



IGNORANTIA NOCET

Lutathera[®] (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)
w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów
neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących
się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji
podczas stosowania analogów somatostatyny

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 26.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 4008 6222

W dniu 26.04.2021 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4331.60.2019.TI.8 (uzupełniono dane odnośnie hipotezy badawczej, pozostałe dane pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku. Pierwotnie analiza została zakończona 15.05.2019 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	14
1. Wstęp 20	
1.1. Cel analizy efektywności klinicznej.....	20
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	20
2. Metodyka analizy klinicznej.....	22
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	23
2.3. Identyfikacja badań	25
2.4. Wyszukiwanie badań wtórnych	25
2.5. Wyszukiwanie badań pierwotnych.....	27
2.6. Wyszukiwanie danych na rzecz poszerzonej analizy profilu bezpieczeństwa	29
2.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	30
2.8. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	34
2.9. Ekstrakcja danych.....	35
2.10. Ocena jakości danych	36
2.11. Analiza statystyczna.....	38
3. Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	40
4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	41

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	41
4.2. Charakterystyka badań	45
4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej.....	45
4.2.2. Ocena wiarygodności badania NETTER-1	59
4.2.3. Ocena wiarygodności badania ERASMUS	60
5. Wyniki wyszukiwania badań na rzecz analizy efektywności praktycznej.....	62
6. Ocena heterogeniczności	63
7. Wyniki analizy klinicznej.....	65
7.1. Analiza skuteczności klinicznej.....	65
7.1.1. Przeżycie całkowite	65
7.1.2. Progresja choroby	71
7.1.3. Odpowiedź na leczenie	88
7.1.4. Jakość życia.....	97
7.2. Analiza bezpieczeństwa - NETTER-1.....	107
7.2.1. Zgony.....	107
7.2.2. Zdarzenia niepożądane ogółem	108
7.2.3. Zdarzenia niepożądane szczegółowe – dowolnego stopnia	109
7.2.4. Zdarzenia niepożądane szczegółowe – 3. lub 4. stopnia.....	111
7.2.5. Hepatotoksyczność (na podstawie aktualizacji NETTER-1 przedstawionej na konferencji ESMO 2018 [5]).....	113
7.2.6. Podsumowanie występowania zdarzeń niepożądanych	114

7.3. Analiza bezpieczeństwa – badanie ERASMUS	117
7.3.1. Zgony.....	118
7.3.2. [REDACTED].....	119
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	121
8.1. Alerty bezpieczeństwa.....	126
8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	126
9. Podsumowanie	128
10. Ograniczenia.....	134
11. Dyskusja	136
12. Wnioski końcowe	139
13. Aneks 140	
13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.....	140
13.2. Przyczyny wykluczenia doniesień naukowych na etapie weryfikacji pełnych tekstów publikacji	147
13.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej	155
13.4. Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niespełniające kryteriów włączenia.....	166
13.5. [REDACTED]	168
13.6. Skala Karnofsky’ego	173
13.7. Kwestionariusz EORTC QLQ C-30.....	174
13.8. Kwestionariusz EORTC QLQ-GI.NET21	176
13.9. [REDACTED]	178

13.9.1. [REDACTED]	178
13.9.2. [REDACTED]	180
13.9.3. [REDACTED]	185
13.9.4. [REDACTED]	186
13.9.5. [REDACTED]	187
14. Spis tabel	189
15. Spis rysunków	197
16. Bibliografia.....	199

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALAT, ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ang. <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland; AHTAPol</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>decision problem analysis</i>)
AspAT, AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
Bq	Bekerel (ang. <i>Becquerel</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź guza (ang. <i>complete responses</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography, CT</i>)
CTH	chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DOTATATE	DOTA0-Tyr3-oktreotat (ang. <i>DOTA0-Tyr3-octetate</i>)

Skrót	Rozwinięcie
DOTATOC	(DOTA0-Phe1-Tyr3)oktreotyd (ang. (DOTA0-Phe1-Tyr3)octreotide)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. evidence based medicine)
EBRT	teleradioterapia (ang. external beam radiotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENETS	Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. European Neuroendocrine Tumor Society)
ESMO	Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G	stopień dojrzałości histologicznej (ang. grading)
GEP NETs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynnego (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors)
GEP NENs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynnego (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour)
Hb	hemoglobina (ang. hemoglobin)
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

Skrót	Rozwinięcie
I	jod (ang. <i>iodine</i>)
i.v.	podanie dożylnie; infuzja (ang. <i>intravenous</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
i.m.	podanie domięśniowe (ang. <i>intramuscular</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
j.m.	jednostki międzynarodowe (ang. <i>international unit, I.U.</i>)
Ki-67	indeks proliferacji (ang. <i>Ki-67 proliferative index</i>)
Lu	lutet (ang. <i>lutetium</i>)
MedDRA	słownik terminów medycznych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
mIBG	metajodobenzylguanidyna (ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i>)
MRCC	przerzutowy rak nerki (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka w USA (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
Nd	nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

Skrót	Rozwinięcie
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Chorób Serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	objektywna odpowiedź guza (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
P	poziom istotności statystycznej (ang. <i>p value</i>)
p.o.	doustnie (łac. <i>per os</i>)
pc.	procent (ang. <i>percent</i>)
PD	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i>)
PDGFR	inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGP 9.5	białko 9,5 (ang. <i>protein gene product</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PK	farmakokinetyka (ang. <i>pharmatokinetics</i>)

Skrót	Rozwinięcie
PL	program lekowy (ang. drug program)
pNEN	nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine neoplasm)
pNETs	guzy neuroendokrynnne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumors)
PPS	analiza zgodna z protokołem badania (ang. per protocol set)
PR	częściowa odpowiedź guza (ang. partial response)
PRRT	peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy)
PSGN	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnnych
pTNM	stopień zaawansowania patologicznego nowotworów (ang. pathological tumor-node-metastasis)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	liczba lat życia skorygowana jakością (ang. quality-adjusted life year)
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
QT	odstęp QT - fragment zapisu elektrokardiogramu (ang. QT interval)
R&D	badania i rozwój (ang. research and development)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Skrót	Rozwinięcie
RTG	rentgen (ang. X-ray)
s.c.	podskórnie (ang. subcutaneously)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. single-photon emission computed tomography)
SSA	analogi somatostatyny (ang. somatostatine analogs)
SST	somatostatyna (ang. somatostatin)
SSTR	receptor dla somatostatyny (ang. somatostatin receptor)
SRI	obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. somatostatin receptor imaging)
SYN	synaptofizyna (ang. synaptophysin)
T ₄	tyroksyna (ang. thyroxine)
TID	trzy razy dziennie (ang. three times a day)
T _{max}	czas maksymalny (ang. maximum of time)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)

Skrót	Rozwinięcie
TTD	czas do pogorszenia jakości życia (ang. <i>time to deterioration</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TUDD	czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (ang. <i>time until definitive deterioration</i>)
UE	Unia Europejska
UICC	Unia Przeciwrakowa (fr. <i>Union Internationale contre le Cancer</i>)
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
V _d	objętość dystrybucji (ang. <i>volume of distribution</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VIP	wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal peptide</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO UMC	Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. <i>World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre, WHO UMC</i>)
Y	itr (ang. <i>yttrium</i>)
ZES	zespół Zollingera i Ellisona (ang. <i>Zollinger-Ellison syndrome</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), wykazującymi wysoką ekspresję receptora somatostatyny [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Metodyka

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

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

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono w sumie 643 publikacji w postaci tytułów i abstraktów, z czego 143 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły 4 badania pierwotne i nie spełniło ich żadne z badań wtórnych.

Do analizy włączono badanie eksperymentalne – NETTER-1 – międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy. Celem badania NETTER-1 było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. best supportive care, BSC) z wysokimi dawkami oktreotydu LAR (ang. *high dose octreotate*, HD OCT) u pacjentów z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stopień G1, G2) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita, po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów somatostatyny. Badaniem objęto populację 229 dorosłych pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, histologicznie potwierdzonym NET, czynnym lub nieczynnym hormonalnie. Spośród nich, 116 zostało zakwalifikowanych do grupy przyjmującej badaną interwencję w połączeniu z dawką 30 mg oktreotydu, zaś 113 przyjmowało wysokie dawki oktreotydu LAR (60 mg).

Dodatkowo do analizy włączono badanie ERASMUS, należące do badań I/II fazy, nierandomizowanych, jednoramiennych i otwartych, badające skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z GEP-NET i nie-GEP NET, z dodatnim receptorem somatostatynowym. Spośród pacjentów ze zdiagnozowanymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi, 183 miało guzy neuroendokrynnne obejmujące jelito środkowe. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE był podawany w dawce 200 mCi (7 400 MBq) – 4 podania co 6-13 tygodni.

Wyniki analizy efektywności klinicznej

Badanie NETTER-1

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania NETTER-1 było przeżycie wolne od progresji (PFS). W analizie dla 35-miesięcznego okresu obserwacji mediana PFS w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła około 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 9,1] w populacji FAS i 9,0 miesiąca [95%CI: 6,4; 11,1] w populacji PPS.

Podczas dalszej analizy (data odcięcia 30.06.2016 r., 231 pacjentów) mediana PFS w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC wynosiła 28,4 miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej oktreotydu LAR wynosiła 8,5 miesiąca, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Analiza PFS z wyszczególnieniem subpopulacji z niskim, średnim bądź wysokim obciążeniem wątroby (ang. *liver tumor burden*) również wykazały istotną przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji wnioskowanej interwencji nad wysokimi dawkami oktreotydu bez względu na stopień obciążenia wątroby guzem. Otrzymane w zakresie PFS wyniki wskazują na istotną klinicznie skuteczność ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Aktualnie, za minimalną istotną klinicznie zmianę czasu wolnego od progresji uważa się, w zależności od lokalizacji, 3-5 miesięcy [14]. Różnica w zakresie mediany PFS na korzyść wnioskowanej interwencji wynosi niemal 20 miesięcy.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono przeżycie całkowite. Do 30.06.2018 r. liczba zgonów odnotowanych w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC wzrosła do 28, a w grupie HD OCT do 43. **Mediana OS wynosiła 27,4 miesiąca w grupie otrzymującej oktreotydu LAR i nadal nie była osiągnięta w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera®, a różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie.** Analiza obiektywnych odpowiedzi guza (u 201 pacjentów) wykazała, że w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi (CR + PR) wynosiła 18, natomiast w grupie kontrolnej – 3, p-wartość dla różnicy pomiędzy grupami <0,001.

Analiza jakości życia pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wykazała, że czas do pogorszenia jakości życia, stanowiący punkt końcowy badania, był istotnie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydem LAR w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne i czynnościowe, biegunka, postrzeganie własnego ciała, objawy związane z chorobą, zmęczenie. Kontynuacja badania w subpopulacjach pacjentów z różnym stopniem obciążenia wątroby guzem potwierdziła wcześniejsze wnioski, wskazując na skuteczność terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi typu *midgut* bez względu na stopień obciążenia wątroby guzem.

Badanie ERASMUS



[Redacted text block]

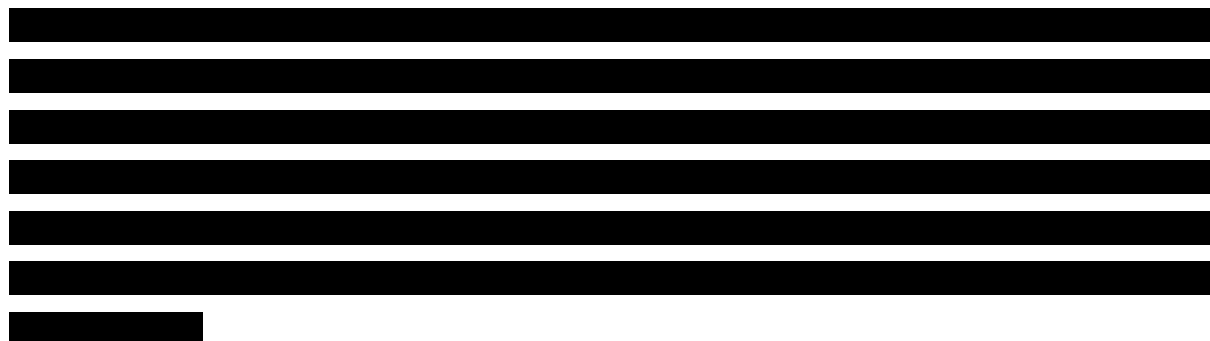
[Redacted text block]

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w badaniu NETTER-1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów stosujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w schemacie z najlepszą terapią wspomagającą w pobyty nudności oraz wymioty, przy czym większość spośród tych zdarzeń była spowodowana równoczesnym wlewem dożylnym aminokwasów o charakterze nefroprotecyjnym zakończyły się w momencie przerwania infuzji. Analiza wykazała, iż stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu z HD OCT zwiększa istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności, wymioty, zmęczenie lub astenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia, leukopenia, utrata apetytu, ból

głowy i łysienie. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu pokarmowego oraz zmęczenie. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. jest podobna w obydwu grupach. W grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC zaobserwowano ogółem 46 (41% pacjentów) AE stopnia 3. lub 4. w porównaniu do 36 (33% pacjentów) w grupie HD OCT – różnice nie są istotne statystycznie.

Analizie poddano również wpływ stosowania wnioskowanej interwencji na hepatotoksyczność. W subpopulacji pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC przy niskim obciążeniu wątroby guzem zaobserwowano nieprawidłowe stężenia markerów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginowej (AST) – u 2 pacjentów w stopniu 3. oraz 3 pacjentów w stopniu 4. Przy wysokim obciążeniu wątroby guzem nieprawidłowości pojawiły się u 3 pacjentów w stopniu 3. oraz 1 pacjenta w stopniu 4. Hiperbilirubinemia 3. lub 4. stopnia pojawiła się u 1 pacjenta z subpopulacji niskiego oraz 1 z subpopulacji średniego obciążenia wątroby guzem. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano nieprawidłowego stężenia ALT i AST oraz hiperbilirubinemii.



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

Wnioski końcowe

Technologia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowana wraz z dawką 30 mg oktreotydu u dorosłych pacjentów w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych, dobrze [REDACTED] [REDACTED] guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDACTED] [REDACTED] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny jest skuteczniejsza klinicznie od wysokich dawek oktreotydu LAR stosowanych w monoterapii. Świadczą o tym wyniki badań, według których wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie. Wpływa on też korzystnie na jakość życia chorych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w leczeniu chorych z populacji docelowej.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDACTED] [REDACTED] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

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

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analiza problemu decyzyjnego zawierająca m.in. opis jednostki chorobowej wraz z postępowaniem diagnostyczno-terapeutycznym i epidemiologią, stanowi odrębny dokument tj.:

- Analiza Problemu Decyzyjnego: Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów somatostatyny
-

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

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICOS

Obszar		Definicja
P	Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDACTED] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.
I	Interwencja	Produkt leczniczy Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE); Schemat leczenia: 4 infuzje po 7 400 MGq każda, co 8-16 tygodni (zgodnie z ChPL)
C	Komparatory	Najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu (HD OCT, ang. <i>high dose octreotide</i>).
O	Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>); ⊕ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>); ⊕ całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate, ORR</i>), wg RECIST 1.1. ⊕ czas do progresji (ang. <i>time to progression, TTP</i>); ⊕ czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DoR</i>); ⊕ jakość życia (ang. <i>quality of life, QoL</i>) (EORTC QLQ-C30 wersja 3, EORTC-QLQ-GI.NET21); <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events, AEs</i>) wg kryteriów NCI CTCEA; ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event, SAEs</i>) wg kryteriów NCI CTCEA;
S	Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Badania eksperymentalne: z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej; jednoramienne; ⊕ Badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry); ⊕ Przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

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

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- ⊕ Analiza problemu decyzyjnego, przedstawiona w osobnym dokumencie [3];
 - ⊕ Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - ⊙ sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - ⊙ konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - ⊙ przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - ⊙ systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
 - 3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
 - 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
 - 5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu w przypadku braku badań typu „head to head” i konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego. Ocena możliwości ilościowej syntezy wyników badań
-

pierwotnych – w przypadku braku możliwości analizy ilościowej wyników, przeprowadzenie analizy jakościowej (wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, metodyki badań i uzyskanych wyników);

6. Prezentacja wyników;
7. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
8. Wnioski końcowe.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zakwalifikowane zostały badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (PS) dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

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

Parametr	Kryteria Włączenia	Kryteria Wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi () guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita (midgut), w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia; Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Produkt leczniczy Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami (zgodnie z ChPL)	Niezgodna z kryteriami włączenia np. inna substancja czynna, inna dawka lub inny schemat leczenia.

Parametr	Kryteria Włączenia	Kryteria Wyłączenia
Komparatory	Najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia np. inne substancje czynne, niskie dawki lanreotydu lub oktreotydu; brak grupy kontrolnej.
Wyniki	<p>Punkty końcowe dotyczące oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>, TTP); czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); jakości życia (np. QoL), profilu bezpieczeństwa (np. AE, SAE). 	Punkty końcowe niezgodne z kryteriami włączenia np. farmakokinetyka, farmakodynamika.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej; jednoramienne; Badania obserwacyjne; Badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry); Przeglądy systematyczne. <p>Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione będą badania eksperymentalne, a w przypadku braku tego typu badań również badania niższej wiarygodności.</p> <p>Na rzecz oceny profilu bezpieczeństwa uwzględnione będą wszystkie typy badań - o najwyższym poziomie wiarygodności, jak również inne (badania obserwacyjne, bazy danych, rejestry itp.).</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej uwzględnione będą dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania obserwacyjne IV fazy, bazy danych, rejestry – jeżeli dostępne).</p>	Komentarze, listy, przeglądy niesystematyczne, literatura pogładowa/przeglądowa.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane i nieopublikowane; Publikacje pełnotekstowe lub dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty, postery itp.): w języku polskim, angielskim. 	Abstrakty opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej

Poszerzona analiza bezpieczeństwa, będzie obejmować dodatkowo:

- ⊕ analizę profilu bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa udostępniane na stronach internetowych organizacji takich jak:
 - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMIpB);
 - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA),
 - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA),
 - Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. *World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre*, WHO UMC).

2.3. Identyfikacja badań

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

2.4. Wyszukiwanie badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ██████████ guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), ██████████

w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

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

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą słowa kluczowe odnoszące się do populacji docelowej (tj. guzy neuroendokrynnie wywodzące się ze środkowej części prajelita oraz guzy neuroendokrynnie żołądkowo-jelitowe (ang. *gastrointestinal*, GI) ze względu na specyficzne umiejscowienie guza (midgut), obejmujące część GI) oraz interwencji badanej (Lutathera/¹⁷⁷Lu-DOTATATE).

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

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w aneksie (Tabela 58, Tabela 59, Tabela 60).

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

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach medycznych przeprowadzono 9 maja 2019 roku.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono w sumie 643 publikacji w postaci tytułów i abstraktów, z czego 143 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań wtórych, spełniających kryteria włączenia do PS.

2.5. Wyszukiwanie badań pierwotnych

Przeprowadzono wyszukiwanie łącznie z badaniami wtórnymi. W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (guzy neuroendokrynnie wywodzące się ze środkowej części prajelita oraz guzy neuroendokrynnie żołądkowo-jelitowe (GI) ze względu na specyficzne umiejscowienie guza (midgut), obejmujące część GI) oraz interwencji badanej (Lutathera/¹⁷⁷Lu-DOTATATE).

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

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

Przeszukano również strony 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 (URPLW MiPB);

oraz rejestry badań klinicznych tj.:

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

Poszukiwanie doniesień naukowych nie zostało zawężone ze względu na datę publikacji. Ponadto zrezygnowano z zawężenia do badań prowadzonych na ludziach, co pozwoliło na włączenie do przeglądu badania Strosberg 2018 [7] którego po zastosowaniu filtra „humans” nie odnaleziono w żadnej z baz. Zaznaczyć przy tym należy, że ww. badanie dostarcza kluczowych informacji nt. jakości życia pacjentów, u których zastosowano terapię ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wraz z najlepszą terapią wspomagającą.

Brak zastosowania powyższych kryteriów pozwolił uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie publikacje dotyczące analizowanej technologii medycznej.

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

Wszystkie strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (■). Dwuetapowy proces selekcji był przeprowadzony przez dwóch analityków (■■■). W razie niejasności, rozstrzygającą rolę miał trzeci analityk (■). Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach medycznych przeprowadzono 9 maja 2019 roku. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie (Tabela 58, Tabela 59, Tabela 60).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami wtórnymi) odnaleziono 643 publikacji w postaci tytułów i abstraktów, z czego 143

zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. Kryteria włączenia do PS spełniły 4 publikacje (badania pierwotne).

2.6. Wyszukiwanie danych na rzecz poszerzonej analizy profilu bezpieczeństwa

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

- ⊕ Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*);
- ⊕ Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports' website, ADRReports);
- ⊕ Brytyjska Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (ang. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*);
- ⊕ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*);
- ⊕ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)
- ⊕ Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. *World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre, WHO UMC*).

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

2.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

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

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

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

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

Po zastosowaniu filtrów odnoszących się do badań w toku (tj. *Not yet recruiting/ Recruiting/ Enrolling by invitation/ Active, not recruiting*), odnaleziono 20 pozycji, z czego badania spełniające kryteria włączenia obejmują 3 wyniki (Tabela 4). Badania, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy wraz z przyczyną wykluczenia znajdują się w Aneksie (Tabela 64).

Oprócz badania NETTER-1, odnaleziono badanie SALUS (NCT03691064), do którego trwa rekrutacja. Badanie SALUS dotyczyć będzie długoterminowego bezpieczeństwa (okres obserwacji do 7 lat) produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu pacjentów z przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi neuroendokrynnymi z

dotatnim receptorem somatostatynowym. Odnaleziono badanie LUMEN, do którego również trwa rekrutacja, nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu.

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

LP	Numer identyfikacyjny	Nazwa badania	Temat badania	Status	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
1.	NCT01578239	NETTER-1	A Study Comparing Treatment With ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours	<i>Active, not recruiting</i>	04/2012 (Advanced Accelerator Applications)
2.	NCT03691064	SALUS	Post-Authorization Long-Term Safety Study of LUTATHERA	<i>Recruiting</i>	10/2018 (Advanced Accelerator Applications)
3.	NCT01842165	LUMEN	¹⁷⁷ Lutetium-octreotate Treatment Prediction Using Multimodality Imaging in Refractory NETs	<i>Recruiting</i>	27/05/2013 (Jules Bordet Institute)

Recruiting - W trakcie rekrutacji; *Not yet recruiting* – Przed procesem rekrutacji; *Active, not recruiting* – Aktywne, brak rekrutacji

Podczas przeszukania strony clinicaltrialsregister.eu otrzymano 11 rekordów, z czego jeden z wyników spełnił kryteria włączenia do przeglądu (badanie NETTER-1), znaleziony również w poprzedniej bazie. Zestawienie odnalezionych badań przedstawia Tabela 5.

Tabela 5.
Badania odnalezione w wyniku przeszukania strony clinicaltrialregisiter.eu (data dostępu – 09.05.2019)

Numer EUDRA CT	Nazwa badania	Temat badania	Kwalifikacja (TAK/NIE)	Przyczyna wykluczenia	Data rozpoczęcia(sponsor)
2011-005049-11	NETTER-1	A multi-centre, stratified, open, randomized,	Tak	-	25/04/2012

Numer EUDRACT	Nazwa badania	Temat badania	Kwalifikacja (TAK/NIE)	Przyczyna wykluczenia	Data rozpoczęcia(sponsor)
		comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, OctreoScan® positive, well-differentiated neuroendocrine tumours of the small bowel (midgut carcinoid tumours), who are treated with 20 mg or 30 mg Octreotide			(Advanced Accelerator Applications)
2012-003666-41	LUMEN	¹⁷⁷ Lu-octreotate treatment outcome prediction using multimodality imaging in refractory neuroendocrine tumours	Tak	-	27/05/2013 (Jules Bordet Institute)
2012-005545-20	CASTOR	The CASTOR study carcinoid tumors after failure of somatostatin analogs: a randomized phase III of Octreotide Lutate Peptid Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) versus interferon α-2b	Tak	-	23/12/2014 Jules Bordet Institute
2017-000369-54		Intra-arterial Lutetium-177- dotatate for treatment of patients with neuroendocrine tumor liver metastases	Nie	Badanie obejmujące podanie dotętnicze	27/06/2018 (University Medical Center Utrecht)
2006-000897-65		Therapy of tumors SSTR2 expressing using somatostatine	Nie	Odmienne niż wnioskowana dawka interwencji	20/02/2006

Numer EUDRACT	Nazwa badania	Temat badania	Kwalifikacja (TAK/NIE)	Przyczyna wykluczenia	Data rozpoczęcia(sponsor)
		analogues labeled with ⁹⁰ Y and ¹⁷⁷ Lu			Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova
2011-006234-16		Evaluation of the efficacy of the tandem treatment [⁹⁰ Y-DOTA, TYR(3)]OCTREOTATE and [¹⁷⁷ Lu-DOTA, TYR(3)]OCTREOTATE in patients with neuroendocrine tumour expressing somatostatin receptors and refractory to conventional therapies	Nie	Dotyczy terapii tandemem ⁹⁰ Y-DOTATATE oraz ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	27/03/2012 Istituto Nazionale per la Cura Tumori
2012-000266-38		Targeted radionuclide therapy of neuroendocrine tumours using ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE combined with induced local tumour up-regulation of somatostatin receptor expression for increased tumour dosage and tumour to background ratio	Nie	Odmieniana niż wnioskowana dawka interwencji	19/12/2019 Department of Nuclear Medicine, Odense University Hospital
2007-005517-20		Receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷ Lu-DOTA]0,Tyr3-octreotate (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE): a phase II trial	Nie	Odmieniana niż wnioskowana dawka interwencji	10/01/2008 Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori
2011-002891-18		Receptorial radiotherapy with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE in somatostatin positive tumours, a phase II study.	Nie	Odmieniana niż wnioskowana dawka interwencji	04/08/2011 Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

Numer EUDRACT	Nazwa badania	Temat badania	Kwalifikacja (TAK/NIE)	Przyczyna wykluczenia	Data rozpoczęcia(sponsor)
2013-003165-34		Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with Radiolabelled Somatostatin Analogue ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE in advanced gastro-entero-pancreatic Neuroendocrine Tumors, FDG-PET negative patients: a prospective phase II randomized study	Nie	Odmienne niż wnioskowana dawka interwencji	03/12/2013 IRCCS-IRST of Medola
2014-003418-10		Peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰ Y-DOTATOC in relapsed/refractory diffuse large B cell and mantle cell lymphomas	Nie	Interwencja odmienna niż wnioskowana	17/12/2014 Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

2.8. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, ocenę wiarygodności badań z randomizacją należy przeprowadzić zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją. [4] Badania jednoramienne oceniano za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej populacji, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

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

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

2.9. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■). Wyekstrahowane dane sprawdzono pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityków niezwiązanych bezpośrednio z pracami nad analizą (■■■■).

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

- ⊕ dane jakościowe:
 - ⊕ kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - ⊕ charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - ⊕ przyjęta definicja punktu końcowego;
 - ⊕ metoda oceny punktu końcowego;
 - ⊕ okres obserwacji;
- ⊕ dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)) oraz punkty końcowe zależne od czasu (OS, PFS, OTR) w postaci median;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

2.10. Ocena jakości danych

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

Cele oceny wiarygodności:

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej. Formularz oceniający jakość danych zgodnie z zaleceniami The Cochrane Collaborations znajduje się w Aneksie. [Tabela 63]

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

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

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

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii). W skali przyjmującej wartość od 0 do 8, oceniano wielośrodkowość badania, sposób opisanie celu badania, opis kryteriów włączenia i wyłączenia, sposób zdefiniowania punktów końcowych, poprawność analizy danych, konsekwentny dobór populacji badanej, sposób opisu wyników badań oraz podział wyników na podgrupy pacjentów.

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

2.11. Analiza statystyczna

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

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

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

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

Dla danych o charakterze ciągłym (np. zależnych od czasu tj. OS, PFS) wyniki przedstawiano w postaci median wraz z przedziałami ufności (95%CI). Prezentowano również wyniki dla współczynnika ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), gdy zostały one podane w badaniach. Brak różnic znamiennej statystycznie stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika HR zawierał wartość 1 (lub $p < 0,05$). Współczynnik ryzyka (HR) stanowi wynik analizy krzywych przeżycia, natomiast pod względem interpretacyjnym zbliżony jest do ryzyka względnego

(RR). Określa względne prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w grupach badanych w określonym czasie zakładając, że zdarzenie nie wystąpiło do tej pory.

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

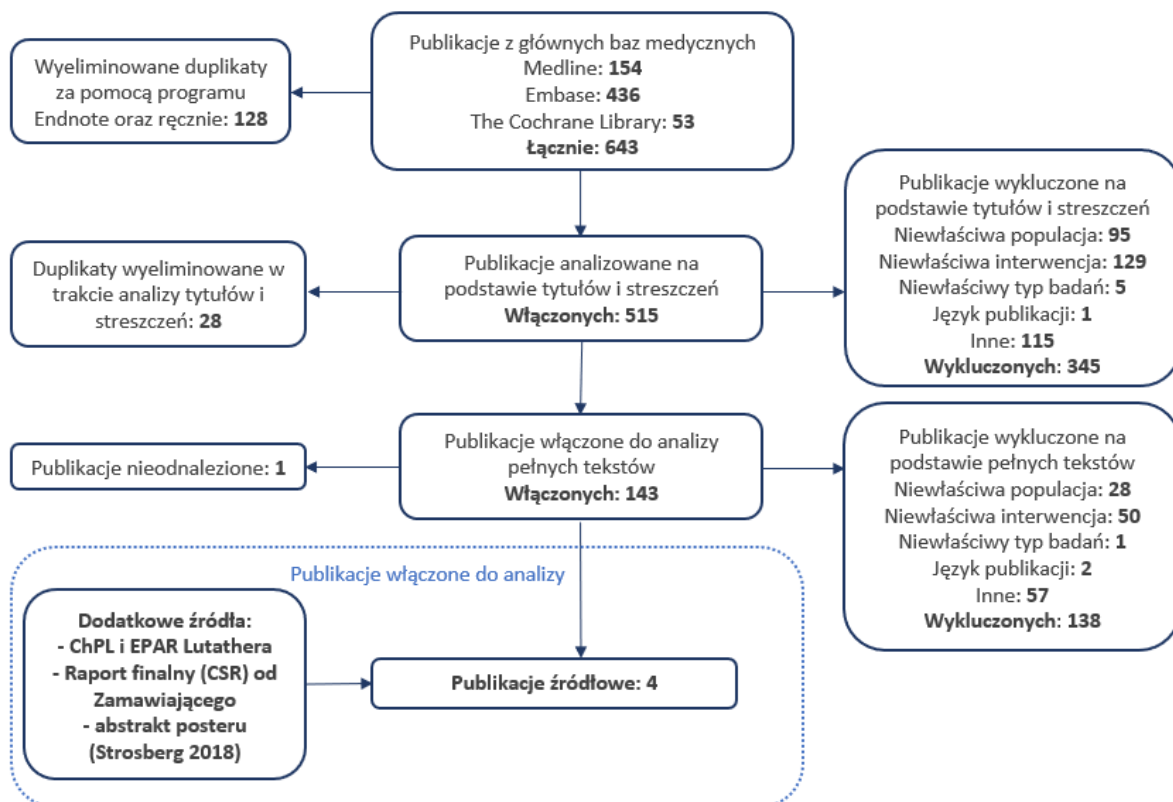
3. Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowo przeprowadzonego przeszukania sieci Internet nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, tzn. oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GI NETS) wywodzących się ze środkowej części prajelita, w trakcie progresji po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów somatostatyny.

