

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 problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 26.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 26.04.2021 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona (zaktualizowano dane dla charakterystyki interwencji oraz oszacowanie wielkości populacji docelowej, pozostałe dane pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku). Pierwotnie analiza została zakończona 15.05.2019 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|--|--------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] |

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

Konflikt interesów:


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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 7 |
| Streszczenie | 14 |
| 1. Cel analizy..... | 18 |
| 2. Problem zdrowotny | 19 |
| 2.1. Populacja docelowa | 19 |
| 2.2. Definicja i etiopatogeneza | 19 |
| 2.2.1. Guzy neuroendokryne dwunastnicy..... | 23 |
| 2.2.2. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego | 24 |
| 2.2.3. Guzy neuroendokryne proksymalnej części jelita grubego | 24 |
| 2.3. Obraz kliniczny..... | 25 |
| 2.3.1. Guzy neuroendokryne dwunastnicy..... | 25 |
| 2.3.2. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego | 26 |
| 2.3.3. Guzy neuroendokryne proksymalnej części jelita grubego | 28 |
| 2.4. Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania | 28 |
| 2.5. Epidemiologia | 32 |
| 2.5.1. Guzy neuroendokryne dwunastnicy..... | 33 |
| 2.5.2. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego | 33 |
| 2.5.3. Guzy neuroendokryne proksymalnej części jelita grubego | 34 |
| 2.6. Rozpoznanie | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 2.6.1. Diagnostyka biochemiczna..... | 35 |
| 2.6.2. Diagnostyka obrazowa | 38 |
| 2.6.3. Diagnostyka radioizotopowa..... | 39 |
| 2.6.4. Szczegółowa diagnostyka | 43 |
| 2.6.5. Monitorowanie leczenia..... | 45 |
| 2.7. Rokowanie | 46 |
| 2.7.1. Guzy neuroendokryne dwunastnicy..... | 46 |
| 2.7.2. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego | 47 |
| 2.7.3. Guzy neuroendokryne proksymalnej części jelita grubego | 48 |
| 2.8. Leczenie | 48 |
| 2.8.1. Leczenie chirurgiczne..... | 49 |
| 2.8.2. Leczenie analogami somatostatyny..... | 50 |
| 2.8.3. Leczenie radioizotopowe..... | 51 |
| 2.8.4. Chemioterapia..... | 52 |
| 2.8.5. Leki celowane | 52 |
| 2.8.6. Interferon-α | 53 |
| 3. Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu pacjentów z GI NETs wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita | 54 |
| 3.1. PSGN 2017 [27-30]..... | 56 |
| 3.2. PTOK 2013 [7] | 65 |
| 3.3. NICE 2018 [31, 42]..... | 68 |

| | |
|---|------------|
| 3.4. NANETS 2017 [32]..... | 69 |
| 3.5. NCCN 2018 [33, 34]..... | 71 |
| 3.6. REKOMENDACJA SKANDYNAWSKA (NORDIC 2014) [35]..... | 73 |
| 3.7. ESMO 2012 (2016) [36,37] | 76 |
| 3.8. ENETS 2016[38-41] | 79 |
| Podsumowanie | 84 |
| 4. Opis interwencji..... | 91 |
| 4.1. ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (Lutathera®) | 91 |
| 5. Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji | 103 |
| 6. Charakterystyka potencjalnych komparatorów..... | 106 |
| 6.1. Lanreotyd (Somatuline Autogel®) | 108 |
| 6.2. Oktreotyd (Sandostatin®)..... | 114 |
| 6.3. Oktreotyd (Sandostatin LAR®)..... | 121 |
| 6.3.1. Wysokie dawki oktreotydu..... | 130 |
| 6.4. Interferon α-2b (Intron A®) | 131 |
|  | |
| 6.6. Ewerolimus (Afinitor®) | 142 |
| 6.7. Sunitynib (Sutent®)..... | 148 |
| 7. Uzasadnienie wyboru komparatorów..... | 156 |
| 8. Efekty zdrowotne..... | 161 |
| 9. Rodzaj i jakość dowodów | 168 |

| | |
|---|------------|
| 10. Kierunki analityczne i zakres analiz | 169 |
| 10.1. Analiza kliniczna..... | 169 |
| 10.2. Analiza ekonomiczna | 171 |
| 10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia..... | 172 |
| 11. Spis tabel | 174 |
| 12. Spis schematów | 177 |
| 13. Bibliografia..... | 178 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|---|
| 4EBP1 | białko wiążące eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E (ang. <i>eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1</i>) |
| 5-HIAA | kwasy 5-hydroksyindolooctowy (ang. <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>) |
| ACTH | hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina (ang. <i>adrenocorticotrophic hormone, corticotropin</i>) |
| AEf | analiza efektywności klinicznej (ang. <i>efficacy analysis</i>) |
| AEk | analiza ekonomiczna (ang. <i>economic analysis</i>) |
| AJCC | Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>) |
| ALAT, ALT | aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ang. <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland; AHTAPol</i>) |
| APD | analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>decision problem analysis</i>) |
| 5-FU | 5-fluorouracyl (ang. <i>5-fluorouracil</i>) |
| AspAT, AST | aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>) |
| AUC | pole pod wykresem (ang. <i>area under curve</i>) |
| BIA | analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>) |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>) |
| Bq | Bekerel (ang. <i>Becquerel</i>) |
| BSC | najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>) |
| CgA | chromogranina A (ang. <i>chromogranin A</i>) |
| CgB | chromogranina B (ang. <i>chromogranin B</i>) |

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------------|--|
| CgC | chromogranina C (ang. <i>chromogranin C</i>) |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CL/F | klirens po podaniu doustnym (ang. <i>clearance of distribution expressed as a function of bioavailability</i>) |
| C _{max} | stężenie maksymalne (ang. <i>maximum concentration</i>) |
| CSF-1R | inhibitor receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (ang. <i>colony stimulating factor 1 receptor</i>) |
| CT | tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>) |
| CTCAE | klasyfikacja zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria for adverse events</i>) |
| CTH | chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>) |
| CYP450 | ludzki cytochrom P450 (ang. <i>human cytochrome P450</i>) |
| DOTATATE | DOTA0-Tyr3-oktreotat (ang. <i>DOTA0-Tyr3-octretate</i>) |
| DOTATOC | (DOTA0-Phe1-Tyr3)oktreotyd (ang. <i>(DOTA0-Phe1-Tyr3)octreotide</i>) |
| DPW | duże pole widzenia (ang. <i>large field of view</i>) |
| EBM | medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>) |
| ECL | komórki enterochromatofinopodobne (ang. <i>enterochromaffin-like cells</i>) |
| ECOG | Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ENETS | Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych (ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>) |
| ESMO | Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) |
| EUS | ultrasonografia endoskopowa (ang. <i>endoscopic ultrasonography</i>) |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-----------|--|
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FKBP-12 | białko wiążące FK506 (ang. <i>FK506 binding protein</i>) |
| FLT3 | inhibitor kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3 inhibitor</i>) |
| G | stopień dojrzałości histologicznej (ang. <i>grading</i>) |
| GEP NETs | żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynnne (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors</i>) |
| GEP NENs | żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynnne (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms</i>) |
| GH | hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>) |
| GIST | nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumour</i>) |
| GI NET | guzy neuroendokrynnne przewodu pokarmowego (ang. <i>gastro-intestinal neuroendocrine tumours</i>) |
| GRF, GHRF | czynnik uwalniający hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone-releasing factor</i>) |
| H2 | receptor histaminowy (ang. <i>histamine H2 receptor</i>) |
| Hb | hemoglobina (ang. <i>hemoglobin</i>) |
| HR | współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| I | jod (ang. <i>iodine</i>) |
| i.v. | podanie dożylnne; 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>) |
| IFN-α | interferon-α (ang. <i>interferon-α</i>) |
| i.m. | podanie domięśniowe (ang. <i>intramuscular</i>) |
| j.m. | jednostki międzynarodowe (ang. <i>international unit, I.U.</i>) |

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------|--|
| keV | kiloelektronowolt |
| Ki-67 | indeks proliferacji (ang. <i>Ki-67 proliferative index</i>) |
| Lu | lutet (ang. <i>lutetium</i>) |
| MBq | megabekerel (ang. <i>megabecquerel</i>) |
| MedDRA | słownik terminów medycznych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) |
| MEN-1 | mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i>) |
| mIBG | metajodobenzylguanidyna (ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i>) |
| MRI | rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) |
| MRCC | przerzutowy rak nerki (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>) |
| mTOR | ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>) |
| NCCN | Narodowa Sieć Walki z Rakiem (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) |
| NCI | Narodowy Instytut Raka w USA (ang. <i>National Cancer Institute</i>) |
| NEC | rak neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>) |
| NEN | nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine neoplasm</i>) |
| NET | guz neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine tumor</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NSE | swoista enolaza neuronowa (ang. <i>neuron-specific enolase</i>) |
| NYHA | Nowojorskie Stowarzyszenie Chorób Serca (ang. <i>New York Heart Association</i>) |
| ORR | odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| p | poziom istotności statystycznej (ang. <i>p value</i>) |

