda-ECOG-WHO);  - wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;  - u kobiet w wieku rozrodczym – ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi w ciągu 14 dni od włączenia do badania i/lub testu ciążowego z moczu 48 godzin przed podaniem pierwszego dawki leczenia;  - pisemna, świadoma zgoda pacjenta, zgodna z lokalnymi wytycznymi.   <u>Kryteria wykluczenia:</u>  - Pacjenci ze słabo zróżnicowanym rakiem neuroendokrynnym, rakiem neuroendokrynnym typu „high-grade”, gruczolakorakiem, GCC (ang. <i>goblet cell carcinoma</i>) oraz rakiem drobnokomórkowym,  - leczenie cytotoksyczną chemioterapią, immunoterapią lub radioterapią w ciągu 4 tygodni przed randomizacją,  - embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy (1 miesiąca, jeśli istnieją inne miejsca choroby mierzalnej) lub krioablacja / ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RF) przerzutów wątrobowych w ciągu 2 miesięcy od włączenia pacjenta,  - wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR (syrolimus, temsyrolimus, ewerolimus),</p>	<p><b>Pierwszorządowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>• czas trwanie odpowiedzi (DOR)</li> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- niekontrolowana cukrzyca – stężenie glukozy w surowicy na czczo &gt; 1,5 × ULN,</p> <p>- pacjenci z ciężkimi i/lub niekontrolowanymi stanami medycznymi, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed randomizacją, poważna niekontrolowana arytmia serca; aktywna lub niekontrolowana ciężka infekcja; marskość wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub przewlekłe uporczywe zapalenie wątroby; poważnie upośledzona czynność płuc (spirometria i DLCO 50% lub poniżej normy i saturacja O<sub>2</sub> na poziomie 88% lub poniżej w spoczynku przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym (ang. <i>on room air</i>)); aktywna skaza krwotoczna,</p> <p>- pacjenci otrzymujący przewlekłe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym,</p> <p>- pacjenci ze znaną historią seropozytywności HIV,</p> <p>- wcześniejsze lub równoczesne zmiany nowotworowe, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub innego odpowiednio leczonego raka <i>in situ</i> lub dowolnego innego nowotworu, od którego pacjent był wolny przez ≥ 3 lata,</p> <p>- ciąża lub karmienie piersią oraz osoby dorosłe o potencjalnie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych; jeśli stosuje się metody antykoncepcyjne, muszą one być kontynuowane przez cały okres trwania badania u obu płci.</p> <p>Liczba pacjentów: EWE+BSC: 207 PLC+BSC: 203 Faza otwarta crossover: 148</p>	
<p><b>Raymond 2011 (Raymond 2011, Vinik 2016, Faivre 2017)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Randomizowane, międzynarodowe badanie eksperymentalne, III fazy. <b>Liczba ośrodków:</b> 42 ośrodki (11 państw); <b>Randomizacja:</b> tak; <b>Zaślepienie:</b> podwójne; <b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i>. <b>Interwencje:</b> <i>Grupa badana:</i> Sunitynib małe dawce 37,5 mg p.o. raz na dobę, codziennie <i>Grupa kontrolna:</i> Placebo p.o. raz na dobę, codziennie. <b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IIA; <b>Okres obserwacji:</b> 22 miesiące (15.04.2009) 82 miesiące – mediana 67,4 miesiąca (04.2014)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- histologicznie lub cytologicznie potwierdzona obecność dobrze zróżnicowanych guzów wysp trzustkowych (zgodnie z klasyfikacją WHO 2000),</p> <p>- miejscowa, miejscowo zaawansowana lub przerzutowa choroba z udokumentowaną progresją (zgodnie z kryteriami RECIST) za pomocą skanu (CT, MRI lub Octreoscan®) w ciągu 12 miesięcy przed punktem wyjściowym (<i>baseline</i>) w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w przeszłości (tj. progresja choroby w ciągu ostatniego roku); wynik ostatniego badania wykazującego progresję, może być użyty jako skan przesiewowy, jeśli był wykonany w ciągu 28 dni od randomizacji; wyniki Octreoscan można wykorzystać do udokumentowania postępującej choroby przed włączeniem do badania, ale nie do oznaczenia odpowiedzi (wg kryteriów RECIST) nowotworu podczas badania,</p> <p>- choroba, która nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, radioterapii lub terapii skojarzonej, której celem jest wyleczenie,</p> <p>- obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany docelowej do dalszej oceny zgodnie z kryteriami RECIST (kontrastowe wzmocnienie zmiany o największej średnicy ≥20 mm, w oparciu o konwencjonalny skan CT lub MRI (lub ≥10 mm ze skanem spiralnym CT) wykonany w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia,</p> <p>- prawidłowa czynność organu, zdefiniowana następująco:</p> <p>- aminotransferaza asparaginianu w surowicy krwi (AST, transferaza szczawianu glutaminianu w surowicy krwi [SGOT]) i aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT, transferaza glutaminianowo-pirogronowa w surowicy krwi [SGPT]) ≤ 2,5 × ULN; jeśli nieprawidłowe</p>	<p><b>Pierwszorzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>• czas do odpowiedzi (TTR)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> <li>• punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PRO)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>funkcje wątroby są spowodowane obecnością nowotworu, wówczas dopuszczalny wynik AST i ALT <math>\leq 5 \times</math> ULN,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubina całkowita w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> ULN,</li> <li>- czas protrombinowy (PT) oraz czas kefalinowy (PTT) <math>\leq 1,5 \times</math> ULN,</li> <li>- albumina w surowicy krwi <math>\geq 3,0</math> g/dl,</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>,</li> <li>- płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>- hemoglobina <math>\geq 9,0</math> g/dl,</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> ULN,</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG 0-1,</li> <li>- oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesięcy,</li> <li>- wiek <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>- dozwolone uprzednie leczenie chemioterapią, leczenie lokoregionalne (np. chemoembolizacja) lub interferonem pod warunkiem, że toksyczność ustąpiła <math>&lt;</math> stopnia 1 w czasie wejścia do badania oraz leczenie to miało miejsce co najmniej 4 tygodnie przed oceną wyjściową,</li> <li>- występująca zdolność do połykania,</li> <li>- świadoma zgoda (podpisana i opatrzona datą) potwierdzająca, że pacjent został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania przed włączeniem do badania,</li> <li>- gotowość i zdolność</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ze słabo zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (według klasyfikacji WHO 2000),</li> <li>- obecnie stosowana chemioterapia, chemoembolizacja, immunoterapia lub eksperymentalna terapia inna niż analogii somatostatyny,</li> <li>- wcześniejsze leczenie dowolnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub angiogennymi inhibitorami anty-VEGF; wcześniejsze leczenie inhibitorami angiogennymi nieukierunkowanymi na VEGF jest dozwolone,</li> <li>- rozpoznanie jakiegokolwiek drugiej zmiany złośliwej w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego podstawokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy,</li> <li>- leczenie silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 w ciągu 7 i 12 dni, odpowiednio przed podaniem badanego leku,</li> <li>- wcześniejsza nieprawidłowa czynność tarczycy, gdzie prawidłowy poziom TSH nie może zostać podtrzymany lekami,</li> <li>- leczenie antykoagulantami w dawkach terapeutycznych jako leczenie towarzyszące; dozwolona jest niewielka dawka warfaryny (Coumadin) do 2 mg <i>p.o.</i> dziennie w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich,</li> <li>- niestabilne choroby układukowe, w tym niekontrolowane nadciśnienie (<math>&gt; 150/100</math> mmHg pomimo optymalnej terapiimedycznej) lub aktywne niekontrolowane infekcje,</li> <li>- obecne leczenie w innym badaniu klinicznym,</li> <li>- dowolne z poniższych stanów w ciągu 12 miesięcy przed podaniem leczenia w badaniu: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość płucna,</li> <li>- nieprawidłowa czynność serca w 12-odprowadzeniowym EKG; trwające zaburzenia rytmu serca stopnia w skali NCI-CTC <math>\geq 2</math>; migotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia lub wydłużenia odstępu QTc do <math>&gt; 450</math> ms dla mężczyzn lub <math>&gt; 470</math> ms dla kobiet,</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- objawowe przerzuty do mózgu, kompresja rdzenia kręgowego lub nowe dowody na chorobę mózgu lub rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych,</li> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≤50%, mierzona za pomocą angiografii MUGA (ang. <i>multigated acquisition</i>) lub echokardiogramu (ECHO),</li> <li>- kobiety w ciąży lub w okresie laktacji; wszystkie kobiety w okresie rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego (surowicy lub moczu) w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą być operacyjnie bezpłodni (lub po menopauzie dla kobiet) lub muszą zgodzić się na stosowanie skutecznej antykoncepcji, która opiera się na ocenie badacza lub wyznaczonego współpracownika (np. dla kobiet – implanty, preparaty do wstrzykiwania, złożone doustne środki antykoncepcyjne, wkładki domaciczne (UID, spirala), abstynencja seksualna; dla mężczyzn – po wazektomii trwającej co najmniej 6 miesięcy, abstynencja seksualna lub prezerwatywy ze środkiem plemn kobójczym,</li> <li>- pozytywny wynik testu na obecność wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS),</li> <li>- inne ciężkie, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem leków, lub mogą wpływać na interpretację wyników badań, a także w ocenie badacza determinują pacjenta jako nieodpowiedniego do udziału w badaniu.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: SUN: 86 PLC: 85</p>	

Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej znajduje się w AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości głównych badań AKL – ERASMUS i Zandee wg skali NICE oraz w przypadku badań dot. skuteczności komparatorów ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane, oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 13. Ocena jakości badań ERASMUS i Zandee 2019 wg skali NICE**

Kategorie	ERASMUS	Zandee 2019
Czy badanie było wielośrodkowe?	0	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1
<b>SUMA</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg. zaleceń Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)**

	<b>RADIANT-3</b>	<b>Raymond 2011</b>
<b>generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)</b>	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)</b>	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)</b>	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)</b>	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)</b>	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)</b>	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
<b>inne źródła błędów (ang. other sources of bias)</b>	Umiarkowane ryzyko	Umiarkowane ryzyko

Badanie ERASMUS i Zandee 2019 w skali NICE oceniono na 6/8 pkt. Powodem obniżenia oceny było prowadzenie badania tylko w jednym ośrodku (Erasmus Medical Center, Rotterdam) oraz brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów.

Jakość badania RCT RADIANT-3 została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. W większości domen badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu, w domenie „Inne źródła błędów” ryzyko uznano za umiarkowane, ze względu na to, iż Sponsor analizował wszystkie zebrane dane przed publikacją. W przypadku oceny badania Raymond 2011 we wszystkich domenach, z wyjątkiem jednej, ryzyko błędu oceniono jako niskie. W domenie „Inne źródła błędów” ryzyko uznano za umiarkowane ze względu na obecność Sponsora na wszystkich etapach badania: projektowanie, zbieranie danych oraz ich analiza. Należy zaznaczyć, że prowadzenie badania było nadzorowane przez niezależny komitet monitorujący dane.

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili łącznie ograniczenia badań oraz syntezy wyników, ograniczenia te przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W analizie wnioskodawca wykorzystywał programy MS Excel 2017 oraz OpenMeta[Analyst] / Review Manager 5.3. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi na leczenie, progresji choroby) prezentowano w postaci liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, wraz z odsetkami pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)). Ponadto obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) lub ryzyka względnego (RR, ang. relative risk) z 95% przedziałami ufności (95%CI). Brak różnic znamienych statystycznie stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RR lub OR zawierał wartość 1 (lub  $p > 0,05$ ). Współczynnik OR to iloraz szansy wystąpienia określonego stanu (zdarzenia) w grupie badanej i szansy wystąpienia tego samego zdarzenia w grupie kontrolnej. Z kolei współczynnik RR to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej i prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Dla danych o charakterze ciągłym (np. zależnych od czasu tj. OS, PFS) wyniki przedstawiano w postaci median wraz z przedziałami ufności (95%CI). Prezentowano również wyniki dla współczynnika ryzyka (HR, ang. hazard ratio), gdy zostały one podane w badaniach. Brak różnic znamienych statystycznie stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika HR zawierał wartość 1 (lub  $p > 0,05$ ). Współczynnik ryzyka (HR) stanowi wynik analizy krzywych przeżycia, natomiast pod względem interpretacyjnym zbliżony jest do ryzyka względnego (RR). Określa względne prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w grupach badanych w określonym czasie zakładając, że zdarzenie nie wystąpiło do tej pory. Obliczano również wartości NNT lub NNH w zależności od interpretacji zdarzenia (pozytywne/negatywne). W przypadku, gdy interwencja zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego zdarzenia (punktu końcowego, np. OS), wskaźnik NNT interpretuje się jako liczbę pacjentów, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby wystąpiło korzystne zdarzenie. Z kolei wskaźnik NNH określa liczbę pacjentów, których poddanie interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia (np. AE).

**Ograniczenia badań oraz analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Podczas przeszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących <sup>177</sup>Lu-DOTATATE z ewerolimusem lub sunitynibem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne jest jedynie badanie eksperymentalne jednoramienne (ERASMUS) i badanie retrospektywne Zandee 2019 dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (ERASMUS) oraz randomizowane, zaślepienie badania wielośrodkiowe dla ewerolimusu (+BSC) vs placebo (+BSC) (RADIANT-3) oraz sunitynibu vs placebo (Raymond 2011).
- W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych i niezależnych raportów HTA) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania <sup>177</sup>LU-DOTATATE w populacji docelowej.
- Przeprowadzona ocena heterogeniczności dla zakwalifikowanych badań wykazała istotne rozbieżności w charakterystyce pacjentów, przyjętej metodyki, a ponadto istotne różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia pacjentów. Zidentyfikowano znaczące rozbieżności populacji włączanych do poszczególnych badań, głównie w zakresie: [REDACTED], cech czynnościowych guza, czy obecności receptora somatostatyny (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: wykazanie obecności receptora somatostatyny w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem <sup>177</sup>Lu-DOTATATE; EWE i SUN: brak). Powyższe cechy stanowią istotne czynniki różnicujące guzy neuroendokrynne, które mogą istotnie wpływać na osiągnięte wyniki. Analiza heterogeniczności metodologicznej także wskazuje na różnice między badaniami, uniemożliwiając ich porównanie. Najważniejszą z nich jest brak wspólnego ramienia dla włączonych badań. W świetle prezentowanych rozbieżności, ze względu na wysoką heterogeniczność kliniczną i metodyczną badań, nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję.
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną oraz dostępność jedynie zbiorczych danych w ramach efektywności klinicznej <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (badanie ERASMUS), ewerolimusu (badanie RADIANT-3) oraz sunitynibu (Raymond 2011) możliwe było jedynie zestawienie wyników badań bez dopasowania (*naïve*), nie mniej jednak analiza została uzupełniona o [REDACTED], pozwalającego na określenie istotności statystycznej różnic pomiędzy interwencją i komparatorami.
- Wyniki badania jednoramiennego ERASMUS 2017 znajdują się tylko w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera, Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) oraz [REDACTED].  
[REDACTED] Brak innych opublikowanych doniesień w formie pełnotekstowej.
- Jedynym opublikowanym doniesieniem naukowym dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w populacji pacjentów z pNETs była retrospektywna analiza danych – Zandee 2019. Wyniki badania Zandee 2019 zdecydowano się zaprezentować jako dodatkowe źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, ponieważ prawdopodobnie w dużej mierze dotyczą pacjentów uczestniczących w badaniu ERASMUS (w publikacji brak jednoznacznej informacji).
- Zarówno w przypadku badania RADIANT-3, jak i Raymond 2011, w trakcie badania doszło do przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego do badanego (*crossover*), co mogło istotnie wpływać na wyniki badania. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku analizy punktów końcowych w finalnej analizie OS w badaniu Raymond 2011 zastosowano metodę RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*), pozwalającą uwzględnić efekt przejścia pomiędzy ramionami badania która umożliwia oszacowanie efektu leczenia skorygowanego o zakłócający efekt wprowadzenia *crossover*.
- Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej leczenia <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w rozpatrywanej populacji docelowej.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak badań bezpośrednio porównujących (RCT) <sup>177</sup>Lu-DOTATATE z komparatorem we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki odnoszą się jedynie do badania eksperymentalnego jednoramiennego ERASMUS oraz badania retrospektywnego Zandee 2019.
  - Zestawienie tabelaryczne wyników badań (*naïve*) z komparatorami (sunitynib i ewerolimus) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę ma charakter jedynie opisowy i wnioskowanie na podstawie ww. wyników wiąże się z wieloma ograniczeniami i niepewnościami.
- [REDACTED]