4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 643 pozycji bibliograficznych (Medline: 154, Embase 436, The Cochrane Library: 53), z czego po automatycznym usunięciu 128 duplikatów do dalszej selekcji włączono 515 publikacji. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, podczas której zidentyfikowano kolejne 28 duplikatów publikacji. Ostatecznie, do analizy pełnotekstowej włączono 143 doniesień naukowych. W oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 2 publikacje pełnotekstowe (Strosberg 2017, Strosberg 2018) opisujące wyniki badania NETTER-1 oraz 2 publikacje w postaci abstraktu konferencyjnego, a także 1 publikację w formie abstraktu posteru zaprezentowaną podczas konferencji *European Society for Medical Oncology* 21.10.2018 r. (



Rysunek 1). Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w Tabeli 6.

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


Dodatkowo, do analizy włączono badanie kliniczne ERASMUS 2017, którego wyniki znajdowały się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera® oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) autorstwa Europejskiej Agencji Leków. [REDACTED]

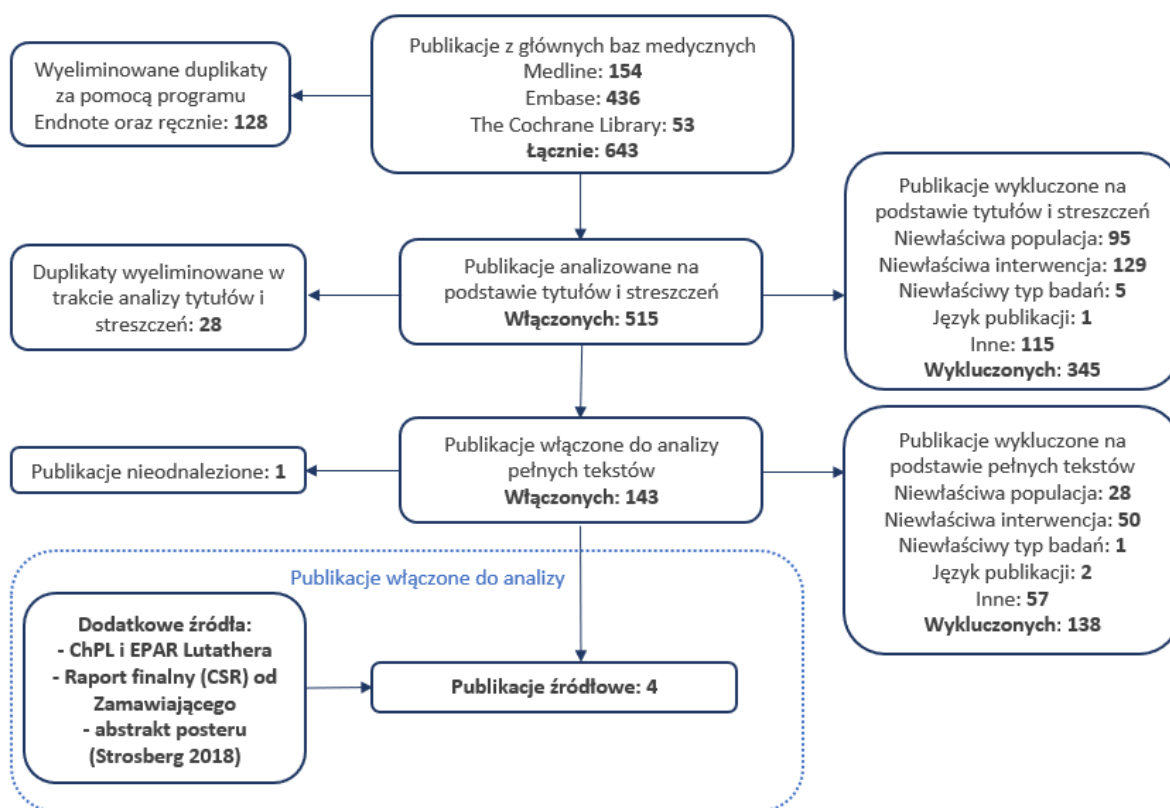
[REDACTED]. Nie odnaleziono w trakcie przeszukania publikacji dotyczących wspomnianego badania.

Zestawienie badań włączonych do analizy wraz z publikacjami opisującymi ich wyniki zestawiono w Tabeli 6.

Tabela 6.
Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	NETTER-1	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC (30 mg oktreotydu LAR) vs HD OCT (60 mg oktreotydu LAR)	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy	Strosberg 2018	Abstrakt posteru	[5]
2.	NETTER-1	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC (30 mg oktreotydu LAR) vs HD OCT (60 mg oktreotydu LAR)	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy	Strosberg 2018	Abstrakt	[6]
3.	NETTER-1	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC (30 mg oktreotydu LAR) vs HD OCT (60 mg oktreotydu LAR)	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy	Strosberg 2018	Publikacja pełnotekstowa	[7]
4.	NETTER-1	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC (30 mg oktreotydu LAR) vs HD OCT (60 mg oktreotydu LAR)	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy	Strosberg 2018	Abstrakt	[8]
5.	NETTER-1	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC (30 mg oktreotydu LAR) vs HD OCT (60 mg oktreotydu LAR)	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy	Strosberg 2017	Publikacja pełnotekstowa	[9]

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
6.	NETTER -1	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC (30 mg oktreatydu LAR) vs HD OCT (60 mg oktreatydu LAR)	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy	Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report, EPAR</i>)		[10,11]
7.	ERASMUS	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Badanie I/II fazy, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte	Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report, EPAR</i>) oraz 		[10, 11, 15]



Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

4.2. Charakterystyka badań

4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.2.1.1. Badanie NETTER-1

Do analizy włączono badanie eksperymentalne NETTER-1, będące międzynarodowym i wieloośrodkowym (41 ośrodków, 8 krajów), otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych. Celem badania NETTER-1 było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego zawierającego ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq (200 mCi), podawanego dożylnie przez 30 minut co 8 tygodni, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best*

supportive care, BSC) w postaci oktreotydu LAR (30 mg co 4 tygodnie) z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie). Populację badania, zgodnie z kryteriami włączenia do PS, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stopień G1, G2) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita, w trakcie progresji, po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów somatostatyny.

Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia do badania zakwalifikowano 316 pacjentów, z czego 87 wykluczono w fazie screeningu. Finalnie badaniem objęto populację 229 dorosłych pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, histologicznie potwierdzonym NET wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita, o wskaźniku Ki-67 $\leq 20\%$ (G1-G2), z postępującą chorobą w trakcie ciągłego stosowania stałej dawki oktreotydu LAR (20-30 mg co 3-4 tygodnie). Kryteria włączenia obejmowały także pacjentów z potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym wysoką ekspresją receptora somatostatyny. Badana populacja obejmowała chorych z GEP NET czynnymi oraz nieczynnymi hormonalnie. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NETTER-1 przedstawiono w Aneksie (Tabela 61).

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

1. Grupa badana (¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC) - 116 pacjentów:

- ⊕ ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w dawce 7.4 GBq w postaci 30 minutowego wlewu dożylnego (4 infuzje w czasie 8 tygodni, pod warunkiem, że nie wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, potwierdzona progresja choroby (wg kryteriów RECIST 1.1), brak możliwości kontynuacji terapii, brak zgody na kontynuację leczenia lub zgon);
- ⊕ roztwór aminokwasów (Aminosyn II 10% lub Vitamin-18), w postaci wlewu dożylnego, podawany równocześnie z radiofarmaceutykiem, w czasie co najmniej 4 h, rozpoczynając 30 minut przed podaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE - nefroprotekcja;
- ⊕ oktreotyd LAR, podawany domięśniowo w dawce 30 mg, każdorazowo po 24 h od przyjęcia radiofarmaceutyku.

2. Grupa kontrolna (HD OCT) – 113 pacjentów:

- ⊕ oktreotyd LAR podawany domięśniowo w dawce 60 mg co 4 tygodnie.

W każdej z grup pacjenci mieli dostęp do ratunkowych dawek oktreotydu w przypadku pojawienia się objawów zespołu rakowiaka (np. biegunki, zaczerwienienie).

Randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem metody permutowanych bloków (wielkość każdego bloku – 4) ze stratyfikacją ze względu na:

- ⊕ wysokość wychwytu radioznacznika w guzie (poziom 0 – 4) w oparciu o wyniki scyntygrafii receptorowej (0 – brak wychwytu radioznacznika przez guz, 4 – bardzo intensywny wychwyty radioznacznika);
- ⊕ czas leczenia pacjentów ostatnią stałą dawką oktreotydu przed momentem zakwalifikowania do badania (≤6 i >6 miesięcy).

Jelito kręte było najczęściej występującym umiejscowieniem guza (73% pacjentów), z kolei najczęstszymi miejscami przerzutów była wątroba (83%), węzły chłonne (62%) lub obydwa miejsca, głównie w krezce i przestrzeni zaotrzewnowej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania wskazuje na równomierne rozłożenie do grup względem znanych czynników rokowniczych: stopień zróżnicowania guza oraz intensywność wychwyty radioznacznika somatostatynowego dla guza, stężenie chromograniny A w osoczu oraz stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w dobowej próbce moczu, co świadczy o skuteczności procesu randomizacji.

Spośród pacjentów, około 80% przeszło uprzednio próbę chirurgicznej resekcji guza (78% w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC oraz 82% w grupie HD OCT), a niemal połowa została poddana terapii systemowej innej niż analogi somatostatyny (41% w grupie badanej i 45% w grupie kontrolnej).

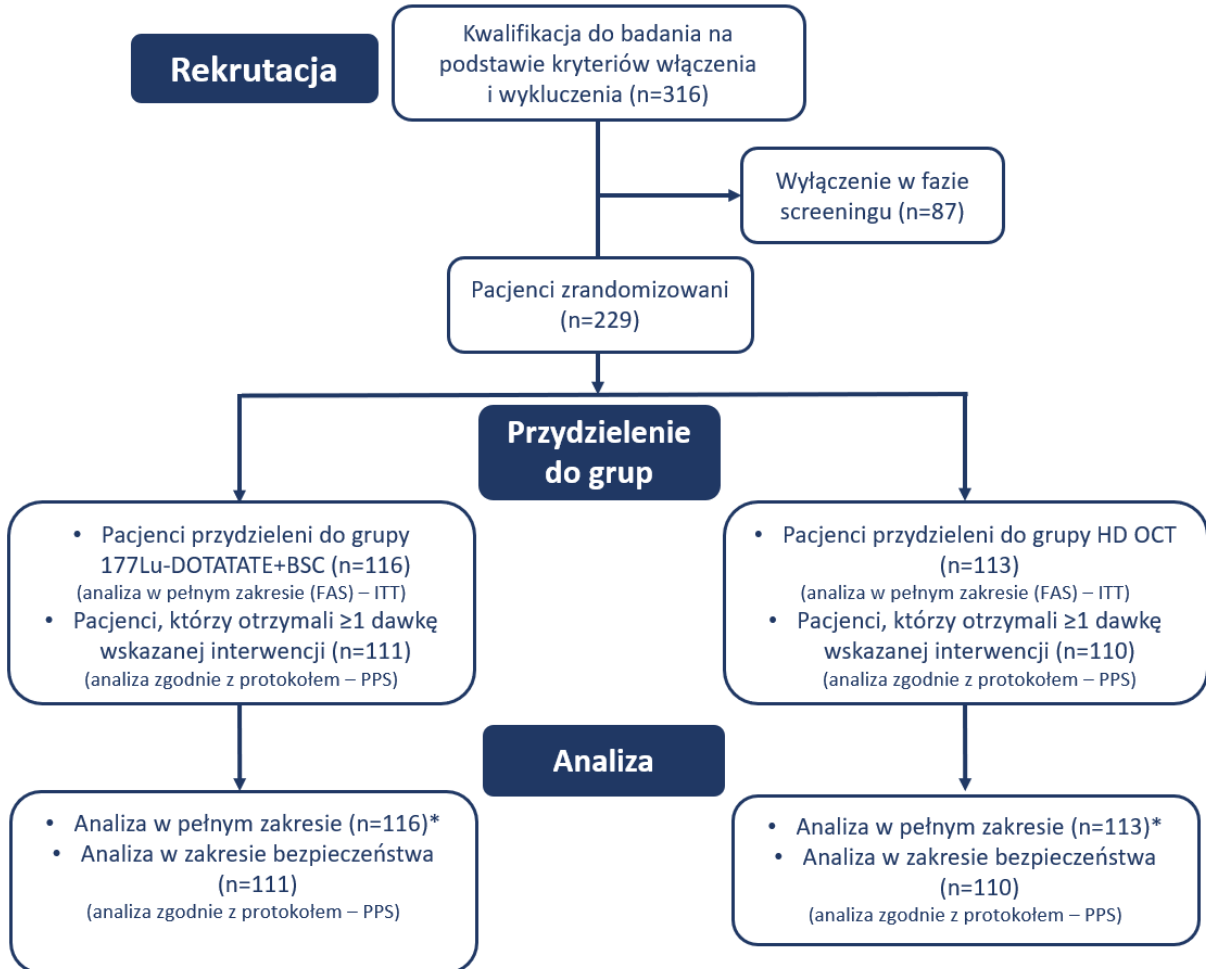
Analiza wyników badania w publikacji Strosberg 2017 została przeprowadzona zgodnie z założeniami protokołu, obejmującymi, w zależności od punktu końcowego, następujące podejścia: [11, 12]

- ⊕ *Full Analysis Set (FAS)* – obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów; w analizie zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT) wyniki pacjentów analizowano zgodnie z grupami, do których zostali przydzieleni;
 - ⊕ *Safety Set (SAF)* – złożona z wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego; wyniki pacjentów analizowano w oparciu o otrzymywane leczenie;
 - ⊕ *Per protocol Set (PPS)* - dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy nie podlegali odstępstwom od protokołu (*per protocol*, PP); główne odstępstwa odnoszą się do tych wykazujących potencjalny wpływ na analizę skuteczności, takich jak
-

niespełnienie istotnych kryteriów włączenia i wykluczenia (np. niepoprawna diagnoza) czy przyjęcie niewłaściwego leczenia.

Do momentu pierwotnej daty odcięcia (24.07.2015) dokonano screeningu 341 pacjentów w 41 ośrodkach, w tym w 27 ośrodkach w Europie i 14 w Stanach Zjednoczonych. 25 pacjentów po uzyskaniu zgody przeniesiono do nierandomizowanego badania kohortowego, wykluczając ich tym samym z analizy FAS. Spośród pozostałych 316 pacjentów, 87 nie przeszło fazy screeningu i nie zostało zrandomizowanych. Ci pacjenci także zostali wyłączeni z analizy FAS. W okresie od września 2012 r. do połowy stycznia 2016 roku, 229 pacjentów poddano randomizacji. Spośród nich, 221 pacjentów otrzymało ≥ 1 dawkę terapii, w tym 111 z grupy badanej i 110 z grupy kontrolnej.

Szczegółowy schemat uwzględniający liczbę osób w poszczególnych etapach badania zgodnie ze standardami CONSORT (ang. *Consolidated Standards Of Reporting Trials*) został przedstawiony na Rysunek 2.



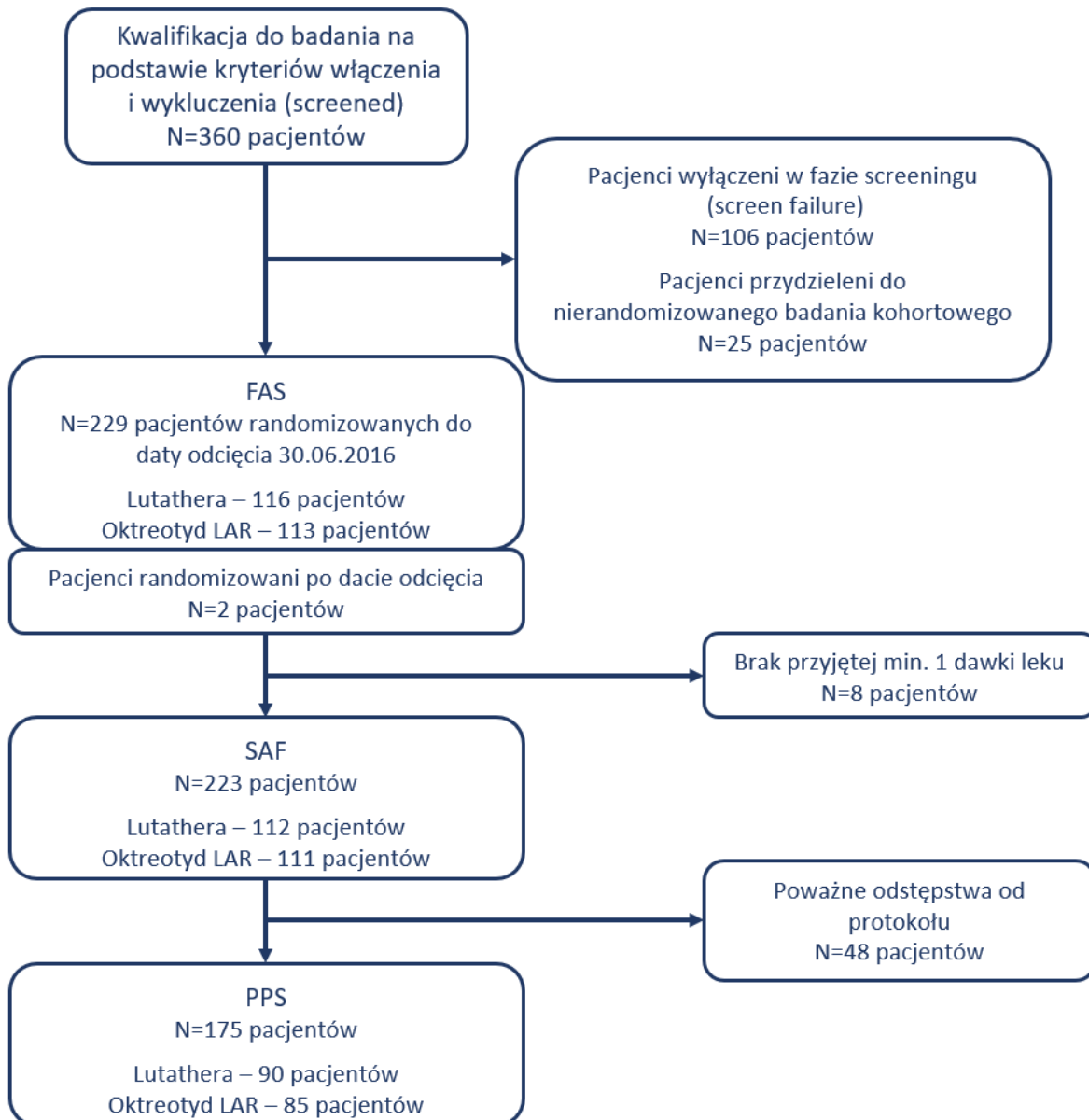
Rysunek 2.
Diagram CONSORT dla badania NETTER-1 (data odcięcia 24.07.2015)

*W momencie pierwotnej daty odcięcia analizy (lipiec 2015), 15 pacjentów w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC oraz 13 pacjentów w ramieniu HD OCT nie posiadało wyników badań obrazowych

W momencie daty odcięcia analizy (lipiec 2015), 15 pacjentów w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC oraz 13 pacjentów w ramieniu przyjmującym wysokie dawki oktreotydu nie posiadało wyników badań obrazowych, w związku z czym nie zostali uwzględnieni w analizie wyników w zakresie obiektywnej odpowiedzi guza. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że u 201 pacjentów udokumentowano zdarzenia niepożądane.

Dla daty odcięcia w przypadku aktualizacji analizy (30.06.2016), dokonano screeningu 360 pacjentów, w 41 ośrodkach, 106 pacjentów nie zostało poddanych randomizacji, natomiast 25

po uzyskaniu zgody przeniesiono do nierandomizowanego badania kohortowego. Rozkład pacjentów między poszczególne grupy przedstawiono na Rysunek 3.



Rysunek 3.
Diagram CONSORT dla badania NETTER-1 (data odcięcia 30.06.2016)

Wyniki badania NETTER-1 znajdują się w kilku dokumentach różniących się w zakresie punktów końcowych, dla których prezentowano wyniki. Poszczególne punkty końcowe, jakie zaprezentowano w zidentyfikowanych publikacjach, zaprezentowano w Tabeli 7.

Tabela 7.
Zestawienie punktów końcowych, dla których zostały przedstawione wyniki dla badania NETTER-1 w poszczególnych dokumentach

Publikacja	Opisywane punkty końcowe
STROSBERG 2017 [9]	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza wyników została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia (<i>Full Analysis Set</i>) oraz dodatkowo, zgodnie z założeniami protokołu badania (<i>per protocol</i>). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych – obiektywna odpowiedź guza (ang. <i>objective response rate, ORR</i>), będąca sumą częściowych odpowiedzi (ang. <i>partial response, PR</i>) i całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response, CR</i>); do analizy wyników w zakresie obiektywnych odpowiedzi włączono dane wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonane po rozpoczęciu leczenia (analiza <i>per protocol</i>); ◦ Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>); ocena skuteczności klinicznej wyrażona OS została przeprowadzona w populacji FAS i PPS; ◦ Profil bezpieczeństwa – analiza <i>per protocol</i>;
STROSBERG 2018 [7]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzoną przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQGI.NET21. (przykładowy kwestionariusz znajduje się w Aneksie (Tabela 62)).
Abstrakt konferencyjny STROSBERG przedstawiony na konferencji ESMO 2018 [5]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z niskim, średnim lub wysokim obciążeniem wątroby guzem (ang. <i>liver tumor burden, LTB</i>); ◦ Profil bezpieczeństwa; ◦ Jakość życia.
STROSBERG 2018 – abstrakt [6]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeżycie całkowite; ◦ Przeżycie wolne od progresji; ◦ Jakość życia związaną ze stanem zdrowia.
Charakterystyka produktu leczniczego Lutathera® [10]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeżycie wolne od progresji; ◦ Przeżycie całkowite; ◦ Profil bezpieczeństwa;
Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające [11]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeżycie całkowite; ◦ Przeżycie wolne od progresji; ◦ Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych; ◦ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ◦ Czas do uzyskania odpowiedzi (TTP); ◦ Profil bezpieczeństwa;

Tabela 8.
Ekspozycja na ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w badaniu NETTER-1 [9]

Pacjenci, którzy ukończyli fazę leczenia, N=103*		Liczba pacjentów, N (%)
Liczba podań, N (%)	4	79 (77%)
	3	6 (6%)
	2	12 (12%)
	1	5 (5%)
	0	1 (1%)
Wszyscy leczeni pacjenci; N=111		Liczba pacjentów, N (%)
Toksyczność wymagająca zmiany dawki, N (%)	brak	103 (93%)
	obecna	68 (7%)

* 8 pacjentów w dalszym ciągu otrzymuje leczenie, 5 pacjentów nie otrzymuje leczenia

4.2.1.2. Badanie ERASMUS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [11, 15]

[REDACTED] [15]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach drugiego okresu, część pacjentów z GEP-NETs zostało włączonych do innego badania randomizowanego, prowadzonego w tym samym ośrodku, charakteryzującego się podobnymi kryteriami włączenia i wykluczenia z badania, w którym porównywano efektywność kliniczną ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w skojarzeniu z kapecytabiną względem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w monoterapii. [13] Do analizy włączono wyniki 47 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w monoterapii (ramię kontrolne) w ramach powyższego badania. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania ERASMUS znajdują się w Aneksie (Tabela 62).

[REDACTED]

[15]

[REDACTED]

[REDACTED]

[15]

[REDACTED] [15]:

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

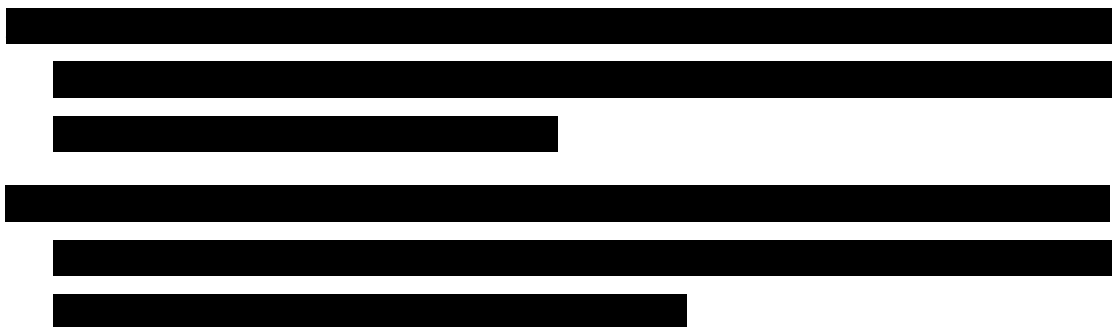
[REDACTED]

[REDACTED]

■

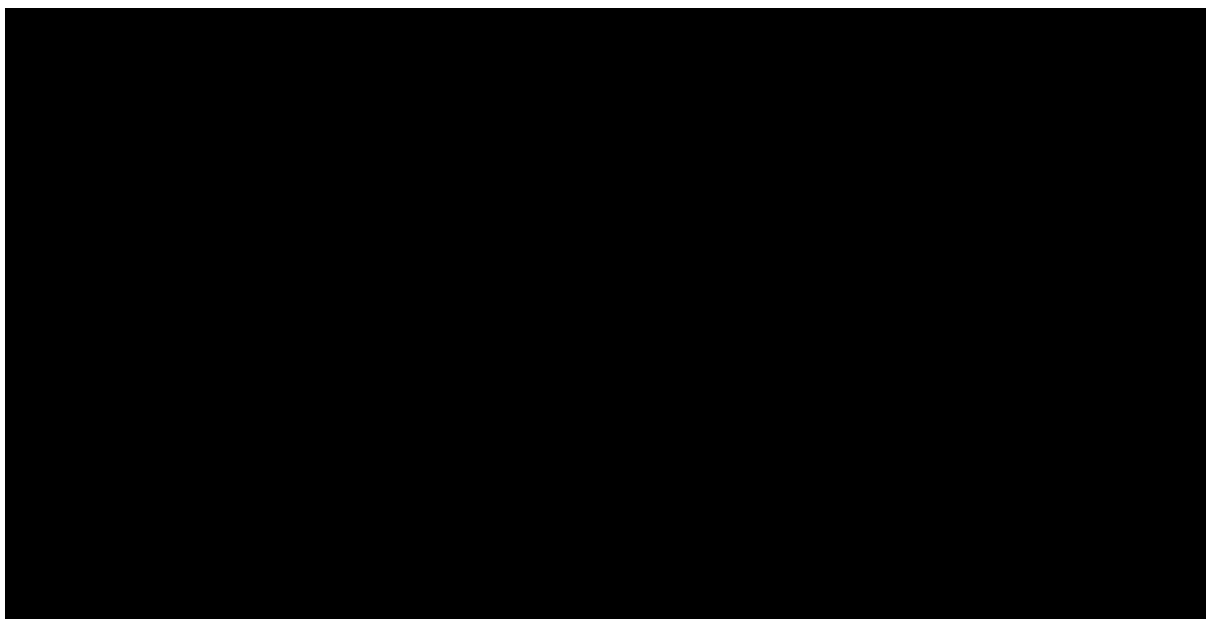
[REDACTED]

■

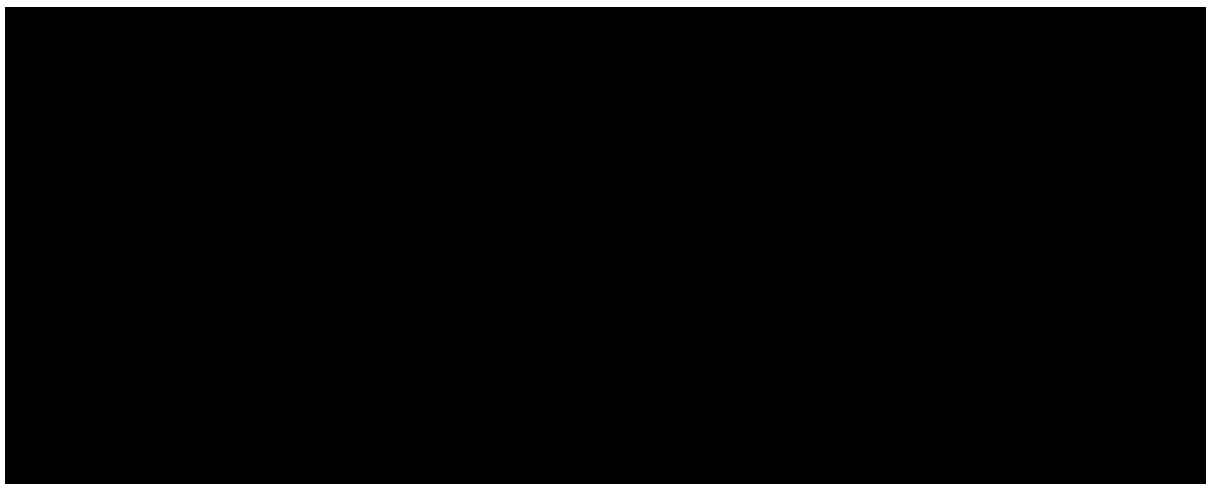


(Rysunek 4)





Rysunek 4.



Rysunek 5.



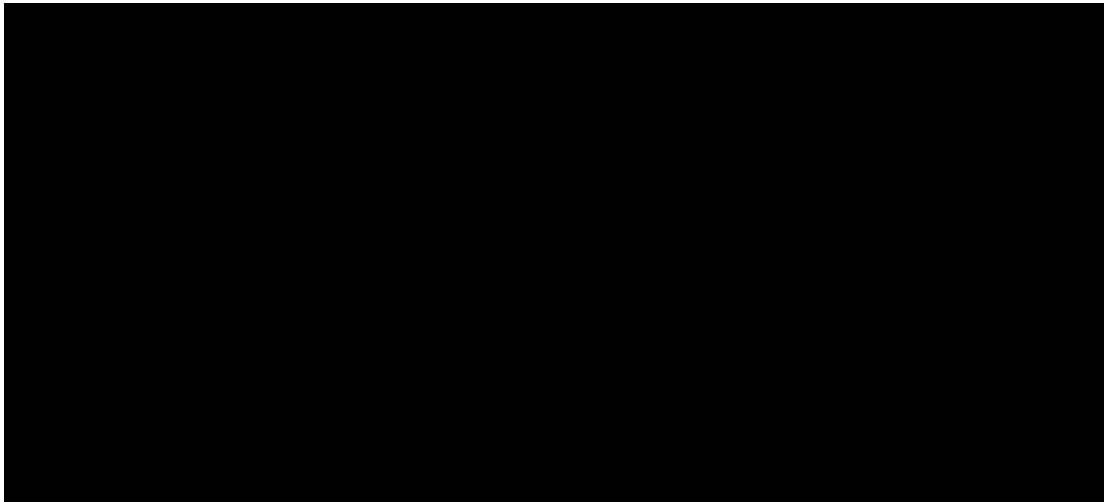


Tabela 10.