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------|---|
| p.o. | doustnie (<i>fac. per os</i>) |
| pc. | procent (<i>ang. percent</i>) |
| PDGFR | inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (<i>ang. platelet-derived growth factor receptor</i>) |
| PET | pozytonowa tomografia emisyjna (<i>ang. positron emission toography</i>) |
| PET-CT | pozytonowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa (<i>ang. positron emission toography-computed tomography</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (<i>ang. progression free-survival</i>) |
| PGP 9.5 | białko 9,5 (<i>ang. protein gene product</i>) |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>ang. population, intervention, comparator, outcomes</i>) |
| PL | program lekowy |
| pNEN | nowotwór neuroendokrynnny trzustki (<i>ang. pancreatic neuroendocrine neoplasm</i>) |
| pNETs | guzy neuroendokrynnne trzustki (<i>ang. pancreatic neuroendocrine tumours</i>) |
| PP | polipeptyd trzustkowy (<i>ang. pancreatic polypeptide</i>) |
| PRRT | peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (<i>ang. peptide receptor radionuclide therapy</i>) |
| PSGN | Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnnych |
| pTNM | stopień zaawansowania patologicznego nowotworów (<i>ang. pathological tumour-node-metastasis</i>) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALY | liczba lat życia skorygowana jakością (<i>ang. quality-adjusted life year</i>) |
| QT | odstęp QT - fragment zapisu elektrokardiogramu (<i>ang. QT interval</i>) |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne (<i>ang. randomized controlled trial</i>) |
| RSS | instrument podziału ryzyka (<i>ang. risk sharing scheme</i>) |
| s.c. | podskórnice (<i>ang. subcutaneously</i>) |

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------------|---|
| SAE | ciężkie działanie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SPECT | tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>single-photon emission computed tomography</i>) |
| SSA | analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatine analogs</i>) |
| SST | somatostatyna (ang. <i>somatostatin</i>) |
| SSTR | receptor dla somatostatyny (ang. <i>somatostatin receptor</i>) |
| SRI | obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>) |
| SYN | synaptofizyna (ang. <i>synaptophysin</i>) |
| T ₄ | tyroksyna (ang. <i>thyroxine</i>) |
| TID | trzy razy dziennie (ang. <i>three times a day</i>) |
| T _{max} | czas maksymalny (ang. <i>maximum of time</i>) |
| TSH | hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>) |
| UE | Unia Europejska |
| UICC | Unia Przeciwrakowa (fr. <i>Union Internationale contre le Cancer</i>) |
| URPLWMIpB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| USG | ultrasonografia |
| VCE | endoskopia kapsułkowa (ang. <i>video capsule endoscopy</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>) |
| VIP-oma | guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal peptide</i>) |

| Skrót | Rozwinięcie |
|-------|---|
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| Y | itr (ang. <i>yttrium</i>) |
| ZES | zespół Zollingera i Ellisona (ang. <i>Zollinger-Ellison syndrome</i>) |

Streszczenie

Cel

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

Wytyczne i standardy postępowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 14 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym: 5 dokumenty z wytycznymi krajowymi wydanymi przez 2 organizacje (PSGN, PTOK) oraz 9 dokumentów zagranicznych wytycznych autorstwa 6 organizacji (NICE, NCCN, NORDIC, NANETS, ESMO, ENETS).

Według wytycznych, podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym nieoperacyjnych NET odgrywają analogi SST (oktreotydy, lanreotydy) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Wytyczne PSGN 2017 wskazują je jako złoty standard farmakoterapii. Zalecenia do stosowania analogów somatostatyny różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza, jednak wszystkie wytyczne są zgodne i zalecają stosowanie analogów SST w ramach 1. linii leczenia. Zastosowanie znakowanych izotopowo analogów SST (PRRT) rekomendowane jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NET, o stopniu zróżnicowania G1-G2, z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. U pacjentów z silną ekspresją receptora dla SST PRRT mogą być rozważane jako 1. linia leczenia (PSGN 2013). Większość wytycznych wskazuje jednak na zasadność zastosowania PRRT w kolejnych liniach leczenia (PTOK 2013, PSGN 2013, ENETS 2012, NCCN 2015, NORDIC 2014). PRRT może być rozważana zarówno w przypadku czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie NET, niezależnie od umiejscowienia guza (ESMO 2012, ENETS 2012).

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

terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek lanreotydu bądź oktreotydu, lanreotyd (Somatuline Autogel) i oktreotyd (Sandostatin, Sandostatin LAR) w pojedynczych dawkach, ewerolimus (Afinitor®), sunitynib (Sutent®), interferon-α-2b (IntronA®) oraz

Do grona potencjalnych opcji terapeutycznych dla PRRT nie zaliczono chemioterapii. Uzasadnieniem powyższego są polskie wytyczne, zgodnie z którymi chemioterapię stosuje się po wyczerpaniu innych możliwości leczenia (miejscowe leczenie paliatywne, leczenie z udziałem analogów SST, leczenie izotopowe).

Większość towarzystw wskazuje na zasadność zastosowania PRRT po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów SST (lanreotyd i oktreotyd) (PSGN 2017, NANETS 2017, ENETS 2016, NICE 2017). Mając powyższe na względzie, stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE będzie uzasadnione w ramach 2. linii leczenia rozpatrywanej populacji chorych. Powyższe argumenty stanowią podstawę do wykluczenia lanreotydu i oktreotydu w dawkach standardowych z grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

W większości aktualnych wytycznych postępowania uwzględnia się możliwość wdrożenia interferonu-α w ramach 2. linii leczenia. Terapia interferonem-α nie jest jednak finansowana ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, co stanowi podstawę do wykluczenia rozpatrywanej technologii z grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Z grona potencjalnych komparatorów wykluczony został ewerolimus i sunitynib. Obydwie opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane w ramach programów lekowych, jednak żadne ze wskazań refundacyjnych nie obejmuje leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Krajowe i zagraniczne wytyczne wskazują na konieczność stosowania terapii

celowanej m.in. u chorych z zaawansowanym NEN trzustki o dobrym zróżnicowaniu, u chorych z nieczynnymi hormonalnie dobrze zróżnicowanymi NET przewodu pokarmowego (ewerolimus), czy pacjentów z NET zdiagnozowanymi w innych częściach przewodu pokarmowego niż midgut (ewerolimus).

Do grona potencjalnych komparatorów zaliczono także najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu. Wysokie dawki oktreotydu wykazują skuteczność kliniczną. Tego rodzaju terapia staje się praktyką kliniczną na arenie międzynarodowej, szczególnie u pacjentów z zespołem nadmiernego wydzielania hormonów i progresją choroby. Ponadto, rekomendacja NICE wskazuje na możliwość wykorzystania wysokich dawek SSA (oktreotydu LAR w dawce 60 mg) w rzeczywistej praktyce.

W świetle przedstawionych argumentów, w gronie komparatorów dla ^{177}Lu -DOTATATE uwzględniono najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu.

Kierunki analityczne i zakres analiz

Celem analizy klinicznej powinna być ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ^{177}Lu -DOTATATE u pacjentów z nieoperacyjnymi GI NETs wywodzącymi się ze środkowej części prajelita. Analiza kliniczna powinna być przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce. [1,2]

W ramach analizy klinicznej zaleca się przeprowadzenie wnikliwej analizy heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań pierwotnych. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego należy przeprowadzić analizę jakościową wyników. Należy zestawić wyniki badań klinicznych (NETTER-1, ERASMUS 2017), w ramach których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ^{177}Lu -DOTATATE i najlepszej terapii wspomagającej w rozpatrywanym wskazaniu.

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie efektywności kosztowej ^{177}Lu -DOTATATE względem najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu, stosowanych w analizowanej populacji chorych. Metodyka analizy ekonomicznej powinna być uzależniona od wniosków płynących z przeglądu systematycznego. Wykazanie

istotnych klinicznie różnic w efektywności klinicznej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem komparatora, wiązać się będzie z koniecznością przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności i/lub ewentualnie analizy kosztów-efektywności.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (GI NET) wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita (midgut), w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków. W ramach BIA należy wskazać część koszyka świadczeń gwarantowanych, o wpis do której aplikuje producent. Z uwagi na fakt, iż producent produktu leczniczego Lutathera® ubiega się o refundację leku we wskazaniu obejmującym niewielką populację pacjentów, zasadne tym przypadku wydaje wnioskowanie o finansowanie w ramach programu lekowego. W związku z powyższym, kluczowe jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w rozpatrywanym wskazaniu.