- W dokumencie EPAR spośród populacji holenderskiej FAS (360 pacjentów), u 183 pacjentów zdiagnozowano guzy typu midgut. Brak populacji ITT i powyższe zawężenie populacji analizowanej w ramach oceny skuteczności stanowi ograniczenie badania.
  - W badaniu ERASMUS ograniczeniami są różnice występujące między analizowanymi populacjami pacjentów w odniesieniu do typów guzów NET, receptora somatostatyny oraz czynności hormonalnej guza (functioning/non-functioning status) i wcześniejszych terapii (źródło: SMC).
  - W badaniu ERASMUS w zakresie wyjściowego statusu progresji na początku badania, w populacji FAS 18% pacjentów nie miało progresji, a 51% miało progresję choroby (progresja wykryta radiologicznie lub klinicznie w ciągu 12 miesięcy), natomiast w populacji SAF 20% pacjentów nie miało progresji, a 53% miało progresję choroby (źródło: EPAR).
  - W badaniu ERASMUS spośród wszystkich pacjentów badania, 19,4%, 12,8% i 49,0% pacjentów otrzymało uprzednio odpowiednio chemioterapię, radioterapię i leczenie operacyjne. Zgodnie z kryteriami włączenia, do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci u których wykluczono wcześniejsze stosowanie radioterapii obejmującej zewnętrzne napromienianie wiązką obejmującą ponad 25% szpiku kostnego. Natomiast zgodnie z kryteriami wyłączenia, do wnioskowanego programu lekowego
- 
- W badaniu ERASMUS wyniki dla pacjentów z NETs przedstawiono tylko dla populacji holenderskiej i wynikało to z wysokiego odsetka utraty pacjentów i niepełnych danych w populacji obcokrajowców (nie-Holendrów). (źródło: NICE)
  - Zgodnie z EPAR, w badaniu ERASMUS nie przedstawiono częstości występowania innych niż poważne zdarzenia niepożądane. Sposób zbierania danych o bezpieczeństwie w badaniu ERASMUS ogranicza pełną ocenę bezpieczeństwa.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z badania jednoramiennego ERASMUS (ChPL Lutathera, EPAR Lutathera, oraz z retrospektywnej analizy danych <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Zandee 2019). Dodatkowo przedstawiono wyniki (zestawienie wyników) z dwóch badań RCT dot. skuteczności klinicznej komparatorów : ewerolimus – badanie RADIANT-3 (Yao2011, Lombard-Bohas 2015, Yao 2016), sunitynib – badanie Raymond 2011, NCT 00428597 (Raymond 2011, Vinik 2016, Faivre 2017).

#### Definicje populacji:

#### Definicje punktów końcowych

Zandee 2019: czas od pierwszego podanego pacjentowi cyklu PRRT do progresji choroby, zastosowania nowej linii leczenia bądź śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.



#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

#### Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 15.



Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meier dla OS, w podziale na lokalizację guza.

Rysunek 1.





Tabela 21.



Poniżej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania Zandee 2019 dotyczące jakości życia.

#### EMOTIONAL FUNCTION

\* Role functioni

\* Physical functioni

\* Global Hea

**Rysunek 2. Wyniki w zakresie domen głównych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przed leczeniem <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (białe pola) oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii (czarne pola), na podstawie badania Zandee 2019. Domeny, dla których wykazano różnice IS (p<0,05) oznaczono symbolem: \*.**

Analiza jakości życia w retrospektywnym badaniu Zandee 2019 została przeprowadzona na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C-30 uzyskanych od 22 pacjentów. Dla wszystkich domen, poza funkcjonowaniem poznawczym, wykazano istotną statystycznie poprawę w trzecim miesiącu po ostatnim cyklu terapii PRRT względem stanu przed rozpoczęciem leczenia. Wynik domeny „ogólny stan zdrowia” wzrósł z 61,7 do 79,5 (p=0,002), „funkcjonowanie fizyczne” wzrósł z 79,7 do 90,0 (p=0,008), „funkcjonowanie w roli” wzrósł z 62,7 do 90,3 (p=0,006), „funkcjonowanie emocjonalne” wzrósł z 74,1 do 84,5 (p=0,002), „funkcjonowanie społeczne” wzrósł z 77,3 do 85,6 (p=0,02).

**Przeżycia wolne od progresji choroby (PFS)****Tabela 22.**

			30,3 [24,3; 36,3]

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meier dla PFS, w podziale na lokalizację guza.

**Rysunek 3.**

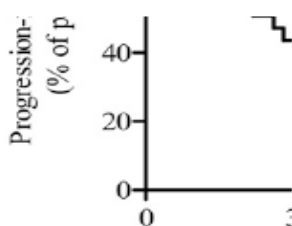
Mediana PFS dla populacji holenderskiej z pNETs wyniosła zgodnie z EPAR 30,3 miesiąca [95%CI: 24,3; 36,3].

**Tabela 23**

Tabela 24.

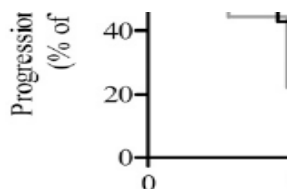


Poniżej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania Zandee 2019 dotyczące PFS.



Rysunek 4. PFS dla wszystkich pacjentów poddanych terapii, na podstawie badania Zandee 2019

Mediana PFS w badaniu Zandee 2019 wynosiła 18,1 miesiąca (zakres 3,3-35,7), łącznie dla wszystkich typów guza.



Rysunek 5. PFS z podziałem na poszczególne typy guza, na podstawie badania Zandee 2019

PFS w badaniu Zandee 2019 nie różnił się w istotny sposób w zależności od typu guza.

Podczas mediany *follow-up* w badaniu Zandee 2019 wynoszącej 39,3 miesiąca, u 31 z 34 pacjentów zareportowano zdarzenia klasyfikowane zgodnie z definicją jako progresję choroby. Spośród nich, u 24 pacjentów stwierdzono progresję choroby, u 2 zgon, natomiast 5 pacjentów zostało poddanych nowej terapii bez udowodnionej progresji.

[Redacted text]

**Tabela 25.**

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

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meier dla TTP, w podziale na lokalizację guza.



**Rysunek 6.**

[Redacted text]

**Tabela 26.**

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

[Redacted text]

Tabela 27.



Tabela 28.



Tabela 29.



Poniżej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania Zandee 2019 dotyczące odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 30. Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie, na podstawie badania Zandee 2019**

Odpowiedź na leczenie	Liczba pacjentów, n/n (%)				
	Ogółem (N=34)	Insulinoma (N=14)	Gastrinoma (N=7)	VIPoma (N=5)	Glukagonoma (N=8)
CR	1/34 (2,9)	1/14 (7,1)	0	0	0
PR	19/34 (55,9)	6/14 (42,9)	5/7 (71,4)	4/5 (80,0)	4/8 (50,0)
SD	8/34 (23,6)	3/14 (21,4) <sup>a</sup>	1/7 (14,3)	0	4/8 (50,0)
PD	6/34 (17,6)	4/14 (28,6)	1/7 (14,3)	1/5 (20,0)	0
Odpowiedź objawowa	17/34 (70,8)	6/14 (66,7)	2/7 (66,7)	4/5 (80,0)	5/8 (71,4)
Kontrola choroby (baseline PD)	18/43 (78,3)	4/8 (50,0)	4/4 (100)	2/3 (66,7)	8/8 (100)

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

<sup>a</sup> Uwzględnia 3 pacjentów z nieznaną odpowiedzią z powodu wycofania się z badania

Wśród 34 pacjentów włączonych do retrospektywnego badania Zandee 2019, odsetek odpowiedzi częściowej (PR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, wyniósł 55,9% (19 z 34 pacjentów), odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 2,9% pacjentów (1 pacjent z *insulinoma*). Stabilną chorobę odnotowano u 23,6% pacjentów (8 pacjentów), progresję choroby zaobserwowano u 17,6% pacjentów (6 pacjentów), odpowiedź objawową u 70,8% (17 pacjentów), a kontrolę choroby u 78,3% (18 pacjentów).

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted text block]

Tabela 31

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

[Redacted text block]

Tabela 32.

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

[Redacted text block]

Tabela 33.

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

[Redacted text block]

Tabela 34.



Poniżej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania Zandee 2019 dotyczące bezpieczeństwa.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów z czynnymi hormonalnie pNETs na podstawie badania Zandee 2019

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

W retrospektywnym badaniu Zandee 2019 łącznie podano pacjentom 125 cykli <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Nudności pojawiły się w 22 przypadkach po podaniu, ból w 10, a wymioty w 6. Podostra toksyczność hematologiczna (stopnia 3 lub 4) pojawiła się u 5 pacjentów (ok. 14%). W przypadku 3 pacjentów (8,8%) po zastosowaniu PRRT doszło do ostrych powikłań związanych z sekrecją hormonów, wymagających interwencji medycznej, sklasyfikowanych jako kryzys hormonalny (ang. *hormonal crisis*). Natomiast u jednego pacjenta odnotowano toksyczność późną – zespół mielodysplastyczny.

#### Dodatkowe informacje na podstawie opinii ekspertów

W zakresie powikłań PRRT (jednak odległych) wskazane jest uwzględnienie publikacji Sonbol 2020 (na podstawie opinii prof. Jarzab). W publikacji, której celem była systematyczny przegląd literatury i zgłaszanych przypadków, czas diagnozy i nowotwory mieloidalne MN (ang. myeloid neoplasms) po zastosowaniu PRRT. Zidentyfikowano 28 publikacji, w których włączono 7334 pacjentów leczonych PRRT z guzami neuroendokrynnymi z przerzutami NET (ang. metastatic neuroendocrine tumors). Częstość występowania zdarzeń związanych z leczeniem nowotworów szpiku kostnego tMN (ang. therapy-related myeloid neoplasms) była różna pomiędzy badaniami i odnotowaną średnią (SD) częstością 2,61% (4,38%). Spośród 134 pacjentów u 32 pacjentów odnotowano nieprawidłowości cytogenetyczne.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Porównanie jakościowe efektywności klinicznej <sup>177</sup>Lu-DOTATATE vs ewerolimus i sunitynib

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca ocenił skuteczność i bezpieczeństwo leczenia <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w porównaniu do dwóch komparatorów: ewerolimusu oraz sunitynibu. Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną oraz dostępność jedynie zbiorczych danych w ramach efektywności klinicznej <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (badanie ERASMUS), ewerolimusu (badanie RADIANT-3) oraz sunitynibu (Raymond 2011) możliwe było proste zestawienie wyników badań bez dopasowania (*naïve*).

#### Naïwe zestawienie wyników dla porównania interwencji względem komparatorów

Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną oraz dostępność jedynie zbiorczych danych w ramach efektywności klinicznej <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu oraz sunitynibu wnioskodawca dokonał prostego zestawienia tabelarycznego wyników badań (*naïve*) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

#### Przeżycie całkowite

Tabela 36. Zestawienie tabelarycznie (*naïve*) OS dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynibu

Badanie	Dane	Interwencja	Czas obserwacji	Zdarzenia OS [n/N (%)]	Mediana OS (mies.) [95%CI]	HR [95%CI]	p	RR [95%CI]	NNT
RADIANT-3	YAO 2011	EWE+BSC	17 <sup>c</sup>	BD	NR	1,05 [0,71; 1,55]	0,59	-	-
		PLC+BSC		BD	NR				
	YAO 2016	EWE+BSC	80	126/207 (62)	44,0 [35,6; 51,57]	0,94 [0,7; 1,2]	0,30	0,95 [0,82; 1,11]	NS
		PLC+BSC		130/203 (64)	37,7 [29,1; 45,8] NA [20,61; NA] <sup>d</sup>				
RAYMOND 2011	RAYMOND 2011	SUN	22	9/86 (10)	38,6 [25,6; 56,4]	0,41 [0,19; 0,89]	0,02	0,42 [0,21; 0,87]	7,02
		PLC		58/85 (68)	29,1 [16,4; 36,8] 13,2 [9,2; 38,5] <sup>d</sup>				
	FAIVRE 2017	SUN	82 <sup>e</sup>	55/86 (64)	38,6 [25,6; 56,4]	0,73 [0,50; 1,06] 0,34 [0,14; 1,28] <sup>d</sup>	0,094	0,94 [0,76; 1,16]	NS
		PLC		58/85 (68)	29,1 [16,4; 36,8] 13,2 [9,2; 38,5] <sup>d</sup>				

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

c - mediana;

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

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

Szczegółowe wyniki z badania ERASMUS znajdują się w Rozdziale 4.2.1. niniejszej analizy.

Finalna analiza OS dla badania RADIANT-3 (Yao 2016) wykazała, że mediana OS wyniosła 44 miesiące [95%CI: 35,6; 51,8] w ramieniu EWE oraz 37,7 miesiąca [95%CI: 29,1; 45,8] w grupie PLC (różnice nieistotne statystycznie p=0,30). Odsetek zgonów (zdarzeń OS) w grupie pacjentów przyjmujących EWE+BSC wyniósł 62%, natomiast w grupie PLC + BSC 64%.

W badaniu Raymond 2011 wykazano, że mediana OS w grupie SUN wyniosła 38,6 miesiąca [95%CI: 25,6; 56,4], natomiast w grupie PLC – 29,1 miesiąca [95%CI: 16,4; 36,8]. Różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie (p=0,094). Odsetek zgonów (zdarzeń OS) w grupie SUN wynosi 64%, a w grupie PLC 68%.

#### Przeżycie wolne od progresji

**Tabela 37. Zestawienie tabelarycznie (naïve) PFS dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynibu**

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

c - mediana;

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

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

Szczegółowe wyniki z badania ERASMUS znajdują się w Rozdziale 4.2.1. niniejszej analizy.

W badaniu RADIANT-3 dla okresu obserwacji 32 miesiące mediana PFS wyniosła odpowiednio 11,4 miesiąca [95%CI: 8,7; 18,1] dla grupy EWE vs 5,5 miesiąca [95%CI: 3,1; 6,4] dla PLC. W grupie, gdzie wcześniej nie otrzymywano chemioterapii, mediana PFS wyniosła 14 miesięcy [95%CI: 11,2; 19,8] w ramieniu EWE+BSC oraz 8,3 miesiąca [95%CI: 5,5; 10,0] w ramieniu PLC+BSC. Wszystkie różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną były istotne statystycznie.

W badaniu Raymond 2011 dla 22-miesięcznego okresu obserwacji mediana PFS w grupie przyjmującej SUN wyniosła 11,4 miesiąca [95%CI: 7,4; 19,8], natomiast w grupie przyjmującej PLC – 5,5 miesiąca [95%CI: 3,6; 7,4]. Wyniki dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 67,4 miesiąca) wskazują, że mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca [95%CI: 11,1; 20,6] w grupie SUN oraz 5,8 miesiąca [95%CI: 3,8; 7,2] w grupie PLC. Wyniki analizy wskazują na istotnie statystycznie lepsze wyniki w grupie otrzymującej SUN, w porównaniu do PLC.

## Częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS)

Tabela 38. Zestawienie tabelarycznie (naïve) zdarzeń PFS dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynybu

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

c - mediana;

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

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

Wystąpienie progresji lub zgonu we wszystkich analizowanych badaniach raportowano jako zdarzenie PFS.

Szczegółowe wyniki z badania ERASMUS znajdują się w Rozdziale 4.2.1. niniejszej analizy.

W badaniu RADIANT-3 dla 17-miesięcznej mediany okresu obserwacji pacjentów, progresję lub zgon odnotowano u 46% pacjentów w grupie EWE+BSC oraz u 70% pacjentów przyjmujących PLC+BSC. Odsetek progresji lub zgonów w grupie leczonej wcześniej chemioterapią wyniósł 46% wśród pacjentów przyjmujących EWE oraz 61% u pacjentów przyjmujących PLC – różnice również istotne statystycznie. W grupie, gdzie wcześniej nie otrzymywano chemioterapii, odsetek progresji lub zgonów wyniósł 38% oraz 49%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

W badaniu Raymond 2011 dla 22-miesięcznego okresu obserwacji, częstość progresji lub zgonów w grupie przyjmującej SUN wyniosła 35%, natomiast w grupie PLC – 60%. Dla 82-miesięcznego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 67,4 miesiąca), częstość progresji lub zgonów w grupie przyjmującej SUN wyniosła 26%, natomiast w grupie przyjmującej PLC – 46%. Różnice były istotne statystycznie (RR=0,58 [0,42; 0,81] i RR=0,56 [0,36; 0,86]).

## Odpowiedź na leczenie

Tabela 39. Zestawienie tabelarycznie (naïve) ORR dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynibu

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

BD – brak danych;

c – mediana.

Szczegółowe wyniki

z badania ERASMUS znajdują się w Rozdziale 4.2.1. niniejszej analizy.

W badaniu RADIANT-3 potwierdzono przez badaczy obiektywne odpowiedzi guza (wszystkie PR) u 5% pacjentów otrzymujących EWE oraz u 2% pacjentów otrzymujących PLC. Druga publikacja do badania RADIANT-3 (Lombard-Bohas 2015) potwierdziła powyższe wyniki.

W badaniu Raymond 2011 wskazano, że u 9% pacjentów w grupie przyjmującej SUN potwierdzono odpowiedź guza – 2 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), a 6 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową (PR). W grupie placebo żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi guza na leczenie, różnice są istotne statystycznie (p<0,001).

## Jakość życia

Tabela 40. Zestawienie tabelarycznie (naïve) OS dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE i sunitynibu

Domena	Raymond 2011 (SUN vs PLC)									
					SUN (n=73) [n (%)]			PLC (n=71) [n (%)]		
					Poprawa	Stabilny	Pogorszenie	Poprawa	Stabilny	Pogorszenie
Ogólny HRQOL					12 (16,4)	31 (42,5)	23 (31,5)	8 (11,3)	37 (52,1)	20 (28,2)
Skale funkcjonalne										
Funkcjonowanie poznawcze					4 (5,5)	39 (53,4)	24 (32,9)	5 (7,0)	42 (59,2)	18 (25,4)
Funkcjonowanie emocjonalne					17 (23,3)	32 (43,8)	18 (24,7)	10 (14,1)	42 (59,2)	13 (18,3)
Funkcjonowanie fizyczne					8 (11,0)	36 (49,3)	23 (31,5)	1 (1,4)	42 (59,2)	22 (31,0)
Funkcjonowanie w roli					5 (6,8)	33 (45,2)	29 (39,7)	9 (12,7)	28 (39,4)	28 (39,4)
Funkcjonowanie społeczne					14 (19,2)	30 (41,1)	23 (31,5)	17 (23,9)	27 (38,0)	21 (29,6)
Skale symptomatyczne										
Utrata apetytu					12 (16,4)	29 (39,7)	26 (39,7)	7 (9,9)	41 (57,7)	17 (23,9)
Zaparcia					20 (27,4)	34 (46,6)	34 (46,6)	10 (14,1)	44 (62,0)	10 (14,1)
Biegunka					8 (11,0)	23 (31,5)	23 (31,5)	13 (18,3)	41 (57,7)	11 (15,5)
Duszności					9 (12,3)	34 (46,6)	24 (32,9)	11 (15,5)	41 (57,7)	13 (18,3)
Zmęczenie					7 (9,6)	26 (35,6)	24 (32,9)	9 (12,7)	32 (45,1)	24 (33,8)
Bezsennosc					9 (12,3)	36 (49,6)	22 (30,1)	19 (26,8)	20 (40,8)	17 (23,9)
Nudności i wymioty					7 (9,6)	38 (52,1)	22 (30,1)	9 (12,7)	39 (54,9)	17 (23,9)
Ból					14 (19,2)	29 (39,7)	24 (32,9)	11 (15,5)	28 (39,4)	26 (36,6)
Trudności finansowe										
Trudności finansowe					12 (16,4)	48 (65,8)	7 (9,6)	12 (16,9)	41 (57,7)	11 (15,5)

Dane w zakresie jakości życia raportowano dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE i sunitynibu. W badaniu Raymond 2011 wykorzystano jedynie kwestionariusz QLQ-C30, dlatego porównanie wyników QOL możliwe było jedynie w zakresie tej skali.



. Szczegółowe wyniki z badania ERASMUS znajdują się w Rozdziale 4.2.1. niniejszej analizy.

W badaniu Raymond 2011 w grupie SUN proporcje pacjentów wykazujących pogorszenie w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz skal funkcjonalnych były porównywalne lub wyższe niż w grupie PLC. Pogorszenie w zakresie indywidualnych symptomów pojawiło się u 10-49% pacjentów.

W badaniu ERASMUS, analizę bezpieczeństwa przedstawiono w większości dla populacji ogólnej, czyli bez podziału na miejsce występowania guza. W związku z tym wnioskodawca ograniczył porównanie jakościowe jedynie do wyników dot. zgonów powiązanych z AE oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.



Zgony**Tabela 41. Zestawienie tabelarycznie (naïve) zgonów z powodu AE dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynibu**

Badanie	DANE	interwencja	Czas obserwacji	Zgony, [n/N (%)]
RADIANT-3	Yao 2011	EWE+BSC	17 <sup>c</sup>	12/204 (6)
		PLC+BSC		4/203 (2)
	Yao 2016	EWE+BSC	35	12/204 (6)
		PLC+BSC		4/203 (2)
		EWE <sup>d</sup>	45	15/225 (7)
Raymond 2011	Raymond 2011	SUN	22	5/83 (6)
		PLC		9/82 (11)
	FAIVRE 2017	SUN	82 <sup>e</sup>	BD
		PLC		BD

c - mediana;d - faza otwarta badania;

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

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

Ciężkie zdarzenie niepożądane**Tabela 42. Zestawienie tabelarycznie (naïve) SAE dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ewerolimusu i sunitynibu**

Badanie	DANE	Interwencja	Czas obserwacji	SAE, n/N (%)
RADIANT-3	Yao 2016	EWE+BSC	35	84/204 (41)
		PLC+BSC		52/203 (26)
		EWE <sup>c</sup>	45	108/225 (48)
Raymond 2011		SUN	22	22/83 (27)
		PLC		34/82 (41)

c - Faza otwarta badania;

[Redacted text]

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

W badaniu Raymond 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano częściej u pacjentów z grupy PLC (41% vs 27% w grupie SUN).

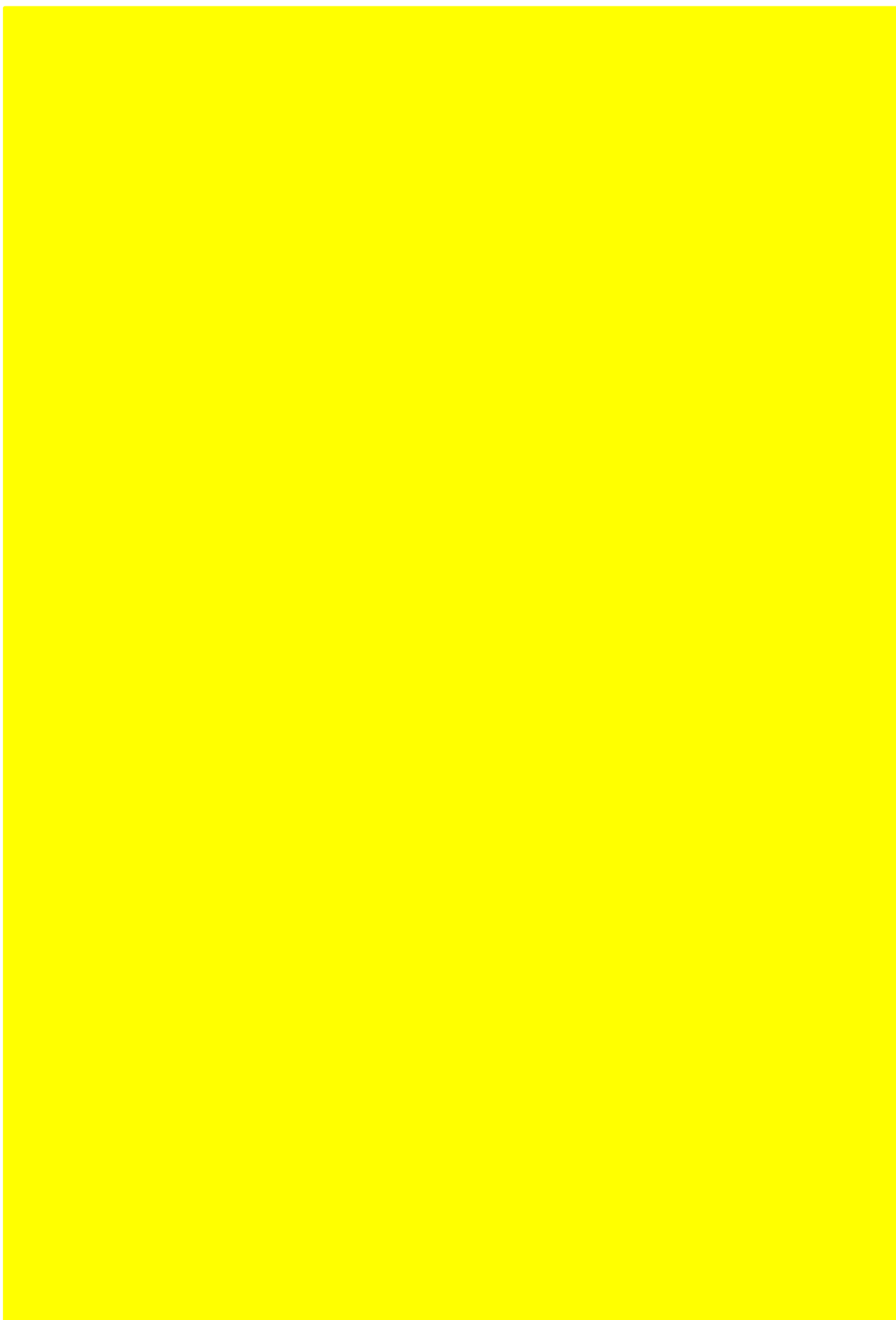
[Redacted text]

Tabela 43. [Redacted text]

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

[Redacted text]

Rysunek 7. [Redacted text]



#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Lutathera)

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### *Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka*

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione prawdopodobną korzyścią. W każdym przypadku należy podać możliwie najmniejszą dawkę promieniowania, która pozwoli uzyskać wymagane działanie terapeutyczne. Biorąc pod uwagę mechanizm działania i profil tolerancji produktu leczniczego Lutathera nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z negatywnymi lub mieszanymi zmianami trzewnymi pod względem obecności receptorów dla somatostatyny, zgodnie z wynikami obrazowania w kierunku receptora somatostatyny.

###### *Mielosupresja*

Z uwagi na potencjalne wystąpienie działań niepożądanych należy kontrolować morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz do ustąpienia wszelkich ewentualnych działań toksycznych. Pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub teleradioterapię (obejmującą ponad 25% szpiku kostnego) mogą podlegać większemu ryzyku toksycznych działań hematologicznych podczas leczenia produktem Lutathera. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia (np. Hb < 4,9 mmol/l lub 8 g/dl), płytki krwi < 75 g/l lub 75 x 10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup> lub leukocyty < 2 g/l lub 2000/mm<sup>3</sup>) (z wyjątkiem limfopenii).

###### *Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka*

Późne wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki (AL) obserwowano po leczeniu produktem leczniczym Lutathera, występujące po około 28 miesiącach (9 – 41) w przypadku MDS i po 55 miesiącach (32 - 125) w przypadku AL po zakończeniu leczenia. Nie jest znana etiologia wtórnych nowotworów szpiku kostnego związanych z leczeniem (t-MNs). Sugeruje się, że czynniki takie jak wiek > 70 lat, zaburzenia czynności nerek, cytopenie przed rozpoczęciem leczenia, liczba wcześniejszych terapii, wcześniejsze narażenie na produkty lecznicze chemioterapeutyczne (szczególnie produkty lecznicze alkilujące) i wcześniejsza radioterapia stanowią potencjalne ryzyko i (lub) czynniki prognostyczne MDS lub AL.

###### *Toksyczny wpływ na nerki*

Ponieważ lutetu oksodotreotyd (<sup>177</sup>Lu) jest niemal wyłącznie usuwany przez nerki, konieczne jest jednoczesne podawanie roztworu aminokwasów zawierającego aminokwasy L-lizynę i L-argininę. Roztwór aminokwasów przyczyni się do zmniejszenia ponownego wchłaniania lutetu oksodotreotydu (<sup>177</sup>Lu) przez kanaliki proksymalne, powodując istotne zmniejszenie dawki promieniowania pochłoniętego przez nerki. Po podaniu zalecanego roztworu aminokwasów w infuzji trwającej 4 godziny, zgłaszano średnie zmniejszenie narażenia na promieniowanie jonizujące w nerkach wynoszące około 47%.

Nie zaleca się zmniejszania ilości roztworu aminokwasów w przypadku dostosowania dawki produktu leczniczego Lutathera.

Pacjentów należy zachęcić do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego podczas podawania aminokwasów i w godzinach po podaniu.

Czynność nerek oznacza się za pomocą stężenia kreatyniny w surowicy i należy oceniać wyliczony klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i co najmniej przez pierwszy rok po leczeniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia lub z anomaliami morfologicznymi układu moczowego mogą podlegać większemu ryzyku działań toksycznych. Leczenie produktem Lutathera nie jest zalecane u pacjentów z klirensem kreatyniny < 40 ml/min (obliczonym za pomocą wzoru Cockcrofta Gaulta) na początku leczenia. Zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensem kreatyniny > 40 ml/min. U pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min należy także uwzględnić zwiększone ryzyko przemijającej hiperkaliemii z powodu podania roztworu aminokwasów.

#### *Toksyczne działania na wątrobę*

Ponieważ u wielu pacjentów kierowanych do leczenia produktem leczniczym Lutathera występują przerzuty do wątroby, u pacjentów często mogą występować zmiany w parametrach biochemicznych czynności wątroby przed leczeniem. Pacjenci z przerzutami do wątroby lub istniejącymi wcześniej zaawansowanymi zaburzeniami czynności wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku działań toksycznych na wątrobę z powodu ekspozycji na promieniowanie. Dlatego zaleca się monitorowanie aktywności AlAT, AspAT oraz stężenia bilirubiny i albumin w surowicy podczas leczenia.