[Redacted table content]

[Redacted text] [15]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[15] Z kolei w EPAR, określony średni okres obserwacji dla populacji nie-holenderskiej GEP-NETs wynosił 13,5 mies. ($\pm 19,1$), natomiast dla populacji holenderskiej GEP-NETs – 41,1 mies. ($\pm 36,9$). [11]

[Redacted table content]

[REDACTED]

[REDACTED] [15]

[REDACTED] [11, 15]

[REDACTED] [11, 15]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Natomiast w dokumencie EPAR [11] podstawą wnioskowania o skuteczności terapii były wyniki dla populacji holenderskiej FAS (360 pacjentów), w tym 183 pacjentów z guzami typu midgut. Powyższe zawężenie populacji analizowanej w ramach oceny skuteczności stanowi ograniczenie badania.

4.2.1.3. Podsumowanie informacji dotyczących włączonych badań

Tabela 9.
Podsumowanie informacji dotyczących badania NETTER-1 oraz ERASMUS

	NETTER-1	ERASMUS CSR 2017
Typ badania	Otwarte, randomizowane badanie III fazy	I/II fazy, jednoramienne
Wielkość próby	229 pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • ¹⁷⁷Lu-DOTATATE – 116 pacjentów • HD OCT – 113 pacjentów 	
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stopień G1, G2) GI NET wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita, w trakcie progresji, po niepowodzeniu terapii z udziałem SSA	
Dawka ¹⁷⁷ LU-DOTATATE	7,4 GBq (200 mCi), podawany dożylnie przez 30 minut co 8 tygodni	
Cel	Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego zawierającego ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym w postaci oktreotydu LAR, z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR.	

4.2.2. Ocena wiarygodności badania NETTER-1

Jakość badania NETTER-1, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. W większości domen badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu, jednak w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko uznano za wysokie. Zestawienie oceny jakości, przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami The Cochrane Collaboration, badania NETTER-1 włączonego do PS przedstawia Tabela 10.

Tabela 10.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg The Cochrane Collaboration

Badanie	NETTER-1	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	<p>Randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją wg 3 kryteriów (ośrodek, stopień zróżnicowania histopatologicznego, schemat leczenia SSA przed zastosowaniem interwencji);</p> <p>Stosunek grupy badanej do kontrolnej 1:1;</p> <p>W przypadku analizy wyników badania zgodnie z intencją leczenia efekt randomizacji został zachowany (OS, PFS, QoL), Analiza wyników zgodnie z protokołem badania (obiektywna odpowiedź guza, profil bezpieczeństwa) może wiązać się z zaburzeniem efektu randomizacji;</p> <p>Do porównania PFS między 2 grupami wykorzystano niestratyfikowany logarytmiczny test rang.</p>
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	<p>Randomizacja została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem metody permutowanych bloków. Identyfikacja pacjentów odbywa się za pomocą unikalnych numerów identyfikacyjnych, przyznawanych chronologicznie, złożonych z numeru ośrodka (4 cyfry) oraz numeru screeningu (3 cyfry).</p>
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	<p>Badanie nie jest zaślepienie</p>
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko w przypadku oceny PFS i ORR, wysokie ryzyko w przypadku pozostałych punktów końcowych	<p>Ocena progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi guza opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria dotyczące progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie, weryfikowane niezależnie, centralnie, w sposób zaślepiony, przez niezależną komisję oceniającą (ang. <i>Independent Review Committee</i>, IRC) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, dzięki czemu brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę końcową; W przypadku oceny jakości życia brak zaślepienia stanowi ograniczenie badania.</p>
Niekompletność wyników	Niskie ryzyko	<p>Spośród 229 pacjentów, 221 otrzymało min. 1 dawkę ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. 8 osób, (3,49%) nie otrzymało leczenia, nie jest jednak powiedziane, czy leczenie nie zostało otrzymane, ponieważ przed ukazaniem się publikacji pacjenci zostali zrandomizowani i nie zdążyli otrzymać leczenia, czy nie otrzymali go z innych przyczyn. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie, byli rozłożeni równomiernie do grup (111 spośród 116 osób w grupie badanej oraz 110 z 113 osób z grupy kontrolnej).</p>
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	<p>Dostępny protokół badania.</p>

		Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych (PFS, OS, OTR, bezpieczeństwo) zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane.
Inne czynniki	Niskie ryzyko	Instytucją wspierającą badanie było <i>Advanced Accelerator Applications</i> , jednak ryzyko błędnych wyników z tej przyczyny jest niewielkie z racji zaangażowania niezależnej, centralnej komisji oceniającej.

4.2.3. Ocena wiarygodności badania ERASMUS

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

Wyniki analizy wiarygodności dla badania ERASMUS wg skali NICE przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11.
Ocena wiarygodności danych dla badania ERASMUS wg skali NICE

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

5. Wyniki wyszukiwania badań na rzecz analizy efektywności praktycznej

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

6. Ocena heterogeniczności

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

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

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego konieczne jest przeprowadzenie analizy jakościowej wyników, która stanowi zestawienie tabelaryczne danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa rozpatrywanej interwencji oraz komparatorów. [1]

W niniejszej analizie, zidentyfikowano badanie „*head-to-head*” – NETTER-1, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz komparatora oraz dodatkowe badanie jednoramienne ERASMUS.

Należy zwrócić szczególną uwagę na istotne różnice w metodyce badań włączonych do analizy. Do najważniejszych różnic należy fakt, że badanie ERASMUS stanowi próbę jednoramienną, pozbawioną grupy kontrolnej, natomiast, NETTER-1 to badanie z grupą kontrolną, w której badaną terapię porównuje się z najlepszą terapią wspomagającą w postaci oktreotydu LAR. Ponadto, ERASMUS stanowi badanie I/II fazy, jednośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, z kolei NETTER-1 to badanie prowadzone w kilkudziesięciu ośrodkach, randomizowane. Co więcej populację badania, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stopień G1, G2) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka przjelita. Natomiast w

ERASMUS leczeniu poddano pacjentów z GEP-NETs oraz nie-GEP-NETs, co może stanowić ograniczenie ze względu na potencjalny wpływ na jakość pomiarów skuteczności.

Badanie NETTER-1 było randomizowane, w związku z czym jego wiarygodność oceniono przy użyciu skali Cochrane Collaboration, natomiast jednoramienne badanie ERASMUS poddano ocenie według skali NICE. Wynik analizy wiarygodności badania ERASMUS wyniósł 6/8. Powodem obniżenia oceny było prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku (Erasmus Medical Center, Rotterdam) oraz brak informacji o konsekwentnym doborze grupy. Natomiast wiarygodność badania NETTER-1 w większości domen charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu, jednak w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko uznano za wysokie (badanie niezaślepienie).

Przeprowadzona ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy wskazuje na istotne rozbieżności przede wszystkim w przyjętej metodyce badań. Dodatkowo należy podkreślić, że badanie ERASMUS dotyczy szerszej populacji niż pozostałe badania – obejmuje pacjentów z GEP-NETs i nie-GPE-NETs, a populacja midgut stanowi jedynie subpopulację całego badania. 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 metodyczną badań, przeprowadzenie ilościowej analizy wyników uznaje się za niezasadne. Należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.

7. Wyniki analizy klinicznej

7.1. Analiza skuteczności klinicznej

7.1.1. Przeżycie całkowite

7.1.1.1. Badanie NETTER-1

W badaniu NETTER-1 przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do śmierci pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny, stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki dotyczące mediany OS dla punktu odcięcia 24.07.2015 uwzględniono w jednej publikacji pełnotekstowej (Strosberg 2017) oraz w dokumencie EPAR. Analiza statystyczna z datą graniczną zamknięcia bazy 30.06.2016 uwzględniona została w jednym abstrakcie (Strosberg 2018), jak również w dokumencie EPAR. Należy zaznaczyć, że końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów.

W publikacji Strosberg 2017 uznano, że uzyskane dane nie były wystarczająco „dojrzałe”, aby możliwe było oszacowanie mediany całkowitego czasu przeżycia w obu leczonych grupach. Dla analogicznej daty odcięcia w dokumencie EPAR, mediana współczynnika OS w populacji FAS wyniosła 27,4 miesiąca w grupie HD OCT i nie została osiągnięta w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC (p=0,008). W populacji PPS mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion (p=0,011). W analizie statystycznej z datą graniczną zamknięcia bazy danych 30.06.2016 r., mediana OS wynosiła 27,4 miesiąca w grupie otrzymującej HD OCT i nadal nie była osiągnięta w grupie otrzymującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC (p=0,009). **Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o występowaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badawczymi na korzyść grupy badanej.** Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabeli 12.

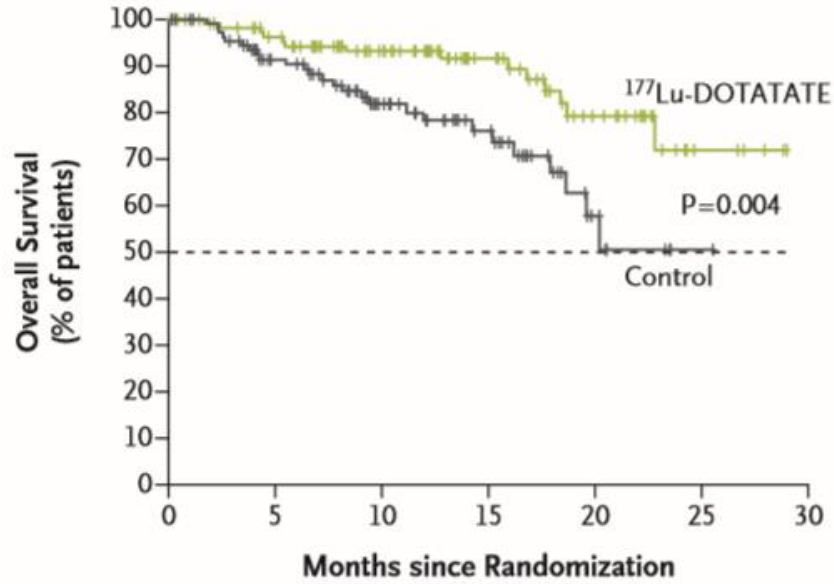
Tabela 12.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu mediany OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	OB [mies.]	Mediana os (mies.) [95% CI]		HR [95% CI]	P
			¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT		
STROSBERG 2017	FAS (N=229)	35	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	-	-
EPAR	FAS (N=229)	35	Nie osiągnięto	27,4 [20,1; NE]	0,46 (0,25; 0,83)	0,008
	PPS (N=175)	35	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto [20,1, NE]	0,38 (0,18; 0,82)	0,011
STROSBERG 2018/EPAR	FAS (N=231)	46	Nie osiągnięto	27,4 [23,1; NE]	0,54 (0,33; 0,86]	0,009

OB- okres obserwacji; BSC – Best Supportive Care; HD OCT– wysokie dawki oktreotydu

B Overall Survival (Interim Analysis)



No. at Risk		0	5	10	15	20	25	30				
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control	group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Rysunek 6.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (Strosberg 2017, 24.07.2015)

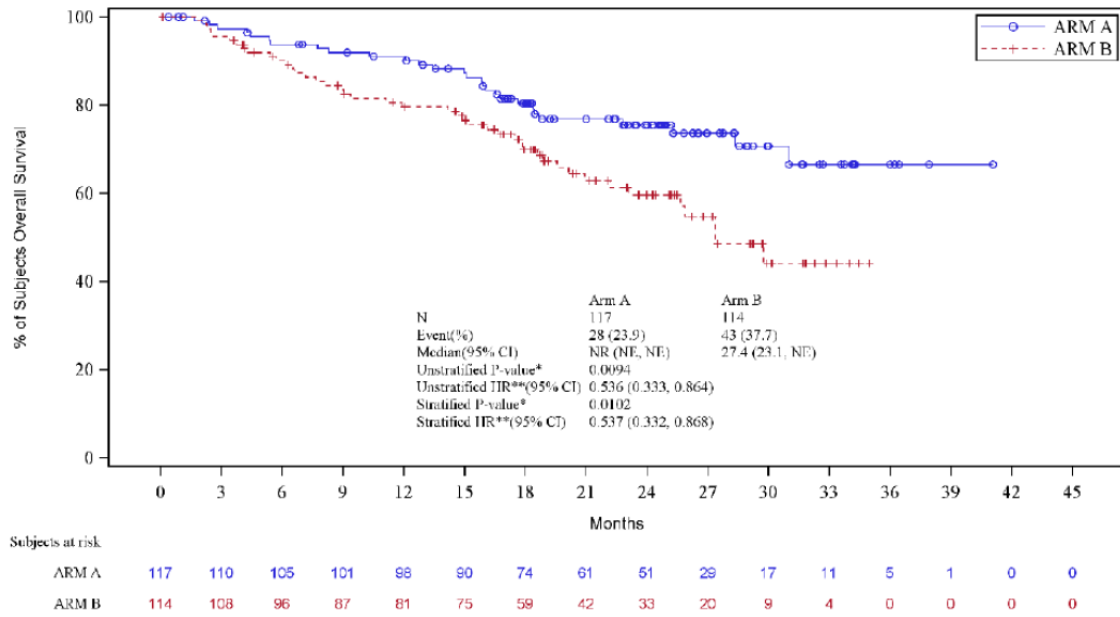


Figure 11-5 Overall Survival (OS) - Kaplan-Meier graph (FAS). Cut-off date 30 June 2016

Rysunek 7.
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (EPAR, 30.03.2016)


7.1.1.2. Badanie ERASMUS 2017


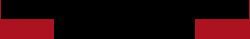




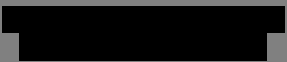


[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

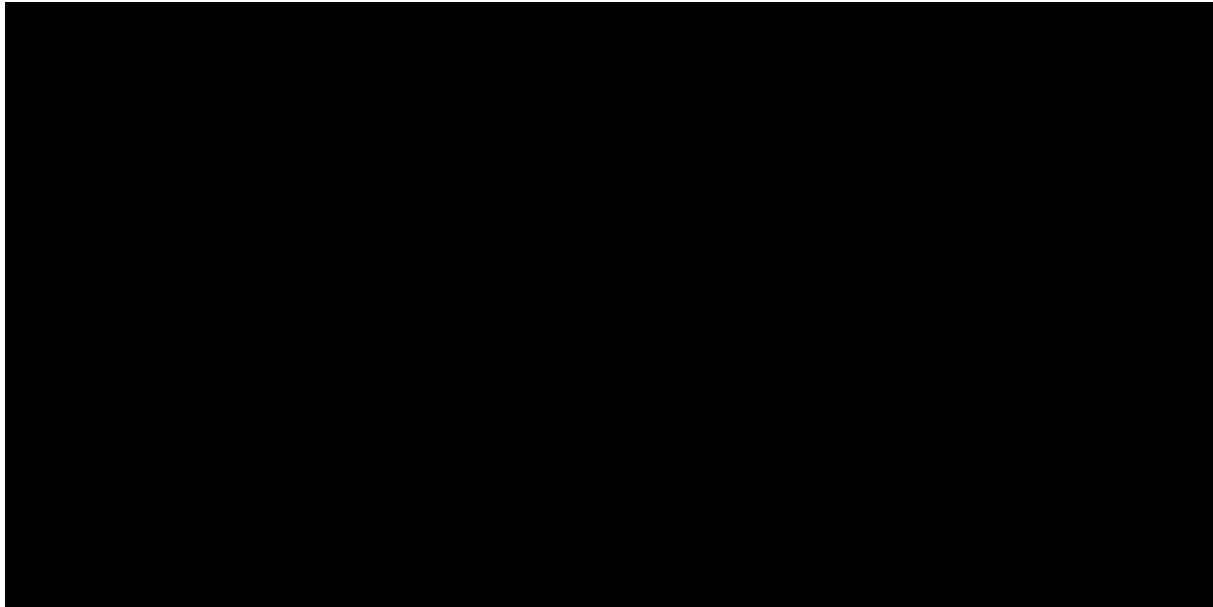
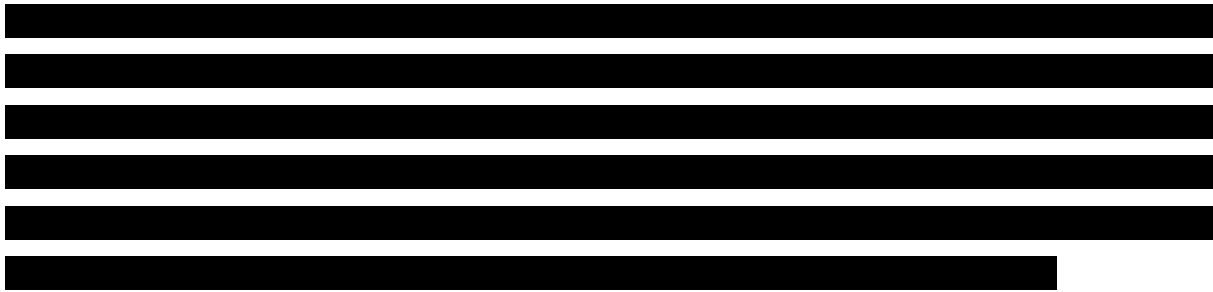
wyniki zestawiono w Tabela 13.

Powyższe

Tabela 13.





Rysunek 8.



[Redacted text block]

Wyniki zestawiono w Tabela 14.

Tabela 14.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Tabela 15.

[REDACTED]		+	+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.1.2. Progresja choroby

7.1.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

7.1.2.1.1. Badanie NETTER-1

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w przypadku badania NETTER-1 stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do udokumentowanej progresji choroby (oszacowanej przez zaślepioną, niezależną komisję zewnętrzną z udziałem radiologów nieposiadających wiedzy na temat przydzielenia pacjenta do grupy badanej lub kontrolnej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby, w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (midgut), dla 35-miesięcznego okresu obserwacji raportowano w jednej publikacji pełnotekstowej (Strosberg 2017). Ponadto, dla analogicznego punktu odcięcia tj. 24.07.2015 dostępne były również dane w dokumencie

EPAR oraz ChPL Lutathera®. Analiza statystyczna z datą graniczną zamknięcia bazy tj. 30.06.2016 uwzględniona została w jednym abstrakcie (Strosberg 2018), jak również w dokumencie EPAR i ChPL Lutathera®.

W analizie dla 35-miesięcznego okresu obserwacji mediana PFS w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła około 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 9,1] w populacji FAS i 9,0 miesięcy [95%CI: 6,4; 11,1] w populacji PPS. W analizie populacji FAS dla 46-miesięcznego okresu obserwacji mediana PFS w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wyniosła 28,4 miesiące [95%CI: 28,4; NE], z kolei w grupie kontrolnej ponownie wyniosła 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 11,0]. Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 16.

Wyniki analizy statystycznej, w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jednoznacznie wykazały istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Lutathera®, w połączeniu z dawką 30 mg oktreotydu jako najlepszej terapii wspomagającej, nad wysokimi dawkami oktreotydu LAR (p≤0,001).

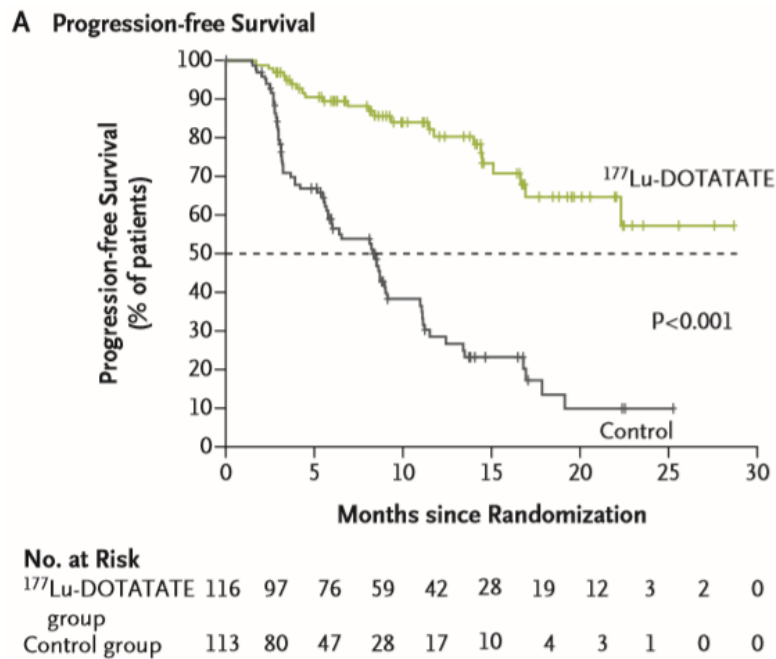
Tabela 16.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu mediany PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita – badanie NETTER-1

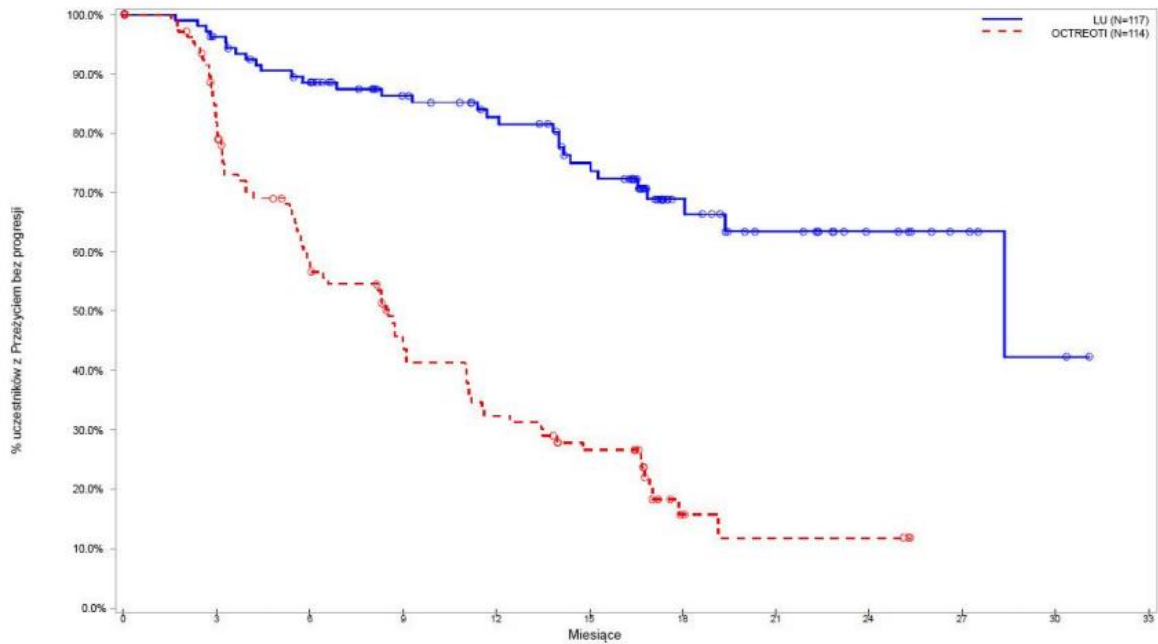
Źródło danych	Populacja	OB [mies.]	Mediana PFS (mies.) [95% CI]		HR [95% CI]	P
			¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT		
STROSBERG 2017	FAS (N=229)	35	Nie osiągnięto	8,4 [5,8; 9,1]	0,21 [0,13; 0,33]	0,001
EPAR/CHPL	FAS (N=229)	35	Nie osiągnięto	8,5 [5,8; 9,1]	0,18 [0,11; 0,29]	<0,0001
	PPS (N=175)	35	Nie osiągnięto	9,0 [6,4; 11,1]	0,17 [0,09; 0,30]	<0,0001
STROSBERG 2018/EPAR/CHPL	FAS (N=231)	46	28,4 [28,4; NE]	8,5 [5,8; 11,0]	0,21 [0,14; 0,33]	0,001

OB- okres obserwacji; BSC – Best Supportive Care; HD OCT – wysokie dawki oktreotydu

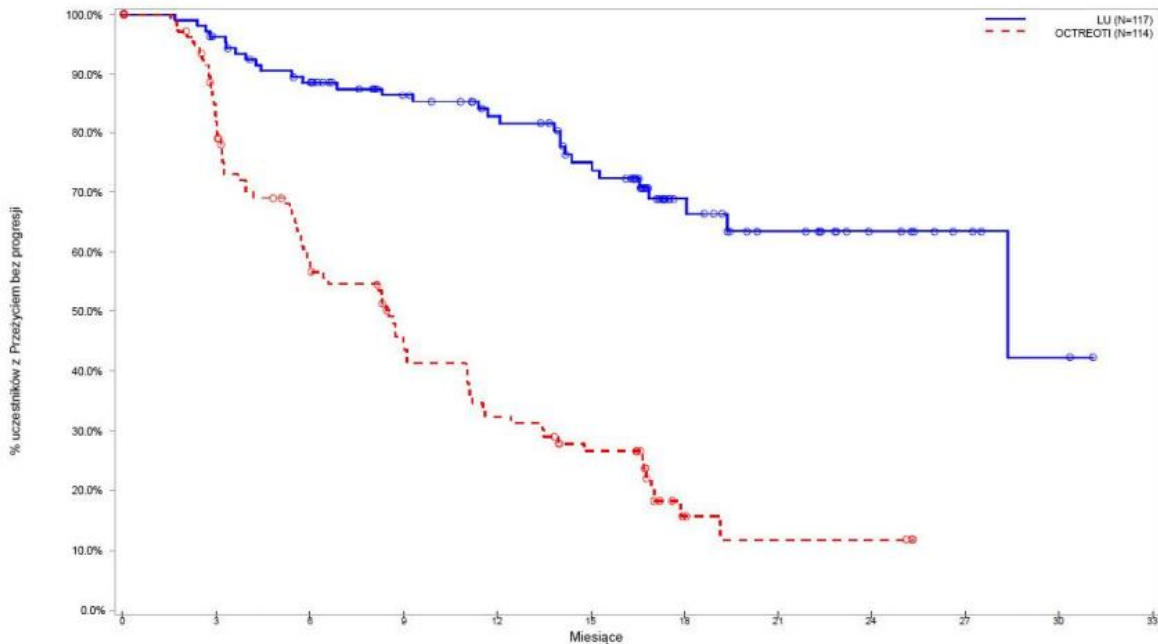
Wyniki badania NETTER-1 w zakresie przeżycia wolnego od progresji wskazują na istotną klinicznie skuteczność ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w leczeniu guzów neuroendokrynnych. Nie odnaleziono publikacji opisującej szczegółowo istotność kliniczną dla guzów wywodzących się ze środkowej części prajelita, natomiast z danych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) wynika, że minimalna istotna klinicznie zmiana czasu wolnego od progresji wynosi, w zależności od lokalizacji, 3-5 miesięcy. [14] W badaniu NETTER-1 mediana PFS w grupie stosującej wnioskowaną interwencję wyniosła 28,4 miesiąca (przewaga względem HD OCT: 19,9 mies.), wykazując tym samym wysoką skuteczność ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w leczeniu chorych z guzami neuroendokrynnymi, w tym guzami wywodzącymi się ze środkowej części prajelita.



Rysunek 9.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Strosberg 2017, 24.07.2015)



Rysunek 10.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ChPL, 24.07.2015)



Rysunek 11.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ChPL, 30.06.2016)

7.1.2.1.2. Aktualizacja wyników badania NETTER-1 przedstawiona w *Journal of Clinical Oncology* (20.05.2018)

Aktualizacja wyników badania NETTER-1, przedstawiona w *Journal of Clinical Oncology* dotyczyła efektywności ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności tej terapii u pacjentów z progresywnymi NETs wywodzącymi się ze środkowej części prajelita, wraz z podziałem zgodnie z wyjściową czynnością nerek: [8]

- ⊕ brak dysfunkcji (eCrCl-G \geq 60 ml/min);
- ⊕ łagodna dysfunkcja (eCrCl-G = 50-59,99 ml/min);
- ⊕ umiarkowana dysfunkcja (eCrCl-G < 50 ml/min).

Dodatkowo oceniono PFS po sklasyfikowaniu pacjentów zgodnie z wyjściową kategorią funkcji nerek, tj. osłabioną vs normalną.

W ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC sklasyfikowano 93 pacjentów z normalną funkcją nerek, 11 z łagodną dysfunkcją i 13 z umiarkowaną dysfunkcją w punkcie wyjściowym. W ramieniu HD OCT liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 85, 16 i 9 osób.

W przypadku pacjentów z brakiem dysfunkcji nerek w momencie rozpoczęcia terapii, analiza Kaplana-Meiera wykazała większą wartość PFS u pacjentów poddanych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w stosunku do pacjentów z ramienia HD OCT (HR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,32], p<0,0001). W przypadku chorych z uszkodzeniem nerek, analiza również wykazała istotnie większą wartość PFS (HR=0,25 [95% CI: 0,08; 0,75], p<0,001) wśród pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w stosunku do pacjentów z ramienia HD OCT. Tym samym wykazano, że terapia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE nie wiąże się z nefrotoksycznością, nawet w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym uszkodzeniem nerek. Podsumowanie dostępnych wyników znajduje się w Tabeli 17.