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

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

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

1. Cel analizy

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

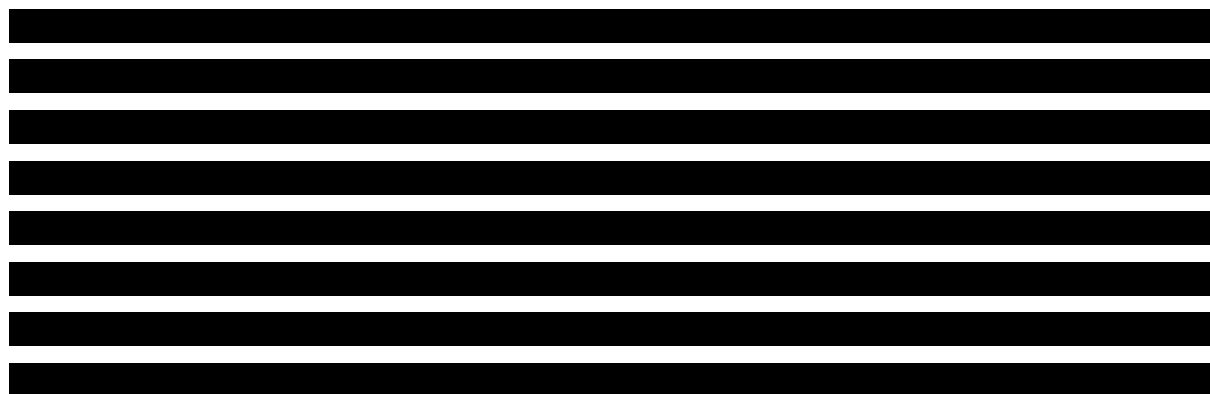
W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

2. Problem zdrowotny

2.1. Populacja docelowa

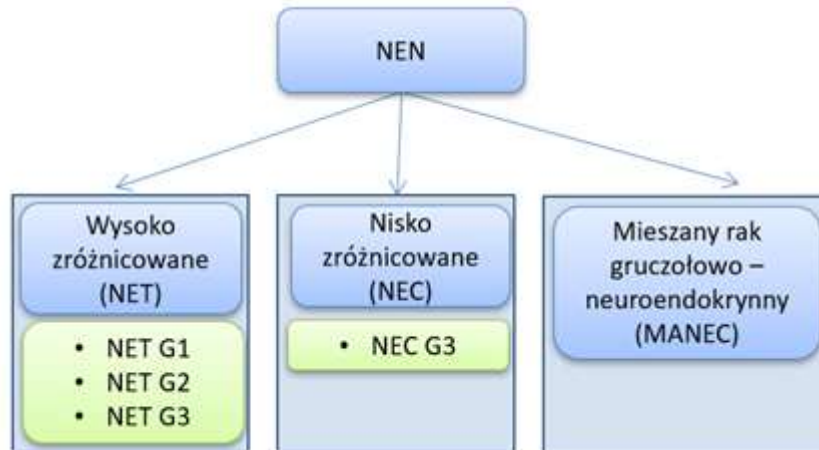
Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, populację do stosowania produktu leczniczego Lutathera® stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynymi trzustki i przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine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



Zdefiniowana populacja docelowa do stosowania produktu leczniczego Lutathera® jest spójna z charakterystyką populacji pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego NETTER-1. [4]

2.2. Definicja i etiopatogeneza

Nowotwory neuroendokryne (ang. *neuroendocrine neoplasms*, NENs) stanowią określenie dla szerokiej grupy zmian nowotworowych, w skład których wchodzi, zgodnie z najnowszą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2017 roku, dobrze zróżnicowane guzy neuroendokryne (ang. *well differentiated neuroendocrine tumors*, NET) G1, G2 i G3, nisko zróżnicowane raki neuroendokryne (ang. *neuroendocrine carcinoma*, NEC) oraz mieszany rak gruczołowo – neuroendokryny (ang. *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*, MANEC) (Rysunek 1). [5] Jednakże, w dostępnej literaturze oraz wytycznych pojęcia NEN i NET często są ze sobą utożsamiane.



Rysunek 1.
Klasyfikacja nowotworów neuroendokrynnych wg WHO 2017 [5]

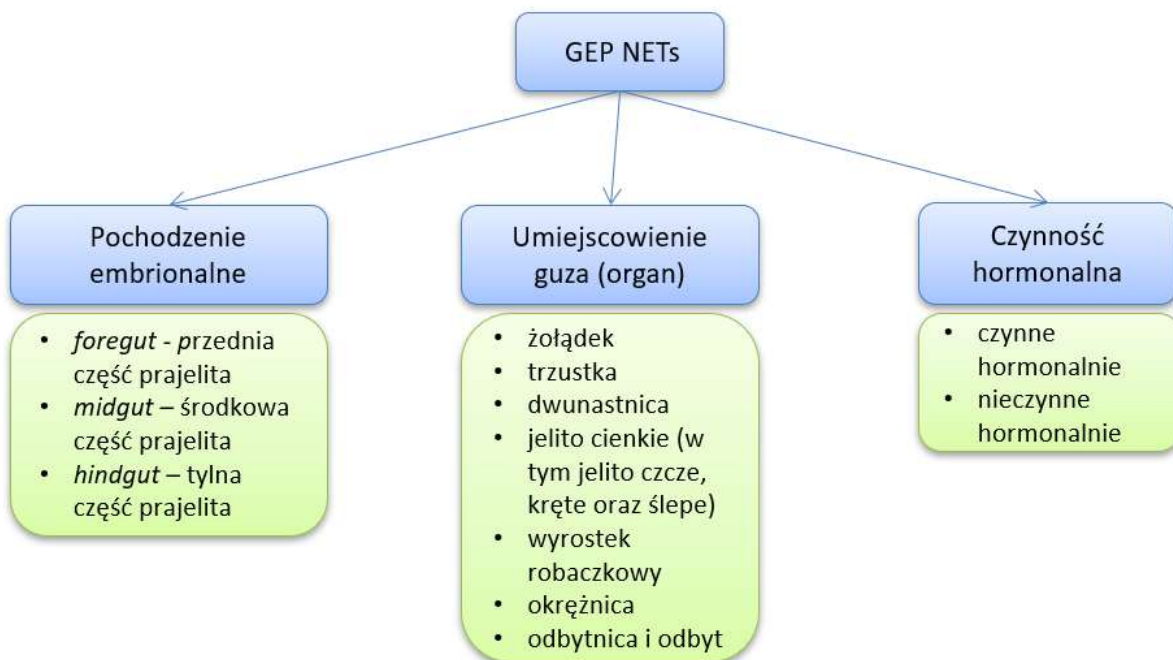
Nowotwory neuroendokrynnne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP NENs) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. GEP NENs mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów, liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). Z terminem „rakowiak” (carcinoid) nadal wiąże się wiele nieścisłości terminologicznych. W przeszłości mianem rakowiaka określano nowotwór neuroendokrynnny, bez względu na umiejscowienie ogniska pierwotnego i stopień złośliwości. Z czasem w Europie do rakowiaków zaliczano tylko nowotwory wywodzące się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*), wydzielające serotoninę i mogące dawać objawy zespołu rakowiaka. Jednakże w klasyfikacji nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego Światowej Organizacji Zdrowia termin carcinoid został przypisany nowotworom neuroendokrynnym G1. W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. [50]

Komórki nowotworów neuroendokrynnych — analogicznie do komórek, z których się wywodzą — posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokrynnne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych. Do markerów neuroendokrynnych zalicza się: swoistą enolazę neuronową (ang. *neuron-specific enolase*, NSE) i białko 9,5 (ang. *protein*

gene product 9.5; PGP 9,5), chromograninę A (CgA) oraz B (CgB) i C (CgC), synaptofizynę (ang. *synaptophysin*, SYN). [6, 7]

Pod pojęciem guzów neuroendokrynnych (ang. *neuroendocrine tumors*, NETs) rozumie się rodzinę rzadkich i z reguły wolno rosnących łagodnych zmian nowotworowych. NET mogą pojawić się w obrębie całego organizmu i wzrastać wraz z komórkami układu dokrewnego. [8] W ponad 70% guzy neuroendokrynnie pojawiają się w obrębie układu pokarmowego. [9]