Pacjenci z wyjściowymi zaburzeniami czynności wątroby i bilirubinemią całkowitą przekraczającą 3-krotność górnej granicy normy lub albuminemią < 30 g/l i z wskaźnikiem protrombinowym zmniejszonym do < 70% powinni być leczeni produktem Lutathera wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

#### *Nudności i wymioty*

W celu uniknięcia nudności i wymiotów związanych z leczeniem na co najmniej 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów należy podać w bolusie dożylnym produkt leczniczy przeciwwymiotny, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną produktu.

#### *Jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny*

Somatostatyna i jej analogi wiążą się kompetycyjnie z receptorami somatostatyny i mogą zakłócać skuteczność produktu leczniczego Lutathera.

#### *Neuroendokrynnny przełom hormonalny*

Przełom związany z nadmiernym uwolnieniem hormonów lub substancji biologicznie czynnych może nastąpić po leczeniu produktem leczniczym Lutathera, dlatego w niektórych przypadkach należy brać pod uwagę obserwację pacjentów (np. pacjentów z niedostateczną kontrolą farmakologiczną objawów) poprzez ich pozostanie w szpitalu przez noc. W niektórych przypadkach przełomów hormonalnych zalecane leczenie obejmuje: duże dawki podawanych dożylnie analogów somatostatyny, płynoterapię dożylną, kortykosteroidy i skorygowanie zaburzeń elektrolitowych u pacjentów z biegunką i (lub) wymiotami.

#### *Zespół rozpadu guza*

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza po terapii lekami zawierającymi lutet (<sup>177</sup>Lu). Pacjenci z niewydolnością nerek i dużą łączną objętością guzów mogą być w grupie podwyższonego ryzyka i w ich przypadku należy zachować większą ostrożność. Należy ocenić czynność nerek oraz równowagę elektrolitową w punkcie wyjściowym oraz w trakcie leczenia.

#### *Zasady ochrony radiologicznej*

Produkt leczniczy Lutathera powinien być zawsze podawany za pośrednictwem cewnika dożylnego umieszczonego w żyłę wyłącznie w tym celu. Prawidłową pozycję cewnika należy kontrolować przed i w trakcie infuzji. Pacjenci leczeni lutetu oksodotreotydem (<sup>177</sup>Lu) powinni być izolowani od innych osób podczas podawania i do czasu osiągnięcia limitów promieniowania określonych przez obowiązujące przepisy, zwykle w ciągu 4-5 godzin od podania produktu leczniczego. Lekarz medycyny nuklearnej powinien określić, kiedy pacjent może opuścić kontrolowany obszar szpitala, tj. kiedy narażenie na promieniowanie jonizujące osób trzecich nie przekracza limitów określonych w przepisach.

Po podaniu produktu leczniczego Lutathera pacjent powinien być zachęcany do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego. Pacjentom należy polecić wypijanie znacznych ilości wody

(1 szklanka co godzinę) w dniu podania infuzji i w kolejnym dniu w celu ułatwienia usuwania. Ponadto należy zalecić pacjentowi codzienne wypróżnienia, a w razie potrzeby użycie środka o działaniu przeczyszczającym. Mocz i kał należy usuwać zgodnie z krajowymi zarządzeniami.

O ile skóra pacjenta nie została skażona, np. w wyniku przecieku zestawu do infuzji lub nietrzymania moczu, nie przewiduje się skażenia skóry i treści wymiocin. Niemniej zaleca się, aby podczas standardowej opieki lub badań z użyciem wyrobów medycznych lub innych instrumentów, które mają kontakt ze skórą (np. elektrokardiogram (EKG)), stosować podstawowe środki ostrożności takie jak noszenie rękawiczek, instalacja materiału-elektrody przed rozpoczęciem infuzji radiofarmaceutyku, zmiana materiału-elektrody po pomiarze oraz na koniec monitorowanie radioaktywności sprzętu po użyciu.

Zanim pacjent zostanie wypisany ze szpitala lekarz medycyny nuklearnej powinien wyjaśnić zasady niezbędnej ochrony przed promieniowaniem podczas kontaktów z członkami rodziny i osobami trzecimi oraz ogólne środki ostrożności, których pacjent powinien przestrzegać podczas codziennych czynności po leczeniu (podanych w kolejnym akapicie i w ulotce załączonej do opakowania) w celu ograniczenia do minimum ekspozycji innych osób na promieniowanie. W ciągu 7 dni po podaniu produktu leczniczego Lutathera należy unikać bliskich kontaktów (w odległości mniejszej niż 1 metr) z innymi osobami. W przypadku dzieci i (lub) kobiet w ciąży bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 metr) należy ograniczyć do czasu poniżej 15 minut na dobę przez 7 dni. Pacjenci powinni spać w oddzielnej sypialni niż inne osoby przez 7 dni po podaniu produktu Lutathera. Pacjenci nie powinni spać w tej samej sypialni z dziećmi i (lub) kobietami w ciąży przez 15 dni.

#### *Zalecane pomiary w przypadku wynacznienia*

Należy nosić jednorazowe rękawice ochronne. Infuzję produktu leczniczego należy niezwłocznie przerwać i usunąć urządzenie do podawania (cewnik itp.). Należy poinformować lekarza medycyny nuklearnej i farmaceutę szpitalnego.

Wszystkie materiały urządzeń do podawania powinny być zatrzymane w celu pomiaru aktywności resztkowej i aktywności rzeczywiście podanej oraz na koniec należy określić dawkę pochłoniętą.

Obszar wynacznienia należy zaznaczyć niezmywalnym markerem i, jeśli możliwe, wykonać zdjęcie. Ponadto zaleca się zapisanie godziny wynacznienia i szacunkowej objętości wynacznienia. Aby kontynuować infuzję produktu leczniczego Lutathera, konieczne jest użycie nowego cewnika, jeśli możliwe, założonego w żyłę w drugim ramieniu.

Jeśli nastąpiło wynacznienie, nie wolno podawać żadnego innego produktu leczniczego w tym samym miejscu.

W celu przyspieszenia rozproszenia produktu leczniczego i zapobieżenia zaleganiu w tkance zaleca się zwiększenie przepływu krwi poprzez uniesienie danego ramienia. Zależnie od przypadku można rozważyć odessanie wynacznionego płynu, wstrzyknięcie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu przepłukania, założenie ciepłego kompresu lub podkładki ogrzewającej w miejscu podania infuzji w celu przyspieszenia rozszerzenia naczyń.

Należy leczyć objawy, szczególnie stan zapalny i (lub) ból. Zależnie od sytuacji lekarz medycyny nuklearnej powinien poinformować pacjenta o ryzyku związanym z obrażeniami powstałymi w wyniku wynacznienia i przekazać wskazówki odnośnie potencjalnego leczenia i niezbędnej obserwacji. Obszar wynacznienia należy monitorować do czasu wypisania pacjenta ze szpitala. Zależnie od nasilenia taki przypadek należy zgłosić jako działanie niepożądane.

#### *Pacjenci z nietrzymaniem moczu*

Podczas pierwszych 2 dni po podaniu tego produktu leczniczego należy stosować specjalne środki ostrożności w przypadku pacjentów z nietrzymaniem moczu, aby uniknąć rozprzestrzenienia skażenia radioaktywnego. Obejmuje to konieczność właściwego postępowania z wszelkimi materiałami, które mogły być skażone moczem.

#### *Pacjenci z przerzutami do mózgu*

Brak danych dotyczących skuteczności u pacjentów ze znanymi przerzutami do mózgu, dlatego należy indywidualnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów.

#### *Wtórne nowotwory złośliwe*

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z możliwością wywołania i rozwoju nowotworu, a także wad wrodzonych. Dawka promieniowania wynikająca z ekspozycji terapeutycznej może powodować większą częstość występowania nowotworu i mutacji. We wszystkich przypadkach niezbędne jest upewnienie się, że ryzyko wynikające z ekspozycji jest mniejsze niż wynikające z samej choroby.

#### *Inni pacjenci z czynnikami ryzyka*

Pacjent zgłaszający się z którymkolwiek z wymienionych poniżej stanów jest bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych. Dlatego zaleca się częstsze monitorowanie tych pacjentów podczas leczenia.

- przerzuty do kości;
- stosowanie wcześniej onkologicznego leczenia radiometabolicznego związkami radiojodu (<sup>131</sup>I) lub jakiegokolwiek innego leczenia z użyciem nieosłoniętych źródeł promieniotwórczości;
- występowanie w wywiadzie innych nowotworów złośliwych, chyba, że pacjenta uznaje się za osobę w remisji choroby od co najmniej 5 lat.

#### *Szczególne ostrzeżenia*

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 3,5 mmol (81,1 mg) sodu na dawkę, co odpowiada 4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów o działaniu ochronnym na nerki

##### *Hiperkaliemia*

U pacjentów otrzymujących argininę i lizynę może wystąpić przejściowe zwiększenie stężenia potasu w surowicy, które zazwyczaj powraca do normy w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji aminokwasów. Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed każdym leczeniem roztworami aminokwasów. W przypadku hiperkaliemii należy sprawdzić u pacjenta występowanie w wywiadzie hiperkaliemii i jednocześnie stosowane leki. Hiperkaliemię należy odpowiednio skorygować przed rozpoczęciem infuzji.

W przypadku współistniejącej, klinicznie istotnej hiperkaliemii, przed rozpoczęciem infuzji aminokwasów konieczne jest wykonanie drugiego oznaczenia, które potwierdzi, że hiperkaliemia została skorygowana. Pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hiperkaliemii, np. duszności, osłabienia, drętwienia, bólu w klatce piersiowej i objawów ze strony serca (zaburzeń przewodzenia i arytmii serca). Przed wypisaniem pacjenta ze szpitala należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG).

Podczas infuzji należy monitorować parametry życiowe, niezależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Należy pouczyć pacjentów, by w dniu infuzji pili dużą ilość wody (co najmniej 1 szklankę co godzinę), co skutkuje odpowiednim nawodnieniem i ułatwi wydalanie nadmiaru potasu z surowicy.

W przypadku, gdy objawy hiperkaliemii pojawią się podczas infuzji aminokwasów, należy zastosować odpowiednie środki korygujące. W razie wystąpienia ciężkich objawów hiperkaliemii należy rozważyć zakończenie infuzji roztworu aminokwasów, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści z ochronnego działania na nerki w porównaniu z ostrą hiperkaliemią.

##### *Niewydolność serca*

Ze względu na możliwe powikłania kliniczne związane z hiperwolemią należy zachować ostrożność stosując argininę i lizynę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca definiowaną jako niewydolność stopnia III lub stopnia IV w klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA – New York Heart Association). Pacjenci z ciężką niewydolnością serca definiowaną jako niewydolność stopnia III lub stopnia IV w klasyfikacji NYHA powinni być leczeni wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka uwzględniając objętość i osmolalność roztworu aminokwasów.

##### *Kwasica metaboliczna*

Po podaniu złożonych roztworów aminokwasów według protokołów kompleksowego żywienia pozajelitowego (TPN) obserwowano występowanie kwasicy metabolicznej. Zmiany równowagi kwasowo-zasadowej zmieniają równowagę pomiędzy potasem zewnątrzkomórkowym

i wewnątrzkomórkowym, a rozwój kwasicy może przebiegać z szybkim zwiększeniem stężenia potasu w osoczu.

## Informacje o bezpieczeństwie

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lutathera oparto na połączonych danych pochodzących od pacjentów z badań klinicznych (pacjenci z badania III fazy NETTER-1 i holenderscy pacjenci z badania I/II fazy Erasmus) oraz z programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem, ang. compassionate use.

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

W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera, większość spodziewanych działań niepożądanych dotyczyła działań toksycznych na układ krwiotwórczy: trombocytopenia (25%), limfopenia (22,3%), niedokrwistość (13,4%), pancytopenia (10,2%).

Inne często zgłaszane działania niepożądane obejmowały męczliwość (27,7%) i zmniejszenie łaknienia (13,4%).

### Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lutathera opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na powyższych stronach internetowych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera.

### Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego Lutathera. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Lutathera wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	195
Zaburzenia żołądka i jelit	190
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	147
Badania diagnostyczne	73
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	63
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	56
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	52
Zaburzenia naczyniowe	48
Zaburzenia układu nerwowego	48
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	44



<b>Działanie niepożądane leku</b>	<b>Całkowita liczba działań niepożądanych</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	27
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	26
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	22
Zaburzenia serca	22
Zaburzenia psychiczne	14
Zaburzenia endokrynologiczne	9
Zaburzenia w obrębie oka	5
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 07.05.2021 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z badania jednoramiennego ERASMUS (ChPL Lutathera, EPAR Lutathera, oraz z retrospektywnej analizy danych <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Zandee 2019). Dodatkowo przedstawiono wyniki (zestawienie wyników) z dwóch badań RCT dot. skuteczności klinicznej komparatorów : ewerolimus (badanie RADIANT-3: Yao2011, Lombard-Bohas 2015, Yao 2016), sunitynib (badanie Raymond 2011, NCT 00428597: Raymond 2011, Vinik 2016, Faivre 2017).

#### Badanie jednoramienne ERASMUS

##### Przeżycie całkowite (OS):

[Redacted content]

##### Jakość życia:

[Redacted content]

Analiza jakości życia w retrospektywnym badaniu Zandee 2019 została przeprowadzona na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C-30 uzyskanych od 22 pacjentów. Dla wszystkich domen, poza funkcjonowaniem poznawczym, wykazano istotną statystycznie poprawę w trzecim miesiącu po ostatnim cyklu terapii PRRT względem stanu przed rozpoczęciem leczenia. Wynik domeny „ogólny stan zdrowia” wzrósł z 61,7 do 79,5 (p=0,002), „funkcjonowanie fizyczne” wzrósł z 79,7 do 90,0

( $p=0,008$ ), „funkcjonowanie w roli” wzrost z 62,7 do 90,3 ( $p=0,006$ ), „funkcjonowanie emocjonalne” wzrost z 74,1 do 84,5 ( $p=0,002$ ), „funkcjonowanie społeczne” wzrost z 77,3 do 85,6 ( $p=0,02$ ).

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas do progresji choroby (TTP):

Mediana PFS dla populacji holenderskiej z pNETs wyniosła zgodnie z EPAR 30,3 miesiąca [95%CI: 24,3; 36,3].

Mediana PFS w retrospektywnym badaniu Zandee 2019 wynosiła 18,1 miesiąca (zakres 3,3-35,7), łącznie dla wszystkich typów guza. PFS nie różnił się w istotny sposób w zależności od typu guza.

#### Odpowiedź na leczenie

Wśród 34 pacjentów włączonych do retrospektywnego badania Zandee 2019, odsetek odpowiedzi częściowej (PR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, wyniósł 55,9% (19 z 34 pacjentów), odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 2,9% pacjentów (1 pacjent z *insulinoma*). Stabilną chorobę odnotowano u 23,6% pacjentów (8 pacjentów), progresję choroby zaobserwowano u 17,6% pacjentów (6 pacjentów), odpowiedź objawową u 70,8% (17 pacjentów), a kontrolę choroby u 78,3% (18 pacjentów).

#### Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W retrospektywnym badaniu Zandee 2019 łącznie podano pacjentom 125 cykli <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Nudności pojawiły się w 22 przypadkach po podaniu, ból w 10, a wymioty w 6. Podostra toksyczność hematologiczna (stopnia 3 lub 4) pojawiła się u 5 pacjentów (ok. 14%). W przypadku 3 pacjentów (8,8%) po zastosowaniu PRRT doszło do ostrych powikłań związanych z sekrecją hormonów, wymagających interwencji medycznej, sklasyfikowanych jako kryzys hormonalny (ang. *hormonal crisis*). Natomiast u jednego pacjenta odnotowano toksyczność późną – zespół mielodysplastyczny.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca ocenił skuteczność i bezpieczeństwo leczenia <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w porównaniu do dwóch komparatorów: ewerolimusu oraz sunitynibu.

Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną oraz dostępność jedynie zbiorczych danych w ramach efektywności klinicznej <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (badanie ERASMUS), ewerolimusu (badanie RADIANT-3) oraz sunitynibu (Raymond 2011) możliwe było jedynie proste zestawienie wyników badań bez dopasowania (*naïve*).

[REDACTED]

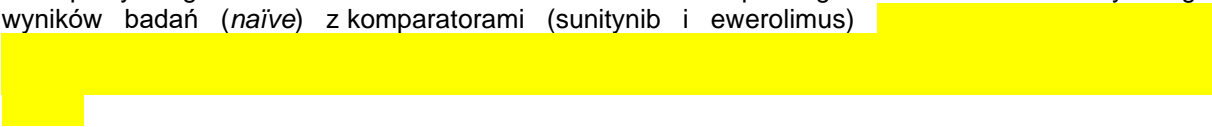
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najważniejszym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących <sup>177</sup>Lu-DOTATATE z komparatorem we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki odnoszące się do ocenianej technologii pochodzą jedynie z jednoramiennego badania eksperymentalnego ERASMUS oraz badania retrospektywnego Zandee 2019. Wnioskodawca dokonał prostego zestawienia tabelarycznego wyników badań (*naïve*) z komparatorami (sunitynib i ewerolimus)



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE).

##### Populacja

Dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym.

##### Interwencja

Produkt leczniczy Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE).

##### Komparator

- ewerolimus (EWE),
- sunitynib (SUN).

##### Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (CUA). Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów efektywności (CEA) oraz zestawienie kosztów-konsekwencji (CCA).

##### Komentarz Agencji:

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze bardzo dużą niepewność wnioskowania odnośnie względnej efektywności klinicznej porównywanych technologii, która wynika z braku danych klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Lu-DOTATATE względem ewerolimusu czy sunitynibu.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ+pacjent). Ze względu na proponowany sposób finansowany oraz zidentyfikowane koszty różniące wyniki z obu perspektyw można uznać za praktycznie tożsame.

##### Horyzont czasowy

Dożywotni

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty premedykacji.

Pozostałe kategorie kosztów (m. in. koszty kwalifikacji do programu lekowego) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych i tym samym nie uwzględniono ich w ocenianym modelu farmakoekonomicznym.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował RSS polegający na [REDACTED].

### Model

W celu porównania opłacalności stosowania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE vs EWE lub SUN w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od Wnioskodawcy. [REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016. [REDACTED]

[REDACTED]. Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę wykorzystanego przez autorów AE wnioskodawcy modelu farmakoekonomicznego.



Rysunek 11. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości”.

### Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Ewerolimus oraz sunitynib refundowane są w ramach programu lekowego. Przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Lutathera również refundowany będzie w ramach programu lekowego. W związku z czym przyjęto, iż koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym stanowi koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

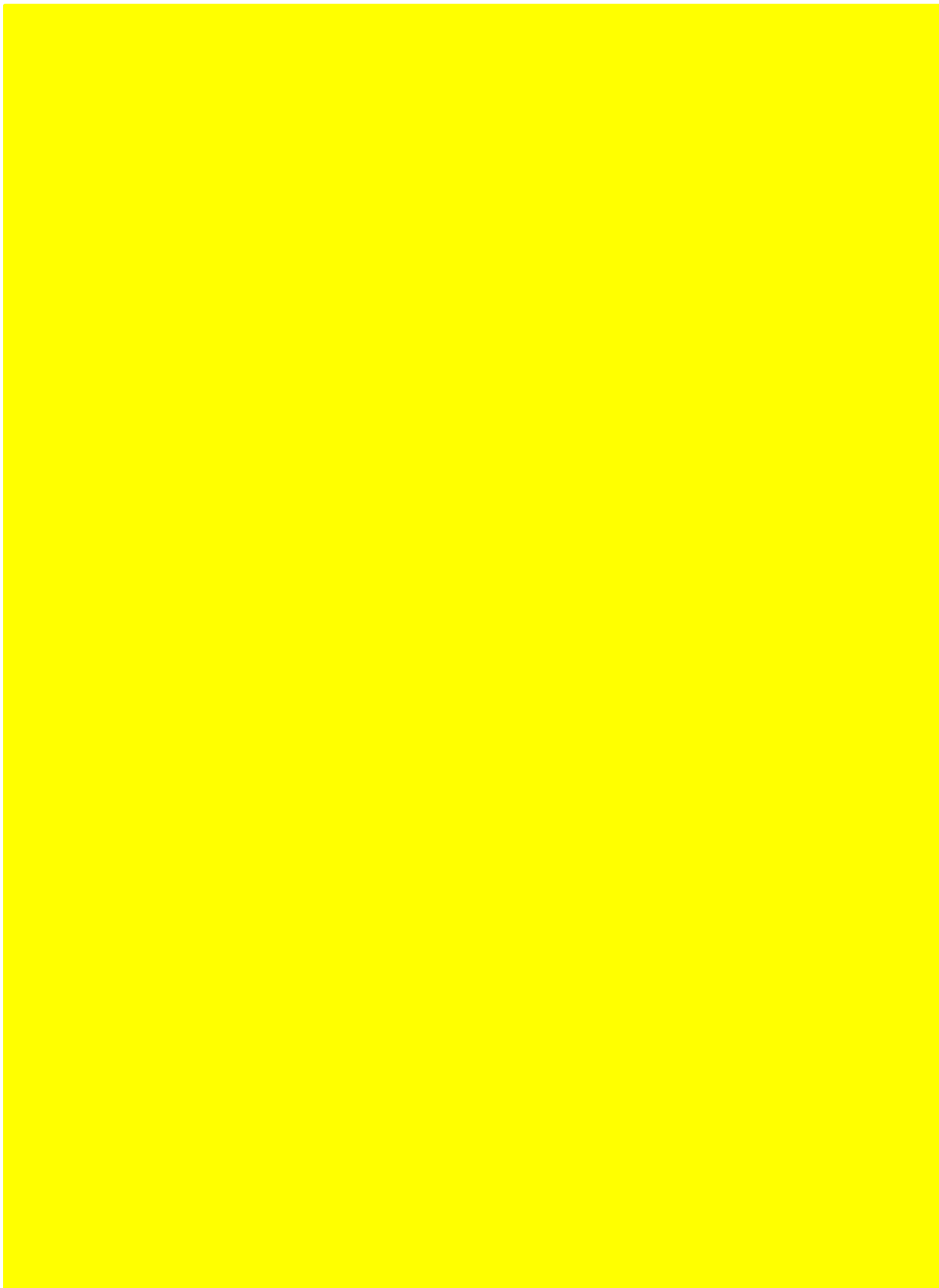
Tabela 45. Zestawienie kluczowych założeń

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry analizy ekonomicznej</b>					
Stopa dyskonta kosztów	5%	min	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	W wariancie alternatywnym testowano brak uwzględnienia stóp dyskontowych.	Wytuczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%				
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
					Założenie
Jednorazowa dawka <sup>177</sup> Lu-DOTATATE [MBq]	7 400	n/d		n/d	Wnioskowany program lekowy
Dawkowanie <sup>177</sup> Lu-DOTATATE	4 infuzje z 8-tygodniowym odstępem pomiędzy każdym podaniem	n/d		n/d	Wnioskowany program lekowy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)</b>					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Parametry kosztowe</b>					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Pozostałe parametry analizy ekonomicznej</b>					
<b>Koszt podania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE na cykl [PLN]</b>	486,72	min	108,16	Przyjęto, iż koszt podania produktu Lutathera jest równoważny kosztowi hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. W wariantcie alternatywnym uwzględniono koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym	Założenie na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ programu lekowe
<b>Koszt podania ewerolimusu na cykl [PLN]</b>	0,00	max	108,16	Tabletki – podanie nie generuje kosztów. W wariantcie alternatywnym przyjęto, iż koszt podania jest równy kosztowi przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanemu z wykonaniem programu.	Założenie
<b>Koszt podania sunitynibu na cykl [PLN]</b>	0,00	max	108,16	Tabletki – podanie nie generuje kosztów. W wariantcie alternatywnym przyjęto, iż koszt podania jest równy kosztowi przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanemu z wykonaniem programu.	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt monitorowania leczenia EWE/SUN na cykl/miesiąc [PLN]	123,47	n/d		n/d	Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Na poniższych wykresach przedstawiono dane dotyczące [REDACTED]





Kategoria wynikowa	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	EWE
Koszt podania		
Koszt monitorowania		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
<b>Po progresji choroby (PPS)</b>		
Koszt leku		
Koszt podania		
Koszt monitorowania		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
<b>Łącznie</b>		
<b>Całkowity koszt różniący</b>		

\* - wynik z RSS / bez RSS

Tabela 48. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych, analiza podstawowa wnioskodawcy, Lu-DOTATATE vs SUN

Kategoria wynikowa	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	SUN
<b>Wynik zdrowotny</b>		
LY w okresie przed progresją		
LY w okresie po progresji		
Całkowita wartość LY		
QALY w okresie przed progresją		
QALY w okresie po progresji		
Całkowita wartość QALY		
<b>Koszty różniące w perspektywie NFZ [PLN]</b>		
<b>Przed progresją choroby (PFS)</b>		
Koszt leku		
Koszt podania		
Koszt monitorowania		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
<b>Po progresji choroby (PPS)</b>		
Koszt leku		
Koszt podania		
Koszt monitorowania		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
<b>Łącznie</b>		
<b>Całkowity koszt różniący</b>		

\* - wynik z RSS / bez RSS

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez Agencję **cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR** ( ) wynosi z perspektywy NFZ: bez RSS.

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto (aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 155 514 PLN), z perspektywy NFZ, to:

[REDACTED]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmienność następujących parametrów:

[REDACTED]. Szczegóły dotyczące uwzględnionych rozkładów wraz z ich parametrami przedstawiono w rozdziale 12 AE Wnioskodawcy. Warto zauważyć, że nie testowano założeń związanych ze skutecznością porównywanych terapii, co w przypadku braku wiarygodnych danych pozwalających na porównanie ocenianych technologii nie pozwala na pełną ocenę niepewności wnioskowania.

Poniżej przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego i uwzględniają proponowany RSS, pozostałe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy, jednak wnioski z nich płynące są analogiczne. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili po 5000 niezależnych symulacji, wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 16. Płaszczyzna efektywności kosztowej Lu-DOTATATE vs EWE (wariant z RSS, perspektywa NFZ)



Rysunek 17. Płaszczyzna efektywności kosztowej Lu-DOTATATE vs SUN (wariant z RSS, perspektywa NFZ)

### Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie testowano założeń związanych ze skutecznością porównywanych terapii, co w przypadku braku wiarygodnych danych pozwalających na porównanie ocenianych technologii nie pozwala na pełną oceną niepewności wnioskowania.

Na podstawie analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE z ewerolimusem wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (wyniki z perspektywy NFZ z RSS; wnioski są analogiczne dla pozostałych wariantów):

Natomiast w przypadku analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania Lu-DOTATATE z sunitynibem wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (wyniki z perspektywy NFZ z RSS; wnioski są analogiczne dla pozostałych wariantów):

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy zwrócić uwagę na bardzo dużą niepewność wnioskowania wynikającą z braku danych klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie technologii ocenianej z komparatorami.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej (NFZ+pacjent), wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie technologii ocenianej z komparatorami – dla technologii ocenianej dostępne jest jedynie badanie jednoramienne. W ramach AKL przeprowadzono porównanie po dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC), które obarczone jest bardzo dużą niepewnością, szczególnie w związku z brakiem danych dla indywidualnych pacjentów w ramieniu komparatorów (EWE, SUN). Dodatkowo heterogeniczność kliniczna i metodologiczna badań nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie z analizy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie technologii ocenianej z komparatorami – dla technologii ocenianej dostępne jest jedynie badanie jednoramienne.

Dodatkowe ograniczenie stanowi brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów, co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ horyzontu czasowego oraz stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo brak jest danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego leku.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.5. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”,

szczególnie w odniesieniu do braku danych umożliwiających wiarygodne porównanie efektywności klinicznej uwzględnionych opcji terapeutycznych.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 3 publikacje: Palmer 2020, Mujica-Mota 2018 oraz NICE 2018.

W publikacji Palmer 2020 zaprezentowano wyniki opłacalności stosowania Lu-DOTATATE w porównaniu z ewerolimusem w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym w Norwegii i Szwecji. Symulacje przeprowadzono przy użyciu 3-stanowego modelu podzielonego przeżycia, w którym dane kliniczne pochodzą z porównania pośredniego. Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 20 lat. W Szwecji wartość parametru ICUR wyniosła 16 764 SEK/QALY (7 554 PLN/QALY) w porównaniu Lu-DOTATATE vs EWE. W Norwegii odpowiednia wartość wyniosła 106 451 NOR/QALY (49 074 PLN/QALY). Jednokierunkowe analizy wrażliwości ujawniły, że wyniki były najbardziej wrażliwe na zmiany kosztów zakupu leków i wartości użyteczności stanu zdrowia.

Przegląd systematyczny Mujica-Mota 2018 jest zbiorem badań oceniających efektywność kliniczną i kosztową stosowania technologii wnioskowanej, ewerolimusu, oraz sunitynibu w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi, u których następuje progresja choroby. W przypadku porównania Lu-DOTATATE z ewerolimusem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej przyjął wartość 9 847 GBP/QALY. W przypadku porównania Lu-DOTATATE z sunitynibem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej przyjął wartość -68 916 GBP/QALY. Terapia za pomocą Lu-DOTATATE jest więc zgodnie z tą publikacją technologią dominującą.

W dokumencie NICE 2018 oceniono efektywność kosztową stosowania Lu-DOTATATE w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych. W przypadku porównania z ewerolimusem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi QALY w ramieniu Lu-DOTATATE wyniosło 4,81, zaś dla EWE 3,23. Współczynnik ICUR przyjął wartość 24 526 GBP/QALY. Natomiast dla porównania Lu-DOTATATE z sunitynibem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki QALY w ramieniu Lu-DOTATATE wyniosła 5,65 QALY, zaś dla SUN 3,48 QALY. ICUR przyjął wartość 15 433 GBP/QALY.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia dotyczące ustalenia ceny maksymalnej, zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – obliczenia przedstawiono w rozdziale 5.2.2. "Wyniki analizy progowej".

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE). Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym.

Ocenianą interwencję porównano ze stosowaniem ewerolimusem oraz niezależnie sunitynibu. Jako technikę analityczną wykorzystano analizę użyteczności kosztów (CUA). Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze bardzo dużą niepewność wnioskowania odnośnie względnej efektywności klinicznej porównywanych technologii, która wynika z braku danych klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Lu-DOTATATE względem ewerolimusu czy sunitynibu.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym ( ) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), wyniki z obu perspektyw można uznać za praktycznie tożsame. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny

skuteczności leczenia oraz koszty premedykacji. Pozostałe kategorie kosztów (m. in. koszty kwalifikacji do programu lekowego) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych i tym samym nie uwzględniono ich w ocenianym modelu farmakoekonomicznym.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował RSS polegający na [REDACTED] (Cena hurtowa brutto wnioskowanego leku wynosi [REDACTED]).

Kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie technologii ocenianej z komparatorami – dla technologii ocenianej dostępne jest jedynie badanie jednoramienne. [REDACTED]

Na podstawie wyników analizy wrażliwości można wnioskować, że kluczowy wpływ na wyniki analizy mają założenia związane z [REDACTED]. Warto zauważyć, że nie testowano założeń związanych ze skutecznością porównywanych terapii, co w przypadku braku wiarygodnych danych pozwalających na porównanie ocenianych technologii nie pozwala na pełną ocenę niepewności wnioskowania.