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przełyka w zależności od wyjściowego poziomu uszkodzenia nerek

Źródło danych	Mediana PFS (mies.)		HR [95% CI]	p
	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT		
Strosberg 2018 (20.05.2018)				
Bez uszkodzenia nerek na początku terapii	bd	bd	0,18 [0,10; 0,32]	<0,0001
Z uszkodzeniem nerek na początku terapii (łagodnym bądź umiarkowanym)	bd	bd	0,25 [0,08; 0,75]	<0,001

bd - brak danych

7.1.2.1.3. Aktualizacja wyników badania NETTER-1 przedstawiona na konferencji European Society for Medical Oncology (20.10.2018)

Najnowsze wyniki badania NETTER-1, przedstawione na konferencji ESMO 21.10.2018, dotyczą przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z niskim, średnim lub wysokim obciążeniem wątroby guzem (ang. *liver tumor burden*, LTB). LTB definiowane jest jako stosunek objętości guza nowotworowego do całkowitej objętości wątroby, mierzone za pomocą tomografii komputerowej, klasyfikowane jako niskie (<25%), średnie (25-50%) lub wysokie (>50%). Do badania włączono 117 pacjentów z grupy ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC oraz 114 pacjentów z grupy HD OCT. [5]

Mediana PFS wyniosła:

- ⊕ dla niskiego LTB - 28,35 miesiąca (¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC) vs 11,04 miesiąca (HD OCT); HR=0,22 (95% CI: 0,12; 0,39);
- ⊕ dla średniego LTB – mediany nie osiągnięto (¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC) vs 8,67 miesiąca (HD OCT); HR=0,20 (95% CI: 0,08; 0,53);
- ⊕ dla wysokiego LTB – 19,38 miesiąca (¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC) vs 5,52 miesiąca (HD OCT); HR=0,19 (95% CI: 0,08; 0,47);

prezentując tym samym znamiennej statystycznie poprawę PFS bez względu na wyjściowy poziom LTB. Wyniki przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do mediany PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita w zależności od obciążenia wątroby guzem (LTB) – badanie NETTER-1

Źródło danych	Mediana PFS (mies.)		HR [95% CI]
	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT	
Strosberg 2018 (ESMO,20.10.2018)			
NISKIE LTB	28,35	11,04	0,22 [0,12; 0,39]
ŚREDNIE LTB	Nie osiągnięto	8,67	0,20 [0,07; 0,53]
WYSOKIE LTB	19,38	5,52	0,19 [0,08; 0,47]

7.1.2.1.4. Badanie ERASMUS 2017

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji, uzyskane w ramach badania ERASMUS, we wnioskowanej populacji chorych przedstawione zostały w dokumencie EPAR oraz

[11, 15]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

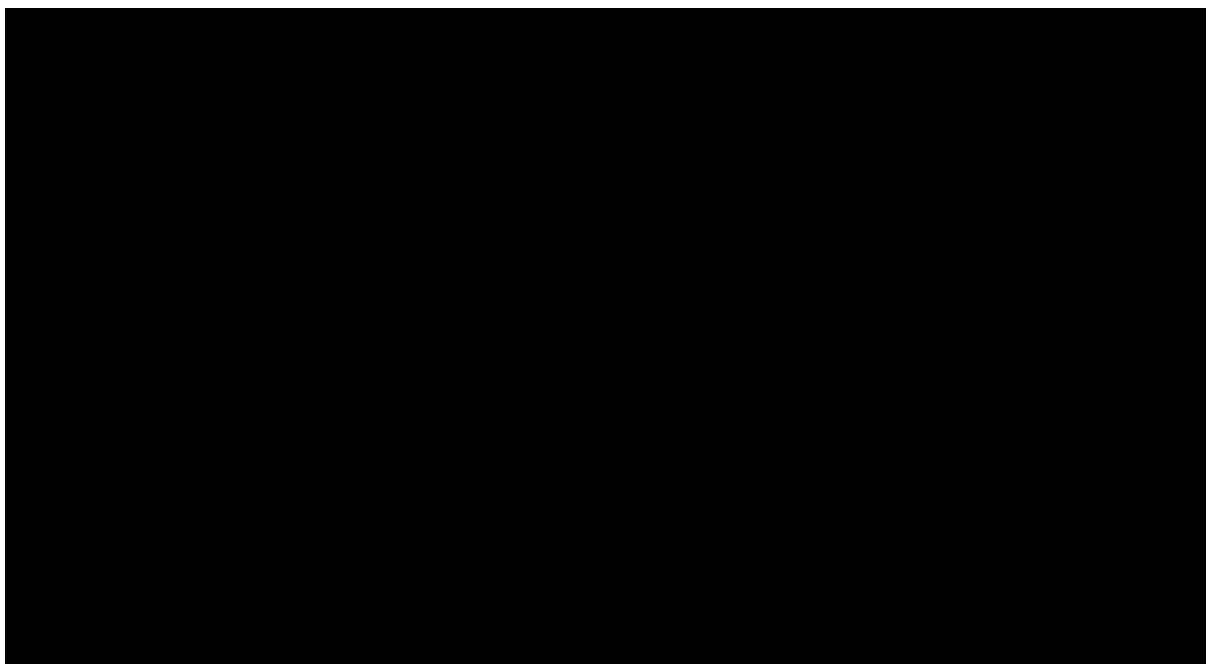
[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedstawia Tabela 19 i Rysunek 12.

Tabela 19.

[REDACTED]

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



Rysunek 12.

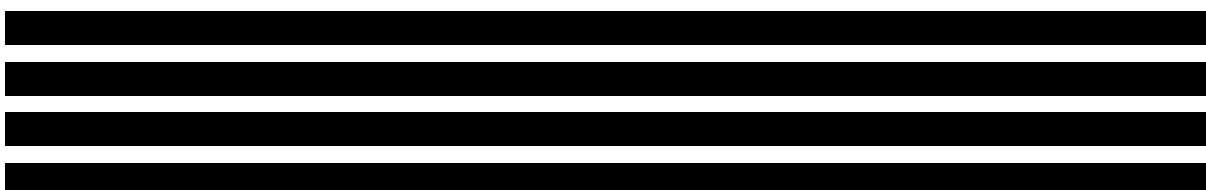








Tabela 20.

Tabela 20.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 21).

Tabela 21.

[REDACTED]

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

--	--	--	--

7.1.2.2. Częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS)

7.1.2.2.1. Badanie NETTER-1

Częstość progresji lub zgonów w badaniu NETTER-1 raportowano jako zdarzenia PFS. Według danych opublikowanych w publikacji Strosberg 2017, progresja choroby lub śmierć w populacji 229 pacjentów, wystąpiła u 23 osób (20%) w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz u 68 osób (60%) w grupie kontrolnej, natomiast z danych zawartych w dokumencie EPAR/ChPL wynika, że liczebności te wynosiły odpowiednio 21 (18%) i 70 (62%). W analizie uwzględniającej populację PPS (175 pacjentów), liczba progresji lub zgonów w grupie badanej wyniosła 15 (17%), natomiast w grupie kontrolnej – 48 (57%). Analiza statystyczna, dla której okres obserwacji wyniósł 46 miesięcy wykazała, że w populacji 231 pacjentów liczba zdarzeń PFS w grupie badanej wyniosła 30 (26%), natomiast w grupie kontrolnej 78 (69%).

Wyniki analizy statystycznej, w zakresie częstości występowania progresji lub zgonu, jednoznacznie wykazały istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Lutathera®, w połączeniu z dawką 30 mg oktreotydu jako najlepszej terapii wspomagającej, nad wysokimi dawkami oktreotydu LAR. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do zdarzeń PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	OB [mies.]	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT	RR [95% CI]	NNT
			N/N (%)	N/N (%)		
STROSBERG 2017	FAS (N=229)	35	23/116 (19,8)	68/113 (60,2)	0,33 [0,22; 0,49]	2,48
EPAR/CHPL	FAS (N=229)	35	21/116 (18,1)	70/113 (61,9)	0,29 [0,19; 0,44]	2,28

Źródło danych	Populacja	OB [mies.]	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC	HD OCT	RR [95% CI]	NNT
			N/N (%)	N/N (%)		
	PPS (N=175)	35	15/90 (16,7)	48/85 (56,5)	0,30 [0,18; 0,49]	2,51
STROSBERG 2018/EPAR/CHPL	FAS (N=231)	46	30/117 (25,6)	78/114 (68,4)	0,38 [0,27; 0,52]	2,34

OB- okres obserwacji; BSC – Best Supportive Care; HD OCT– wysokie dawki oktreotydu

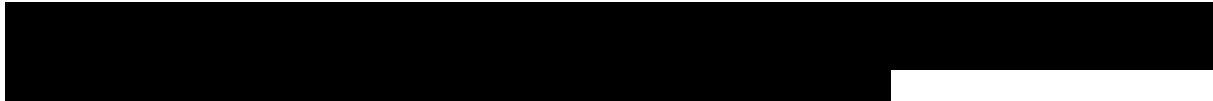
Estymowany wskaźnik PFS po 20 miesiącach w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC wyniósł 65,2% (95% CI: 50,0; 76,8), natomiast w grupie pacjentów otrzymujących wysokie dawki oktreotydu LAR 10,8% (95% CI: 3,5; 23,0). [9]

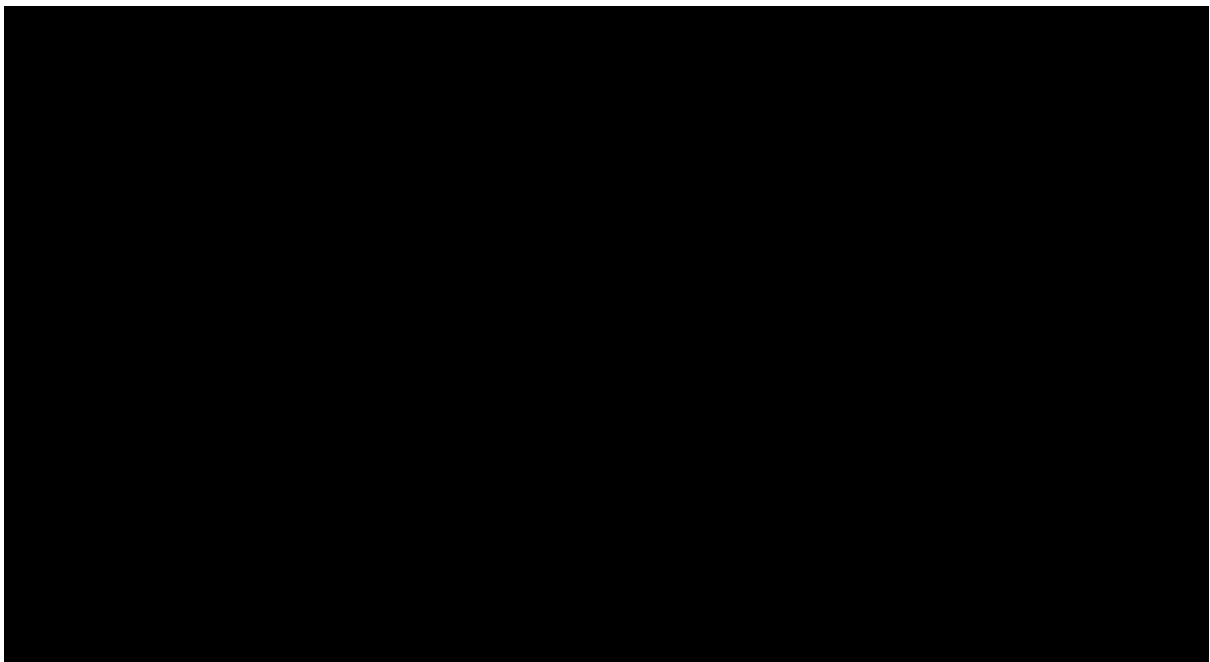
7.1.2.2.2. Badanie ERASMUS



Tabela 23 i Rysunek 12.

Tabela 23.





Rysunek 13.



Tabela 24.

Tabela 24.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

7.1.2.3. Częstość występowania progresji choroby

7.1.2.3.1. Badanie NETTER-1

Wyniki dotyczące liczby progresji choroby w badaniu NETTER-1 zostały zaraportowane w ramach Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego.

W populacji FAS progresję choroby odnotowano u 15 pacjentów (13%) z grupy przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz u 61 (54%) pacjentów z grupy przyjmującej HD OCT. W populacji PPS, częstość występowania progresji wyniosła 11 (12%) w grupie pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz 42 (49%) w grupie pacjentów przyjmujących HD OCT. Wyniki zestawiono w tabeli Tabela 25.

Tabela 25.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu do częstości progresji w populacji docelowej (EPAR, 24.07.2015)

Populacja	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT	RR [95% CI]	NNT
	n/N (%)	n/N (%)		
FAS (N=229)	15/116 (12,9)	61/113 (54,0)	0,24 [0,15; 0,40]	2,44
PPS (N=175)	11/90 (12,2)	42/85 (49,4)	0,25 [0,14; 0,45]	2,69

7.1.2.3.2. Badanie ERASMUS 2017



Tabela 26.

Tabela 26.

[REDACTED]		
------------	--	--

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

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

Tabela 27.

Tabela 27.

[REDACTED]		
------------	--	--

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

7.1.2.4. Czas do progresji choroby

7.1.2.4.1. Badanie NETTER-1

Wyniki dotyczące czasu do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) w badaniu NETTER-1 zostały zaraportowane w ramach Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego. TTP w badaniu definiuje się jako czas od rozpoczęcia terapii do momentu obiektywnej progresji guza. Podczas analizy TTP uwzględnia się pacjentów którzy

przedwcześnie zakończyli badanie z powodu toksyczności, natomiast nie są kwalifikowani pacjenci, którzy zmarli bez zmierzonej progresji choroby (ocenzurowano zgodnie z datą ostatniego follow-up bądź zgonu).

Dla populacji FAS mediana TTP w przypadku grupy ¹⁷⁷Lu-DOTATATE nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła 8,7 miesiąca [95%CI: 6,0; 11,1]. Dla populacji PPS mediana TTP w przypadku grupy ¹⁷⁷Lu-DOTATATE również nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła 9,1 miesiąca [95%CI: 8,3; 11,5]. **W obu populacjach wyniki wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w czasie do progresji choroby na korzyść grupy przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (p<0,001).** Wyniki zestawiono Tabela 28.

Tabela 28.

Wyniki analizy kliniczne dla porównaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu do mediany czasu do progresji w populacji docelowej (EPAR, 24.07.2015)

Populacja	Mediana TTP (mies.) [95% CI]		HR [95% CI]	P
	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT		
FAS (N=229)	Nie osiągnięto	8,7 [6,0; 11,1]	0,137 [0,077; 0,242]	<0,0001
PPS (N=175)	Nie osiągnięto	9,1 [8,3; 11,5]	0,134 [0,068; 0,262]	<0,0001

7.1.2.4.2. Badanie ERASMUS 2017

[REDACTED]

[REDACTED] [15], [REDACTED]

[REDACTED]

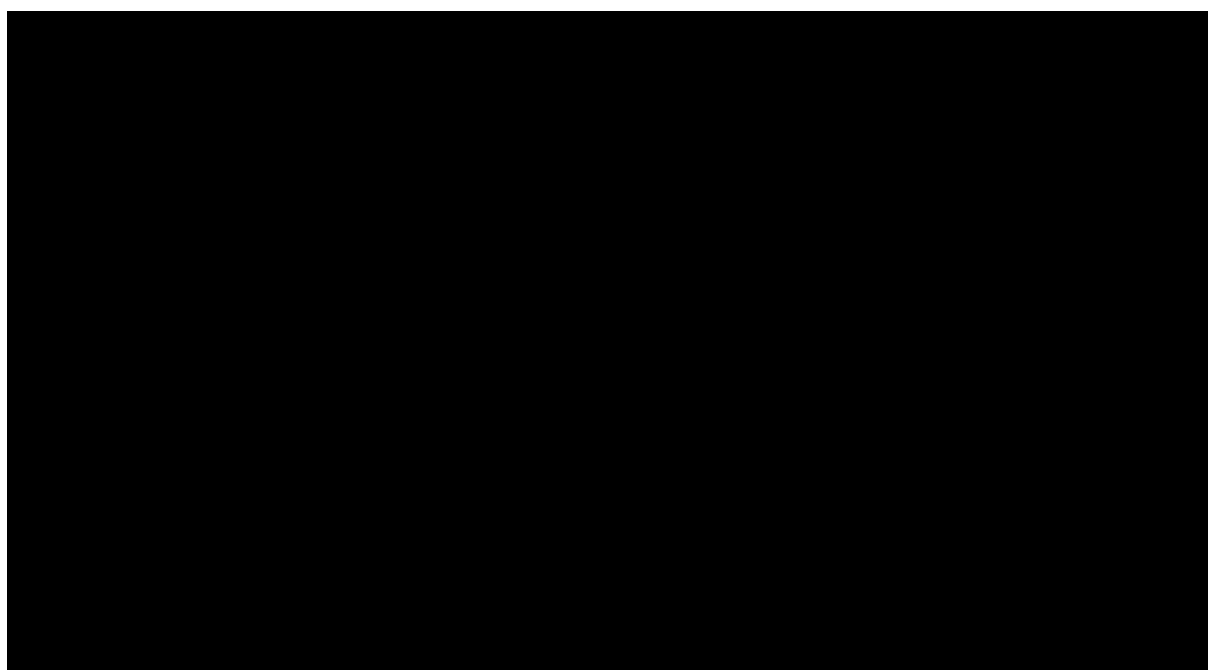
[REDACTED]

[REDACTED] Tabela 29 i Rysunek 14.

Tabela 29.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]



Rysunek 14.

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

Tabela 30.

Tabela 30.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

7.1.3. Odpowiedź na leczenie

7.1.3.1. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi guza

7.1.3.1.1. Badanie NETTER-1

W badaniu NETTER-1, obiektywną odpowiedź guza (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (równą sumie całkowitych odpowiedzi (ang. *complete responses*, CR) i częściowych odpowiedzi (ang. *partial responses*, PR). Pomiaru odpowiedzi guza dokonywano za pomocą tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT) lub rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) co 12 tygodni od momentu randomizacji w obydwu badanych grupach.

Wyniki dotyczące częstości występowania ORR, w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (midgut), dla 35-miesięcznego okresu obserwacji raportowano w jednej publikacji pełnotekstowej (Strosberg 2017) oraz w dokumencie EPAR.

Analizie w zakresie ORR poddano jedynie pacjentów, dla których były dostępne wyniki tomografii komputerowej bądź rezonansu magnetycznego po rozpoczęciu terapii. W związku z tym, w publikacji Strosberg 2017, spośród 229 pacjentów poddanych badaniu, w analizie ORR uwzględniono 101 pacjentów w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC oraz 100 pacjentów w grupie HD OCT. W przypadku EPAR, w analizie FAS, obejmującej 229 pacjentów, wyniki rezonansu magnetycznego bądź tomografii komputerowej były dostępne dla 102 pacjentów w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC oraz 100 pacjentów w grupie HD OCT, umożliwiając włączenie

ich do analizy ORR. W przypadku PPS, liczba pacjentów z wynikami wynosi odpowiednio 85 i 79 osób.

Wyniki dotyczące obiektywnej odpowiedzi guza na leczenia są zbliżone we wszystkich dostępnych źródłach danych, bez względu na wielkość analizowanej populacji. Analiza zamieszczona w publikacji Strosberg 2017 wykazała, że całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi guza (CR + PR), w grupie 201 pacjentów zakwalifikowanych do oceny odpowiedzi guza, wyniosła 18 (18%) w grupie badanej oraz 3 (3%) w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Z kolei w dokumencie EPAR, odsetki dla występowania ORR, w obu analizowanych populacjach (FAS i PPS), wynoszą 15% w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 4% w w grupie HD OCT ($p < 0,05$). Szczegółowe wyniki dotyczące ORR przedstawiono w Tabeli 31, natomiast wyniki dla pełnych i częściowych odpowiedzi guza przedstawiono w Tabeli 32.

Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności wskazują, że różnice w występowaniu obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie różnią się istotnie statystycznie pomiędzy grupami leczenia, na korzyść grupy przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC. Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabeli 31.

Tabela 31.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do ORR w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	OB	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT	OR [95% CI]	NNT	P
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]			
STROSBERG 2017	N=201	35	18/101 (18,0) [10; 25]	3/100 (3,0) [0; 6]	6,74 [1,93; 23,56]	7,77	<0,001
EPAR	FAS (N=229)	35	15/102 (14,7) [7,8; 21,6]	4/100 (4,0) [0,2; 7,8]	4,27 [1,36; 13,34]	9,34	0,014
	PPS (N=175)	35	13/85 (15,3) [7,6; 22,9]	3/79 (3,8) [0,0; 8,0]	4,57 [1,25; 16,72]	8,70	0,017

OB- okres obserwacji, BSC – Best Supportive Care

Tabela 32.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do odpowiedzi guza w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	OB	Ramię	Liczba odpowiedzi guza (n/N (%))				
				CR	PR	SD	PD	Dane niedostępne
STROSBERG 2017	N=201	35	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC	1/101 (1)	17/101 (17)	bd	bd	bd
			HD OCT	0/100 (0)	3/100 (3)	bd	bd	bd
EPAR	FAS (N=229)	35	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC	1/116 (0,9)	14/116 (12,1)	80/116 (69,0)	7/116 (6,0)	14/116 (12,1)
			HD OCT	0/113 (0)	4/113 (3,5)	71/113 (62,8)	25/113 (22,1)	13/113 (11,5)
	PPS (N=175)	35	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC	1/90 (1,1)	12/90 (13,3)	68/90 (75,6)	4/90 (4,4)	5/90 (5,6)
			HD OCT	0/85 (0)	3/85 (3,5)	60/85 (70,6)	16/85 (18,8)	6/85 (7,1)

bd - brak danych

CR – odpowiedź całkowita

PR – odpowiedź częściowa

SD – choroba stabilna

PD – choroba progresywna

W dokumencie EPAR zamieszczono dodatkową analizę ORR związaną z oceną lokalnych badaczy. W przypadku analizy lokalnej FAS, w grupie pacjentów dla których były dostępne wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, tj. 102 pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 100 pacjentów z grupy kontrolnej, w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi (CR + PR) wynosiła 16, natomiast w grupie HD OCT 4, co stanowi odpowiednio 15,2 i 4,0 %. **Uzyskane wyniki również wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami - szansa wystąpienia odpowiedzi guza wynosi 4,46 (OR= 4,46 [95%CI: 1,44; 13,87]).** Wyniki przedstawia Tabela 33.

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w

odniesieniu do ORR (ocena lokalna, źródło danych - eCRF) w populacji FAS – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	P
		n/N (%) (95% CI)	n/N (%) (95% CI)			
EPAR	FAS (N=229)	16/102 (15,2) bd	4/100 (4,0) [0,2; 7,8]	4,46 [1,44; 13,87]	10,26	0,0086

bd – Brak danych

7.1.3.1.2. Badanie ERASMUS 2017

[Redacted content]

Tabela 34.

[Redacted content]

Tabela 34.

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 35.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] **Tabela 36.**

Tabela 36.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 37).

Tabela 37.

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 38.

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

7.1.3.2. Czas trwania odpowiedzi guza na leczenie

7.1.3.2.1. Badanie NETTER-1

Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (midgut), raportowano w dokumencie EPAR dla 35-miesięcznego okresu obserwacji.

W analizie FAS nie osiągnięto mediany DoR w przypadku pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC, z kolei w przypadku pacjentów przyjmujących wysokie dawki oktreatydu LAR mediana DoR wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,9; NE). W przypadku analizy PPS, nie osiągnięto mediany DoR w żadnym z ramion. Wyniki zestawiono w Tabeli 39.

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi guza w populacji FAS oraz PPS – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	OB	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC		HD OCT	
			n/N (%)	MEDIANA DOR (mies.) (95% CI)	n/N (%)	MEDIANA DOR (mies.) (95% CI)
EPAR	FAS (N=229)	35	15/116 (12,9)	NR (2,8; NE)	4/113 (3,5)	1,9 (1,9; NE)
	PPS (N=175)	35	13/90 (14,4)	NR (2,8; NE)	3/85 (3,5)	NR (1,9; NE)

NR – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano

7.1.3.2.2. Badanie ERASMUS 2017

[Redacted text block]

Tabela 40.

[Redacted text block]

Tabela 40.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Tabela 41.

Tabela 41.

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

7.1.4. Jakość życia

7.1.4.1. Badanie NETTER-1 (Strosberg 2018)

Jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) pacjentów została przedmiotem oceny uwzględnionej w publikacji Strosberg 2018. [7] QoL oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire* – Kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów). Poza tym niespecyficznym kwestionariuszem, QoL zmierzono za pomocą ankiety G.I.NET-21, zawierającej szczegółowe pytania dotyczące układu pokarmowego. Wyniki ankiety zostały przekonwertowane w 100-punktową skalę.

Pacjenci z ramienia badanego i kontrolnego uzupełniali ankiety EORTC QLQ-C30 oraz G.I.NET-21, co 12 (\pm 1) tygodni. Zgodnie z protokołem, pacjenci zobowiązani byli wypełniać ankiety do momentu progresji choroby bądź upłynięcia 72 tygodni od randomizacji.

Kwestionariusz G.I.NET-21 zawierał domeny z pytaniami dotyczącymi zaburzeń ze strony układu endokrynnego (nagle zaczerwienienie twarzy, potliwość), pokarmowego (wzdęcia, gazy), leczenia, funkcjonowania w społeczeństwie, obaw związanych z chorobą, postrzeganiem własnego ciała, bólami układu kostno-mięśniowego, aktywnością seksualną oraz uzyskiwaniem informacji dotyczących choroby.

Punktem końcowym odnoszącym się do jakości życia, ocenianym na podstawie kwestionariusza G.I.NET-21, był czas do pogorszenia jakości życia (ang. *time to deterioration*, TTD), definiowany jako czas od randomizacji do obniżenia wyniku kwestionariusza o ≥ 10 punktów (w 100-punktowej skali) w odniesieniu do wyniku wyjściowego (ang. *baseline*) w tej samej domenie. Jeżeli w ciągu planowanych 72 tygodni obserwacji pacjenci nie wykazali spadku o min. 10 punktów zaprzestawano ich obserwacji. Alternatywnymi definicjami TTD są czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (ang. *time until definitive deterioration*, TUDD) oraz czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku. TUDD został zdefiniowany jako czas od randomizacji do obniżenia wyniku kwestionariusza o min. 10 punktów w wybranej domenie w porównaniu z wynikami bazowymi bez dalszej poprawy o 10 punktów w tej samej domenie w porównaniu do wyniku wyjściowego. Pacjenci, którzy zmarli w ciągu 210 dni po uzupełnieniu ostatniego kwestionariusza dotyczącego jakości życia, kwalifikowano bez uprzedniego definitywnego pogorszenia, uznając za zdarzenie zgon. Aby uniknąć przeszacowania w przypadku TUDD w przypadku brakujących danych, pacjenci, którzy zmarli w ciągu więcej niż 210 dni wypełnienia ostatniej ankiety dotyczącej jakości życia, zostali ocenzeni w dniu wypełnienia ostatniego kwestionariusza. Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku był zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia o min. 10 punktów w wybranej domenie w porównaniu z najlepszym uzyskanym wcześniej wynikiem w tej samej domenie.

Ogółem, do 30.06.2016 roku (data odcięcia), 231 pacjentów zostało zakwalifikowanych do badania, w tym 117 w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC i 114 w grupie przyjmującej wysokie dawki oktreotydu LAR. Analiza została przeprowadzona z zasadami zgodnymi z zaplanowanym leczeniem.

Nawiązując do pojęcia „pogorszenia” jakości życia (tj. obniżenia punktacji o ≥ 10 punktów w 100-punktowej skali względem wartości wyjściowych), TTD był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydu LAR w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia (ang. *global health*), funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w roli, ból, biegunka, postrzeganie własnego ciała (ang. *body image*), obawy związane z chorobą (ang. *disease-related worries*), zmęczenie. Współczynnik HR dla ogólnego stanu zdrowia wynosił 0,41 [95% CI: 0,24; 0,69, $p < 0,001$] z 22,7-miesięczną różnicą między ramieniem badanym a kontrolnym (28,8 miesiąca vs 6,1 miesiąca). HR dla

funkcjonowania fizycznego wyniósł 0,52 [95% CI: 0,30; 0,89, $p < 0,05$] z 13,7-miesięczną różnicą między ramieniem badanym a kontrolnym (25,2 vs 11,5 miesiąca).

W przypadku czasu do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku, TTD był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydu LAR w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia (ang. *global health*), biegunka, postrzeganie własnego ciała, skala obaw związanych z leczeniem, funkcjonowanie emocjonalne, bezsenność, skala funkcjonowania socjalnego, skala GI, ból, zmęczenie oraz objawy bólu mięśni/kości.

Dla czasu do definitywnego pogorszenia jakości życia TTD był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydu LAR w ponad połowie domen: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, ból, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, skala GI, skala leczenia, skala funkcjonowania społecznego, skala obaw związanych z leczeniem oraz postrzeganie własnego ciała.

Szczegółowe wyniki dla pozostałych domen zestawiono w Tabeli 42.

Tabela 42.

Zestawienie wyników analizy klinicznej w zakresie jakości życia tj. czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych, najwyższego uzyskanego wyniku oraz czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci) na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C-30 oraz EORTC QLQ-GI.NET21

Domena	Czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych		Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku		Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci)	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
EORTC QLQ C-30						
Ogólny stan zdrowia	0,41 [0,24; 0,69]	<0,001	0,41 [0,26; 0,64]	<0,001	0,39 [0,24; 0,63]	<0,001
Funkcjonowanie fizyczne	0,52 [0,30; 0,89]	0,015	0,69 [0,43; 1,10]	0,118	0,47 [0,29; 0,78]	0,002
Funkcjonowanie w roli	0,58 [0,35; 0,96]	0,030	0,68 [0,43; 1,08]	0,100	0,41 [0,25; 0,68]	<0,001
Funkcjonowanie emocjonalne	0,73 [0,40; 1,36]	0,320	0,59 [0,37; 0,95]	0,027	0,52 [0,30; 0,91]	0,020
Funkcje kognitywne	0,89 [0,53; 1,49]	0,649	0,71 [0,46; 1,11]	0,132	0,76 [0,46; 1,26]	0,284
Funkcjonowanie społeczne	0,67 [0,41; 1,09]	0,100	0,63 [0,41; 0,97]	0,034	0,48 [0,30; 0,76]	0,001
Zmęczenie	0,62 [0,40; 0,96]	0,030	0,63 [0,43; 0,93]	0,017	0,70 [0,45; 1,09]	0,108
Nudności i wymioty	1,16 [0,66; 2,04]	0,613	1,28 [0,75; 2,18]	0,359	0,86 [0,51; 1,44]	0,560

Domena	Czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych		Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku		Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci)	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
Ból	0,57 [0,34; 0,94]	0,025	0,62 [0,40; 0,98]	0,036	0,47 [0,28; 0,77]	0,002
Duszności	1,06 [0,59; 1,91]	0,844	1,06 [0,64; 1,75]	0,821	0,70 [0,41; 1,19]	0,118
Bezsennaść	0,70 [0,42; 1,18]	0,175	0,62 [0,39; 1,00]	0,042	0,59 [0,37; 0,95]	0,026
Utrata apetytu	0,72 [0,38; 1,35]	0,300	0,67 [0,38; 1,18]	0,157	0,49 [0,28; 0,85]	0,009
Zaparcia	0,55 [0,27; 1,12]	0,094	0,57 [0,3; 1,11]	0,092	0,56 [0,32; 0,99]	0,042
Biegunka	0,47 [0,26; 0,85]	0,011	0,40 [0,25; 0,64]	<0,001	0,42 [0,25; 0,70]	0,001
Trudności finansowe	0,89 [0,46; 1,72]	0,737	0,75 [0,43; 1,31]	0,312	0,63 [0,37; 1,10]	0,099
EORTC QLQ-GI.NET21						
Skala endokrynną	0,89 [0,52; 1,55]	0,686	0,82 [0,52; 1,27]	0,366	0,78 [0,46; 1,31]	0,347
Skala gi	0,68 [0,40; 1,15]	0,147	0,65 [0,42; 1,00]	0,045	0,51 [0,31; 0,82]	0,005
Skala leczenia	0,70 [0,39; 1,27]	0,237	0,75 [0,43; 1,30]	0,297	0,42 [0,24; 0,73]	0,002

Domena	Czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych		Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku		Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci)	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
skala funkcjonowania społecznego	0,84 [0,51; 1,39]	0,494	0,68 [0,45; 1,02]	0,060	0,53 [0,32; 0,87]	0,011
skala obaw związanych z leczeniem	0,57 [0,36; 0,91]	0,018	0,53 [0,35; 0,80]	0,002	0,46 [0,28; 0,75]	0,001
objawy bólu mięśni/kości	0,74 [0,42; 1,28]	0,276	0,61 [0,38; 0,95]	0,028	0,63 [0,38; 1,04]	0,067
Funkcje seksualne	0,79 [0,40; 1,58]	0,507	0,79 [0,41; 1,50]	0,470	0,63 [0,35; 1,15]	0,129
Funkcjonowanie informacyjno-komunikacyjne	1,13 [0,47; 2,74]	0,780	0,98 [0,42; 2,29]	0,954	0,57 [0,30; 1,08]	0,079
Postrzeganie własnego ciała	0,43 [0,23; 0,80]	0,006	0,44 [0,25; 0,78]	0,004	0,44 [0,26; 0,74]	0,002

Źródło: Strosberg 2018 [7]

*wyniki istotne statystycznie pogrubiono

7.1.4.2. Badanie NETTER-1 – aktualizacja wyników przedstawiona na konferencji *European Society for Medical Oncology (21.10.2018)*

W ramach aktualizacji badania NETTER-1 poddano analizie jakość życia pacjentów w zależności od poziomu obciążenia wątroby guzem, klasyfikowanego jako niskie (<25%), średnie (25-50%) lub wysokie (>50%). Punktem końcowym, podobnie jak w poprzedniej analizie jakości życia, był czas do pogorszenia jakości życia – TTD. Wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire* oraz ankietę G.I. NET-21, zawierającą szczegółowe pytania dotyczące układu pokarmowego. [5]

Mediana TTD dla ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Status*) wyniosła:

- ⊗ dla niskiego LTB - 28,81 miesiąca (¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC) vs 6,11 miesiąca (HD OCT); HR=0,376 (95% CI: 0,196; 0,720);
- ⊗ dla średniego/wysokiego LTB – nie osiągnięto (¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC) vs 5,89 miesiąca (HD OCT); HR=0,453 (95% CI: 0,178; 1,152);

Otrzymane wyniki wskazują na skuteczność terapii ¹⁷⁷LU-DOTATATE zakresie poprawy jakości życia pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita bez względu na wyjściowy poziom obciążenia wątroby guzem.