Podziału guzów neuroendokrynnych można dokonać zgodnie z kilkoma kryteriami – pochodzenia embrionalnego, umiejscowienia guza oraz czynności hormonalnej. Czynność hormonalna definiowana jest jako zdolność do produkowania przez nowotwór hormonów i/lub amin biogennych



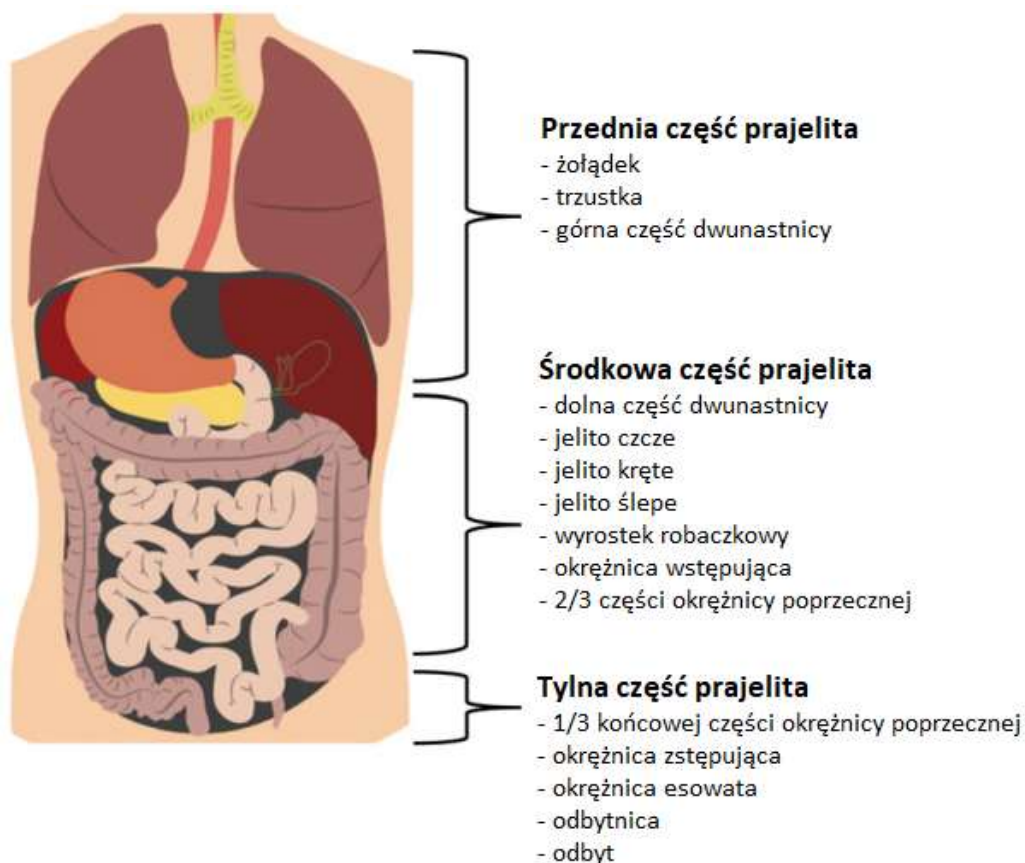
Rysunek 2.

Podział GEP NETs zgodnie z pochodzeniem embrionalnym, umiejscowieniem guza oraz czynnością hormonalną [opracowanie własne]

W zależności od pochodzenia embrionalnego, NET obejmujące układ pokarmowy można podzielić na guzy wywodzące się z:

- początkowego (ang. *foregut*) odcinka prajelita - guzy żołądka, trzustki i górnej części dwunastnicy;
- środkowego (ang. *midgut*) odcinka prajelita - guzy dolnej części dwunastnicy, jelita czczego, krętego i ślepego wraz z wyrostkiem robaczkowym, okrężnicy wstępującej oraz 2/3 części okrężnicy poprzecznej;
- tylnego (ang. *hindgut*) odcinka prajelita - guzy 1/3 końcowej części okrężnicy poprzecznej, okrężnicy zstępującej, esowatej, odbytnicy, odbytu. [10] (Rysunek 3)

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne, przedmiotem APD są guzy wywodzące się ze środkowego odcinka prajelita.



Rysunek 3.
Podział układu pokarmowego ze względu na pochodzenie embrionalne (na podst. Oronsky B., 2017 [11])

2.2.1. Guzy neuroendokrynnne dwunastnicy

Guzy neuroendokrynnne dwunastnicy (ang. *duodenal NEN*, d-NEN) są zazwyczaj małe (średnica > 75% z nich wynosi < 2 cm), ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej, jednak podczas rozpoznania w 40–60% przypadków obecne są przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Ponad 90% d-NEN zlokalizowanych jest w opuszce (58%) i części zstępującej (33%) dwunastnicy. Przerzuty do wątroby występują natomiast u mniej niż 10% chorych. [51]

Mnogie d-NEN sugerują mnogą gruczolakowatość wewnątrzwydzielniczą (ang. *multiple endocrine neoplasia*, MEN-1), określaną również jako zespół Wermera (charakteryzujący się występowaniem wielogniskowych zmian nowotworowych lub hiperplazji m.in. trzustki i dwunastnicy). Mnogość gruczolaków w przebiegu MEN-1 istotnie wpływa na przebieg terapii, która charakteryzuje się m.in. większą radykalnością w postępowaniu chirurgicznym w stosunku do guzów pojedynczych. [12] Guzy w przebiegu MEN-1 są często wielohormonalne, choć mogą być hormonalnie nieczynne. Pojawieniu się guzów neuroendokrynnnych dwunastnicy i towarzyszącej im nadmiernej sekrecji gastryny może towarzyszyć ponadto zespół Zollingera – Ellisona (ZES), skutkujący u większości pacjentów (ok. 90%) chorobą wrzodową. Do najczęstszych objawów ZES należą: uporczywy ból brzucha (79-100% pacjentów), nudności (38%), wymioty (24%), obfita biegunka tłuszczowa, będąca następstwem zwiększenia niewchłoniętej treści żołądkowej (30-75%) oraz utrata masy ciała (12%). [13,51]

Wyróżnia się 5 typów d-NEN: [51]

1. *gastrinoma* (27–58% przypadków) - guz dobrze zróżnicowany (NET G1/G2), w 60–90% ma charakter złośliwy;
2. guzy nieczynne hormonalnie, produkujące somatostatynę (ang. *somatostatin*, SST) (23–75%), serotoninę (średnio 27,6%), kalcytoninę (średnio 9%);
3. nisko zróżnicowane raki dwunastnicy;
4. nowotwory typu przyzwojaka gangliocytowego (rzadko występujące);
5. NET zlokalizowane w brodawce Vatera i jej okolicy (przez niektórych wyłączone z tej grupy, ponieważ przebiegiem klinicznym bardziej przypominają guzy trzustki).

2.2.2. Guzy neuroendokrynnego jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego

Jelito cienkie, po trzustce i jelicie grubym jest najczęstszą lokalizacją nowotworów neuroendokrynnych. NET jelita cienkiego dzielone są na guzy hormonalnie czynne, wydzielające substancje powodujące objawy zespołu rakowiaka. Drugą grupę stanowią guzy nieczynne hormonalnie. Większość NEN jelita cienkiego stanowią powoli rosnące i dobrze zróżnicowane guzy. Rzadko są to nisko zróżnicowane nowotwory o szybkim wzroście i złym rokowaniu. Nowotwory neuroendokrynnego końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego zbudowane są głównie z komórek enterochromafinowych (ang. *enterochromaffin cells*, ECL) produkujących serotoninę. Niektóre nowotwory neuroendokrynnego wykazują zdolność do wydzielania m.in. enteroglukagonu, jak również innych peptydów. NEN końcowego odcinka jelita cienkiego (z komórek ECL) wykazują większą tendencję do przerzutów, która w mniejszym stopniu zależy od wielkości guza. Ponadto zachowują się bardziej agresywnie od NET dwunastnicy, żołądka zbudowanych z komórek ECL (ang. *enterochromaffin-like*) czy odbytnicy. [49]

2.2.3. Guzy neuroendokrynnego proksymalnej części jelita grubego

Nowotwory neuroendokrynnego okrężnicy, której fragment wchodzi w skład *midgut*, wywodzą się z dwóch rodzajów komórek. Są to:

- komórki enterochromafinowe (ECL) wydzielające serotoninę, znajdujące się głównie w części wstępującej okrężnicy;
- komórki L wydzielające peptyd podobny do glukagonu (ang. *glucagon-like peptide*, GLP) i peptyd YY, znajdujące się w pozostałej części okrężnicy oraz odbytnicy. [50]