#### Wyniki:

Na podstawie analizy przedstawionej przez Wnioskodawcę można wnioskować, że stosowanie terapii lekiem Lutathera w miejsce terapii ewerolimusem lub sunitynibem wiąże się z [REDACTED]

Dla porównania z ewerolimusem współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY z RSS i [REDACTED] PLN/QALY bez RSS. Dla porównania z sunitynibem współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY z RSS i [REDACTED] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone.

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez Agencję **cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR** ([REDACTED]) wynosi z perspektywy NFZ: [REDACTED] bez RSS.

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto (aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 155 514 PLN), z perspektywy NFZ, to:

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w ramach proponowanego programu lekowego.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ+pacjent). Ze względu na proponowany sposób finansowany oraz zidentyfikowane koszty różniące wyniki z obu perspektyw można uznać za praktycznie tożsame.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy (od września 2021 do końca sierpnia 2023 roku)

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

**scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Lutathera nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

**scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Lutathera jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

##### Populacja docelowa

Dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

##### Udziały w rynku

## Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty premedykacji.

Pozostałe kategorie kosztów (m. in. koszty kwalifikacji do programu lekowego) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych i tym samym nie uwzględniono ich w ocenianym modelu farmakoekonomicznym.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował RSS polegający na

## Inne założenia

Przyjęto założenie, że wnioskowany produkt leczniczy finansowany będzie w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 50. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Parametr	Liczebność populacji – Gl-NET	Liczebność populacji – p-NET	Liczba chorych – p-NET	Źródło

Tabela 51. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Tabela 52. Udziały w rynku

Ramię leczenia	Udział w rynku		Udział w rynku	
	1. rok refundacji		2. rok refundacji	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	■	■	■	■
EWE	■	■	■	■
SUN	■	■	■	■

Tabela 53. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Wariant oszacowania	I rok	II rok
<b>Chorzy z poprzednich lat</b>		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
<b>Chorzy nowo diagnozowani</b>		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■
<b>Razem</b>		
Minimalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Maksymalny	■	■

Uwzględnione w ramach BIA dane kosztowe są tożsame z danymi uwzględnionymi w ramach AE – patrz rozdział 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### 6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej są praktycznie tożsame.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
<b>Całkowite koszty różniące</b>						
prawdopodobny	■	■	■	■	■	■
<b>Wydatek refundacyjny związany z ceną leku Lutathera</b>						
prawdopodobny	■	■	■	■	■	■

\* - wynik z RSS / bez RSS

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

## 6.5. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Dane są aktualne na dzień przekazywania AWA – w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych autorzy analiz Wnioskodawcy zaktualizowali analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak jest jednoznacznych danych pozwalających na weryfikację założeń dotyczących zmian w rynku leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak aktualnych danych NFZ uniemożliwia weryfikację założeń odnośnie przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Lutathera będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

### 6.5.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Wielkość populacji docelowej oszacowana przez autorów BIA wnioskodawcy jest

Kluczowe ograniczenie analizy wynika z braku precyzyjnych danych dotyczących wielkości populacji docelowej oraz założeń dotyczących udziałów w rynku. Założenia dotyczące udziałów w rynku nie są możliwe do wiarygodnej weryfikacji.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano na podstawie odnalezionych źródeł danych:

. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji



w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2021 roku. Kolejnym krokiem było oszacowanie rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej ( ) oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji ( ). Uwzględniono koszty na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej, zarówno dla technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (ewerolimusu oraz sunitynibu). W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie wnioskowany lek.

Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych. Następnie obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych. Na podstawie powyższych oszacowano wydatki inkrementalne. Wyniki przedstawiono w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

### Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

”  
 .”

## 6.5.2. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 57. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	minimalny		maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	150	183	200	283
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	37	54	50	92

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantów skrajnych analizy.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne, perspektywa NFZ [PLN]

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
<b>Całkowite koszty różniące</b>						
minimalny						

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
maksymalny						
<b>Wydatek refundacyjny związany z ceną leku Lutathera®</b>						
minimalny						
maksymalny						

\* - wynik z RSS / bez RSS

W perspektywie NFZ, w wariantcie minimalnym z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

W perspektywie NFZ, w wariantcie maksymalnym z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów BIA Wnioskodawcy.

**Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, z RSS [PLN]**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru		Wydatki inkrementalne [PLN] wariant minimalny		Wydatki inkrementalne [PLN] wariant prawdopodobny		Wydatki inkrementalne [PLN] wariant maksymalny	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru		Wydatki inkrementalne [PLN] wariant minimalny		Wydatki inkrementalne [PLN] wariant prawdopodobny		Wydatki inkrementalne [PLN] wariant maksymalny	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.5.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

## 6.6. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w ramach proponowanego programu lekowego. Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi trzustki, [REDACTED]

z chorobą o przebiegu postępującym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent), w dwuletnim horyzoncie czasowym. Przyjęto założenie, że oceniany produkt leczniczy zastępować będzie stosowanie ewerolimusu oraz sunitynibu. [REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty premedykacji. Pozostałe kategorie kosztów (m. in. koszty kwalifikacji do programu lekowego) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych i tym samym nie uwzględniono ich w ocenianym modelu farmakoekonomicznym.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował RSS polegający na [REDACTED].

Przyjęto założenie, że wnioskowany produkt leczniczy finansowany będzie w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Kluczowe ograniczenie analizy wynika z braku precyzyjnych danych dotyczących wielkości populacji docelowej oraz założeń dotyczących udziałów w rynku.

### Wyniki:

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDACTED]

[REDACTED]

Wariant minimalny:

W perspektywie NFZ, w wariantcie minimalnym z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDACTED]

Wariant maksymalny:

W perspektywie NFZ, w wariantcie maksymalnym z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDACTED]

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinie od 4 z nich. W poniższej tabeli przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych.

**Tabela 60. Uwagi ekspertów klinicznych do proponowanego programu lekowego**

<b>Część programu</b>	<b>Prof. Dr hab. n. med. Leszek Królicki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej	<b>Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	<b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<b>Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab</b> Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	Badaniem kwalifikacyjnym do leczenia – ze względu na większą czułość oraz stosowania tego samego ligandu diagnostycznego – powinno być badanie PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga] Ga-DOTATATE, a nie badanie scyntygraficzne (badanie scyntygraficzne może być stosowane w celach diagnostycznych, ale nie do kwalifikacji do leczenia). Badanie PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTATATE powinno wykazać zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych w guzie pierwotnym oraz wszystkich stwierdzanych przerzutach. Brak zmian o typie z „mismatch” wykazujących zwiększone gromadzenie [ <sup>18</sup> F] F-FDG w badaniu PET/CT, a nie wykazującymi w tych ogniskach zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga] Ga-DOTATATE.	Badaniem kwalifikacyjnym do leczenia ze względu na większą czułość oraz zastosowanie tego samego ligandu diagnostycznego powinno być badanie PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga] Ga-DOTATATE, a nie badanie scyntygraficzne. Wykazana powinna być zwiększona ekspresja somatostatyny w tkance guza oraz wszystkich stwierdzanych przerzutach. Brak zmian o typie z „mismatch” wykazujących zwiększone gromadzenie w badaniu PET/CT z [ <sup>18</sup> F] F-FDG, a nie wykazującymi w tych ogniskach zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga] Ga-DOTATATE.	Pkt. 3 warunkiem kwalifikacji do leczenia izotopowego powinna być obecność wychwyty we wszystkich ogniskach nowotworu – guzie pierwotnym jak i w przerzutach. Ten warunek powinien być czytelniej sformułowany w programie lekowym.	Należy sprecyzować określenie udokumentowanej progresji – kiedy przed kwalifikacją do leczenia powinny być wykonane badania pomiędzy którymi obserwuje się progresję. Proponuję maksymalny odstęp między badaniami wydłużyć do 13 miesięcy oraz sprecyzować czas pomiędzy drugim badaniem a kwalifikacją do leczenia. U pacjentów z zespołem Gilberta usunięcie wymogu związanego ze stężeniem bilirubiny. Proponuję wprowadzenie zastrzeżenia dotyczącego pacjentów stosujących leki przeciwkrzepilwe wpływające na współczynnik protrombinowy. Proponuję sprecyzowanie progowej dawki pochłoniętej dla której obszar szpiku należy wliczyć do części objętej polem napromieniania z zewnątrz.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) metodą PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga] Ga-DOTATATE. Badanie PET/CT [ <sup>18</sup> F] F-FDG	SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) metodą PET/CT z [ <sup>68</sup> Ga] Ga-DOTATATE. Badanie PET/CT [ <sup>18</sup> F] F-FDG	Brak uwag	Proponuję zmienić zapis „test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym” na „test ciążowy u kobiet mogących zajść w ciążę” – nie będzie on wówczas wymagany np. u kobiet w wieku rozrodczym, które przeszły histerektomię.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag
<b>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</b>	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag	U pacjentów z zespołem Gilberta usunięcie wymogu związanego ze stężeniem bilirubiny. Proponuję uściślenie, czy „hipoalbuminemia < 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%” to jeden warunek – równoczesne zajście obu sytuacji, czy dwa odrębne warunki. Proponuję wprowadzenie

<b>Część programu</b>	<b>Prof. Dr hab. n. med. Leszek Królicki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej	<b>Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	<b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<b>Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab</b> Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
				zastrzeżenia dotyczące pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwie wpływające na współczynnik protrombinowy.
<b>Czas leczenia w programie</b>	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag	Ograniczenie maksymalnego odstępu pomiędzy podaniami radiofarmaceutyku do 16 tygodni może skutkować niezamierzonym zakończeniem terapii – jeżeli będzie on dostępny co ok. 4-5 tygodni (jak jest obecnie) to wystąpienie objawu niepożądanego skutkującego odroczeniem leczenia może dawać tylko jedną okazję do podania leku w terminie późniejszym. Wymagana jest tu wiedza o częstotliwości dostaw radiofarmaceutyku.
<b>Kryteria wyłączenia</b>	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag	U pacjentów z zespołem Gilberta usunięcie wymogu związanego ze stężeniem bilirubiny. Proponuję uściślenie, czy „hipoalbuminemia < 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%” to jeden warunek – równoczesne zajście obu sytuacji, czy dwa odrębne warunki. Proponuję wprowadzenie zastrzeżenia dotyczącego pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwie wpływające na współczynnik protrombinowy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lutathera (lutetu oksodotreotyd, <sup>177</sup>Lu) w leczenie radioizotopowym dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.sbu.se/en/>, <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono 17.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Lutathera, Lu-Dotatate oraz <sup>177</sup>Lu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia. Wszystkie rekomendacje odnoszą się do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynnymi z ekspresją receptorów somatostatyny. Poszczególne rekomendacje różnią się względem umiejscowienia guza neuroendokrynnego – rekomendacje SMC 2018, NICE 2018 oraz TLV 2018 odnoszą się ogólnie do wskazania rejestracyjnego, natomiast w przypadku CADTH 2019, HAS 2018 oraz NCPE 2020 autorzy rekomendacji wyszczególniają oceniane wskazanie (guzy neuroendokrynnego trzustki). Ogólnie trzy rekomendacje są negatywne (CADTH 2019, HAS 2018 i NCPE 2020), jedna pozytywna (SMC 2018, uwzględniając *Patient and Clinician Engagement*), jedna pozytywna z ograniczeniami (NICE 2018, pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi), natomiast TLV 2018 wskazuje na bardzo dużą niepewność danych.

W pozytywnej rekomendacji SMC 2018 podkreśla się, że w otwartym badaniu III fazy, lutetu oksodotreotyd (<sup>177</sup>Lu) znacząco poprawił przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z wysokimi dawkami analogu somatostatyny u pacjentów z postępującymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita. Produkt leczniczy Lutathera został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (tj. w leczeniu GEP-NETs).

Zgodnie z zaleceniem wydanymi przez NICE w 2018 roku Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd jest rekomendowany do stosowania, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna, tylko wtedy, gdy firma dostarczy Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd zgodnie z ustaleniami handlowymi.

W rekomendacji kanadyjskiej (CADTH 2019) oraz francuskiej (HAS 2018) wyróżniono po dwie subpopulacje, dla których wydano oddzielne zalecenia. CADTH warunkowo zaleca refundowanie <sup>177</sup>Lu-Dotatate (Lutathera) w leczeniu dorosłych pacjentów z guzami neuroendokrynnymi jelita środkowego (ang. midgut) pod warunkiem m.in. poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Natomiast CADTH nie rekomenduje refundowania <sup>177</sup>Lu-Dotatate u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przedniego oraz tylnego odcinka prajelita (ang. foregut and hindgut, w tym trzustki).

Francuska agencja HAS wskazuje na istotną korzyść kliniczną w przypadku leczenia pacjentów z jelitowymi (ang. intestinal) guzami neuroendokrynnymi oraz umiarkowaną poprawę kliniczną w porównaniu z podawaniem samego oktreotydu CR 60 mg. Jednakże w przypadku guzów neuroendokrynnych niejelitowych HAS zwraca uwagę na niewystarczający poziom dowodów, aby uzasadnić refundację.

W rekomendacji negatywnej (NCPE 2020) zwraca się m.in. uwagę na: niedojrzałe dane w zakresie OS; znaczną niepewność efektywności-kosztowej lutetu oksodotreotydu oraz wysoką niepewność przeprowadzonego porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z ewerolimusem i sunitynibem u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NETs).

Przeprowadzona przez szwedzką agencję TLV w 2018 roku ocena w zakresie ekonomiki zdrowia wskazuje, że niepewność danych jest bardzo duża. Wątpliwości dotyczą głównie efektu leku Lutathera w czasie i czasie trwania leczenia z zastosowaniem ewerolimusu oraz sunitynibu. Dodatkowe przyczyny dużej niepewności



dotyczą dawkowania i jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Ocena dotyczyła zastosowania produktu leczniczego Lutathera w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NETs).