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do mediany TTD dla ogólnego stanu zdrowia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita w zależności od obciążenia wątroby guzem (LTB) – badanie NETTER-1

Źródło danych	Mediana TTD (mies.)		HR [95% CI]
	¹⁷⁷ LU-DOTATATE + BSC	HD OCT	
STROSBERG 2018 (ESMO, 20.10.2018)			
Niskie LTB	28,81	6,11	0,38 [0,20; 0,72]
Średnie LTB	Nie osiągnięto	5,89	0,45 [0,18; 1,15]
Wysokie LTB			

7.1.4.3. Badanie ERASMUS 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 44.

[Redacted text block]

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

7.2. Analiza bezpieczeństwa - NETTER-1

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania NETTER-1 opublikowano w dokumencie EPAR [11] oraz publikacjach Strosberg 2017 [9] oraz Strosberg 2018 [7].

7.2.1. Zgony

Wyniki dotyczące liczby zgonów występujących w trakcie 35-miesięcznego okresu obserwacji raportowano w jednej publikacji pełnotekstowej (Strosberg 2017). Ponadto, dla analogicznego punktu odcięcia tj. 24.07.2015 dostępne były również dane w dokumencie EPAR. Analiza statystyczna z datą graniczną zamknięcia bazy 30.06.2016 uwzględniona została w jednym abstrakcie (Strosberg 2018), jak również w dokumencie EPAR. Należy zaznaczyć, że końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów.

Wyniki dotyczące liczby zgonów raportowanych w ramach badania NETTER-1 różnią się w zależności od źródła danych. Analiza śródterminowa (ang. *interim analysis*) przedstawiona w publikacji Strosberg 2017 wykazała, że w populacji FAS (229 osób) w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC wystąpiło 14 przypadków zgonów (12%), natomiast w grupie HD OCT 26 zgonów (22%). W dokumencie EPAR, w przypadku analizy okresowej dla tej samej populacji FAS, odnotowano 17 (15%) zgonów w grupie badanej i 31 zgonów (27%) w grupie kontrolnej, natomiast dla populacji PPS, w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATAE+BSC odnotowano 10 zgonów (11%), a w grupie HD OCT 21 zgonów (25%). Różnice pomiędzy źródłami danych w raportowanej liczbie zgonów nie wpływają na wnioskowanie, ponieważ we wszystkich wskazanych źródłach uzyskane wyniki świadczą o występowaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W analizie z datą graniczną zamknięcia bazy danych 30.06.2016 r., w populacji FAS liczącej 231 osób, w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATAE+BSC odnotowano 28 zgonów (24%), natomiast w grupie HD OCT 43 zgony (38%), co stanowi wynik istotny statystycznie (RR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,95]).

Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują, że bez względu na długość okresu obserwacji, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej ¹⁷⁷LU-DOTATAE+BSC jest istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z ryzykiem zgonu w grupie kontrolnej.

Tabela 46.

Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do liczby zgonów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita – badanie NETTER-1

Źródło danych	Populacja	OB [mies.]	¹⁷⁷ LU-DOTATATE+BSC	HD OCT	RR [95% CI]	NNH
			n/N (%)	n/N (%)		
STROSBERG 2017	FAS (N=229)	35	14/116 (12,1)	26/113 (22,4)	0,53 [0,29; 0,95]	9,14
EPAR	FAS (N=229)	35	17/116 (14,7)	31/113 (27,4)	0,53 [0,31; 0,91]	7,83
	PPS (N=175)	35	10/90 (11,1)	21/85 (24,7)	0,45 [0,23; 0,90]	7,36
STROSBERG 2018/EPAR	FAS (N=231)	46	28/117 (23,9)	43/114 (37,7)	0,63 [0,43; 0,95]	7,25

OB- okres obserwacji; BSC – Best Supportive Care; HD OCT– wysokie dawki oktreotydu

7.2.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Ogółem, u 201 pacjentów (95% w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC i 86% w grupie HD OCT) odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia. Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie wystąpiły u 29 (26%) osób w grupie badanej i 26 (24%) w grupie kontrolnej.

AE związane z leczeniem (w ocenie badacza), odnotowano u 129 pacjentów – 95 (86%) w grupie badanej i 34 (31%) w grupie kontrolnej, jednak tylko u 10 (9%) pacjentów w grupie badanej i 1 (1%) pacjenta w grupie kontrolnej uznane zostały za ciężkie.

Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania udziału w badaniu, wystąpiły u 7 (6%) pacjentów w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC i 10 (9%) w grupie HD OCT – żadne z nich w grupie kontrolnej nie było związane z leczeniem, natomiast w grupie badanej za związane z leczeniem uznano 5 AE.

Istotność statystyczną wyników, świadczącą o wyższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, odnotowano w przypadku AE związanych (RR=2,77; 95% CI: 2,07; 3,70, NNH=1,83) i niezwiązanych (RR=1,11; 95% CI: 1,02; 1,20, NNH=10,95) z leczeniem oraz SAE związanych z leczeniem (RR=9,91; 95% CI: 1,29; 76,11, NNH=12,35). Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.

Zestawienie działań niepożądanych ogółem dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (Strosberg 2017)

AE	n (%)		RR [95% CI]	NNH	P
	¹⁷⁷ -LU – DOTATATE+BSC N=111	HD OCT N=110			
AE	106 (95)	95 (86)	1,11 [1,02; 1,20]	10,95	0,02
AE związane z leczeniem	95 (86)	34 (31)	2,77 [2,07; 3,70]	1,83	<0,001
SAE	29 (26)	26 (24)	1,11 [0,70; 1,75]	40,16	0,76
SAE związane z leczeniem	10 (9)	1 (1)	9,91 [1,29; 76,11]	12,35	0,01
AE prowadzące do utrąty z badania	7 (6)	10 (9)	0,69 [0,27; 1,76]	- 35,91	0,46
AE związane z leczeniem prowadzące do utrąty z badania	5 (5)	0 (0)	10,90 [0,61; 194,82]	22,20	0,06

7.2.3. Zdarzenia niepożądane szczegółowe – dowolnego stopnia

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów stosujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC były nudności (65 pacjentów) oraz wymioty (57 pacjentów). [9] Większość

spośród tych zdarzeń była spowodowana wlewem dożylnym aminokwasów stosowanym równocześnie z radiofarmaceutyką w celu nefroprotekcji i zakończyły się w momencie przerwania infuzji. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu pokarmowego oraz zmęczenie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu z HD OCT zwiększa istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak nudności, wymioty, zmęczenie lub astenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia, leukopenia, utrata apetytu, ból głowy oraz łysienie. Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabeli 48.

W badaniu NETTER-1 szczególną uwagę zwrócono na występowanie zespołu mielodysplastycznego. Przed datą odcięcia danych, zmiany histologiczne zgodne z zespołem mielodysplastycznym wystąpiły u jednego pacjenta w (z historią gammopatii monoklonalnej o nieznanym znaczeniu klinicznym) grupie badanej (0,9%), które badacz uznał za prawdopodobnie związane z terapią badawczą.

Tabela 48.

Zestawienie działań niepożądanych (dowolnego stopnia nasilenia) dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (Strosberg 2017)

AE	n (%)		RR [95% CI]	NNH	P
	¹⁷⁷ LU – DOTATATE+BSC N=111	HD OCT N=110			
Nudności	65 (59)	13 (12)	4,95 [2,91; 8,45]	2,14	<0,001
Wymioty	52 (47)	11 (10)	4,69 [2,59; 8,49]	2,71	<0,001
Bóle brzucha	29 (26)	29 (26)	0,99 [0,63; 1,54]	NS	1
Biegunka	32 (29)	21 (19)	1,51 [0,93; 2,45]	NS	0,11
Rozstrzeń	14 (13)	15 (14)	0,93 [0,47; 1,82]	NS	0,84
Zmęczenie lub astenia	44 (40)	28 (25)	1,56 [1,05; 2,31]	7,05	0,03
Obrzęki obwodowe	16 (14)	8 (7)	1,98 [0,02; 4,44]	NS	0,13

AE	n (%)		RR [95% CI]	NNH	P
	¹⁷⁷ -LU – DOTATATE+BSC N=111	HD OCT N=110			
Trombocytopenia	28 (25)	1 (1)	27,75 [3,84; 200,40]	4,11	<0,001
Anemia	16 (14)	6 (5)	2,64 [1,07; 6,50]	11,16	0,04
Limfopenia	20 (18)	2 (2)	9,91 [2,37; 41,39]	6,17	<0,001
Leukopenia	11 (10)	1 (1)	10,90 [1,43; 83,01]	11,11	0,005
Neutropenia	6 (5)	1 (1)	5,95 [0,73; 48,51]	NS	0,12
Bóle mięśniowo- szkieletowe	32 (29)	22 (20)	1,44 [0,89; 2,39]	NS	0,16
Utrata apetytu	20 (18)	9 (8)	2,20 [1,05; 4,62]	10,17	0,04
Ból głowy	18 (16)	5 (5)	3,57 [1,37; 9,27]	8,57	0,007
Zawroty głowy	12 (11)	6 (5)	1,98 [0,77; 5,09]	NS	0,22
Nagle zaczerwienienie twarzy (ang. flushing)	14 (13)	10 (9)	1,39 [0,64; 2,99]	NS	0,52
ŁYSIENIE	12 (11)	2 (2)	5,95 [1,36; 25,95]	11,12	0,01
kaszel	12 (11)	6 (5)	1,98 [0,77; 5,09]	NS	0,22

7.2.4. Zdarzenia niepożądane szczegółowe – 3. lub 4. stopnia

W publikacji Strosberg 2017 przeprowadzono analizę uwzględniającą stopień nasilenia raportowanych zdarzeń niepożądanych – wyszczególniono 3. i 4. stopień nasilenia objawów.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. była podobna w obydwu grupach – w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC zaobserwowano ogółem 46 (41% pacjentów) AE stopnia 3. lub 4. w porównaniu do 36 (33% pacjentów) w grupie HD OCT. **Należy zaznaczyć,**

że różnice w częstości występowania poszczególnych AE stopnia 3. lub 4. pomiędzy grupami również nie są istotne statystycznie.

Nie zaobserwowano działania nefrotoksycznego w przypadku stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC równocześnie ze środkami nefroprotekcijnymi wiązało się z niskim wskaźnikiem toksyczności hematologicznej 3. i 4. stopnia oraz nie wykazano związku z toksycznością nerkową w czasie trwania badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 49.

Tabela 49.

Zestawienie działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (Strosberg 2017)

AE	n (%)		RR [95% CI]	NNH
	¹⁷⁷ -LU – DOTATATE+BSC N=111	HD OCT N=110		
AE ogółem	46 (41)	36 (33)	1,27 [0,90; 1,79]	NS
Nudności	4 (4)	2 (2)	1,98 [0,37; 10,60]	NS
Wymioty	8 (7)	1 (1)	7,93 [1,00; 62,33]	NS
Bóle brzucha	3 (3)	6 (5)	0,50 [0,13; 1,93]	NS
Biegunka	3 (3)	2 (2)	1,49 [0,25; 8,72]	NS
Rozstrzeń	0	0	-	-
Zmęczenie lub astenia	2 (2)	2 (2)	0,99 [0,14; 6,91]	NS
Obrzęki obwodowe	0	0	-	-
Trombocytopenia	2 (2)	0	-	-
Anemia	0	0	-	-
Limfopenia	10 (9)	0	-	-
Leukopenia	1 (1)	0	-	-

AE	n (%)		RR [95% CI]	NNH
	¹⁷⁷ -LU – DOTATATE+BSC N=111	HD OCT N=110		
Neutropenia	1 (1)	0	-	-
Bóle mięśniowo- szkieletowe	2 (2)	1 (1)	1,98 [0,18; 21,54]	NS
utrata apetytu	0	3 (3)	-	-
Ból głowy	0 (0)	0 (0)	-	-
Zawroty głowy	0 (0)	0 (0)	-	-
Nagle zaczerwienienie twarzy (ang. flushing)	1 (1)	0 (0)	-	-
Łysienie	0 (0)	0 (0)	-	-
Kaszel	0 (0)	0 (0)	-	-

7.2.5. Hepatotoksyczność (na podstawie aktualizacji NETTER-1 przedstawionej na konferencji ESMO 2018 [5])

Hepatotoksyczność oceniano u pacjentów z niskim, średnim lub wysokim obciążeniem wątroby guzem – u 117 pacjentów z grupy ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC oraz 114 z grupy HD OCT.

Nieprawidłowe stężenia markerów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginowej (AST) – zaobserwowano w subpopulacji pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC przy niskim LTB u 2 pacjentów w stopniu 3. oraz 3 pacjentów w stopniu 4. Przy wysokim LTB nieprawidłowości pojawiły się u 3 pacjentów w stopniu 3. oraz 1 pacjenta w stopniu 4. Hiperbilirubinemia 3. lub 4. stopnia pojawiła się u 1 pacjenta z subpopulacji niskiego LTB oraz 1 z subpopulacji średniego LTB. W grupie HD OCT nie zaobserwowano nieprawidłowego stężenia ALT i AST oraz hiperbilirubinemii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs

HD OCT z uwzględnieniem LTB w odniesieniu do występowania hepatotoksyczności (Strosberg 2018)

AE	LTB	n (%)	
		¹⁷⁷ -LU –DOTATATE+BSC N=117	HD OCT N=114
Hiperbilirubinemia (3. lub 4. stopień)	Niskie	1	0
	Średnie	1	0
	Wysokie	0	0
Nieprawidłowe stężenie ALT/AST (stopień 3.)	Niskie	2	0
	Średnie	0	0
	Wysokie	3	0
Nieprawidłowe stężenie ALT/AST (stopień 4.)	Niskie	3	0
	Średnie	0	0
	Wysokie	1	0

7.2.6. Podsumowanie występowania zdarzeń niepożądanych

W badaniu NETTER-1 wszystkie zdarzenia niepożądane (AE), niezależnie od tego, czy były zgłaszane samodzielnie przez pacjenta czy nie, zostały zarejestrowane od momentu podpisania zgody do ostatniej wizyty związanej z badaniem (data odcięcia: 30.06.2016). Zdarzenia niepożądane zostały zakodowane zgodnie z klasyfikacją narządów (ang. *system organ class*, SOC) według Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). [11]

Podsumowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych (AE) zareportowanych w analizie SAF w badaniu NETTER-1 przedstawiono według kategorii w Tabeli 51, Tabeli 52 oraz Tabeli 53.

Tabela 51.
Podsumowanie występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu NETTER-1 – analiza SAF (EPAR)

	¹⁷⁷ LU-DOTATATE (N = 112) n (%)	OCTREOTYD LAR (N = 111) n (%)	Razem (N = 223) n (%)
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE)	111 (99,1)	105 (94,6)	216 (96,9)
Co najmniej jedno ae niezastniałe w trakcie leczenia (NON-TEAE) ¹	50 (44,6)	38 (34,2)	88 (39,5)
Co najmniej jedno AE zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ²	110 (98,2)	103 (92,8)	213 (95,5)
Co najmniej jedno TEAE związane z badanym lekiem (ADR ³) ⁴	102 (91,1)	45 (40,5)	147 (65,9)
Co najmniej jedno TEAE, prowadzące do przedwczesnego zaprzestania leczenia	14 (12,5)	12 (10,8)	26 (11,7)
Co najmniej jedno TEAE związane z badanym lekiem, prowadzące do przedwczesnego zaprzestania leczenia	8 (7,1)	1 (0,9)	9 (4,0)

¹Non-TEAE (ang. non-treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane niezastniałe w trakcie leczenia;

²TEAE (ang. treatment emergent adverse event) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia - zdefiniowane jako AE, które rozpoczęły się lub pogorszyły w dniu lub po dniu podania pierwszej dawki badanego leku;

³ADR (ang. adverse drug reaction) – reakcje niepożądane na lek;

⁴TEAEs sklasyfikowano jako „potencjalnie związane” lub „związane” z badanym lekiem.

Tabela 52.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniu NETTER-1 – analiza SAF (EPAR)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)		¹⁷⁷ LU-DOTATATE (N = 112) n (%)	OCTREOTYD LAR (N = 111) n (%)	Razem (N = 223) n (%)
Informacje ogólne	Liczba pacjentów z co najmniej jednym TEAE	110 (98,2)	103 (92,8)	213 (95,5)
	Liczba zdarzeń	1608	811	2419
	Stopień 1	11 (9,8)	28 (25,2)	39 (17,5)
	Stopień 2	35 (31,3)	34 (30,6)	69 (30,9)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)		¹⁷⁷ LU-DOTATATE (N = 112) n (%)	OCTREOTYD LAR (N = 111) n (%)	Razem (N = 223) n (%)
Maksymalny stopień zaawansowania (w oparciu o liczbę pacjentów) ¹	Stopień 3	51 (45,5)	28 (25,2)	79 (35,4)
	Stopień 4	6 (5,4)	4 (3,6)	10 (4,5)
	Stopień 5	7 (6,3)	9 (8,1)	16 (7,2)
Możliwa przyczyna TEAE (w oparciu o liczbę epizodów)	Istniejąca/zasadnicza choroba	425 (23,2)	332 (35,5)	757 (27,4)
	Leczenie w badaniu	701 (38,3)	97 (10,4)	798 (28,9)
	Inne leczenie	44 (2,4)	12 (1,3)	56 (2,0)
	Procedura związana z protokołem	23 (1,3)	5 (0,5)	28 (1,0)
	Nieznane	271 (14,8)	231 (24,7)	502 (18,1)
	Inne	144 (7,9)	134 (14,3)	278 (10,1)

¹Pacjenci liczeni tylko raz przy maksymalnej stopniu zaawansowania.

TEAE zostały zdefiniowane jako AE, które rozpoczęły się lub pogorszyły w dniu lub po dniu podania pierwszej dawki badanego leku.

N – liczba pacjentów w badanej grupie; n – liczba pacjentów; SAF – analiza bezpieczeństwa, Safety-set; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; % - procent w oparciu o N.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszane co najmniej u 5% pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu NETTER-1 przedstawione wg klasyfikacji SOC – analiza SAF (EPAR)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)		LU-DOTATATE (N = 112) n (%)		OCTREOTYD LAR (N = 111) n (%)	
		Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych			
		Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień nasilenia 3.-5.	Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień nasilenia 3.-5.
Ogółem		102 (91,1)	34 (30,4)	45 (40,5)	5 (4,5)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	66 (58,9)	4 (3,6)	4 (3,6)	0 (0,0)
	Wymioty	51 (45,6)	4 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Biegunka	8 (7,2)	1 (0,9)	4 (3,6)	0 (0,0)
	Rozdęcie brzucha	10 (8,9)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)		LU-DOTATATE (N = 112) n (%)		OCTREOTYD LAR (N = 111) n (%)	
		Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych			
		Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień nasilenia 3.-5.	Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień nasilenia 3.-5.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	27 (24,1)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	15 (13,5)	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Limfopenia	15 (13,5)	9 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedokrwistość	14 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	13 (11,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmniejszenie liczby limfocytów	10 (8,9)	4 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	7 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
	Neutropenia	6 (5,4)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	15 (13,4)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	10 (8,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	7 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
	Zaburzenia smaku	6 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

7.3. Analiza bezpieczeństwa – badanie ERASMUS

[Redacted content]

7.3.1. Zgony

Analizie bezpieczeństwa poddano 559 pacjentów SAF pochodzenia holenderskiego z GEP-NETs, z czego u 278 pacjentów zdiagnozowano guzy neuroendokrynnne wywodzące się ze środkowej części prajelita (midgut). Odsetek zgonów w tej populacji wyniósł 56% (157 pacjentów). Dane dotyczące występowania zgonów w populacji całkowitej SAF (pochodzenia holenderskiego i nie-holenderskiego) z guzami środkowej części prajelita nie zostały przedstawione w żadnym z dostępnych źródeł danych. [11]

Występowanie zgonów w populacji FAS przedstawiono w ramach analizy OS, gdzie zgony potraktowano jako zdarzenia OS. Analizie poddano 360 pacjentów FAS pochodzenia holenderskiego z GEP-NETs, z czego u 183 pacjentów zdiagnozowano guzy neuroendokrynnne wywodzące się ze środkowej części prajelita. Odsetek zgonów w tej populacji również wyniósł 64% (117 pacjentów). [11]

[15] Powyższe wyniki zestawiono w Tabeli 54.

Tabela 54.

Wyniki analizy klinicznej dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w odniesieniu do występowania zgonów (zdarzenia OS) w populacji ogólnej FAS oraz populacji holenderskiej pacjentów z guzami neuroendokrynnymi jelita środkowego – badanie ERASMUS

Populacja FAS	Liczba pacjentów (midgut)	Zdarzenia OS, N (%)
Holenderska	183	117 (63,9)
Ogólna (holenderska i nie-holenderska)	218	122 (56,0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [15] [REDACTED] Tabela 55.

Tabela 55.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [15] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tabela 56.

Tabela 56.

[REDACTED]

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

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera®. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków tj.:

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

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

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

Przeszukano także Europejską bazę danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (data dostępu – 09.05.2019). [16] Wszystkie zaraportowane zdarzenia, z uwzględnieniem podziału na zdarzenia raportowane przez osoby wykonujące zawód medyczny i niewykonujące zawodu medycznego przedstawiono w Tabeli 57.

Tabela 57.

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

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

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

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

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

Źródło: Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków [16]

*Liczba pacjentów u których wystąpiła dana grupa zdarzeń

8.1. Alerty bezpieczeństwa

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

8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

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

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

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

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

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

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

9. Podsumowanie

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w połączeniu z dawką 30 mg oktreatydu (BSC) względem leczenia wysokimi dawkami oktreatydu LAR.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDACTED] [REDACTED] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Przeżycie wolne od progresji

W badaniu NETTER-1 spośród 229 pacjentów biorących udział w badaniu, zaraportowano 23 przypadki zgonów lub progresji w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz u 68 osób w grupie kontrolnej. Z danych zawartych w dokumencie EPAR/ChPL wynika, że liczebności te wynosiły odpowiednio 21 i 70. W analizie uwzględniającej populację PPS (175 pacjentów), liczba progresji lub zgonów w grupie badanej wyniosła 15, w grupie kontrolnej 48. Dalsza analiza, dla której okres obserwacji wyniósł 46 miesięcy wykazała, że w populacji 231 pacjentów liczba zdarzeń PFS w grupie badanej wyniosła 30, natomiast w grupie kontrolnej 78. Mediana PFS w badaniu NETTER-1 dla 35-miesięcznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła około 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 9,1] w populacji FAS i 9,0 miesięcy [95%CI: 6,4; 11,1] w populacji PPS. Dla daty zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. mediana PFS w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC wynosiła 28,4 miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej HD OCT wynosiła 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 11,0]. W populacji FAS progresję choroby odnotowano u 15 pacjentów (13%) z grupy przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz u 61 (54%) pacjentów z grupy przyjmującej HD OCT. W populacji PPS, częstość występowania progresji wyniosła 11 (12%) w grupie pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz 42 (49%) w grupie pacjentów przyjmujących HD OCT.

Analiza PFS w zależności od wyjściowego poziomu dysfunkcji nerek wykazała, że w przypadku pacjentów z brakiem dysfunkcji w momencie rozpoczęcia terapii, występuje istotnie statystycznie wyższy PFS (HR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,32]) u pacjentów poddanych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w stosunku do pacjentów z ramienia HD OCT. W przypadku chorych z uszkodzeniem nerek, analiza również wykazała istotnie statystycznie większą wartość PFS (HR=0,25 [95% CI: 0,08; 0,75]) pośród pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w stosunku do pacjentów z ramienia HD OCT.

Analiza PFS w subpopulacjach z różnymi obciążeniami wątroby guzem (LTB) wykazała, że mediana przeżycia wolnego od progresji dla niskiego LTB wynosi 28,35 miesiąca (¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC) vs 11,04 miesiąca (HD OCT), dla średniego LTB – mediana w grupie badanej nie osiągnięto, a w grupie kontrolnej wyniosła 8,67 miesiąca (HD OCT), dla wysokiego LTB – w grupie badanej mediana wyniosła 19,38 miesiąca vs 5,52 miesiąca w grupie kontrolnej.

Wyniki badania NETTER-1 w zakresie przeżycia wolnego od progresji wskazują na istotną klinicznie skuteczność ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w leczeniu guzów neuroendokrynnych.



Przeżycie całkowite

W przypadku badania NETTER-1, w publikacji Strosberg 2017 uznano, że uzyskane dane nie były wystarczająco „dojrzałe”, aby możliwe było oszacowanie mediany całkowitego czasu przeżycia w obu leczonych grupach. Końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów. Z datą graniczną zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. współczynnik HR wynosił 0,536, a mediana OS w populacji FAS wynosiła 27,4 miesiąca w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i nadal nie była osiągnięta w grupie

otrzymującej produkt leczniczy Lutathera® ($p=0,008$). W populacji PPS mediana współczynnika OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion ($p=0,011$).

Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o występowaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badawczymi na korzyść grupy badanej.

[REDACTED]

Czas do progresji choroby

W przypadku badania NETTER-1, w populacji FAS mediana TTP w przypadku grupy ¹⁷⁷Lu-DOTATATE nie została osiągnięta, w kontrolnej wyniosła 8,7 miesiąca [95%CI: 6,0; 11,1]. Dla populacji PPS mediana TTP w przypadku grupy ¹⁷⁷Lu-DOTATATE również nie została osiągnięta, z kolei w grupie kontrolnej wyniosła 9,1 miesiąca [95%CI: 8,3; 11,5]. **W obu populacjach wyniki wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic w czasie do progresji choroby na korzyść grupy przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ($p<0,001$).**

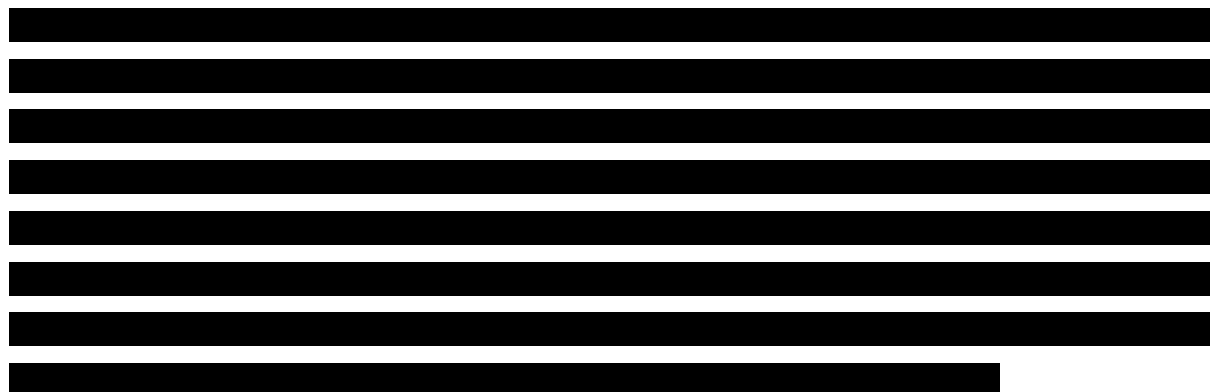
[REDACTED]

Obiektywne odpowiedzi guza

W publikacja Strosberg 2017 dla badania NETTER-1 wskazano, że całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi guza (CR + PR) wynosi 18 (18%) w grupie badanej oraz 3 (3%) w grupie kontrolnej ($p<0,001$). W dokumencie EPAR, odsetki dla występowania ORR, w obu analizowanych populacjach (FAS i PPS), wynoszą 15% w grupie przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 4% w w grupie HD OCT ($p<0,05$).

Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności wskazują, że różnice w występowaniu obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie różnią się istotnie statystycznie pomiędzy grupami leczenia, na korzyść grupy przyjmującej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

W przypadku czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu NETTER-1, w analizie FAS nie osiągnięto mediany DoR w przypadku pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC, z kolei w przypadku z grupy kontrolnej, mediana DoR wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,9; NE). W przypadku analizy PPS, nie osiągnięto mediany DoR w żadnym z ramion.