ECL NEN są nowotworami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita (*midgut-type NEN*):

- pojawiają się przede wszystkim w prawej połowie okrężnicy;
-

-
- pod względem morfologicznym tworzą lite gniazda z obwodowo ułożoną palisadą komórek, czasem struktury rozetkowe lub sitowate i bardzo rzadko lite pola;
 - często stwierdza się obecność desmoplastycznego podścieliska;
 - mają zbliżone cechy histologiczne i cytochemiczne jak nowotwory neuroendokryne okolicy krątniczo-kątniczej;
 - charakteryzują się produkcją serotoniny;
 - stopień dojrzałości odpowiada G1 lub G2;
 - średnica guza wynosi około 4,9 cm;
 - immunoekspresja CDX2 jest pozytywna. [50]

2.3. Obraz kliniczny

2.3.1. Guzy neuroendokryne dwunastnicy

W dwunastniczej lokalizacji NEN typu *gastrinoma* najczęstszymi objawami zespołu Zollingera - Ellisona są: wymioty, nudności, biegunka ustępująca po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (ang. *protein pump inhibitors*; PPI), utrata masy ciała, uporczywy ból brzucha, a także krwawienia z przewodu pokarmowego. [51]

Do najczęstszych objawów klinicznych nieczynnych hormonalnie d-NEN zaliczamy ból w okolicy jamy brzusznej, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, niedokrwistość, żółtaczkę, wymioty oraz zwężenie dwunastnicy. NEN dwunastnicy sporadycznie stanowią przyczynę zespołu rakowiaka. [51]

2.3.2. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego

Objawy hormonalnie czynnych NET jelita cienkiego — zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka stanowi jednostkę chorobową, której objawy są spowodowane nadmiernym wydzielaniem przez guz serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej - kinin, prostaglandyn, histaminy. Objawy kliniczne ujawniają się, gdy aminy biogenne, w tym serotonina, są wydzielane do krążenia systemowego. W związku z tym, najczęściej objawy zespołu rakowiaka występują jeśli przerzuty NET znajdują się w wątrobie (ok. 95% przypadków), gdy serotonina nie podlega krążeniu wrotnemu i metabolizmowi w wątrobie. [49] Objawy kliniczne zespołu rakowiaka zostały zestawione w Tabeli 1.

Tabela 1.
Objawy kliniczne zespołu rakowiaka [49]

| LOKALIZACJA | OBJAWY |
|----------------------------|--|
| UKŁAD SERCOWO – NACZYNIOWY | Choroby zastawki trójdzielnej, pnia płucnego, rzadziej choroby zastawki mitralnej i aorty |
| UKŁAD ODDECHOWY | Napadowy skurcz oskrzeli |
| SKÓRA | Napadowe zaczerwienienie skóry, teleangiektazje, pelagra — zapalenie skóry spowodowane niedoborem witaminy PP wynikającym ze zużycia tryptofanu do produkcji serotoniny przez nowotwór |
| UKŁAD RUCHU | Bóle kostno-stawowe, miopatie |
| PRZEWÓD POKARMOWY | Biegunka wydzielnicza, niecharakterystyczne lub kolkowe bóle brzucha |

Najczęściej pojawiającym się zdarzeniem niepożądanym towarzyszącym zespołowi rakowiaka jest napadowe zaczerwienienie skóry (ang. *flushing*), występujące u ok. 60–85% chorych. Barwa zaczerwienienia w przypadku guzów neuroendokrynych jelita cienkiego waha się od bladorożowej do czerwonej. Zmiana *Flush* dotyczy głównie zmian koloru twarzy i górnej części klatki piersiowej. Zaczerwienienie trwa max. 30 minut. Do bodźców wyzwalających napady zaliczane są m.in. leki (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny), alkohol, ostre potrawy, stres.

Zagrażającym życiu powikłaniem jest przełom rakowiaka, spowodowany nagłym uwolnieniem do krążenia ogólnej substancji biologicznie czynnych. Przełom może pojawić się samoistnie jako następstwo infekcji bądź podczas przeprowadzania procedur medycznych (embolizacja, znieczulenie ogólne, chemioterapia, biopsja guza, operacja, terapia radioizotopowa). Dlatego też zalecane jest stosowanie analogów somatostatyny przed operacją lub w trakcie operacji u chorych z NEN.

Charakterystyczne objawy przełomu rakowiaka to:

- długotrwałe zaczerwienienie skóry;
- świszczący oddech;
- gwałtowna biegunka lub wymioty;
- wahania ciśnienia tętniczego;
- zaburzenia rytmu serca;
- zaburzenia czynności układu nerwowego;
- odwodnienie;
- wstrząs;
- ostra niewydolność nerek;
- hiperkalcemia. [49]

Objawy hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego

Małe guzy, w przypadku hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego, są zwykle bezobjawowe. Często stwierdza się je podczas poszukiwania źródła przerzutów lub przypadkowo podczas kolonoskopii na pograniczu krętniczo-kątniczym. Guzy powyżej 1 cm są zazwyczaj złośliwe. Najczęściej chorzy zgłaszają niespecyficzne dolegliwości tj. przemijające bóle brzucha, dyskomfort, utratę masy ciała i osłabienie. Objawy niejednokrotnie utrzymują się latami, często są błędnie diagnozowane jako zaburzenia czynnościowe. Z czasem dolegliwości nasilają się, prowadząc do przemijającej niedrożności jelita cienkiego, wywołanej obecnością guza lub reakcją desmoplastyczną krezki. Odczyn desmoplastyczny może również upośledzać ukrwienie jelit, w ciężkich przypadkach prowadząc do martwicy.

Rzadko reakcja desmoplastyczna prowadzi do włóknienia zaotrzewnowego lub wodonercza. Intensywne krwawienie z przewodu pokarmowego jest rzadkim objawem NEN jelita cienkiego. [49]

Objawy NEN wyrostka robaczkowego

Zapalenie wyrostka robaczkowego jest najczęściej pierwszym objawem rakowiaka o tym umiejscowieniu. Nowotwory neuroendokrynnie wyrostka robaczkowego (ang. *appendiceal neuroendocrine tumors*, aNEN) w ponad 50% przypadków diagnozowane są przypadkowo po appendektomii. Większość NEN wyrostka robaczkowego jest wykrywana na wcześniejszym etapie zaawansowania, co sprzyja wysokiej przeżywalności (szczególnie widać to w grupie dzieci, w której ponad 80% rozpoznawanych guzów ma mniej niż 1 cm). [49]

Prawdopodobieństwo pojawienia się przerzutów aNEN uzależnione jest od wielkości guza:

- < 1 cm – 2-procentowe ryzyko przerzutów,
- 1–2 – 50-procentowe ryzyko przerzutów,
- > 2 cm — 90-procentowe ryzyko przerzutów. [49]

2.3.3. Guzy neuroendokrynnie proksymalnej części jelita grubego

Objawy towarzyszące nowotworom neuroendokrynnym okrężnicy są niespecyficzne. Należą do nich: zmiana charakteru wypróżnień, a w chorobie zaawansowanej bóle brzucha, chudnięcie, wyczuwalna w dotyku zmiana w jamie brzusznej. Częstymi objawami są także osłabienie i spadek tolerancji wysiłku, związane z utratą krwi przez przewód pokarmowy. Ponadto istnieje ryzyko niedrożności przewodu pokarmowego, wymagające interwencji chirurgicznej. [50]

2.4. Klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania

Od 2000 roku nowotwory przewodu pokarmowego klasyfikowane są według zaleceń ENETS na podstawie oceny typu komórki i lokalizacji narządowej, typu histologicznego

z uwzględnieniem ich stopnia zróżnicowania i stopnia histologicznej dojrzałości (G, *grading*) oraz stopnia zaawansowania patomorfologicznego (ang. *pathological tumour-node-metastasis*, pTNM) i stopnia zaawansowania klinicznego (S, *staging*). [5]

Stopień dojrzałości histologicznej jest decydującą cechą mikroskopową o wartości prognostycznej i predykcyjnej. Ocena stopnia histologicznej złośliwości NEN bazuje na dwóch kryteriach:

1. Liczba figur podziału liczona w 10 dużych polach widzenia w mikroskopie przy powiększeniu 40× (1dpw = 2 mm²). Zalecane jest zbadanie 50 dużych pól widzenia i wybór 10 pól o największej aktywności mitotycznej (tzw. *hot spot*);
2. Ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67 metodą immunohistochemiczną z przeciwciałem MIB1 (procent komórek wykazujących immunohistochemiczną ekspresję MIB1 w polach o największej aktywności liczona w 500 do 2000 komórek guza).