Dodatkowo na stronie AWMSG<sup>1</sup> odnaleziono informację, że produkt leczniczy Lutathera we wskazaniu zgodnym z wskazaniem rejestracyjnym, spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lutathera**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	<p>1. Komitet ekspertów pERC (Expert Review Committee) warunkowo zaleca refundowanie <sup>177</sup>Lu-Dotatate (Lutathera) w leczeniu dorosłych pacjentów z guzami neuroendokrynnymi jelita środkowego (ang. midgut) z ekspresją receptorów somatostatyny (SSR+), u których wystąpiła progresja podczas leczenia analogiem somatostatyny i są nieoperacyjne, pod warunkiem spełnienia poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu;</li> <li>• odniesienia się do oceny wykonalności – dot. analizy wpływu na budżet [ang. feasibility of adoption (budget impact) is addressed];</li> <li>• zdolności poszczególnych jurysdykcji do posiadania infrastruktury do wdrożenia leczenia <sup>177</sup>Lu-Dotatate.</li> </ul> <p>Kwalifikujący się pacjenci to pacjenci z progresją z SSR+ NET jelita środkowego (definiowanego jako jelito czcze i proksymalna część okrężnicy w badaniu NETTER-1) i dobrym stanie sprawności. Leczenie lekiem <sup>177</sup>Lu-Dotatate należy kontynuować do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie czterech wlewów z dawkami podawanymi w odstępach co 8 tygodni (pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem lekiem <sup>177</sup>Lu-Dotatate mogą odczekać do 16 tygodni między zabiegami, aby móc powrócić do zdrowia).</p> <p>pERC wydał tę rekomendację, ponieważ był przekonany, że istnieje kliniczna korzyść netto ze stosowania <sup>177</sup>Lu-Dotatate u dorosłych pacjentów z progresją z SSR+ NET jelita środkowego w porównaniu z oktreotydem LAR na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawy przeżycia bez progresji. Ponadto, zastosowanie <sup>177</sup>Lu-Dotatate jest związane z występowaniem możliwej do kontrolowania toksyczności i braku niekorzystnego wpływu na jakość życia pacjentów w porównaniu z oktreotydem LAR.</p> <p>2. Komitet ekspertów pERC nie rekomenduje refundowania <sup>177</sup>Lu-Dotatate u pacjentów z SSR+ guzami neuroendokrynnymi przedniego oraz tylnego odcinka prajelita (ang. foregut and hindgut, w tym trzustki*), u których wystąpiła progresja podczas leczenia analogiem somatostatyny i są nieoperacyjne.</p> <p>pERC wydał tę rekomendację, ponieważ Komitet nie był przekonany o korzyści netto ze stosowania <sup>177</sup>Lu-Dotatate u pacjentów z SSR+ guzami neuroendokrynnymi przedniego oraz tylnego odcinka prajelita, którzy nie zostali włączeni do badania NETTER-1, ze względu na ograniczenia w dowodach z dostępnych badań klinicznych.</p> <p>Podczas gdy pERC zgadza się, że <sup>177</sup>Lu-Dotatate może wywoływać odpowiedź u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przedniego oraz tylnego odcinka prajelita, Komitet nie był w stanie określić, w jaki sposób ma się ono do porównania z opcjami leczenia w odniesieniu do wyników ważnych dla podejmowania decyzji, takich jak: OS, PFS, QoL, i bezpieczeństwo. pERC stwierdził, że mechanizm działania jest rozsądnym uzasadnieniem dla określenia potencjalnej korzyści dla <sup>177</sup>Lu-Dotatate; nie można go jednak używać do ekstrapolacji ważnych wyników, takich jak OS, PFS i QoL.</p>
	<p>*Wyróżnia się guzy przedniego odcinka prajelita (foregut – żołądek, dwunastnicę, <u>trzustkę</u>, proksymalny odcinek jelita cienkiego), guzy środkowego odcinka prajelita (midgut – dystalny odcinek jelita cienkiego, wyrostek robaczkowy, kątnicę) oraz dolny odcinek prajelita (hindgut – okrężnicę i odbytnicę) [przypis Analitika Agencji]. Źródło: <a href="https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Guzy-neuroendokrynne-ukladu-pokarmowego-GEP-NET-8211-dyskusja-wokol-nazewnictwa-i-klasyfikacji,1576.html">https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Guzy-neuroendokrynne-ukladu-pokarmowego-GEP-NET-8211-dyskusja-wokol-nazewnictwa-i-klasyfikacji,1576.html</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]</p>
HAS 2018	<p>Istotna korzyść kliniczna w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2), nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi jelitowymi (ang. intestinal) guzami neuroendokrynnymi z ekspresją receptorów somatostatyny oraz umiarkowana poprawa kliniczna w porównaniu z podawaniem samego oktreotydu CR 60 mg.</p> <p>Niewystarczający poziom dowodów, aby uzasadnić refundację w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2), nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi, guzami neuroendokrynnymi niejelitowymi z ekspresją receptorów somatostatyny.</p> <p><u>Główne punkty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W jelitowych NET wykazano wyższość w zakresie przeżycia wolnego od progresji produktu Lutathera w skojarzeniu z oktreotydem CR 30 mg w porównaniu z oktreotydem CR 60 mg stosowanym w monoterapii. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie leczonej preparatem Lutathera i oktreotydem CR 30 mg i wyniosła 8,5 miesiąca w grupie porównawczej. Konserwatywna analiza wyników trwającego badania (ang. conservative intermediate analysis) nie wykazała różnicy w całkowitym czasie przeżycia między leczonymi grupami.</li> </ul>

<sup>1</sup> <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/lutetium-177-oxodotreotide-lutathera/> [data dostępu: 17.05 2021 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pozajelitowych NET potrzeba jest więcej danych, aby poprzeć refundowanie produktu leczniczego Lutathera.</li> </ul> <p><u>Rola produktu leczniczego w strategii terapeutycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dobrze zróżnicowane (G1 i G2), postępujące, nieoperacyjne lub z przerzutami jelitowe NETs z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych: W świetle danych z badania NETTER-1, terapia radionuklidami receptora peptydowego (PRRT) z produktem leczniczym Lutathera jest leczeniem drugiej linii, po progresji choroby oktreotydem w dobrze zróżnicowanych (G1, G2), postępującym, przerzutowym NET jelit, wykazującym ekspresję receptorów somatostatyny. Produkt leczniczy Lutathera może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Pomimo niepewności co do długoterminowego bezpieczeństwa leczenia preparatem Lutathera, a zwłaszcza jego mielotoksyczności, profil ewerolimusu wydaje się bardziej niekorzystny. Tam, gdzie guzy definiuje się jako wykazujące jednorodną ekspresję receptora somatostatyny, produkt leczniczy Lutathera może być preferowany w stosunku do ewerolimusu. Ze względu na brak danych porównawczych rola preparatu Lutathera w porównaniu z ewerolimusem nie jest znana.</li> <li>Dobrze zróżnicowane (G1 i G2), postępujące, nieoperacyjne lub z przerzutami niejelitowe NETs z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych: Biorąc pod uwagę brak danych dot. porównania z klinicznie znaczącymi komparatorami, podczas gdy porównanie było możliwe, Lutathera nie odgrywa żadnej roli w strategii terapeutycznej.</li> </ul> <p><u>Korzyść kliniczna (ang. clinical benefit) ze stosowania produkt leczniczego:</u></p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotna (ang. important) w dobrze zróżnicowanych (G1 i G2), postępujących, nieoperacyjnych lub z przerzutami jelitowych NETs z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych</li> <li>Niewystarczająca (ang. insufficient) w dobrze zróżnicowanych (G1 i G2), postępujących, nieoperacyjnych lub z przerzutami niejelitowych NETs z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych</li> </ul> <p>Lutathera zapewnia kliniczną wartość dodaną (na umiarkowanym poziomie) w porównaniu z samym oktreotydem CR 60 mg podawanym w monoterapii w leczeniu dobrze zróżnicowanych (G1 i G2), postępujących, nieoperacyjnych lub z przerzutami jelitowych NETs z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych Produkt leczniczy został zaakceptowany do użytku szpitalnego.</p>
NCPE 2020	<p>NCPE wydało zalecenie dotyczące efektywności kosztowej Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotydu (Lutathera). Po dokonaniu oceny przedłożonej przez wnioskodawcę NCPE zaleca, aby nie brać pod uwagę refundowania Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotydu (Lutathera). Zalecenie to należy wziąć pod uwagę uwzględniając jednocześnie kryteria określone w ustawie o zdrowiu (Pricing and Supply of Medical Goods Act 2013).</p> <p>Uzasadnienie (wybrane argumenty):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dotyczące przeżycia całkowitego pozostają niedojrzałe. Populacją w badaniu NETTER-1 byli pacjenci z guzami jelita środkowego (midgut-NET), która jest podgrupą populacji z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal-NET, GI-NET). Grupa recenzująca (ang. The Review Group) zauważyła, że populacje kwalifikujące się do leczenia w ramach zarejestrowanego wskazania to pacjenci z GI-NET i neuroendokrynnymi guzami trzustki (ang. pancreatic-NET, P-NET); wskazanie rejestracyjne nie rozróżnia pacjentów z midgut-NET jako odrębnej populacji.</li> <li>Grupa recenzująca podkreśla znaczną niepewność i niskie zaufanie do szacunków, jako prawdziwego odzwierciedlenia prawdopodobnej oczekiwanej względnej skuteczności i efektywności-kosztowej lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotydu (Lutathera) w praktyce klinicznej w Irlandii.</li> <li>Ponieważ nie było dostępnych bezpośrednich dowodów z badań klinicznych porównujących lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotydu (Lutathera) z ewerolimusem lub sunitynibem w odpowiednich populacjach GI-NET i P-NET, przeprowadzono syntezę dowodów. Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem (ang. matching-adjusted indirect comparisons, MAIC) sugerują, że lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd wykazuje poprawę w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z ewerolimusem i sunitynibem. Jednak grupa recenzująca zidentyfikowała istotne ograniczenia w przeprowadzonej syntezie dowodów klinicznych. Ograniczenia, które budziły poważne obawy, obejmowały małe efektywne rozmiary uwzględnionych prób po ponownym ważeniu danych, wysokie bazowe ryzyko błędów systematycznych, kwestie heterogeniczności między populacjami pacjentów oraz pominięcie czynników prognostycznych, takich jak stopień złośliwości guza i funkcjonalności jako współzmiennych zastosowanych do dopasowania. Wyniki MAIC są wysoce niepewne i dlatego nie jest możliwe ostateczne stwierdzenie, że lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd zapewnia rzeczywiste korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z ewerolimusem i sunitynibem u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NETs).</li> </ul>
NICE 2018	<p>Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd jest rekomendowany do stosowania, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny. Jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Powody wydania rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy neuroendokrynne (NET) mogą oddziaływać na trzustkę i tkankę żołądkowo-jelitową i są trudne do zdiagnozowania i leczenia. Aktualnie stosowane opcje leczenia obejmują ewerolimus, sunitynib i najlepszą opiekę podtrzymującą.</li> <li>• Dowody z badań klinicznych wskazują, że lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd (określany dalej jako lutet) jest skuteczny w leczeniu NET przewodu pokarmowego i trzustki z ekspresją receptorów somatostatyny. Pośrednie porównanie z ewerolimusem, sunitynibem i najlepszym leczeniem wspomagającym sugeruje, że lutet jest skuteczny w leczeniu NET przewodu pokarmowego i trzustki u osób z postępującą chorobą.</li> <li>• W leczeniu NET trzustki lutet spełnia kryteria końca życia NICE. W porównaniu z ewerolimusem, sunitynibem i najlepszą terapią wspomagającą szacunki dotyczące opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za akceptowalne. Zatem lutet może być zalecany do leczenia NET trzustki.</li> <li>• W leczeniu NET żołądkowo-jelitowych lutet nie spełnia kryteriów końca życia, ponieważ oczekiwana długość życia w przypadku tej postaci choroby wynosi od 5 do 6 lat. Może być jednak rekomendowany, ponieważ najbardziej wiarygodne oszacowanie opłacalności mieści się w granicach normalnie uznawanych przez NICE za dopuszczalne, a opcje leczenia NET przewodu pokarmowego są ograniczone.</li> </ul>
<b>SMC 2018</b>	<p>Lutetu (<sup>177</sup>Lu) oksodotreotyd (Lutathera) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie będące przedmiotem oceny: w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynnymi trzustki i przewodu pokarmowego (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny.</p> <p>W otwartym badaniu III fazy, lutetu oksodotreotyd (<sup>177</sup>Lu) znacząco poprawił przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z wysokimi dawkami analogu somatostatyny u pacjentów z postępującymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowego odcinka przełyka (ang. midgut).</p> <p>Rekomendacja SMC bierze pod uwagę opinie zebrane podczas spotkania dotyczącego zaangażowania pacjentów i klinicystów (ang. Patient and Clinician Engagement, PACE).</p>
<b>TLV 2018</b>	<p>Ocena w zakresie ekonomiki zdrowia dotyczyła leku Lutathera w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego GEP-NETs.</p> <p>TLV wskazuje, że całkowita niepewność danych jest bardzo duża. Wątpliwości dotyczą głównie efektu leku Lutathera w czasie i czasu trwania leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) oraz Sutent (sunitynib). Dodatkowe przyczyny dużej niepewności dotyczą dawkowania i jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Czynniki te mają znaczący wpływ na wyniki analizy.</p>

**CADTH** - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de santé; **NCPE** - National Centre for PharmacoEconomics; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** – Scottish Medicine Consortium; **TLV** - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 62. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.10.2019 r., znak PLR.4600.956.2019.20.KK Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lutathera (Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963

w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.11.2019 r., znak OT.4331.59.2019.PK.8 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 29.11.2019 r., pismem znak PLR.4600.956.2019.25.MG Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, zawiesił postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Dnia 20.04.2021 r., pismem znak PLR.4600.956.2019.32.MGA Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, podjął postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2021 r.

### Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine neoplasms, NENs*) stanowią określenie dla szerokiej grupy zmian nowotworowych, w skład których wchodzi, zgodnie z najnowszą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowi (WHO) z 2017 roku, 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 – neuroendokrynni (ang. *mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC*). Jednakże, w dostępnej literaturze oraz wytycznych pojęcia NEN i NET często są ze sobą utożsamiane.

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 neuroendokrynnie klasyfikowane są jako choroby rzadkie, czyli schorzenia występujące u mniej niż 5 na 10 000 osób.

Współczynnik zapadalności na GEP NETs wynosi 5,25/100 tys./rok a chorobowość 35/100 tys. osób. Guzy neuroendokrynnie 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.

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.

Leczenie obejmuje:

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

### Rekomendacje kliniczne

Wszystkie wytyczne wskazują jako podstawowy sposób leczenia NET leczenie operacyjne oraz farmakoterapię z zastosowaniem analogów somatostatyny (oktreotydu lub lanreotydu – SSA) w przypadku gdy dokonanie resekcji guza jest niewykonalne. Terapia radionuklidowa jest możliwa w przypadku progresji choroby po SSA oraz po wcześniejszym potwierdzeniu dodatniej ekspresji receptora somatostatyny (podtyp 2).

Wytyczne amerykańskie NCCN 2021 w przypadku progresji choroby po zastosowaniu oktreotydu lub lanreotydu rekomendują w pierwszej kolejności zastosowanie terapii celowanej przy użyciu ewerolimusu lub sunitynibu (kategoria 1 siły rekomendacji w progresji choroby). Terapia radionuklidową przy użyciu <sup>177</sup>Lu-dotatate jest zalecana wraz z innymi opcjami, m.in. udziałem w badaniu klinicznym, terapią skojarzoną temozolamidem z kapecytabiną czy chemioterapią cytostatykiem.

W wytycznych europejskich (ESMO 2020) wskazano, że u pacjentów z guzami hormonalnie czynnymi powinno się łączyć SSA z PRRT, aby zapobiec narastaniu objawów, takich jak biegunka czy zaburzenia hormonalne. Zalecono również kontynuację terapią SSA u pacjentów z czynnymi hormonalnie NET, ze względu na rzadko występujące całkowite ustanie objawów związanych z guzami. Autorzy rekomendacji nie zalecają natomiast, stosowania analogów somatostatyny z PRRT u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie NET.

Wytyczne polskie (PNNT 2017/2017a) oraz europejskie (ENETS 2016) dodatkowo wskazują na możliwość zastosowania terapii radionuklidowej jako formy leczenia paliatywnego, którego celem jest wydłużenie czasu bez progresji nowotworu oraz zmniejszenie nasilenia objawów)

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory uwzględniono ewerolimus i sunitynib – wybór zasadny, zgodny z opiniami ekspertów, wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym stanem finansowania w Polsce.

Warto jednak zauważyć, że zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ za pierwszą połowę 2020 roku oraz aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi (w tym u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10: C25.4, C17.0-C17.9, C18.0-C18.4) stosowane było leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (dotatate znakowane LU 177 – 7400 MBq), w ramach m. in. świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047. Agencja nie posiada bardziej aktualnych danych odnoszących się do realizacji powyższego świadczenia.

Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję świadczenie to wykonywane jest aktualnie jedynie w ramach kontynuacji wcześniej rozpoczętej terapii za zgodą komisji bioetycznej, a nowi pacjenci nie są do niego kwalifikowani. „Produktem aktualnie stosowanym do leczenia izotopowego na terenie Polski jest preparat [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE (kod: DOT-Lu) dystrybuowany przez Ośrodek Radioizotopów POLATOM, ul. A. Sołtana 7, 05-400 Otwock” - prof. dr hab. n med. Barbara Jarząb.