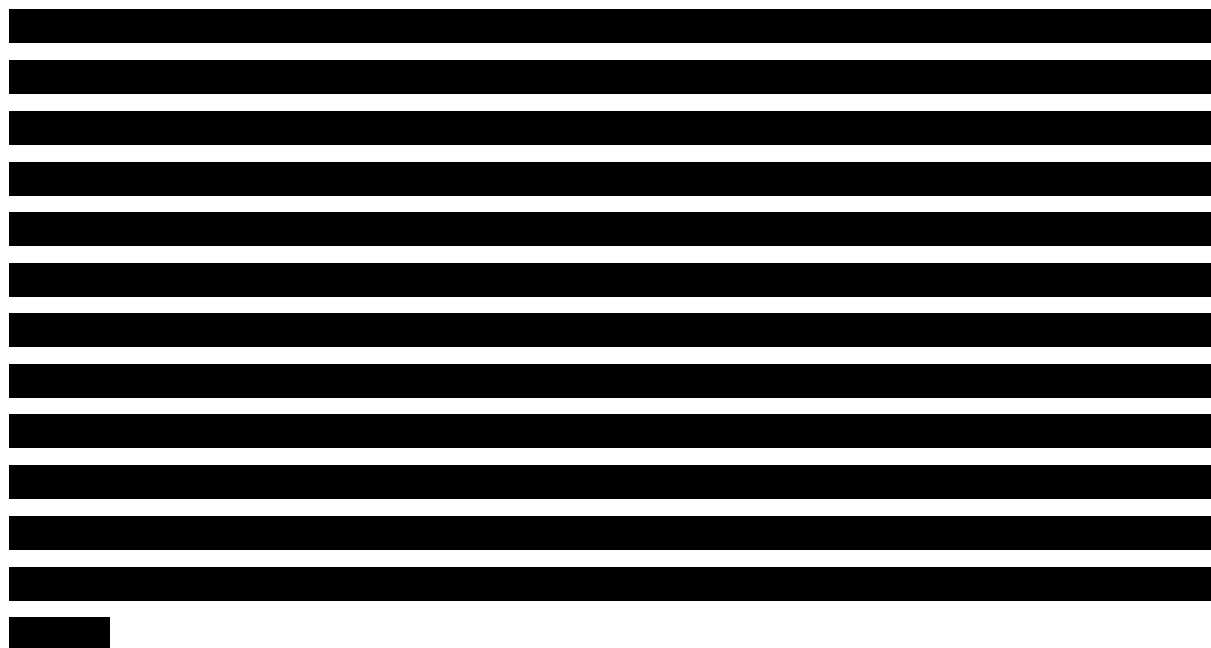


Jakość życia

Jakość życia w badaniu NETTER-1 oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, za pomocą ankiety G.I. NET-21. Punktem końcowym był czas do pogorszenia jakości życia (TTD), alternatywne punkty stanowiły czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TUDD) oraz czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku. TTD był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu do grupy leczonej HD OCT w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia (mediana w grupie badanej wyniosła 28,8 miesiąca vs 6,1 miesiąca w grupie kontrolnej), funkcjonowanie fizyczne i czynnościowe (28,8 vs 6,1 miesiące), biegunka, postrzeganie własnego ciała, obawy związane z chorobą oraz zmęczenie. Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydu LAR w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia (ang. *global health*), biegunka, postrzeganie własnego ciała, skala obaw związanych z leczeniem, funkcjonowanie emocjonalne, bezsenność, skala funkcjonowania socjalnego, skala GI, ból, zmęczenie oraz objawy bólu mięśni/kości. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydu LAR w ponad połowie domen: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, ból, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, skala GI, skala leczenia, skala

funkcjonowania społecznego, skala obaw związanych z leczeniem oraz postrzeganie własnego ciała.

Kontynuacja badania w subpopulacjach pacjentów z różnym stopniem obciążenia wątroby guzem potwierdziła wcześniejsze wnioski, wskazując na skuteczność terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi typu *midgut* bez względu na stopień obciążenia wątroby guzem.



Na podstawie powyższych informacji można wnioskować o istotnym korzystnym wpływie zastosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w odniesieniu do wielu domen oceniających jakość życia chorych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu NETTER-1 ogółem, u 201 pacjentów (95% w grupie badanej i 86% w grupie kontrolnej) odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia. Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie wystąpiły u 29 (26%) osób w grupie badanej i 26 (24%) w grupie kontrolnej. AE związane z leczeniem (w ocenie badacza), odnotowano u 129 pacjentów – 95 (86%) w grupie badanej i 34 (31%) w grupie kontrolnej, jednak tylko u 10 (9%) pacjentów w grupie badanej i 1 (1%) pacjenta w grupie kontrolnej uznane zostały za ciężkie.

Zdarzenia niepożądane, które odnotowano po rozpoczęciu terapii i jednocześnie doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania udziału w badaniu, wystąpiły u 7 (6%) pacjentów w grupie badanej i 10 (9%) w grupie kontrolnej. Istotność statystyczną wyników, świadczącą o wyższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, odnotowano w przypadku AE związanych ($p < 0,001$) i niezwiązanych ($p = 0,02$) z leczeniem oraz SAE związanych z leczeniem ($p = 0,01$).

Najczęściej występującymi AEs wśród pacjentów stosujących ¹⁷⁷Lu-DOTATATE +BSC były nudności (u 65 pacjentów, $p < 0,001$) oraz wymioty (u 57 pacjentów, $p < 0,001$). Należy jednak zaznaczyć, że większość spośród tych zdarzeń była spowodowana wlewem dożylnym aminokwasów stosowanym równocześnie z radiofarmaceutyką w celu nefroprotekcji i zakończyły się w momencie przerwania infuzji. Nie zaobserwowano działania nefrotoksycznego w przypadku stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. była podobna w obydwu grupach – w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC zaobserwowano ogółem 46 (41% pacjentów) AE stopnia 3. lub 4. w porównaniu do 36 (33% pacjentów) w grupie HD OCT - **różnice w częstości występowania poszczególnych AE stopnia 3. lub 4. pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie.**

Analizie poddano również wpływ stosowania wnioskowanej interwencji na hepatotoksyczność. Nieprawidłowe stężenia markerów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginowej (AST) – zaobserwowano w subpopulacji pacjentów przyjmujących ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC przy niskim obciążeniu wątroby guzem – u 2 pacjentów w stopniu 3. oraz 3 pacjentów w stopniu 4. Przy wysokim LTB nieprawidłowości pojawiły się u 3 pacjentów w stopniu 3. oraz 1 pacjenta w stopniu 4. Hiperbilirubinemia 3. lub 4. stopnia pojawiła się u 1 pacjenta z subpopulacji niskiego oraz 1 z subpopulacji średniego obciążenia wątroby guzem. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano nieprawidłowego stężenia ALT i AST oraz hiperbilirubinemii.





10. Ograniczenia

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

- ⊕ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta tylko na jednym badaniu randomizowanym (NETTER-1), przy czym należy zaznaczyć, że było to badanie wysokiej jakości przeprowadzone na licznej grupie chorych. Dodatkowo ocenę skuteczności wykonano na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego ERASMUS 2017.
 - ⊕ W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych i niezależnych raportów HTA) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷LU-DOTATATE w populacji docelowej.
 - ⊕ W momencie daty granicznej zamknięcia bazy danych (30 czerwca 2016 r.), liczba zgonów odnotowanych w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATATE+BSC wyniosła 28, a w grupie HD OCT 43. Współczynnik HR wyniósł 0,536, a mediana OS wyniosła 27,4 miesiąca w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i nadal nie była osiągnięta w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera®. Należy przy tym zauważyć, że niedojrzałość wyników w zakresie OS może być spowodowana wysoką skutecznością badanej interwencji.
 - ⊕ Opublikowane wyniki badania jednoramiennego ERASMUS 2017 znajdują się tylko w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera® oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR), brakuje publikacji pełnotekstowej, nie mniej jednak uwzględnione źródła danych cechują się wysoką wiarygodnością
 - ⊕ Jakość badania NETTER-1, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. W większości domen badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu, jednakże w przypadku domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko uznano za wysokie, z racji braku zaślepienia badania. Dodatkowo, ryzyko błędu dla domeny „Zaślepienie oceny efektów” w przypadku jakości życia uznano za wysokie. Brak zaślepienia dla oceny jakości życia, która opiera się na badaniu opinii pacjentów, może istotnie wpływać na wynik końcowy.
-

Dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi guza, mimo braku zaślepienia, ocena opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria, weryfikowane centralnie, w sposób zaślepiony, przez niezależną komisję oceniającą.

- ⊕ Jakość badania ERASMUS 2017 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Powodem obniżenia oceny było prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku badawczym w Rotterdamie oraz brak informacji o konsekwentnym doborze grupy.
 - ⊕ Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej schematu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs. HD OCT w rozpatrywanej populacji docelowej.
-

11. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDACTED] [REDACTED] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Technologia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, wykazując duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2) wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet177 (¹⁷⁷Lu) jest radionuklidem emitującym promieniowanie β - o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych tj. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Uwzględniono również doniesienia konferencyjne, Charakterystykę Produktu Leczniczego Lutathera®, Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające produkt leczniczy Lutathera® oraz [REDACTED]. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanego badania klinicznego oceniano za pomocą skali Cochrane.

Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane (NETTER-1), porównujące ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w schemacie leczenia z dawką 30 mg oktreotydu długodziałającego, stanowiącego najlepszą terapię wspomagającą, w porównaniu do wysokich dawek oktreotydu LAR w populacji chorych z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (midgut) po niepowodzeniu terapii analogami somatostatyny.

W ramach badania NETTER-1 oceniono skuteczność kliniczną ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w zakresie najważniejszych klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto przeżycie wolne od progresji choroby. Należy

zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology*), poprawa w zakresie PFS stanowi klinicznie istotny punkt końcowy (uznaje się za punkt końcowy o mniejszej wadze niż OS, przy czym ciągle istotny klinicznie). [17]

Oprócz badania NETTER-1, do analizy włączono wyniki jednoramiennego badania tj. ERASMUS, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z GEP-NET i nie-GEP NET, z dodatnim receptorem somatostatynowym. Wyniki badania wyszczególniono także dla subpopulacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita.

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów z guzami GEP-NET choroba ta jest uważana za rzadko występującą (wg definicji Unii Europejskiej schorzenie uznaje się za chorobę rzadką, jeśli dotyka maksymalnie 5 na 10 000 osób). **31 stycznia 2008 r. produkt leczniczy Lutathera® uznano za lek sierocy** (lek stosowany w chorobach rzadkich). Co więcej, leczenie radioizotopowe, w tym ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, stanowi często coraz częściej wybraną opcję terapeutyczną dla pacjentów z NET po niepowodzeniu terapii analogami somatostatyny, co potwierdzają polskie i zagraniczne wytyczne. [3]

Lutathera należy do produktów leczniczych oznaczonych przez instytucje zajmujące się rejestracją leków jako produkt leczniczy dodatkowo monitorowany (oznaczony czarnym odwróconym trójkątem). Należy jednak zaznaczyć, że nie jest to spowodowane potencjalnym niebezpieczeństwem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Lutathera®, a jedynie krótkim okresem od wprowadzenia jej do obrotu i stosunkowo niewielkiej liczbie informacji na temat jej skuteczności i działań niepożądanych.

W ramach przeszukania rejestrów badań klinicznych (*Clinicaltrials.gov*, *Clinicaltrialsregister.eu*) zidentyfikowano badania nieopublikowane. W bazie *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 3 badania nieopublikowane spełniające kryteria włączenia. Jedno ze zidentyfikowanych badań to badanie NETTER-1, dla którego są dostępne opublikowane wyniki, które przedstawiono w niniejszej analizie. Badania SALUS (NCT03691064) i LUMEN (NCT01842165) są obecnie w toku (status badania: *Recruiting*). Badanie SALUS dotyczy długoterminowego bezpieczeństwa (okres obserwacji do 7 lat) produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu pacjentów z przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-

jelitowo-trzustkowymi neuroendokrynnymi z dodatnim receptorem somatostatyny. Natomiast w bazie *Clinicaltrialsregister.eu* również zidentyfikowano badanie NETTER-1. Większość odnalezionych badań nie spełniło kryteriów włączenia z powodu odmiennej interwencji lub dawki interwencji; jak również sposobu podania lub odmiennej populacji.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, produkt leczniczy Lutathera® może być uznawany za terapię o wysokiej skuteczności w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita. Finansowanie wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego pozwoliłoby na rozszerzenie możliwości terapeutycznych u pacjentów w Polsce, u których analogi somatostatyny okazały się nieskuteczne, o nowoczesną, skuteczną opcję terapeutyczną charakteryzującą się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

12. Wnioski końcowe

Technologia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowana w połączeniu z dawką 30 mg oktreotydu, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 lub G2, Ki-67 ≤ 20) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), wykazującymi wysoką ekspresję receptora somatostatyny potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym lub tomografii pozytonowej (PET)), w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny, **jest znamienne statystycznie i klinicznie skuteczniejsza od wysokich dawek oktreotydu stosowanych w monoterapii.**

Technologia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w skojarzeniu z dawką 30 mg oktreotydu istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego, przeżycie wolne od progresji choroby, oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie. Przedstawione dla najdłuższego okresu obserwacji (badanie NETTER-1 z datą graniczną zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r.) wyniki, wskazują na 27,4 mies. medianę OS w grupie oktreotydu, podczas gdy dla grupy ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w połączeniu z dawką 30 mg oktreotydu mediana OS wciąż nie została osiągnięta.

Stosowanie technologii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wiąże się z charakterystycznymi działaniami niepożądanymi (np. nudności czy wymioty), należy jednak zaznaczyć, że większość z nich była spowodowana wlewem dożylnym aminokwasów stosowanym równocześnie z radiofarmaceutykami i zakończyły się w momencie przerwania infuzji.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 lub G2, Ki-67 ≤ 20) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut),

w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

13. Aneks

13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

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

NR	Zapytanie	Wyniki
#1	(neuroendocrine)	2 643
#2	(neurosecretory)	218
#3	#1 OR #2	2 695
#4	(tumor)	61 284
#5	(tumors)	21 823
#6	(tumour)	61 284
#7	(tumours)	21 823
#8	(neoplasm)	24 912
#9	(neoplasms)	59 688
#10	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	69 983
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	127 184
#12	(„gastro-intestinal”)	1 432
#13	(gastrointestinal)	45 576
#14	(midgut)	118
#15	(jejunum)	873
#16	MeSH descriptor: [Jejunum] explode all trees	342
#17	(ileum)	1054
#18	MeSH descriptor: [Ileum] explode all trees	275

NR	Zapytanie	Wyniki
#19	(cecum)	847
#20	MeSH descriptor: [Cecum] explode all trees	158
#21	(appendix)	9 819
#22	MeSH descriptor: [Appendix] explode all trees	36
#23	(vermiform)	11
#24	(Gut)	9 736
#25	(Bowel)	17 511
#26	(Intestine)	10 792
#27	MeSH descriptor: [Intestines] explode all trees	6 168
#28	(„jejuno-ileum”)	0
#29	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	78 560
#30	#3 AND #11 AND #29	384
#31	(„GI NET”)	17
#32	(„GI NETs”)	7
#33	(„GI NEN”)	0
#34	(„GI NENs”)	2
#35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	22
#36	#30 OR #35	385
#37	(„ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”)	43
#38	(„DOTATATE- ¹⁷⁷ Lu”)	7
#39	(„(¹⁷⁷ Lu-DOTAOTyr3)octreotate”)	0
#40	(„Lu- ¹⁷⁷ DOTATATE”)	2
#41	(„[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-Octreotate”)	16

NR	Zapytanie	Wyniki
#42	(„(¹⁷⁷ lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate”)	0
#43	(Lutathera)	18
#44	(PRRT)	57
#45	(„peptide receptor radionuclide therapy”)	48
#46	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	105
#47	#36 AND #46	53

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania – [EMBASE], 09.05.2019

Nr	Zapytanie	Wyniki
#1	neuroendocrine	80 286
#2	neurosecretory	11 598
#3	#1 OR #2	87 387
#4	'tumor'/exp	4 618 060
#5	tumor	2 804 028
#6	'tumors'/exp	1 261
#7	tumors	783 428
#8	'tumour'/exp	4 618 060
#9	tumour	283 875
#10	tumours	163 861
#11	'neoplasm'/exp	4 618 060
#12	neoplasm	855 425
#13	'neoplasms'/exp	4 618 060
#14	neoplasms	239 936

Nr	Zapytanie	Wyniki
#15	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	5 257 413
#16	„gastro-intestinal”	14 334
#17	gastrointestinal	661 213
#18	‘midgut’/exp	4 776
#19	midgut	11 686
#20	‘jejunum’/exp	30 606
#21	jejunum	47 441
#22	‘ileum’/exp	42 046
#23	ileum	66 846
#24	‘cecum’/exp	27 856
#25	cecum	29 051
#26	‘appendix’/exp	6 716
#27	appendix	25 003
#28	vermiform	1 470
#29	‘gut’/exp	494 188
#30	Gut	137 881
#31	‘bowel’/exp	494 188
#32	Bowel	234 357
#33	‘intestine’/exp	494 188
#34	intestine	586 230
#35	„jejuno-ileum”	95
#36	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	1 425 485
#37	#3 AND #15 AND #36	11 964

Nr	Zapytanie	Wyniki
#38	„GI NET”	111
#39	„GI NETs”	146
#40	„GI NEN”	18
#41	„GI NENs”	35
#42	#38 OR #39 OR #40 OR #41	253
#43	#37 OR #42	11 994
#44	„ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”	206
#45	„DOTATATE- ¹⁷⁷ Lu”	9
#46	„(¹⁷⁷ Lu-DOTAOTyr3)octreotate”	0
#47	„Lu- ¹⁷⁷ DOTATATE”	96
#48	„[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-Octreotate”	25
#49	„(¹⁷⁷ lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate”	15
#50	‘Lutathera’/exp	355
#51	Lutathera	71
#52	PRRT	1 408
#53	‘peptide receptor radionuclide therapy’/exp	264
#54	„peptide receptor radionuclide therapy”	1 474
#55	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	2 230
#56	#43 AND #55	457
#57	Filters activated:., English, Polish	436

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania – [Pubmed], 09.05.2019

Nr	Zapytanie	Wyniki
#1	neuroendocrine	148 913
#2	neurosecretory	14 351
#3	#1 OR #2	151 834
#4	tumor	3 739 881
#5	tumors	3 297 972
#6	tumour	3 739 881
#7	tumours	3 297 971
#8	neoplasm	3 232 158
#9	neoplasms	3 188 714
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 817 017
#11	„gastro-intestinal”	9 251
#12	gastrointestinal	371 217
#13	midgut	10 162
#14	jejunum	41 478
#15	ileum	57 480
#16	cecum	28 185
#17	appendix	17 744
#18	vermiform	1 429
#19	gut	102 421
#20	bowel	482 544
#21	intestine	487 529
#22	„jejuno-ileum”	84

Nr	Zapytanie	Wyniki
#23	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	892 561
#24	#3 AND #10 AND #23	5 252
#25	„GI NET”	21
#26	„GI NETs”	49
#27	„GI NEN”	6
#28	„GI NENs”	16
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	75
#30	#24 OR #29	5 257
#31	„ ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”	157
#32	„DOTATATE- ¹⁷⁷ Lu”	2
#33	„(¹⁷⁷ Lu-DOTAOTyr3)octreotate”	1
#34	„Lu- ¹⁷⁷ DOTATATE”	18
#35	„[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-Octreotate”	3
#36	„(¹⁷⁷ lutetium-DOTA(O)Tyr3)octreotate”	240
#37	Lutathera	12
#38	PRRT	566
#39	„peptide receptor radionuclide therapy”	744
#40	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	1 011
#41	#30 AND #40	164
#42	Filters activated: English, Polish	154

13.2. Przyczyny wykluczenia doniesień naukowych na etapie weryfikacji pełnych tekstów publikacji

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
AUERNHAMMER	2011	populacja		[18]
AUERNHAMMER	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[19]
AL-TOUBAH	2018	inne		[20]
BACIU	2017	populacja		[21]
BASU	2010	populacja		[22]
BAUM	2016	interwencja		[23]
BAUM	2013	interwencja		[24]
BAUM	2014	interwencja		[25]
BAUM	2014	interwencja		[26]
BAUM	2018	interwencja		[27]
BAUM	2016	Inne		[28]
BODEI	2016	populacja		[29]
BORBATH	2018	interwencja		[30]
BOURNARD	2018	inne	typ publikacji - artykuł przeglądowy	[31]
BRABANDER	2016	populacja		[32]
BURKI	2017	inne	Typ publikacji – notatka prasowa	[33]
CASTANO	2014	populacja		[34]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
CHEUNG	2015	Inne	brak punktów końcowych zgodnymi z kryteriami włączenia	[35]
CIDON	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[36]
CIVES	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[37]
CIVES	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[38]
COURBON	2016	język publikacji	publikacja w języku francuskim	[39]
DELLE FAVE	2009	interwencja		[40]
DELPASSAND	2014	interwencja		[41]
DONG	2014	populacja		[42]
DUAN	2013	populacja		[43]
EZZIDDIN	2013	interwencja		[44]
FAGGIANO	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[45]
FELIBERTI	2000	interwencja		[46]
FLUX	2017	Inne	Abstrakt opublikowany przed publikacją pełno tekstową	[47]
FORRER	2014	interwencja		[48]
FORRER	2007	populacja		[49]
GABRIEL	2017	język publikacji	Publikacja w języku niemieckim	[50]
GAMPER	2014	interwencja		[51]
GRASSI	2017	interwencja		[52]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
HALPERIN	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[53]
HAMIDITABAR	2017	populacja		[54]
HENDLISZ	2009	Brak identyfikacji publikacji pełno tekstowej		
HIGHLIGHTS IN GEP-NET FROM THE 2016 NANETS SYMPOSIUM	2016	inne	typ publikacji – artykuł pokonferencyjny	[55]
HIGHLIGHTS IN GEP-NET FROM THE 2016 ASCO GASTROINTESTINAL CANCER SYMPOSIUM	2016	inne	typ publikacji – artykuł pokonferencyjny	[56]
HIGHLIGHTS IN GEP-NET FROM THE 2016 ASCO GASTROINTESTINAL CANCER SYMPOSIUM	2016	inne	typ publikacji – artykuł pokonferencyjny	[57]
HIGHLIGHTS IN GEP-NET FROM THE 13TH ANNUAL ENETS CONFERENCE	2016	inne	typ publikacji – artykuł pokonferencyjny	[58]
HOFMAN	2017	Inne	typ publikacji – komentarz	[59]
HORSCH	2013	populacja		[60]
HORSCH	2016	interwencja		[61]
HÖRSCH	2012	interwencja		[62]
HÖRSCH	2013	populacja		[63]
HÖRSCH	2013	interwencja		[64]
KAMALESHWARAN	2015	populacja		[65]
KADERLI	2019	inne	brak stratyfikacji wyników z uwzględnieniem midgut	[66]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
KATONA	2016	populacja		[67]
KATONA	2017	populacja		[68]
KESAVAN	2016	interwencja		[69]
KHAN	2011	populacja		[70]
KOFFAS	2016	populacja		[71]
KOFFAS	2016	populacja		[72]
KOLASIŃSKA-ĆWIKŁA	2018	inne	Typ publikacji – artykuł przeglądowy	[73]
KULKE	2019	interwencja		[74]
KUNIKOWSKA	2013	populacja		[75]
KWEKKEBOOM	2003	interwencja		[76]
KWEKKEBOOM	2008	interwencja		[77]
KWEKKEBOOM	2011	interwencja		[78]
KWEKKEBOOM	2005	interwencja		[79]
KWEKKEBOOM	2007	interwencja		[80]
MARINOVA	2016	interwencja		[81]
MARTINI	2016	interwencja		[82]
MATUCHANSKY	2017	Inne	typ publikacji – komentarz	[83]
MAZUMDAR	2014	populacja		[84]
MCEWAN	2016	populacja		[85]
MEROLA	2010	Inne	typ publikacji – list	[86]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
MITTRA	2018	inne	Typ publikacji – artykuł przeglądowy	[87]
MULVEY	2016	Inne	brak podanych PK	[88]
MULVEY	2018	Inne	typ publikacji – komentarz	[89]
NARAEV	2012	populacja		[90]
NARAEV	2012	populacja		[91]
NEYCHEV	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[92]
ORONSKY	2017	Inne	brak PK	[93]
OZDEMIR	2017	Inne	typ publikacji – komentarz	[94]
PAGANELLI	2010	interwencja		[95]
PAGANELLI	2014	populacja		[96]
PANZUTO	2012	interwencja		[97]
PATEL	2015	populacja		[98]
PATEL	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[99]
PATEL	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[100]
PLAZA DE LAS HERAS	2015	populacja		[101]
PUSCEDDU	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[102]
PUSCEDDU	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[103]
RINDI	2012	interwencja		[104]
RODRIGUES	2014	interwencja		[105]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
ROSSANA	2016	interwencja		[106]
ROSSI	2016	interwencja		[107]
SABET	2014	interwencja		[108]
SABET	2015	interwencja		[109]
SANSOVINI	2017	interwencja		[110]
SARSHEKEH	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[111]
SBARDELLA	2016	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[112]
SEVERI	2017	interwencja		[113]
SHARMA	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[114]
SINGH		inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[115]
SINGH	2017	interwencja		[116]
SMIT DUIJEZENTKUNST	2017	inne	typ publikacji – artykuł przeglądowy	[117]
SOYDAL	2014	interwencja		[118]
SRIRAJASKANTHAN	2009	interwencja		[119]
STROSBERG	2017	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[120]
STROSBERG	2017	inne	typ publikacji - komentarz	[121]
STROSBERG	2017	inne	typ publikacji - wytyczne	[122]
STROSBERG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[123]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
STROSBURG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[124]
STROSBURG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[125]
STROSBURG	2017	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[126]
STROSBURG	2018	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[127]
STROSBURG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[128]
STROSBURG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[129]
STROSBURG	2015	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[130]
STROSBURG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[131]
STROSBURG	2017	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[132]
STROSBURG	2017	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[133]
STROSBURG	2016	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[134]
STROSBURG	2017	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[135]
STROSBURG	2017	inne	typ publikacji - abstrakt przed pełną publikacją	[136]
SWARD	2010	populacja		[137]
TEUNISSEN	2005	interwencja		[138]
TEUNISSEN	2011	interwencja		[139]

Autor	Rok	Przyczyna wykluczenia	Komentarz	Ref.
THAPA	2016	interwencja		[140]
TURNER	2018	inne	Typ publikacji – artykuł przeglądowy	[141]
VAN VLIET	2013	populacja		[142]
URI	2017	inne	Typ publikacji – artykuł przeglądowy	[143]
URI	2017	inne	Typ publikacji – artykuł przeglądowy	[144]
WALTER	2012	interwencja		[145]
YALCHIN	2015	interwencja		[146]
YALCHIN	2015	interwencja		[147]
YALCHIN	2017	interwencja		[148]
ÖBERG	2017	interwencja		[149]
ÖBERG	2010	interwencja		[150]
ÖBERG	2011	interwencja		[151]
ÖBERG	2012	interwencja		[152]
ÖBERG	2010	interwencja		[153]
ZHANG	2019	typ badania	case report	[154]

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

Tabela 61.
Charakterystyka badania NETTER-1

NETTER-1	
Metodyka	
Rodzaj badania	Otwarte, randomizowane, międzynarodowe badanie eksperymentalne, III fazy, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.
Randomizacja	Randomizacja przeprowadzona metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> wysokość wychwytu radioznacznika w guzie (poziom 0 – 4) w oparciu o wyniki scyntygrafii receptorowej (0 – brak wychwytu radioznacznika przez guz, 4 – bardzo intensywny wychwyty radioznacznika); czas leczenia pacjentów ostatnią stałą dawką oktreotydu przed momentem zakwalifikowania do badania (≤ 6 i > 6 miesięcy).
Zaślepienie	brak
Liczba ośrodków	41 ośrodków, 8 krajów
Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Sponsor	Advanced Accelerator Applications
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg cochrane collaboration	Niskie ryzyko błędu w większości domen, w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko uznano za wysokie. Ryzyko błędu w domenie „Zaślepienie oceny efektów” w przypadku PFS i ORR uznano za niskie, natomiast dla HRQoL wysokie. W przypadku oceny jakości życia raportowanej w publikacji Strosberg 2018, brak zaślepienia stanowi istotne ograniczenie badania. Dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi guza, mimo braku zaślepienia, ocena opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria, weryfikowane centralnie, w sposób zaślepiony, przez niezależną komisję oceniającą (ang. <i>Independent Review Committee, IRC</i>), dzięki czemu brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę końcową.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> 35 miesięcy (data odcięcia - 24.07.2015) 46 miesięcy (data odcięcia – 30.06.2016)

<p>Oszacowanie wielkości próby</p>	<p>Początkowo obliczona liczba pacjentów wymagana do przeprowadzenia badania wyniosła 124, przeprowadzenie analizy pierwszorzędnego punktu końcowego zaplanowano po wystąpieniu ≥ 74 potwierdzonych centralnie progresji choroby lub zgonów. Jednakże, wielkość próby została zmieniona na 230 pacjentów w celu przeanalizowania istotnych statystycznie różnic między ramionami w przypadku OS jako drugorzędowego punktu końcowego.</p>
<p>Analiza statystyczna</p>	<p>95% przedział ufności dla PFS i OS, estymowany za pomocą metody Kaplana-Meiera; 95% przedział ufności dla ORR był wyliczony dla każdego z ramion, które następnie porównano przy użyciu testu Fishera</p> <p>Przyjęto poziom istotności statystycznej: $\leq 0,05$</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> * przeżycie wolne od progresji (PFS) – zgodnie z intencją leczenia (ITT) <ul style="list-style-type: none"> * Drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> * przeżycie całkowite (OS) * odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) <ul style="list-style-type: none"> * czas do progresji (TTP) * profil bezpieczeństwa * jakość życia związana ze stanem zdrowia mierzona przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQGI.NET21
<p>Hipoteza badawcza</p>	<p><i>Superiority</i></p>
<p>Interwencja i komparatory</p>	
<p>Grupa badana</p>	<ul style="list-style-type: none"> * ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w dawce 7.4 GBq w postaci 30 minutowego wlewu dożylnego (4 infuzje w czasie 8 tygodni, pod warunkiem, że nie wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, potwierdzona progresja choroby (wg kryteriów RECIST 1.1), brak możliwości kontynuacji terapii, brak zgody na kontynuację leczenia lub zgon); * roztwór aminokwasów (Aminosyn II 10% lub Vitamin-18), w postaci wlewu dożylnego, podawany równocześnie z radiofarmaceutyką, w czasie co najmniej 4 h, rozpoczynając 30 minut przed podaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE - nefroprotekcja; * oktreotyd LAR, podawany domięśniowo w dawce 30 mg, każdorazowo po 24 h od przyjęcia radiofarmaceutyku; * pacjenci mieli dostęp do ratunkowych dawek oktreotydu w przypadku pojawienia się objawów zespołu rakowiaka (np. biegunki, zaczerwienienie).
<p>Grupa kontrolna</p>	<ul style="list-style-type: none"> * oktreotyd LAR podawany domięśniowo w dawce 60 mg co 4 tygodnie;