Jeżeli stopień dojrzałości nowotworu oceniany za pomocą dwóch metod różni się, to zwykle indeks proliferacyjny Ki-67 określany jest wyższą wartością i należy wybrać go jako zalecany. Powyższy dwustopniowy podział NEN stanowi podstawę systemu klasyfikacyjnego i decyzji terapeutycznych w tej grupie nowotworów (Tabela 2). [48]

Tabela 2.
Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynnych (cecha G) [27]

| STOPIEŃ HISTOLOGICZNEJ ZŁOŚLIWOŚCI NEN (CECHA G) | AKTYWNOŚĆ MITOTYCZNA/ LICZBA FIGUR PODZIAŁU/ 10 DPW | INDEKS PROLIFERACYJNY Ki-67(%) KOMÓREK (LICZONYCH NA 2 000 KOMÓREK) |
|--|---|---|
| G1 – WYSOKODOJRZAŁE O NISKIEJ ZŁOŚLIWOŚCI | <2 | <3 |
| G2 – ŚREDNODOJRZAŁE O ŚREDNIEJ ZŁOŚLIWOŚCI | 2–20 | 3–20 |
| G3 – NISKODOJRZAŁE O WYSOKIEJ ZŁOŚLIWOŚCI | >20 | >20 |

Źródło: Kos-Kudła 2017 [48]

Typ histologiczny NEN jest określony według klasyfikacji WHO 2017 oraz 8. wydania zaleceń *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *Union for International Cancer Control (UICC)* z 2017 roku z podziałem na dobrze zróżnicowane guzy neuroendokryne (ang. *well differentiated neuroendocrine tumors, NET*): G1, G2 i G3 oraz niskozróżnicowane raki neuroendokryne (ang. *neuroendocrine carcinoma, NEC*) - Tabela 3. [5]

W ramach NEC wyróżnia się raki wielko- i drobnokomórkowe, które charakteryzują się agresywnym przebiegiem przypominającym raka płuca o podobnej morfologii. Tworzą je komórki o zróżnicowanej wielkości, tworząc struktury nie przypominające guzów neuroendokrynych. [48]

Tabela 3.
Podział NEN według klasyfikacji WHO/AJCC/UICC z 2017 r.

| NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE, NEN | | | |
|--|----------------------|---|--|
| Z INDEKSEM PROLIFERACYJNYM KI-67 < 20% | | Z INDEKSEM PROLIFERACYJNYM KI-67 > 20% | |
| Guzy dobrze zróżnicowane | | Raki niskozróżnicowane | |
| NET G1 | NET G2 | NET G3 | NEC |
| Z Ki-67 < 3% | Z Ki-67 od 3% do 20% | Z Ki-67 > 20%, zwykle między 21% a 55% | Z Ki-67 > 21%, zwykle > 55% — raki wielkokomórkowe — raki drobnokomórkowe |

Źródło: Kos-Kudła 2017 [48]

Stopień patologicznego zaawansowania (pTNM) oceniany jest według klasyfikacji ENETS i 8. wydania zaleceń AJCC/ UICC z 2017 roku. Klasyfikację AJCC z 2017 roku zamieszczono w Tabeli 4. Cecha T odnosi się do guza pierwotnego.

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM dotycząca zaawansowania patologicznego NEN przewodu pokarmowego (według AJCC 2017)

| CECHA T (W ZALEŻNOŚCI OD UMIEJSCOWIENIA OGNISKA PIERWOTNEGO; W PRZYPADKU OBECNOŚCI WIELU GUZÓW DO ODPOWIEDNIEGO T NALEŻY DODAC OZNACZENIE [M]) | |
|---|---|
| DWUNASTNICA | <p>TX — pierwotny guz nie może być oceniony</p> <p>T1 — nowotwór nacieka tylko blaszkę właściwą lub błonę podśluzową i ≤ 1 cm średnicy (nowotwór dwunastnicy)</p> <p>T2 — nowotwór nacieka błonę mięśniową lub ma średnicę ponad 1 cm (nowotwory dwunastnicy); nowotwór przez zwieracz nacieka błonę podśluzową lub mięśniówkę właściwą lub ma średnicę powyżej 1 cm (nowotwory brodawki)</p> <p>T3 — nowotwór nacieka trzustkę lub tkankę tłuszczową okołotrzustkową</p> <p>T4 — nowotwór nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy</p> |
| JELITO CIENKIE | <p>TX — guz nie został zbadany</p> <p>T0 — nie stwierdza się utkania nowotworu</p> <p>T1 — nowotwór nacieka blaszkę właściwą błony śluzowej lub błonę podśluzową, średnicy ≤ 1 cm</p> <p>T2 — nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę większą niż 1 cm</p> <p>T3 — nowotwór przechodzi przez mięśniówkę właściwą do tkanek podsurowicówkowych bez inwazji surowicówki</p> <p>T4 — nowotwór nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy lub przylegające struktury</p> |
| WYROSTEK ROBACZKOWY | <p>TX — guz nie został zbadany</p> <p>T0 — nie stwierdza się utkania nowotworu</p> <p>T1 — nowotwór o największej średnicy ≤ 2 cm</p> <p>T2 — nowotwór o średnicy > 2 cm i mniejszej niż 4 cm</p> <p>T3 — nowotwór o średnicy > 4 cm lub nowotwór z inwazją tkanek podsurowicówkowych lub z zajęciem <i>mesoappendix</i> (krezki wyrostka robaczkowego)</p> <p>T4 — nowotwór naciekający otrzewną lub bezpośrednio inne przylegające narządy lub struktury (z wyjątkiem bezpośredniego śródściennego nacieku przylegającej surowicówki lub ściany jelita)</p> |
| JELITO GRUBE | <p>TX — guz nie został zbadany</p> <p>T0 — nie stwierdza się utkania guza</p> <p>T1 — guz nacieka błonę śluzową lub podśluzową, wielkość ≤ 2 cm (T1a Średnica guza < 1 cm; T1b — średnica guza 1–2 cm)</p> <p>T2 — guz nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę > 2 cm z inwazją błony śluzowej lub podśluzowej</p> <p>T3 — guz przekracza błonę mięśniową właściwą i zajmuje tkanki przedsurowicówkowe bez zajęcia surowicówki</p> <p>T4 — guz nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy lub przylegające struktury</p> |
| CECHA N (WSPÓLNA DLA WSZYSTKICH LOKALIZACJI; DEFINICJE REGIONALNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH SĄ ODMIENNE DLA POSZCZEGÓLNYCH NEN) | |
| <p>NX — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione</p> <p>N0 — bez przerzutów w węzłach chłonnych</p> <p>N1 — przerzuty w węzłach chłonnych</p> | |

| CECHA T (W ZALEŻNOŚCI OD UMIEJSCOWIENIA OGNISKA PIERWOTNEGO; W PRZYPADKU OBECNOŚCI WIELU GUZÓW DO ODPOWIEDNIEGO T NALEŻY DODAC OZNACZENIE [M]) |
|---|
| CECHA M (WSPÓLNA DLA WSZYSTKICH LOKALIZACJI) |
| MX — odległe przerzuty nie mogą być ocenione M0 — bez przerzutów odległych M1 — przerzuty odległe (M1a — przerzuty ograniczone do wątroby, M1b — przerzuty do co najmniej jednego miejsca poza wątrobą, M1c — przerzuty do wątroby i pozawątrobowe) |

Źródło: Bednarczuk 2017[49]

Stopnie zaawansowania klinicznego określone z wykorzystaniem klasyfikacji pTNM zaprezentowano w Tabeli 5.

Tabela 5.
Stopień klinicznego zaawansowania NEN (staging) według AJCC/UICC z 2017 r.

| STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO | TNM | ZAAWANSOWANIE |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|
| I | T1, N0, M0 | Nowotwór lokalny |
| II A | T2, N0, M0 | |
| II B | T3, N0, M0 | |
| III A | T4, N0-1, M0 | |
| III B | T4, N1-2, M0 | Nowotwór regionalny |
| IV | T1-4, każde N, M1 | Nowotwór uogólniony |

Źródło: Kos-Kudła 2017 [48]

Ocena wszystkich powyższych parametrów składa się na minimalny raport histopatologiczny i jest niezbędna dla prawidłowego rozpoznania rodzaju guza neuroendokrynnego, a co za tym idzie wdrożenia najskuteczniejszego leczenia.