Dodatkowo w Polsce pacjenci mogą być włączani do badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, m. in. badanie COMPETE oraz projekty Agencji Badań Medycznych (2019/ABM/01/00077, 2020/ABM/01/00009).

Należy zauważyć, że zgodnie z art. 2 pkt. 18 ustawy o refundacji: „Program lekowy – program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych, lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy”. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wprowadzenie proponowanego programu lekowego skutkować powinno wyłączeniem populacji wnioskowanej z możliwości stosowania świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z badania jednoramiennego ERASMUS (ChPL Lutathera, EPAR Lutathera, oraz z retrospektywnej analizy danych <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Zandee 2019). Dodatkowo przedstawiono wyniki (zestawienie wyników) z dwóch badań RCT dot. skuteczności klinicznej komparatorów : ewerolimus (badanie RADIANT-3: Yao2011, Lombard-Bohas 2015, Yao 2016), sunitynib (badanie Raymond 2011, NCT 00428597: Raymond 2011, Vinik 2016, Faivre 2017).

## Badanie jednoramienne ERASMUS

Przeżycie całkowite (OS):Jakość życia:





Analiza jakości życia w retrospektywnym badaniu Zandee 2019 została przeprowadzona na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C-30 uzyskanych od 22 pacjentów. Dla wszystkich domen, poza funkcjonowaniem poznawczym, wykazano istotną statystycznie poprawę w trzecim miesiącu po ostatnim cyklu terapii PRRT względem stanu przed rozpoczęciem leczenia. Wynik domeny „ogólny stan zdrowia” wzrósł z 61,7 do 79,5 ( $p=0,002$ ), „funkcjonowanie fizyczne” wzrósł z 79,7 do 90,0 ( $p=0,008$ ), „funkcjonowanie w roli” wzrósł z 62,7 do 90,3 ( $p=0,006$ ), „funkcjonowanie emocjonalne” wzrósł z 74,1 do 84,5 ( $p=0,002$ ), „funkcjonowanie społeczne” wzrósł z 77,3 do 85,6 ( $p=0,02$ ).

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas do progresji choroby (TTP):








Mediana PFS dla populacji holenderskiej z pNETs wyniosła zgodnie z EPAR 30,3 miesiąca [95%CI: 24,3; 36,3].



Mediana PFS w retrospektywnym badaniu Zandee 2019 wynosiła 18,1 miesiąca (zakres 3,3-35,7), łącznie dla wszystkich typów guza. PFS nie różnił się w istotny sposób w zależności od typu guza.

  
Odpowiedź na leczenie  
  
  


Wśród 34 pacjentów włączonych do retrospektywnego badania Zandee 2019, odsetek odpowiedzi częściowej (PR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, wyniósł 55,9% (19 z 34 pacjentów), odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 2,9% pacjentów (1 pacjent z *insulinoma*). Stabilną chorobę odnotowano u 23,6% pacjentów (8 pacjentów), progresję choroby zaobserwowano u 17,6% pacjentów (6 pacjentów), odpowiedź objawową u 70,8% (17 pacjentów), a kontrolę choroby u 78,3% (18 pacjentów).

Bezpieczeństwo  
  
  
  
  
  
  




W retrospektywnym badaniu Zandee 2019 łącznie podano pacjentom 125 cykli <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Nudności pojawiły się w 22 przypadkach po podaniu, ból w 10, a wymioty w 6. Podostra toksyczność hematologiczna (stopnia 3 lub 4) pojawiła się u 5 pacjentów (ok. 14%). W przypadku 3 pacjentów (8,8%) po zastosowaniu PRRT doszło do ostrych powikłań związanych z sekrecją hormonów, wymagających interwencji medycznej, sklasyfikowanych jako kryzys hormonalny (ang. *hormonal crisis*). Natomiast u jednego pacjenta odnotowano toksyczność późną – zespół mielodysplastyczny.

Najważniejszym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących <sup>177</sup>Lu-DOTATATE z komparatorem we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki odnoszące się do ocenianej technologii pochodzą jedynie z jednoramiennego badania eksperymentalnego ERASMUS oraz badania retrospektywnego Zandee 2019. Wnioskodawca dokonał prostego zestawienia tabelarycznego wyników badań (*naïve*) z komparatorami (sunitynib i ewerolimus)

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Na podstawie analizy przedstawionej przez Wnioskodawcę można wnioskować, że stosowanie terapii lekiem Lutathera w miejsce terapii ewerolimusem lub sunitynibem wiąże się z

Dla porównania z ewerolimusem współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Dla porównania z sunitynibem współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone.

Zdaniem Agencji w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez Agencję cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR ([redacted]) wynosi z perspektywy NFZ: [redacted] bez RSS.

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto (aktualna wysokość proggu opłacalności wynosi 155 514 PLN), z perspektywy NFZ, to:

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted]

Wariant minimalny:

W perspektywie NFZ, w wariantcie minimalnym z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

Wariant maksymalny:

W perspektywie NFZ, w wariantcie maksymalnym z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia. Wszystkie rekomendacje odnoszą się do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynnymi z ekspresją receptorów somatostatyny. Poszczególne rekomendacje różnią się względem umiejscowienia guza neuroendokrynnego – rekomendacje SMC 2018, NICE 2018 oraz TLV 2018 odnoszą się ogólnie do wskazania rejestracyjnego, natomiast w przypadku CADTH 2019, HAS 2018 oraz NCPE 2020 autorzy rekomendacji wyszczególniają oceniane wskazanie (guzy neuroendokrynnne trzustki). Ogólnie trzy rekomendacje są negatywne (CADTH 2019, HAS 2018 i NCPE 2020), jedna pozytywna (SMC 2018, uwzględniając *Patient and Clinician Engagement*), jedna pozytywna z ograniczeniami (NICE 2018, pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi), natomiast TLV 2018 wskazuje na bardzo dużą niepewność danych.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2. Rozporządzenia). Strategia wyszukiwania została przeprowadzona dnia 09.05.2019 r., dodatkowo Obwieszczenie MZ pochodzi z dnia 30 kwietnia 2019, natomiast aktualny wniosek refundacyjny został złożony dnia 12.07.2019 r. Należy podkreślić, że obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019 wprowadziło zmiany w cenach uwzględnionych w analizach leków.	TAK	-
Zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ za 2018 rok oraz aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi (w tym u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10: C25.4) stosowane jest aktualnie leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (dotatate znakowane LU 177 – 7400 MBq), w ramach m. in. świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047. Nie uwzględnienie możliwości leczenia w ramach katalogu świadczeń radioterapii znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny, czyni oszacowania i wnioski przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w analizie ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej nieaktualnymi. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej w zakresie całości § 4, 5, 6 i 7 Rozporządzenia.	TAK	Patrz. rozdz. 3.6
AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy nie przedstawiono współczynnika chorobowości odnoszącego się do pacjentów z populacji wnioskowanej – pacjenci z guzami neuroendokrynnymi trzustki.	TAK	-
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie zawiera informacji dotyczącej typu hipotezy badawczej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).	TAK	-
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).	TAK	-
Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono wartości stosownej ceny. Dodatkowo Agencji prosi o skalkulowanie ceny w sposób zgodny z ustawą o refundacji, tj. „w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.	TAK	Wnioskodawca przedstawił ceny maksymalne ocenianej technologii niezgodnie z zapisami ustawy o refundacji. Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia – patrz. Rozdział 5.2.2

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia): <ul style="list-style-type: none"><li>• uwzględnienia RSS dla komparatorów,</li><li>• braku uwzględnienia dekrementu użyteczności związanego z działaniami niepożądanymi,</li><li>• alternatywnych wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu.</li></ul>	TAK	-

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;
- nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów (nie testowano założeń związanych ze skutecznością uwzględnionych technologii).

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
ERASMUS	Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Lutathera
	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) - EMA, European Public Assessment Report – Lutathera, 20.07.2017, Procedure No. EMEA/H/C/004123/0000
RADIANT-3	Yao, J. C., et al. (2011). "Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." <i>New England journal of medicine</i> 364(6): 514-523
	Lombard-Bohas, C., et al. (2015). "Impact of prior chemotherapy use on the efficacy of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial." <i>Pancreas</i> 44(2): 181-189.
	Yao, J. C., et al. (2016). "Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Overall survival and circulating biomarkers from the randomized, Phase III RADIANT-3 study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34(32): 3906-3913
Raymond 2011	Raymond, E., et al. (2011). "Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." <i>N Engl J Med</i> 364(6): 501-513
	Vin k, A., et al. (2016). "Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine tumors: Results From an International Phase III Trial." <i>Target Oncol</i> 11(6): 815-824
Zandee 2019	Zandee T. et. al. Symptomatic and Radiological Response to <sup>177</sup> Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2019 Apr 1;104(4):1336-1344
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BC Cancer 2018	Neuroendocrine Tumors <a href="http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/gastrointestinal/neuroendocrine-tumors">http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/gastrointestinal/neuroendocrine-tumors</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
Brazylia 2016	„Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group” Published 26.01.2017 r. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295846/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295846/</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lutetium Lu 177 dotatate (Lutathera) GEP-NET – pERC Final Recommendation. Published: August 1, 2019 <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10142LutetiumLu177dotatateGEP-NET_fnRec_Post_01Aug2019_final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10142LutetiumLu177dotatateGEP-NET_fnRec_Post_01Aug2019_final.pdf</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]
ENETS 2016	European Neuroendocrine Tumor Society <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742109/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742109/</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
ENETS 2017	European Neuroendocrine Tumor Society <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402980/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402980/</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
ESMO 2020	„Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up” Published 2020 <a href="https://www.esmo.org/guidelines/endocrine-and-neuroendocrine-cancers/gastroenteropancreatic-neuroendocrine-neoplasms">https://www.esmo.org/guidelines/endocrine-and-neuroendocrine-cancers/gastroenteropancreatic-neuroendocrine-neoplasms</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
HAS 2018	Haute Autorité de santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY. LUTATHERA (177Lutetium oxodotreotide), radiopharmaceutical. July 2018 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/lutathera_summary_ct16606.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/lutathera_summary_ct16606.pdf</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine and adrenal tumors, version 1.2021. Publikacja: 14.04.2021 r. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf</a> [dostęp: 17.05.2021 r.]
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics. Lutetium (177Lu) Oxodotreotide (Lutathera®). February 2020. <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/11/Technical-Summary-Document-Lutathera.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/11/Technical-Summary-Document-Lutathera.pdf</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]
NICE 2018	„Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours” Technology appraisal guidance <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565">https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
NICE 2018	The National Institute for Health and Care. Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. Technology appraisal guidance. Published: 29 August 2018 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565">https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]
PNNT 2017	„Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)” <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2017.2017/38453">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2017.2017/38453</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
PNNT 2017a	„Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)” <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/51318">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/51318</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]

<b>Singh 2016</b>	„Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus” <a href="https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/06/Dx-and-Mgmt-of-GI-NETS_Cancer-Treatment-Reviews.pdf">https://cnets.ca/wp-content/uploads/2016/06/Dx-and-Mgmt-of-GI-NETS_Cancer-Treatment-Reviews.pdf</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
<b>SMC 2018</b>	Scottish Medicines Consortium. Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotide 370MBq/mL solution for infusion (Lutathera®). SMC No1337/18. 8 June 2018 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3557/lutetium-177lu-oxodotreotide-lutathera-final-june-2018-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3557/lutetium-177lu-oxodotreotide-lutathera-final-june-2018-for-website.pdf</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]
<b>TLV 2018</b>	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Lutathera för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer hos vuxna. Published: 20.06.2018 r. <a href="https://www.tlv.se/download/18.500ea4181641067957a50823/1529492321767/bes180614_lutathera_underlag.pdf">https://www.tlv.se/download/18.500ea4181641067957a50823/1529492321767/bes180614_lutathera_underlag.pdf</a> [data dostępu: 17.05.2021 r.]
<b>Zaknum 2013</b>	„The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours” <a href="https://s3.amazonaws.com/rdcms-snmimi/files/production/public/docs/The%20Joint%20IAEA,%20EANM,%20and%20SNMMI%20Practical%20Guidance%20on%20Peptide%20Receptor%20Radionuclide%20Therapy%20(PRRNT)%20in%20Neuroendocrine%20Tumors.pdf">https://s3.amazonaws.com/rdcms-snmimi/files/production/public/docs/The%20Joint%20IAEA,%20EANM,%20and%20SNMMI%20Practical%20Guidance%20on%20Peptide%20Receptor%20Radionuclide%20Therapy%20(PRRNT)%20in%20Neuroendocrine%20Tumors.pdf</a> [dostęp: 18.05.2021 r.]
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Bednarczuk 2017</b>	Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego— zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 237-249
<b>Dasari 2017</b>	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.
<b>Dromain 2016</b>	Dromain C. et.al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. Diagn Interv Imaging. 2016 Dec;97(12):1241-1257.
<b>Eehalt 2009</b>	Eehalt F1, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. Oncologist. 2009 May;14(5):456-67.
<b>Falconi 2012</b>	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.
<b>Falconi 2016</b>	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.
<b>Herman 2013</b>	Herman K., Jarzab M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>Jensen 2012</b>	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.
<b>Kos-Kudła 2017</b>	Kos-Kudła B., Rosiek V., Borowska M. i wsp. Nowotwory neuroendokrynne trzustki — zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017
	Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 111-137
<b>Krassowski 2005</b>	Krassowski J., Trudności w rozpoznawaniu i leczeniu MEN 1. Endokrynologia Polska, 2005; 303-307;
<b>Lewkowicz 2013</b>	Lewkowicz E., Ocena częstości występowania guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego w Krakowie i powiecie krakowskim, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Praca doktorska, Kraków 2013
<b>Lipiński 2017</b>	Lipiński M., Rydzewska G., Foltyn W. i wsp. Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017
<b>Öberg 2012</b>	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
<b>Perri 2004</b>	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
<b>Plöckinger 2004</b>	Plöckinger U., Rindi G., Arnold R. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Neuroendocrinology, 2004; 80: 394–424
<b>WHO 2017</b>	Neuroendocrine Tumour Grading System. An update from the new WHO classification 4th Edition 2017; WHO 2017
<b>NETTER-1</b>	A Study Comparing Treatment With <sup>177</sup> Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1) – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239</a>

<b>A6181111</b>	A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (A6181111), <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?term=a6181111&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?term=a6181111&amp;rank=1</a>
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., Health state utilities for non small cell lung cancer, Health Qual Life Outcomes, 2008; 6(1):84
<b>Doyle 2008</b>	Doyle S., Lloyd A., Wa ker M., Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer, Lung Cancer, 2008;62(3):374-380
<b>Swinburn 2010,</b>	Swinburn P., Lloyd A., Nathan P. I in., Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma, Current Medical Research and Opinion, 2010;26(5):1091-1096
<b>Tolley 2013</b>	Tolley K., Goad C., Yi Y. i in., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia, European Journal of Health Economics, 2013;14(5):749-759
<b>Palmer 2020</b>	Palmer J., Leeuwenkamp O. Cost-effectiveness of lutetium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotide vs everolimus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Norway and Sweden, World J Clin Cases 2020 October 26; 8(20): 4793-4806
<b>Mujica-Mota 2018</b>	Mujica-Mota R., Varley-Campbell J., Tikhonova I. i in., Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis, Health technology assessment, 2018, 22(49):1-326



## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [redacted]  
Warszawa, 26.04.2021 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [redacted]  
[redacted] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [redacted] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [redacted] Warszawa, 26.04.2021 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: "Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym", Wersja 1.1, [redacted] Warszawa, 26.04.2021 r.