	<ul style="list-style-type: none"> * pacjenci mieli dostęp do ratunkowych dawek oktreotydu w przypadku pojawienia się objawów zespołu rakowiaka (np. biegunki, zaczerwienienie).
Populacja	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego (z intencją wyleczenia) w momencie randomizacji, potwierdzonego histologicznie, guza neuroendokrynnego wywodzących się ze środkowej części prajelita (potwierdzony centralnie); <ul style="list-style-type: none"> • Indeks proliferacyjny (ang. Ki67 index) \leq 20% (potwierdzony centralnie); • Pacjenci przyjmujący oktreotydu LAR w ustalonej dawce 20 mg lub 30 mg w odstępach co 3-4 tygodnie przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją do badania; <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 r.ż.; • Pacjenci muszą mieć chorobę progresywną zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 podczas nieprzerwanego przyjmowania stałej dawki oktreotydu LAR (20-30 mg/3-4 tygodnie). Progresja choroby musi być potwierdzona centralnie. W celu dokonania oceny, wymagane są dwa skany CT (lub MRI). Najstarszy skan nie może być starszy niż 3 lata od daty randomizacji. Najnowszy skan nie może być starszy niż 4 tygodnie od daty randomizacji. Obydwa skany muszą być uzyskane, gry pacjent przyjmuje tę samą, niezmienną dawkę oktreotydu LAR (20-30 mg/3-4 tygodnie), z następującymi wyjątkami: 1) jest dopuszczalne jeśli starszy skan otrzymano w ciągu 12 tygodni od czasu gdy pacjent przyjmuje stałą dawkę oktreotydu LAR (20-30 mg/3-4 tygodnie); 2) jest dopuszczalne w przypadku obydwu skanów, aby były uzyskane przed lub podczas zmiany leczenia pacjenta z oktreotydu LAR na odpowiadającą mu dawkę krótko działającego oktreotydu do 6 tygodni w celu uzyskania skanu (OctreoScan), zapewniając powrót pacjenta do leczenia oktreotydu LAR po uzyskaniu skanu; <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona obecność receptorów somatostatynowych we wszystkich zmianach docelowych, udokumentowana skanami CT/MRI, w oparciu o pozytywne wyniki obrazowania OctreoScan w ciągu 24 tygodni przed randomizacją pacjentów do badania (potwierdzone centralnie). OctreoScan powinien być przeprowadzony podczas przyjmowania przez pacjenta ustalonych dawek Sandostatin LAR. Jeżeli badanie OctreoScan przeprowadzono, u pacjenta, który dotychczas nie przyjmował oktreotydu LAR, konieczne jest powtórzenie badania po 3 miesiącach przyjmowania oktreotydu LAR przed przystąpieniem do badania klinicznego w celu potwierdzenia, że wskazane oraz nowo zidentyfikowane zmiany wciąż spełniają kryteria włączenia. Dopuszczalne jest tymczasowa zmiana leku z Sandostatin LAR na Sandostatin s.c. (podanie podskórne) (do 6 tygodni) w celu otrzymania wyniku OctreoScan, pod warunkiem, że pacjenci powrócą do takich samych ustalonych dawek Sandostatin LAR; • Wychwył guza obserwowany we wszystkich zmianach docelowych przy użyciu OctreoScan powinien być co najmniej równym prawidłowemu wychwyłowi w wątrobie w obrazowaniu planarnym; <ul style="list-style-type: none"> • ocena sprawności w skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Score, KPS) \geq 60; <ul style="list-style-type: none"> • Obecność \geq 1 mierzalnej zmiany chorobowej; • (w przypadku Francji) Wszyscy włączeni do badania pacjenci muszą być powiązani z systemem opieki społecznej lub jej beneficjentami. 	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
<ul style="list-style-type: none"> • Poziom kreatyniny w osoczu $>150 \mu\text{mol/l}$ ($>1,7 \text{ mg/dl}$) lub klirens kreatyniny $<50 \text{ ml/min}$, wyliczonymi metodą Cockcrofta-Gaulta; ewentualnie potwierdzony przez pomiar klirensu kreatyniny (lub zmierzonym GFR przy wykorzystaniu metod klirensu osocza, nie w oparciu o metodę gammakamery) $<50 \text{ ml/min}$ (pomiar klirensu kreatyniny/GFR jest wymagany tylko jako test potwierdzający); <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie hemoglobiny $<5,0 \text{ mmol/l}$ ($<8,0 \text{ g/dl}$); <ul style="list-style-type: none"> • Białe krwinki krwi $<2 \times 10^9/\text{l}$ ($2000/\text{mm}^3$); • Płytki krwi $<75 \times 10^9/\text{l}$ ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$); 	

- Bilirubina wyższa niż 3 x górna granica normy (ang. *upper limit of normal*, ULN);
 - Stężenie albumin w surowicy <3,0 g/dl, poza przypadkiem gdy czas protrombinowy jest w normie;
 - Cięża lub laktacja;
 - W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym (definiowanymi jako osoby <2 lata po ostatniej menstruacji i nie pozbawione zdolności do rozrodu w sposób chirurgiczny) oraz pacjentów płci męskiej niepozbawionych zdolności do rozrodu w sposób chirurgiczny lub posiadających partnerki w wieku rozrodczym: niestosowanie skutecznej antykoncepcji innej niż hormonalna, tj. wkładek wewnątrzmacicznych, metod barierowych, żeli plemnikobójczych;
 - Leczenie >30 mg oktreotydu LAR co 3 – 4 tygodnie na 12 tygodni przed randomizacją;
 - Wcześniejsza terapia PRRT w którymkolwiek momencie przed randomizacją;
 - Jakikolwiek zabieg chirurgiczny, radioembolizacja, chemoembolizacja, chemioterapia lub ablacja przezskórna na 12 tygodni przed randomizacją;
 - Stosowanie interferonów, ewerolimusu lub innych terapii systemowych na 4 tygodnie przed randomizacją;
 - Przerzuty do mózgu, z wyjątkiem gdy przerzuty były leczone i ustabilizowane od co najmniej 24 tygodni przed randomizacją. U chorych z przerzutami do mózgu w wywiadzie należy wykonać badanie TK głowy z kontrastem, aby udokumentować stabilną chorobę przed włączeniem do badania.
 - Niekontrolowana niewydolność serca (stopień II, III lub IV w skali NYHA);
 - Niekontrolowana cukrzyca, definiowana jako stężenie glukozy we krwi na czczo > 2 ULN;
 - Pacjenci przyjmujący krótko działający oktreotydu, którego stosowania nie można przerwać na 24 h przed i 24 h po przyjęciu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz pacjenci stosujący oktreotydu LAR, którzy nie mogą przerwać leczenia na co najmniej 6 tygodni przed podaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, z wyjątkiem sytuacji, gdy wychwyty guza obserwowany w zmianach docelowych lub nie docelowych, ale mierzalnych przy użyciu obrazowania z wykorzystaniem OctreoScanu podczas kontynuowania terapii oktreotydem LAR jest co najmniej równy prawidłowemu wychwytywi wątroby w obrazowaniu planarnym;
 - Pacjenci z innymi istotnymi medycznymi, psychicznymi lub chirurgicznymi stanami, aktualnie niekontrolowanymi leczeniem, które mogą zakłócić ukończenie badania;
 - Wcześniejsza radioterapia obejmująca zewnętrzne napromienianie wiązką obejmującą ponad 25% szpiku kostnego;
 - Obecne niekontrolowane nietrzymanie moczu;
 - Inne znane współistniejące nowotwory z wyłączeniem raka skóry niebędącym czerniakiem, raka in situ szyjki macicy, z wyjątkiem sytuacji, gdy nowotwór został wyleczony i nie ma dowodów nawrotu od 5 lat;
 - Pacjenci, którzy nie dostarczyli podpisanej pisemnej zgody na udział w badaniu przed startem jakichkolwiek czynności związanych z protokołem badania;
 - Pacjenci, u których niemożliwe jest przeprowadzenie tomografii komputerowej z podanym dożylnie kontrastem z powodu reakcji alergicznej lub niewydolności nerek. Jeżeli pacjenci mogą być poddani obrazowaniu bez kontrastu (np. MRI), nie będą wykluczeni z badania;
- Pacjenci, uczestniczący w innych badaniach klinicznych / otrzymujący inny eksperymentalny lek w ciągu ostatnich 30 dni.

LICZBA PACJENTÓW	FAS	SAF	PPS
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC	116	112	90
HD OCT	113	111	85
Łącznie	229*	223	175
CHARAKTERYSTYKA POPULACJI	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC		HD OCT

Typ analizy		FAS	SAF	PPS	FAS	SAF	PPS
Wiek (lata) (mediana)		64,0	63,5	63,0	65,0	65,0	65,0
Płeć (n (%))	Kobiety	53 (45,7)	53 (47,3)	40 (44,4)	60 (53,1)	59 (53,2)	44 (51,8)
	Mężczyźni	63 (54,3)	59 (52,7)	50 (55,6)	53 (46,9)	52 (46,8)	41 (48,2)
Czas od pierwszej diagnozy (miesiące (n/N))		45,7 (116/229)	-	47,0 (90/175)	58,7 (113/229)	-	64,0 (85/175)
Czas od pierwszej progresji choroby (miesiące)		20,2 (116/229)	-	21,9 (90/175)	23,4 (111/229)	-	25,2 (84/175)
Czas od pierwszego zdiagnozowania przerzutów (miesiące)		42,6 (115/229)	-	45,3 (89/175)	38,3 (111/229)	-	46,4 (83/175)
Lokalizacja guza (n/N (%))	Jelito czcze	6/116 (5,2)	-	5/90 (5,6)	9/113 (8,0)	-	7/85 (8,2)
	Jelito kręte	86/116 (74,1)	-	63/90 (70,0)	82/113 (72,6)	-	61/85 (71,8)
	Wyrostek robaczkowy	1/116 (0,9)	-	1/90 (1,1)	2/113 (1,8)	-	2/85 (2,4)
	Okreźnica wstępująca	3/116 (2,6)	-	3/90 (3,3)	1/113 (0,9)	-	1/85 (1,2)
	Inna	20/116 (17,2)	-	18/90 (20,0)	19/113 (16,8)	-	14/85 (16,5)
Obecność przerzutów (n/N (%))	Tak	116/116 (100)	-	90/90 (100)	111/113 (98,2)	-	83/85 (97,6)
	Nie	0/116 (0)	-	0/90 (0)	2/113 (1,8)	-	2/85 (2,4)
Poprzednie leczenie ^a (n/N (%))	Zabieg chirurgiczny	93/116 (80)	-	-	93/113 (82)	-	-
	Terapia celowana ^b	19/116 (16)	-	-	93/113 (82)	-	-
	Embolizacja	18/116 (16)	-	-	13/113 (12)	-	-

	Chemioterapia	11/116 (9)	-	-	14/113 (12)	-	-
	Interferon	8/116 (7)	-	-	7/113 (6)	-	-
	Inhibitory angiogenezy	6/116 (5)	-	-	2/113 (2)	-	-
	Radioterapia	4/116 (3)	-	-	6/113 (5)	-	-
	PRRT	1/116 (1)	-	-	0/113 (0)	-	-
	Badane leki	1/116 (1)	-	-	1/113 (1)	-	-
	¹³¹ I MIBG	0/116 (0)	-	-	2/113 (2)	-	-
Scyntygrafia receptorowa – wynik w skali Krenninga (n/N (%))	Stopień 2	11/116 (10)	-	-	12/113 (11)	-	-
	Stopień 3	34/116 (29)	-	-	34/113 (30)	-	-
	Stopień 4	71/116 (61)	-	-	67/113 (59)	-	-

a- Inne niż SSA.

Tabela 62.
Charakterystyka badania ERASMUS

ERASMUS	
Metodyka	
RODZAJ BADANIA	Badanie I/II fazy, eksperymentalne, otwarte, przeprowadzone w ramach procedury „ <i>compassionate use</i> ”
ZAŚLEPIENIE	brak
LICZBA OŚRODKÓW	1
KLASYFIKACJA AOTMIT	IID
SPONSOR	Erasmus Medical Center (Erasmus MC), Rotterdam
OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO WG NICE	6/8

<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>HIPOTEZA BADAWCZA</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Interwencja</p>	
<p>[Redacted text]</p>	
<p>Populacja</p>	
<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA</p>	
<p>[Redacted text]</p>	

KRYTERIA WYKLUCZENIA

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

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

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"[4]

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

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
		Brak danych na temat zaślepienia	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
ATTRITION BIAS	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		Brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
REPORTING BIAS	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
		niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie	Nieznane ryzyko błędu systematycznego
OTHER BIAS	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu systematycznego
		Zidentyfikowane czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w	Wysokie ryzyko błędu systematycznego

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
		badaniach typu naprzemiennego)	
		Brak danych	Nieznane ryzyko błędu systematycznego

13.4. Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niespełniające kryteriów włączenia

Tabela 64.

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

Numer identyfikacyjny	Temat badania	Status	Przyczyna wykluczenia
NCT03325816	Nivolumab and ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	<i>Recruiting</i>	Badanie dotyczy niedrobnokomórkowego raka płuc oraz nowotworów neuroendokrynych płuc
NCT02489604	Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) With ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE in Advanced Gastroentero Pancreatic Neuroendocrine Tumors (LUNET)	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT02736500	Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷ Lu-Dotatate Associated With Metronomic Capecitabine In Patients Affected By Aggressive Gastro-Etero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors (LuX)	<i>Active, not recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT02236910	An Open Label Registry Study of Lutetium-177 (DOTA0, TYR3) Octreotate (Lu-DOTA-TATE) Treatment in Patients With Somatostatin Receptor Positive Tumours	<i>Recruiting</i>	Dawka interwencji niemożliwa do weryfikacji

Numer identyfikacyjny	Temat badania	Status	Przyczyna wykluczenia
NCT01876771	A Trial to Assess the Safety and Effectiveness of Lutetium-177 Octreotate Therapy in Neuroendocrine Tumours	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT01456078	A Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety of ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE Based on Kidney-Dosimetry in Patients With Disseminated Neuroendocrine Tumors (ILUMINET)	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT03422029	Efficacy and Safety of ¹⁷⁷ Lu-Dotatate PRRT in Metastatic GEP-NEN Patients	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia
NCT03590119	Intra-arterial Lutetium-177-dotatate for Treatment of Patients With Neuro-endocrine Tumor Liver Metastases (LUTIA)	<i>Not yet recruiting</i>	Dotyczy podania dotętniczego ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE
NCT03206060	Lu-177-DOTATATE (Lutathera) in Therapy of Inoperable Pheochromocytoma/Paraganglioma	<i>Recruiting</i>	Badanie dotyczy skuteczności terapii ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE u pacjentów z guzami chromochłonnyymi lub przyzwojakami
NCT02125474	Efficacy of ¹⁷⁷ Lu-DOTA 0, Tyr 3 Octreotate	<i>Recruiting</i>	Dawka interwencji niemożliwa do weryfikacji
NCT03454763	Optimizing the Interval Between Cycles of PRRT With ¹⁷⁷ Lu-dotatate in sstr2 Positive Tumors (LUTHREE)	<i>Recruiting</i>	Obejmuje badanie optymalizacji przerwy między poszczególnymi cyklami ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE
NCT03478358	Treatment Using ¹⁷⁷ Lu-DOTA-EB-TATE in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors	<i>Recruiting</i>	Dotyczy odmiennej dawki wnioskowanej interwencji niż wskazana w kryteriach włączenia

Numer identyfikacyjny	Temat badania	Status	Przyczyna wykluczenia
NCT02230176	Antitumor Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷ Lutetium -Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II (OCCLURANDOM)	Recruiting	Analiza efektywności ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w porównaniu z sunitynibem w populacji pacjentów z pNETs
NCT02754297	Personalized PRRT of Neuroendocrine Tumors (P-PRRT)	Recruiting	Badanie obejmuje spersonalizowaną terapię ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w celu maksymalizacji zaabsorbowanej dawki
NCT03667092	Exploration of Molecular Biomarkers for Lu-177 DOTATATE Therapy in Midgut Neuroendocrine Tumor (GENEBIOLuNET)	Recruiting	Dotyczy biomarkerów
NCT03576040	Whole Body Dynamic ⁶⁸ Ga-DOTATOC PET/CT in Neuroendocrine Tumors (GAPET-NET)	Not recruiting	Dot. spektroskopii ⁶⁸ Ga-DOTATOC PET/CT
NCT02743741	Lu-DOTATATE Treatment in Patients With ⁶⁸ Ga-DOTATATE Somatostatin Receptor Positive Neuroendocrine Tumors	Recruiting	Populacja badania niezgodna z kryteriami włączenia (Ki≤30%)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

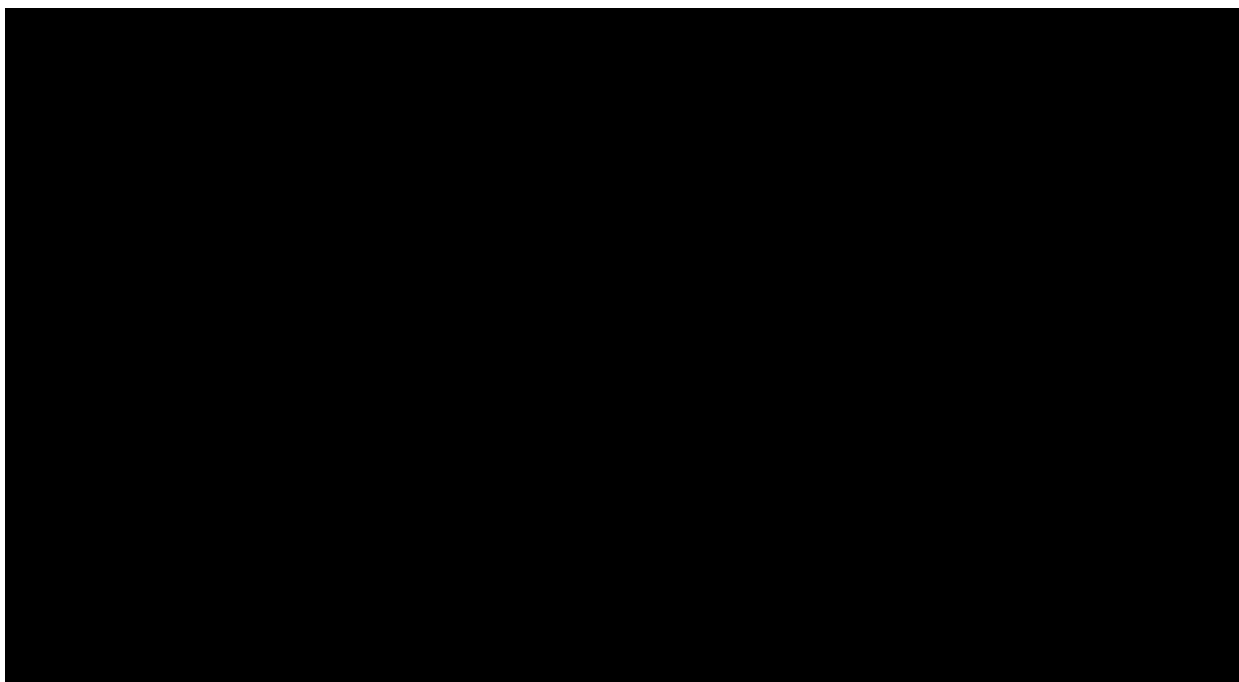
[Redacted text] Wykres 1 i Wykres 2.

[Large redacted text block]

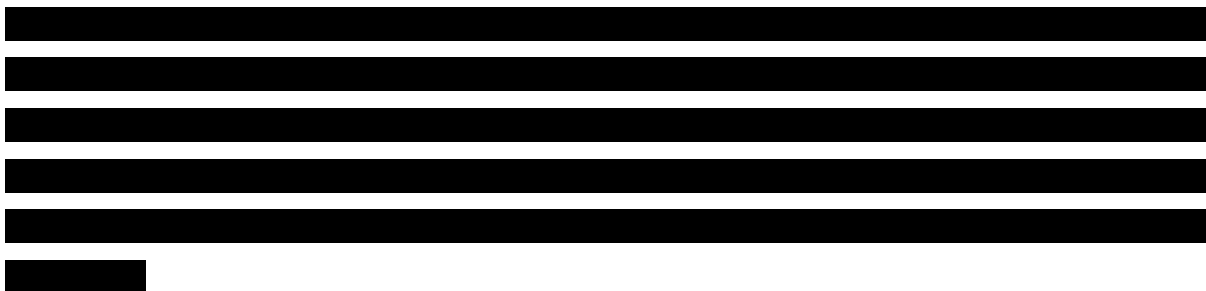
Wykres 1.

[Redacted text block]

|

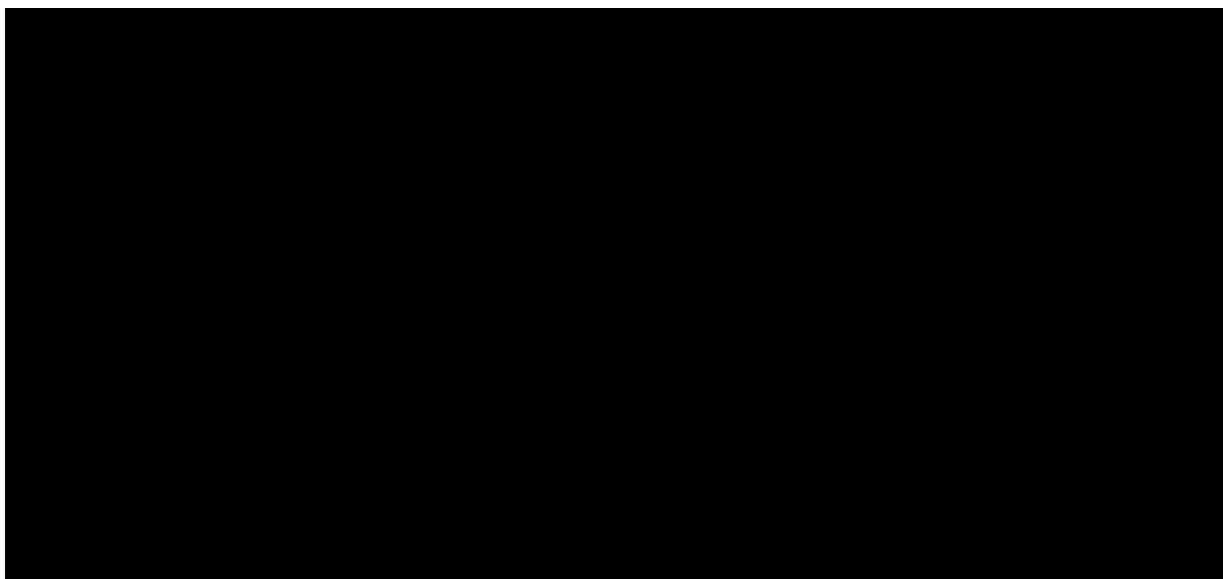


Wykres 2.

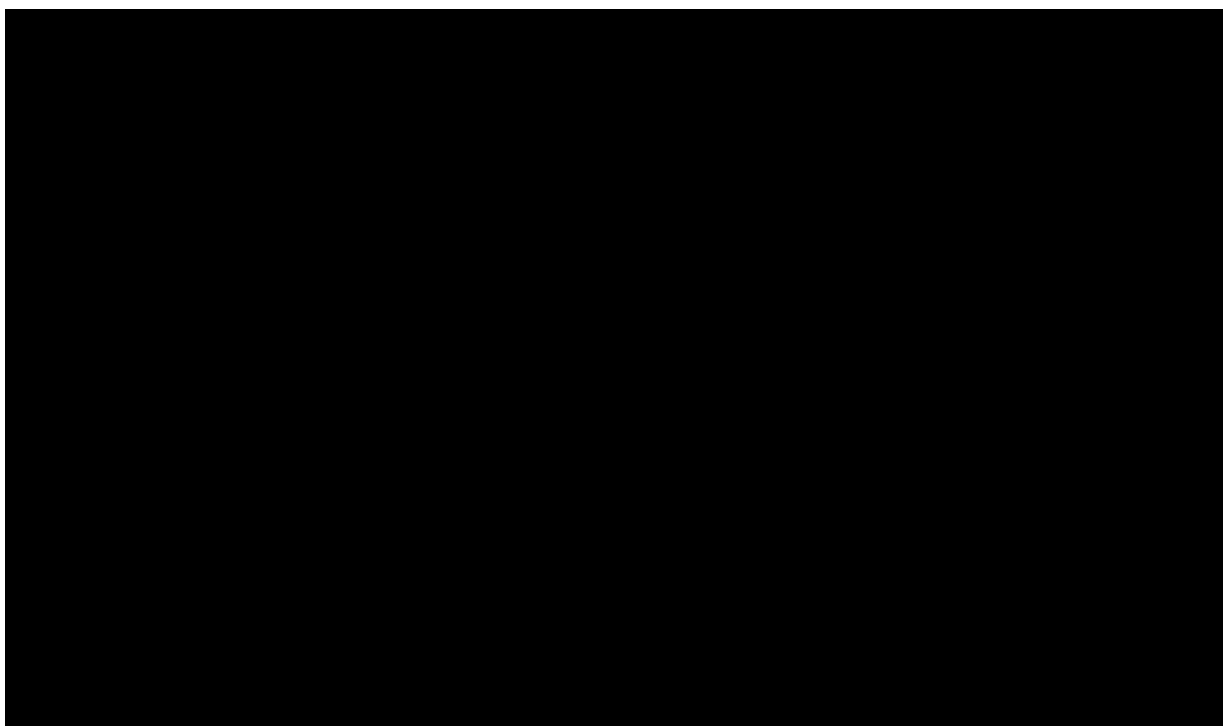


Wykres 3 oraz Wykres 4.





Wykres 3.



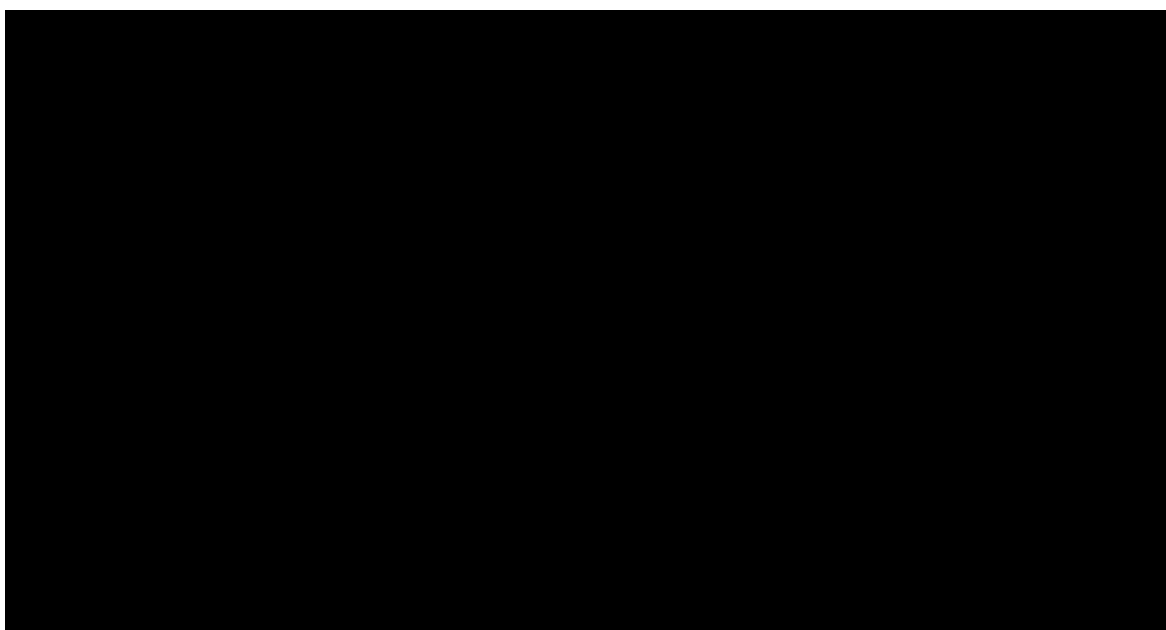
Wykres 4.



[Redacted]

[Redacted]

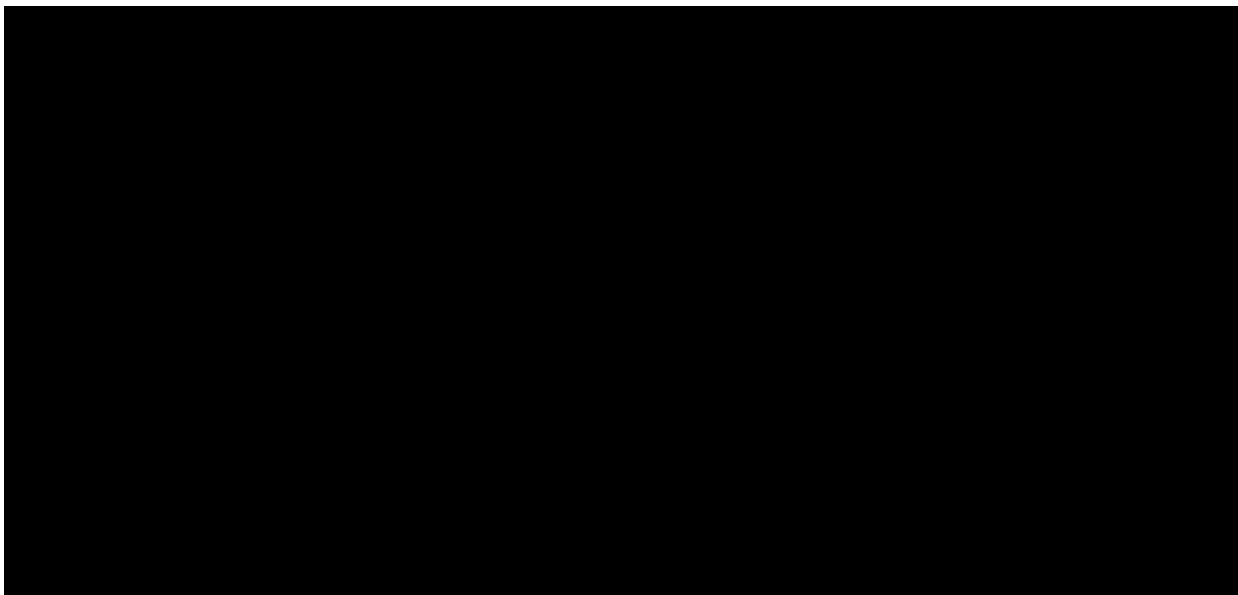
[Redacted] Wykres 5.



Wykres 5.

[Redacted]

[Redacted] Wykres 6.



Wykres 6.