2.5. Epidemiologia

GEP NETs (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NETs) stanowią 70% wszystkich NET. Mogą wykazywać czynność hormonalną lub też mogą być jej pozbawione (guzy czynne i nieczynne hormonalnie). Tylko 33,8% przypadków GEP NETs wykazuje czynność hormonalną i przebiega z zespołem objawów klinicznych, a 4,4% przypadków

współistnieje z zespołem MEN (ang. *multiple endocrine neoplasia*; wieloguczołowa predyspozycja do nowotworzenia). Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęściej występują rakowiaki (58%). Insulinoma stanowi 15%, *gastrinoma* 12%, VIP-oma (guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy) 1,4%, glukagonoma 1,2%, somatostatinoma 0,5% wszystkich guzów GEP. [14]

Współczynnik zapadalności na GEP NETs wynosi 5,25/100 tys./rok a chorobowość 35/100 tys. osób. [57]

Warto zaznaczyć, że guzy neuroendokryne, w tym również klasyfikowane są jako choroby rzadkie, czyli schorzenia występujące u mniej niż 5 na 10 000 osób.

2.5.1. Guzy neuroendokryne dwunastnicy

Amerykańskie dane wskazują, że NET dwunastnicy wynoszą ok. 2–3% wszystkich guzów układu pokarmowego. W 50–70% należą do dobrze zróżnicowanych NET G1 (według WHO z 2017 r.). Ponad 90% nowotworów neuroendokrynych dwunastnicy znajduje się w opuszcce (58%) i części zstępującej (33%) dwunastnicy. [51]

Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne dwunastnicy stanowią 70–98% guzów dwunastnicy. Należą do nich przyzwojaki gangliocytowe, znajdujące się najczęściej w okolicy okołoopuszkowej. Są to zwykle naciekające warstwę mięśniową duże guzy, ich przebieg jest łagodny. [51]

2.5.2. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego

Jelito cienkie, w tym przede wszystkim jelito kręte, należy do najczęstszych miejsc występowania nowotworów neuroendokrynych. NETs pojawiają się w każdym przedziale wiekowym, przede wszystkim jednak w 6. i 7. dekadzie życia. Częstość występowania NETs wynosi 0,32–1,12 na 100 000 osób rocznie, (z czego postać złośliwa u ok. 0,29 na 100 000), dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego oraz wstępnicy i jest taka sama bez względu na płeć. [57] W badaniach sekcyjnych częstość jest wyższa i wynosi 1,22%.

Aktywne hormonalnie NETs jelita cienkiego często są wielogniskowe, w 15% współwystępują z innymi nowotworami, jak np. rak piersi czy gruczolakorak układu pokarmowego.

W ciągu ostatnich 30 lat odnotowano wzrost częstości występowania nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego o 720%, w tym jelita cienkiego o 460%. W obrębie jelita cienkiego nastąpił także wzrost udziału nowotworów neuroendokrynych w odcinku krętnicznym z 52% do 63,6%. [49] Jest to informacja szczególnie istotna z uwagi na fakt, że nowotwory w tym odcinku w 58% przypadków zachowują się złośliwie, podczas gdy udział tej grupy nowotworów w obrębie całego jelita cienkiego nie przekracza 35% przypadków. [15] Zapadalność na NEN wyrostka robaczkowego oscyluje w granicach 0,15/100 000 osób/rok, z łagodną przewagą zapadalności wśród kobiet. Ponadto, zaobserwowano, że grupą bardziej podatną na zachorowania jest rasa kaukaska w stosunku do Azjatów czy Afroamerykanów. Na przestrzeni ostatnich lat zapadalność na guzy neuroendokryne wyrostka robaczkowego wzrosły średnio o 0,4-0,6/100 000 osób/rok, co stanowi największe tempo wzrostu zachorowalności wśród wszystkich NET. [62]

2.5.3. Guzy neuroendokryne proksymalnej części jelita grubego

Odsetek nowotworów neuroendokrynych okrężnicy wynosi 7,8% w stosunku do wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Guzy neuroendokryne okrężnicy pojawiają się najczęściej w obrębie kątnicy. Częściej NETs okrężnicy są diagnozowane u kobiet, średni wiek zachorowania to 70 lat. [50]

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

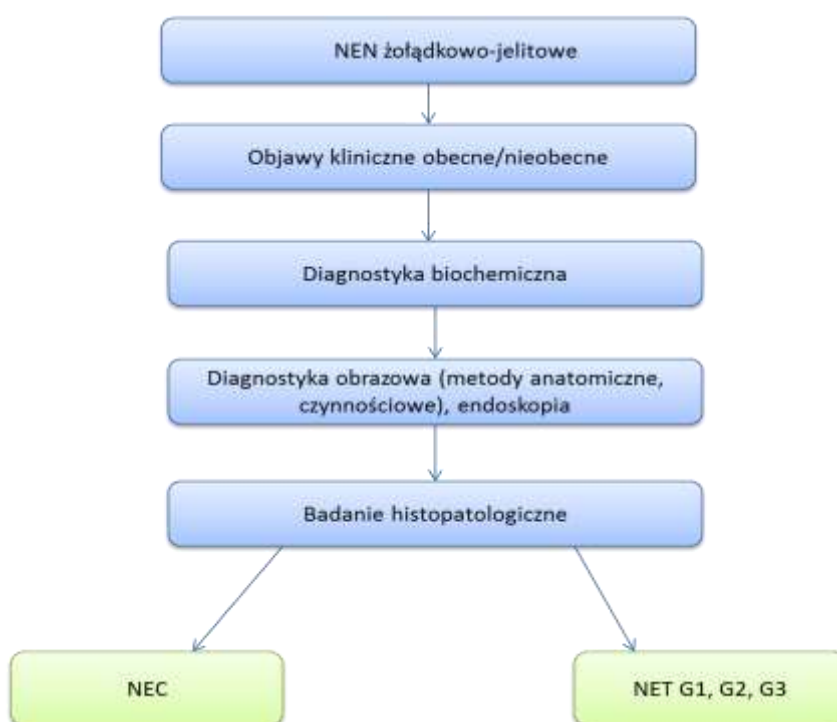
2.6. Rozpoznanie

W diagnostyce GI NETs wykorzystuje się:

- diagnostykę biochemiczną;
-

- diagnostykę obrazową;
- diagnostykę radioizotopową.

Schemat 1. przedstawia tok postępowania diagnostycznego rekomendowany przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych (PSGN).



Schemat 1. Procedura diagnostyczna GEP NEN wg PSGN 2017

2.6.1. Diagnostyka biochemiczna

Rozpoczęcie diagnostyki biochemicznej należy rozpocząć od oznaczeń niespecyficznego markera guzów neuroendokrynych, chromograniny A (CgA). CgA jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym z tkanek neuroendokrynych. CgA, według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ENETS, *European Neuroendocrine Tumor Society*), może być użyteczna w rozpoznaniu, ocenie odpowiedzi na leczenie oraz wykrywaniu postępu i wznowy we wczesnym stadium. Wartości CgA są często podwyższone w przebiegu większości nowotworów neuroendokrynych

przewodu pokarmowego, zwłaszcza w fazie uogólnienia, jednakże wynik w zakresie referencyjnym nie wyklucza rozpoznania NET. Czulość badania stężenia CgA zależy od typu nowotworu, wahając się między 10% a 100%. Swistość testu oscyluje w granicach 68–100%. [48] Najwyższa czulość badania występuje dla guzów neuroendokrynnych jelita cienkiego oraz *gastrinoma*. Najwyższy poziom CgA obserwowany jest w NET jelita cienkiego z jednoczesnymi przerzutami do wątroby oraz objawami towarzyszącymi zespołowi rakowiaka. W powyższych przypadkach stężenie CgA może być od kilkunastu do kilkudziesięciu razy zwiększone. [16, 48]

Stężenie chromograniny A jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u pacjentów z NEN jelita cienkiego. Podczas leczenia analogami somatostatyny (*ang. somatostatine analogs, SSA*) zwiększony poziom CgA może wyrażać wzrost guza lub brak kontroli jego czynności wydzielniczej. [48]

Kolejnym nieswoistym markerem wykorzystywanym w diagnostyce NEN jest neuronospecyficzna enolaza (*ang. neuron-specific enolase; NSE*). Oznaczając jednocześnie NSE oraz CgA, rozpoznanie NEN przebiega z większą specyficznością i czulością. Coraz więcej uwagi poświęca się nowym markerom molekularnym, np. NETestowi. Przy jego użyciu można zbadać profil ekspresji specyficznych dla NEN wybranych transkryptów genowych. Wykonywanie NETestu jest zasadne na etapie rozpoznania NEN, podczas analizy odpowiedzi na leczenie, monitorowania przebiegu choroby, a także wczesnego wykrywania progresji. Oprócz NETestu, obiecującymi biomarkerami NEN są krążące mikroRNA, głównie z uwagi na swistość dla określonego nowotworu oraz występowanie i stabilność w płynach ustrojowych. [48]

Wybór specyficznych markerów uzależniony jest od obrazu klinicznego i typu nowotworu. Bezpośredni pomiar stężeń hormonów produkowanych przez komórki guza, specyficznych peptydów czy amin biogennych ułatwia dokonanie prawidłowego rozpoznania oraz poprawia poziom monitorowania leczenia (Tabela 6).