13.5. Skala Karnofsky'ego

Tabela 65.
Interpretacja skali Karnofsky'ego

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych

Stopień sprawności	Opis
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Źródło: Karnofsky 1949 [155]

13.6. Kwestionariusz EORTC QLQ C-30

Tabela 66.
Przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ C-30

		NIGDY	CZASAMI	CZĘSTO	BARDZO CZĘSTO
1.	Czy ma Pan/Pani kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2.	Czy odczuwa Pan/Pani zmęczenie podczas długiego spaceru?	1	2	3	4
3.	Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/Pani trudności?	1	2	3	4
4.	Czy musi Pan/Pani położyć się w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5.	Czy potrzebuje Pan/Pani pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ciągu minionego tygodnia:					
6.	Był/a Pan/Pani ograniczony/a w wykonywaniu swojej pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4

		NIGDY	CZASAMI	CZĘSTO	BARDZO CZĘSTO
7.	Był/a Pan/Pani ograniczony/a w realizowaniu swojego hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8.	Odczuwał/a Pan/Pani duszności?	1	2	3	4
9.	Odczuwał/a Pan/Pani ból?	1	2	3	4
10.	Potrzebował/a Pan/Pani odpoczynku?	1	2	3	4
11.	Odczuwał/a Pan/Pani trudności ze snem?	1	2	3	4
12.	Odczuwał/a Pan/Pani osłabienie?	1	2	3	4
13.	Odczuwał/a Pan/Pani brak apetytu?	1	2	3	4
14.	Odczuwał/a Pan/Pani nudności?	1	2	3	4
15.	Wymiotował/a Pan/Pani?	1	2	3	4
16.	Miał/a Pan/Pani zaparcia?	1	2	3	4
17.	Miał/a Pan/Pani biegunkę?	1	2	3	4
18.	Był/a Pan/Pani zmęczona?	1	2	3	4
19.	Odczuwał/a Pan/Pani ból utrudniający wykonywanie codziennych czynności?	1	2	3	4
20.	Miał/a Pan/Pani trudności z koncentracją na takich czynnościach jak czytanie gazety bądź oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21.	Czuła się Pan/Pani spięta?	1	2	3	4
22.	Martwiła się Pan/Pani?	1	2	3	4
23.	Czuł/a się Pan/Pani rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24.	Czuł/a się Pan/Pani przygnębiony/a?	1	2	3	4
25.	Miał/a Pan/Pani trudności z zapamiętywaniem?	1	2	3	4

		NIGDY	CZASAMI	CZĘSTO	BARDZO CZĘSTO
26.	Pan/Pani kondycja fizyczna bądź leczenie zakłócała Twoje życie rodzinne?	1	2	3	4
27.	Pan/Pani kondycja fizyczna bądź leczenie zakłócała Twoje życie towarzyskie?	1	2	3	4
28.	Pan/Pani kondycja fizyczna bądź leczenie były przyczynami problemów finansowych?	1	2	3	4

Dla poniższych pytań proszę zaznaczyć numer od 1 do 7, który najlepiej Pana/Panią opisuje (1 – bardzo słaby; 7 - doskonały)							
29.	Jak ocenia Pan/Pani poziom ogólnego stanu zdrowia w minionym tygodniu?						
	1	2	3	4	5	6	7
30.	Jak ocenia Pan/Pani poziom jakości życia w minionym tygodniu?						
	1	2	3	4	5	6	7

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

13.7. Kwestionariusz EORTC QLQ-GI.NET21

Tabela 67.
Przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ-GI.NET21

		W ogóle	Czasami	Często	Bardzo często
W ciągu minionego tygodnia:					
Miałeś/aś uderzenia gorąca?		1	2	3	4
Zauważyłeś/aś, bądź powiedziano Ci, że jesteś zarumieniony/a /zaczzerwieniony/a?		1	2	3	4
Miałeś/aś nocne poty?		1	2	3	4

		W ogóle	Czasami	Często	Bardzo często
Miałeś/aś uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej?		1	2	3	4
Miałeś/aś uczucie wzdętego brzucha?		1	2	3	4
Miałeś/aś problem z wiatrami/gazami?		1	2	3	4
Miałeś/aś niestrawność/zgagę?		1	2	3	4
Miałeś/aś trudności z jedzeniem?		1	2	3	4
Doznałeś/aś skutków ubocznych spowodowanych leczeniem? (Nie dotyczy - zaznacz N/A)	N/A	1	2	3	4
Miałeś/aś problem z powodu powtarzanych zastrzyków? (Nie dotyczy - zaznacz N/A)	N/A	1	2	3	4
Byłeś zaniepokojony/a nawracającymi w innych lokalizacjach guzami?		1	2	3	4
Obawiałeś/aś się o zakłócenie życia domowego?		1	2	3	4
Obawiałeś/aś się o swoje zdrowie w przyszłości?		1	2	3	4
Jak bardzo niepokoiłeś się swoją chorobą/leczeniem?		1	2	3	4
Utrata wagi stanowiła dla Ciebie problem?		1	2	3	4
Zwiększenie wagi stanowiło dla Ciebie problem?		1	2	3	4
Niepokoili Cię wyniki badań? (Nie dotyczy - zaznacz N/A)		1	2	3	4
Odczuwałeś bóle mięśni lub stawów?		1	2	3	4
Miałeś/aś jakiegokolwiek ograniczenia uniemożliwiającego podróżowanie?		1	2	3	4

		W ogóle	Czasami	Często	Bardzo często
W ciągu minionych dwóch tygodni:					
Miałeś/aś problem z otrzymaniem odpowiednich informacji dot. choroby bądź leczenia?		1	2	3	4
Czy choroba bądź leczenie wpłynęło negatywnie na twoje życie seksualne? <i>(Nie dotyczy – zaznacz N/A)</i>	N/A	1	2	3	4

Źródło: www.qol.eortc.org/questionnaire/qlq-ginet21/

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [11,15]

[REDACTED]

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

[REDACTED] Tabela 68.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 70.

Tabela 70.

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]

[Redacted text block]

Tabela 71.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 72.

[REDACTED]

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

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

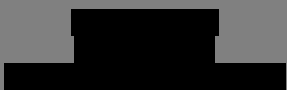

[Redacted text block]



[Redacted text block]


[Redacted text block]

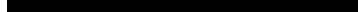
[Redacted text block]







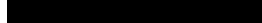
[Redacted text block]

		
--	---	---


























[Redacted text block]

14. Spis tabel

Tabela 1. Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICOS.....	21
Tabela 2. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia badań z przeglądu systematycznego	23
Tabela 3. Zestawienie badań zakończonych („ <i>completed</i> ”) odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov (dostęp 09.05.2019)	30
Tabela 4. Trwające badania kliniczne dla ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE z uwzględnieniem populacji docelowej odnalezione w bazie clinicaltrials.gov (dostęp 09.05.2019).....	31
Tabela 5. Badania odnalezione w wyniku przeszukania strony clinicaltrialregisiter.eu (data dostępu – 09.05.2019)	31
Tabela 6. Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego.....	43
Tabela 7. Zestawienie punktów końcowych, dla których zostały przedstawione wyniki dla badania NETTER-1 w poszczególnych dokumentach.....	51
Tabela 8. Ekspozycja na ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w badaniu NETTER-1 [9].....	52
Tabela 9. Podsumowanie informacji dotyczących badania NETTER-1 oraz ERASMUS.....	58
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg The Cochrane Collaboration	59
Tabela 11. Ocena wiarygodności danych dla badania ERASMUS wg skali NICE.....	61
Tabela 12. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu mediany OS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita – badanie NETTER-1.....	66
Tabela 13. [REDACTED]	

	69
Tabela 14.	70
Tabela 15.	71
Tabela 16. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu mediany PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita – badanie NETTER-1.....		72
Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita w zależności od wyjściowego poziomu uszkodzenia nerek.....		76
Tabela 18. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do mediany PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita w zależności od obciążenia wątroby guzem (LTB) – badanie NETTER-1		77
Tabela 19.	78
Tabela 20.	

	79
Tabela 21.		...80
Tabela 22.	Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do zdarzeń PFS w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita – badanie NETTER-1.....	81
Tabela 23.	82
Tabela 24.	83
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu do częstości progresji w populacji docelowej (EPAR, 24.07.2015).....	84
Tabela 26.	85
Tabela 27.	85

Tabela 28. Wyniki analizy kliniczne dla porównaniu ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu do mediany czasu do progresji w populacji docelowej (EPAR, 24.07.2015).....	86
Tabela 29. [REDACTED].....	86
Tabela 30. [REDACTED].....	87
Tabela 31. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do ORR w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita – badanie NETTER-1.....	89
Tabela 32. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do odpowiedzi guza w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita – badanie NETTER-1.....	89
Tabela 33. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do ORR (ocena lokalna, źródło danych - eCRF) w populacji FAS – badanie NETTER-1.....	90
Tabela 34. [REDACTED].....	91
Tabela 35. [REDACTED].....	






	92
Tabela 36.	93
Tabela 37.	93
Tabela 38.	94
Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi guza w populacji FAS oraz PPS – badanie NETTER-1.....		95
Tabela 40.	96
Tabela 41.	96
Tabela 42. Zestawienie wyników analizy klinicznej w zakresie jakości życia tj. czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych, najwyższego uzyskanego wyniku oraz czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci) na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C-30 oraz EORTC QLQ-GI.NET21		100

-
- Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do mediany TTD dla ogólnego stanu zdrowia w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita w zależności od obciążenia wątroby guzem (LTB) – badanie NETTER-1 103
- Tabela 44. [REDACTED] 105
- Tabela 45. [REDACTED] 106
- Tabela 46. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w odniesieniu do liczby zgonów w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita – badanie NETTER-1 108
- Tabela 47. Zestawienie działań niepożądanych ogółem dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (Strosberg 2017) 109
- Tabela 48. Zestawienie działań niepożądanych (dowolnego stopnia nasilenia) dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (Strosberg 2017) 110
- Tabela 49. Zestawienie działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita (Strosberg 2017) 112
-

Tabela 50. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT z uwzględnieniem LTB w odniesieniu do występowania hepatotoksyczności (Strosberg 2018).....	113
Tabela 51. Podsumowanie występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu NETTER-1 – analiza SAF (EPAR)	114
Tabela 52. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniu NETTER-1 – analiza SAF (EPAR)	115
Tabela 53. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszane co najmniej u 5% pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu NETTER-1 przedstawione wg klasyfikacji SOC – analiza SAF (EPAR).....	116
Tabela 54. Wyniki analizy klinicznej dla ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w odniesieniu do występowania zgonów (zdarzenia OS) w populacji ogólnej FAS oraz populacji holenderskiej pacjentów z guzami neuroendokrynnymi jelita środkowego – badanie ERASMUS.....	118
Tabela 55. [Redacted]	118
Tabela 56. [Redacted]	119
Tabela 57. Zdarzenia zidentyfikowane w Europejskiej bazie danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków, odnoszące się do produktu leczniczego Lutathera® (data dostępu – 09.05.2019)	122
Tabela 58. Strategia wyszukiwania – [Cochrane Library], 09.05.2019.....	140
Tabela 59. Strategia wyszukiwania – [EMBASE], 09.05.2019	142


Tabela 60. Strategia wyszukiwania – [Pubmed], 09.05.2019	145
Tabela 61. Charakterystyka badania NETTER-1	155
Tabela 62. Charakterystyka badania ERASMUS.....	160
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z "The Cochrane Collaboration's tool for assesing risk of bias"[4]	163
Tabela 64. Badania w toku z bazy clinicaltrials.gov niespełniające kryteriów włączenia (data przeszukania: 09.05.2019).....	166
Tabela 65. Interpretacja skali Karnofsky'ego	173
Tabela 66. Przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ C-30.....	174
Tabela 67. Przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ-GI.NET21.....	176
Tabela 68. [REDACTED]	179
Tabela 69. [REDACTED]	179
Tabela 70. [REDACTED]	181
Tabela 71. [REDACTED]	182
Tabela 72. [REDACTED]	183
Tabela 73. [REDACTED]	186

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA	45
Rysunek 2. Diagram CONSORT dla badania NETTER-1 (data odcięcia 24.07.2015)	49
Rysunek 3. Diagram CONSORT dla badania NETTER-1 (data odcięcia 30.06.2016)	50
Rysunek 4. 	55
Rysunek 5. 	55
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (Strosberg 2017, 24.07.2015)	67
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (EPAR, 30.03.2016)	68
Rysunek 8. 	69
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Strosberg 2017, 24.07.2015)	73
Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ChPL, 24.07.2015)	74
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (ChPL, 30.06.2016)	74
Rysunek 12. 	79
Rysunek 13. 	83

Rysunek 14. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]87

16. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
 2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 3. Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Lutathera – „Lutathera (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów somatostatyny”
 4. Higgins J.P.T., Grees S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
 5. Strosberg J, Hendifar A, Yao JC, et al. (2018, October) Impact of Liver Tumor Burden on Therapeutic Effect of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Treatment: Analysis of Progression-Free Survival, Safety and Quality of Life in NETTER-1. Poster prezentowany podczas konferencji ESMO, Munich, Germany.
 6. Strosberg J. et al. Overall survival, progression-free survival, and quality of life updates from the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2018; 106: 260.
 7. Strosberg J., et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine tumors Treated With (¹⁷⁷)Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(25): 2578-2584.
 8. Strosberg J. et al. Clinical outcomes in patients with baseline renal dysfunction in the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 4102-4102.
 9. Strosberg J. et al. Phase 3 Trial of (¹⁷⁷)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors." *N Engl J Med* 2017; 376(2): 125-135.
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lutathera. 20170926
 11. European Public Assessment Report – Lutathera (date of authorisation 26.09.2017)
 12. NETTER-1 study protocol
 13. A multicenter study comparing treatment of patients with neuroendocrine Gastro-Entero-Pancreatic (GEP) tumors with ¹⁷⁷Lu-octreotate versus combined ¹⁷⁷Lu-octreotate and capecitabine treatment, Trial number: NTR913, online: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=913>
 14. Lee M. Ellis. et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32; 1277-1280
 15. 
 16. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/> (data dostępu: 09.05.2019)
 17. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012
 18. Auernhamer C.J. et al. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011; 60:1009-1021
 19. Auernhammer C.J. et al. Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2018; 6(5): 404-415.
-

-
20. Al-Toubah T. Peptide Receptor Radiotherapy Comes of Age. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2018; 47(3): 615-625.
 21. Baciú I. et al. Evolution of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors – Experience of a Romanian Endocrine Clinic. *Neuroendocrinology* 2017; 105 (suppl 1) 1-338, abstract #1865
 22. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Jan 29;17(1):R75-90
 23. Baum R.P. et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Prolongs Survival in Neuroendocrine Neoplasms: A Single Centre Study in 1048 Patients over 10 Years. *Neuroendocrinology* 2016; 103 (suppl 1) 1-128, abstract #1570
 24. Baum R.P. et al. Molecular imaging (Gallium-68 SMS-receptor PET/CT) and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of GEP-neuroendocrine neoplasms (GEP-NEP). Abstracts of the 3rd IITL Essen 2013 / Digestive and Liver Disease 45S (2013) S233–S260, S246
 25. Baum R.P. et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) - current state and innovative developments. *Oncol Res Treat* 2014; 37 (suppl 5): 1-131, s.297
 26. Baum R.P. et al. An Analysis of Toxicity after Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in 807 Patients: Determination of the Limited Predictive Role of Clinical Factors. *Neuroendocrinology* 2014; 99: 219-310, abstract #949
 27. Baum R.P. et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2018 Feb 15;9(24):16932-16950
 28. Baum R.P. et al. Neuroendocrine tumors-personalized diagnosis and treatment using radiolabelled peptides. *ESTRO* 35 2016, S275
 29. Bodei L. et al. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016 May;46(3):225-38
 30. Borbath I. et al. The ENETS Registry: First Results of a Collaborative Effort Including over 12.000 Patients with Neuroendocrine Neoplasms (NENs) from 7 European Countries. *Neuroendocrinology* 2018; 106 (suppl 1) 1-301, abstract #2209
 31. Bournaud, C., et al. (2017). "Peptide receptor radionuclide therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): From literature to practice. *Medecine Nucleaire* 2018; 41(1): 42-54.
 32. Brabander T. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 15;23(16):4617-4624
 33. Burki T.K. ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2018; 18(2): e74.
 34. Castano J.P. et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs): new diagnostic and therapeutic challenges. *Cancer Metastasis Rev*. 2014 Mar;33(1):353-9
 35. Cheung V. T. F. et al. A guide to midgut neuroendocrine tumours (NETs) and carcinoid syndrome. *Frontline Gastroenterology* 6(4): 264-269.
 36. Cidon E.U. New therapeutic approaches to metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A glimpse into the future. *World J Gastrointest Oncol* 2018; 9(1): 4-20.
 37. Cives, M. et al. Will clinical heterogeneity of neuroendocrine tumors impact their management in the future? Lessons from recent trials." *Curr Opin Oncol* 2016; 28(4): 359-366.
 38. Cives M., Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(2): 9.
 39. Courbon, F., et al. Peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours. *Hepato-gastro and oncologie digestive* 23: 39-50.
 40. Delle Fave G. Well differentiated neuroendocrine tumors. Therapeutic approaches in gastric, appendicular and rectal carcinoids. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 39(SUPPL. 1): 43-46.
-

-
41. Delpassand, E.S., et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-dotatate for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. *Pancreas* 43(4): 518-525.
 42. Dong C., et al. Peptide-based radiopharmaceuticals for targeted tumor therapy. *Current Medicinal Chemistry* 21(1): 139-152.
 43. Duan H., et al. Peptide receptor radionuclide therapy proves to be safe and immediately efficient in elderly patients with symptomatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40: S199-S200.
 44. Ezziddin S., et al. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective followup on 450 patients. *Annals of Oncology* 24: iv13.
 45. Faggiano A. et al. The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors. *Expert Opinion on Drug Safety* 2018; 16(10): 1149-1161.
 46. Feliberti E., et al. Gastrinoma. *Endotext*. L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan et al. South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc.
 47. Flux G. Update on molecular radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 123: S299.
 48. Forrer, F. Systemic and radionuclide therapies. *CardioVascular and Interventional Radiology* 37(2): S101-S102.
 49. Forrer F., et al. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism* 21(1): 111-129.
 50. Gabriel M. Neuroendocrine tumours (NET) of the gastrointestinal tract: nuclear medicine methods in diagnosis and therapy. *Austrian journal of clinical endocrinology and metabolism* 10(1): 4-8.
 51. Gamper, E. M., Quality of life in neuroendocrine tumor patients compared to the general population. *Neuroendocrinology* 99(3-4): 301-302.
 52. Grassi I., et al. LU-DOTA-octreotate therapy in advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: Outcomes after 5 years follow up." *Clinical and Translational Imaging* 5: S101.
 53. Halperin D.M. [¹⁷⁷Lu-DOTA₀,Tyr₃]-octreotate in the treatment of midgut neuroendocrine tumors. *Future Oncol* 2016; 12(3): 313-321.
 54. Hamiditabar M., et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: six Years' Assessment. *Clinical nuclear medicine* (no pagination).
 55. NETTER-1 phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate: Efficacy, safety, QoL results and subgroup analysis. *Highlights in GEP-NET from the 2016 NANETS Symposium; Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2016; 14(12): 2-3.
 56. Rare tumors of the upper GI tract: Neuroendocrine tumors. *Highlights in GEP-NET from the 2016 ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium; Clinical Advances in Hematology and Oncology* 14(3): 6-8.
 57. NETTER-1 phase III: progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate. *Highlights in GEP-NET from the 2016 ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium; Clinical advances in hematology & oncology* 2016; 14(3 Supplement 2): 13-14.
 58. NETTER-1 Phase III in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-dotatate: Efficacy and Safety Results. *Highlights in GEP-NET from the 13th Annual ENETS Conference; Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14(5 Suppl 7): 8-9.
 59. Hofman M. S., et al. ¹⁷⁷Lu-dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. United States. 376: 1390-1391.
 60. Horsch, D., et al. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 457-465.
 61. Horsch D. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer* 2016; 58: 41-51.
-

-
62. Hörsch D. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: Initial results of a multiinstitutional cancer registry. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 30(15).
 63. Hörsch D. Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15).
 64. Hörsch D. Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms; a multi-institutional registry study with prospective follow up. *Onkologie* 2016; 36: 185.
 65. Kamaleshwaran K., et al. Peptide receptor radionuclide therapy with Lu-177 DOTATATE in patients with somatostatin receptor positive tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 42(1): S722
 66. Kaderli RM et al. Therapeutic Options for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 14.
 67. Katona B. W. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for metastatic neuroendocrine tumors (NETs) in a United States (US) population. *Gastroenterology* 2016; 150(4): S208-S209.
 68. Katona B. W., et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a United States-Based Cohort of Metastatic Neuroendocrine Tumor Patients: Single-Institution Retrospective Analysis. *Pancreas* 2017; 46(9): 1121-1126.
 69. Kesavan M. Myelotoxicity of peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: A decade of experience. *Haematologica* 2016; 101: 776-777.
 70. Khan, S., et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr 3]octreotate." *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 52(9): 1361-1368.
 71. Koffas A., et al. Effect of lutetium-177 DOTA octreotate peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced neuroendocrine tumors and carcinoid syndrome refractory to somatostatin analogues. *Gastroenterology* 2016; 150(4): S208.
 72. Koffas A., et al. Efficacy of lutetium-177 DOTA octreotate peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced neuroendocrine tumours and carcinoid syndrome refractory to somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 81.
 73. Kolasieńska-Ćwikła, A. et al. Peptide receptor radionuclide therapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors — from oncology perspective. *Nuclear Medicine Review* 2018; 21(2): 115-124.
 74. Kulke MH et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Advanced Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (GI NET): A Multicenter Retrospective Chart Review Study. *Oncologist.* 2019 Jan 3
 75. Kunikowska J., et al. Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 467-478.
 76. Kwekkeboom D.J. "Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(3): 417-422.
 77. Kwekkeboom D. J. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of clinical oncology* 2008; 26(13): 2124-2130.
 78. Kwekkeboom D.J. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1): 173-185, ix.
 79. Kwekkeboom D.J. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1: 62s-66s.
 80. Kwekkeboom D.J. Treatment of Patients Who Have Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007; 21(3): 561-573.
 81. Marinova M. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of midgut neuroendocrine tumors: Assessment of quality of life." *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57.
-

-
82. Martini C., et al. Quality of life in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors receiving peptide receptor radionuclide therapy: information from a monitoring program in clinical routine." *J Nucl Med.* 2018;
 83. Matuchansky C. ¹⁷⁷Lu-dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* United States 2017; 376: 1391.
 84. Mazumdar S. A retrospective study of colorectal neuroendocrine tumors. *Indian Journal of Gastroenterology* 2014; 33(1): A103.
 85. McEwan A.B.J. Induction and Maintenance Regimen with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Lu-177-DOTA-TATE (PRRT) Improves Progression Free Survival (PFS) in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours (NETs). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016; 43(1): S158.
 86. Merola E. Acute leukaemia following low dose peptide receptor radionuclide therapy for an intestinal carcinoid. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42(6): 457-459.
 87. Mittra E.S. Neuroendocrine tumor Therapy: (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211(2): 278-285.
 88. Mulvey C. K. Systemic Therapies for Advanced Gastrointestinal Carcinoid Tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2013; 30(1): 63-82.
 89. Mulvey C.K. Progress in the evaluation and treatment of small bowel neuroendocrine tumors. *Journal of Oncology Practice* 2018; 14(8): 487-489.
 90. Naraev B. Outcomes of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in North American cohort of patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors (mNETs). *Neuroendocrinology* 2012; 96: 50.
 91. Naraev B. The use of peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic low-grade neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 30(4).
 92. Neychev V., Kebebew K. Management Options for Advanced Low or Intermediate Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of Recent Literature." *Int J Surg Oncol* 2017: 6424812.
 93. Oronsky, B. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas." *Neoplasia (United States)* 2017; 19(12): 991-1002.
 94. Ozdemir N. Y. ¹⁷⁷Lu-dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* United States 2017; 376: 1391.
 95. Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy. *Tumori* 2010; 96(5): 869-873.
 96. Paganelli G. ¹⁷⁷Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(10): 1845-1851.
 97. Panzuto F. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 96(1): 32-40.
 98. Patel, D. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu octreotate in advanced neuroendocrine tumours (NET): South Australian sub study of the SIGNETURE registry. *European Journal of Cancer* 2015; 51: S413.
 99. Patel D., et al. Systemic therapies for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism* 2016; 11(4): 311-327
 100. Pavel M. E., Sers C. Systemic therapies in neuroendocrine tumors and novel approaches toward personalized medicine. *Endocrine-Related Cancer* 2016; 23(11): 135-154.
 101. Plaza De las Heras, I., et al. First ever use of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with the Radiolabeled Somatostatin Analog (¹⁷⁷Lu-dotatate) in metastasized neuroendocrine tumors (NETs) in a Spanish Public Hospital. Our experience in the first year. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(1): S745.
 102. Pusceddu S., et al. Update on medical treatment of small intestinal neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(9): 969-976.
 103. Pusceddu S., et al. The underestimated role of somatostatin analogs in the NETTER-1 trial." *Future Oncology* 2017; 13(15): 1287-1289.
-

-
-
104. Rindi G. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: New insights. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8(1): 54-64.
 105. Rodrigues M. Predictors of survival in patients with neuroendocrine tumors after first full treatment cycle with peptide receptor radionuclide therapy." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S212.
 106. Rossana B. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy-A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016; 98: 264-274.
 107. Rossi, R. E. Duodenal neuroendocrine tumors-data from a single centre." *Digestive and Liver Disease* 48: e151.
 108. Sabet A. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumors of the small intestine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S211.
 109. Sabet A. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(8): 1238-1246.
 110. Sansovini M. ¹⁷⁷Lu-Dota-octreotate therapy in advanced Gastrointestinal Neuroendocrine tumors: Outcomes after 5 years follow up. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 44(2): S156.
 111. Pusceddu S., et al. Update on medical treatment of small intestinal neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(9): 969-976.
 112. Sbardella E., Grossman A. New developments in the treatment of neuroendocrine tumours-RADIANT-4, NETTER-1 and telotristat etiprate." *European Endocrinology* 2016; 12(1): 44-46.
 113. Severi, S., et al. Peptide receptor radionuclide therapy in the management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: efficacy profile, safety, and quality of life." *Onco Targets Ther* 2017; 10: 551-557.
 114. Sharma N. et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Outcomes in a North American Cohort With Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017; 46(2): 151-156.
 115. Singh S., et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016; 47: 32-45.
 116. Singh, A. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine neoplasms using lutetium-177 and yttrium-90 labeled somatostatin analogs: A single center experience in over 1000 patients." *Annals of Oncology* 2017; 28: v146.
 117. Smit Duijzentkunst D. A., et al. Somatostatin Receptor 2-Targeting Compounds." *J Nucl Med.* 2017; 58(Suppl 2): 54-60
 118. Soydal C., et al. Outcome of peptide receptor radionuclide treatment with Lu-177 DOTATATE from Ankara University." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014; 41: S532.
 119. Srirajaskanthan R., et al. Review article: Future therapies for management of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 29(11): 1143-1154.
 120. Strosberg J. NETTER-1 phase III trial suggests quality of life improvements in patients with midgut neuroendocrine tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58.
 121. Strosberg J., Krenning E. ¹⁷⁷Lu-dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* United States 2017; 376: 1391-1392.
 122. Strosberg J. R., et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017; 46(6): 707-714.
 123. Strosberg J. NETTER-1 Phase III in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumors Treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: Efficacy and Safety Results. *Neuroendocrinology. Conference: 13th annual ENETS conference for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease.* Spain 2016; 103: 95.
 124. Strosberg J. et al. NETTER-1 phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate: efficacy, safety, QoL results and subgroup analysis. *Annals of oncology. Conference: 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016.* Denmark 2016; 27(no pagination).
-

-
-
125. Strosberg J. NETTER-1 Phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate: Efficacy and safety results. *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57.
 126. Strosberg J. et al. Quality of life improvements in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors: the NETTER-1 Phase III Trial." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Conference: 30th annual congress of the european association of nuclear medicine, EANM 2017. Austria 44(2 Supplement 1): S773-S774.
 127. Strosberg J. et al. QOL improvements in NETTER-1 phase III trial in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors." *Pancreas* 2018; 47(3): 355.
 128. Strosberg J. et al. NETTER-1 phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate: Efficacy and safety results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016; 43(1): S121.
 129. Strosberg J. et al. ¹⁷⁷-Lu-dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumors: results of the Phase III NETTER-1 trial. *Pancreas*. Conference: 8th annual meeting of the north american neuroendocrine tumor society 2016; 45(3): 483.
 130. Strosberg J. et al. ¹⁷⁷-Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Results of the phase III NETTER-1 trial. *European Journal of Cancer* 2015; 51: S710.
 131. Strosberg J. et al. NETTER-1 phase III: efficacy and safety results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate." *Annals of oncology*. Conference: 18th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2016. Spain 2016; 27: ii121.
 132. Strosberg, J. et al. NETTER-1 phase III trial: recent findings on quality of life in patients with midgut neuroendocrine tumors." *Neuroendocrinology*. Conference: 14th annual ENETS conference for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease. Spain 2017; 105(Supplement 1): 257.
 133. Strosberg, J., et al. (2017). "Improved time to quality of life deterioration in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate: the NETTER-1 phase III trial." *Annals of oncology*. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain 28(Supplement 5): v146.
 134. Strosberg J.R. NETTER-1 phase III: Efficacy and safety results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE." *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34.
 135. Strosberg J.R. Quality-of-life findings in patients with midgut neuroendocrine tumors: results of the NETTER-1 phase III trial." *Journal of clinical oncology*. Conference: 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium. United states 35(4 Supplement 1) (no pagination).
 136. Strosberg R.J. et al. NETTER-1 phase III: Progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷-Lu-Dotatate." *Journal of Clinical Oncology* 2017; 34(4).
 137. Sward C. [¹⁷⁷Lu-DOTA 0-Tyr 3]-octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney. *World J Surg* 2014; 34(6): 1368-1372.
 138. Teunissen J. J. et al. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 19(4): 595-616.
 139. Teunissen J. J., et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1: S27-51.
 140. Thapa, P. et al. Performance of ¹⁷⁷Lu-dotatate-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: a multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics. *Nucl Med Commun* 2016; 37(10): 1030-1037.
 141. Turner J.H. Recent advances in theranostics and challenges for the future. *Br J Radiol* 2018a 20170893.
 142. van Vliet, E. I. Et al. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclide therapy." *Neuroendocrinology* 2013; 97(1): 74-85.
-

-
143. Uri I., Grozinsky-Glasberg J. Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2018; 4(1).
 144. Uri I., et al. Update in the Therapy of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18(12): 72.
 145. Walter T. et al. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2012; 44(2): 95-105.
 146. Yalchin M., et al. Long-term follow-up and survival data in progressing advanced midgut neuroendocrine tumors following peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology* 2015; 102(1-2): 133.
 147. Yalchin M., et al. Long-term survival data in progressing advanced midgut neuroendocrine tumours following peptide receptor radionuclide therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S936.
 148. Yalchin M. et al. The Impact of Radiological Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy on Overall Survival in Patients With Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors." *Clin Nucl Med.* 2017; 42(3): e135-e141.
 149. Öberg K. Medical Therapy of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors." *Visceral Medicine* 2017; 33(5): 352-356.
 150. Öberg K. E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors." *Annals of Oncology* 2010; 21(SUPPL. 7): vii72-vii80.
 151. Öberg K. E. Management of neuroendocrine tumors: Current and future therapies." *Expert Review of Endocrinology and Metabolism* 2011; 6(1): 49-62
 152. Öberg K. E. (2012). The Management of Neuroendocrine Tumours: Current and Future Medical Therapy Options." *Clinical Oncology* 2012; 24(4): 282-293.
 153. Öberg K, Novel approaches in the treatment of NET. *Endocrine Abstracts* 2010; 20: S16.11.
 154. Zhang J. et al. Delayed Response (Partial Remission) 3 Years After Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a Patient Participating in the NETTER-1 Trial. *Clin Nucl Med.* 2019 Mar;44(3):223-226
 155. Karnofsky D.A., Burchenal J.H., The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer, In: C. M. MacLeod, Ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.
-