Tabela 6.
Wybrane specyficzne markery biochemiczne i testy w diagnostyce GEP NET

| OGNIKO PIERWOTNE | MARKERY BIOCHEMICZNE |
|---|---------------------------------------|
| DWUNASTNICA | gastryna, SST |
| JELITO CIENKIE, KRĘTE, PROKSYMALNA CZĘŚĆ JELITA GRUBEGO | kwasy 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA) |

Źródło: Kos-Kudła 2017 [48]

Diagnostyka biochemiczna nowotworów endokrynnych w poszczególnych lokalizacjach została zestawiona w Tabeli 7.

Tabela 7.
Diagnostyka biochemiczna nowotworów neuroendokrynnych w wybranych lokalizacjach [48,50,51]

| LOKALIZACJA | MARKERY |
|--------------------------------------|--|
| DWUNASTNICA | <ul style="list-style-type: none"> • oznaczenie CgA; • gastryna u pacjentów z ZES, w uzasadnionych przypadkach test z sekretyną; • przy klinicznych objawach sugerujących ektopową produkcję hormonów przez NEN dwunastnicy należy oznaczyć (w zależności od charakterystyki objawów klinicznych): stężenia kortykotropiny i kortyzolu, insuliny i peptydu C oraz glukagonu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 i hormonu wzrostu także w testach czynnościowych; • u chorych z NEN dwunastnicy i cechami klinicznymi zespołu MEN-1, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MEN-1, wielogniskowym NEN dwunastnicy należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności germinacyjnej mutacji genu dla meniny. W guzie nie zaleca się badania mutacji somatycznej. |
| JELITO CIENKIE I WYROSTEK ROBACZKOWY | <ul style="list-style-type: none"> • oznaczenie stężenia CgA - znacznie zwiększone stężenie CgA można traktować jako wskaźnik niekorzystnego rokowania; • u chorych z zespołem rakowiaka czułym wskaźnikiem przydatnym w rozpoznaniu i monitorowaniu postępu choroby lub leczenia jest ocena wydalania 5-HIAA. Badaniem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka jest 2-krotne oznaczenie dobowego wydalania metabolitu serotoniny - 5-HIAA w moczu, przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniej diety. Zakres wartości referencyjnych wynosi 2–8 mg/dobę (10–42 mmol/d.). |
| PROKSYMALNA CZĘŚĆ JELITA GRUBEGO | <ul style="list-style-type: none"> • oznaczenie stężenia CgA w surowicy krwi (podwyższone stężenie CgA może korelować ze stopniem nasilenia choroby nowotworowej). |

2.6.2. Diagnostyka obrazowa

Trudności związane z diagnostyką obrazową NEN wiążą się z niewielkimi rozmiarami zmian, specyficznym położeniem i objawami klinicznymi. Dlatego też wskazane jest stosowanie metod obrazowych o charakterze anatomicznym oraz czynnościowym.

Rola diagnostyki obrazowej w rozpoznawaniu NET dotyczy:

- oceny rozległości choroby (stopień zaawansowania klinicznego);
- identyfikacji ogniska pierwotnego;
- określenia postępowania chirurgicznego;
- kwalifikacji do leczenia radioizotopowego;
- określenia odpowiedzi na leczenie. [48]

Do technik obrazowania anatomicznego kwalifikuje się:

- tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT);
- ultrasonografia (ang. *ultrasonography*, *USG*), szczególnie ultrasonografia endoskopowa (ang. *endoscopic ultrasound*, *EUS*);
- endoskopia;
- obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance*, *MR*);
- endoskopia kapsułowa (ang. *video capsule endoscopy*, *wireless endoscopy*, *VCE*). [48]

Klasyczne metody obrazowe (USG, MR) spełniają podstawową funkcję w planowaniu leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego, znajdują także zastosowanie w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie oraz szacowaniu stopnia zaawansowania choroby. Pozwalają ponadto na przeprowadzenie biopsji cienko- lub gruboigłowej. USG, jako badanie powszechnie dostępne i stosunkowo tanie, jest przeważnie badaniem obrazowym wykonywanym w pierwszej kolejności.

Na czułość badania wpływają:

- lokalizacja ogniska chorobowego;
-

- doświadczenie lekarza przeprowadzającego badanie;
- warunki anatomiczne i techniczne.

USG wykorzystywane jest w praktyce klinicznej głównie w ramach wstępnej diagnostyki zmian przerzutowych w wątrobie. Czułość przezbrzusznego badania USG wynosi w tym przypadku 82–88%, natomiast swoistość 92–95%. [48] Na przestrzeni ostatnich lat istotnie rozwinęły się techniki endoskopowe oraz dostępność do nich. Metody te umożliwiają przeprowadzenie procedur diagnostycznych oraz leczniczych.

W diagnostyce zmian wywodzących się ze ściany żołądka i dwunastnicy, a także jelita grubego, na podstawie EUS można oszacować wielkość zmian nowotworowych, obecność przerzutów oraz poziom infiltracji ściany przewodu pokarmowego. Umożliwia to dobór optymalnej strategii leczniczej. Prawidłowo wykonane badania endoskopowe umożliwiają wykrycie niemal 100% zmian zlokalizowanych obrębie żołądka oraz 86% zmian w jelicie grubym. [48]

W badaniach jelita cienkiego wykorzystuje się endoskopię kapsułkową, umożliwiającą wstępne ustalenie lokalizacji ogniska chorobowego, a także enteroskopię, pozwalającą na pobranie materiału do badania histopatologicznego i przeprowadzenie zabiegów terapeutycznych. Podczas enteroskopii pełną ocenę jelita cienkiego uzyskuje się u ok. 80% chorych, z kolei skuteczność diagnostyczna wynosi 55%. [17,48]

2.6.3. Diagnostyka radioizotopowa

Najważniejszą metodą laboratoryjną w diagnostyce NEN jest badanie scyntygraficzne, obrazujące ekspresję układu receptorów somatostatynowych (ang. *somatostatin receptor imaging*, SRI). Określając gęstość receptora somatostatynowego, umożliwia charakterystykę zmian chorobowych na poziomie molekularnym. Guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego charakteryzują się silną i jednorodną ekspresją jednego z 5 podtypów receptorów dla somatostatyny (ang. *somatostatin receptor*, SSTR) – SSTR 1–5. Komórki nowotworowe w większości przypadków wykazują ekspresję więcej niż 1 typu receptora, lecz najsilniejsza i najczęstsza jest ekspresja SSTR 2. Stabilne związanie analogu SST z radioaktywnym

nuclidem z reguły nie upośledza powinowactwa i analogi SST znakowane radioizotopami można wykorzystywać jako nośniki energii jonizującej. [6]

Wykorzystanie znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny stanowi jedną z najczulszych metod diagnostyki obrazowej nowotworów neuroendokrynnych (czułość jest równa 54-100%). Brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany stanowi istotne ograniczenie badania, dlatego po uzyskaniu wyników konieczna jest ich analiza razem z innymi badaniami lub przy użyciu urządzeń hybrydowych (np. SPECT-CT lub PET-CT). ¹¹¹In-pentretotyd był pierwszym i do niedawna najpopularniejszym radiopeptydem, o wysokim powinowactwie do SSTR 2, znacznie mniejszym do SSTR 5 i SSTR 3 i braku powinowactwa do SSTR 1 i SSTR 4. Coraz częściej do znakowania analogów SST wykorzystuje się technet 99m (^{99m}Tc), co skutkuje większą jakością i czułością scyntygrafii. Zaletami ^{99m}Tc w stosunku do ¹¹¹In-pentretotydu są krótszy czas badania, mniejsza dawka pochłonięta przez pacjenta i większa dostępność, dzięki czemu wyparł on w Polsce i wielu krajach europejskich scyntyografię z użyciem ¹¹¹In-pentretotydu. [7,48]

Kolejnym, najnowszym sposobem diagnostyki guzów neuroendokrynnych jest zastosowanie analogów somatostatyny znakowanych znacznikami pozytonowymi, głównie izotopem galu ⁶⁸Ga. Ta metoda obrazowania przy zastosowaniu skanera PET, charakteryzuje się największą rozdzielczością wśród badań radioizotopowych. Badania diagnostyczne PET z analogami somatostatyny znakowanymi galem (⁶⁸Ga) w porównaniu z badaniami scyntygraficznymi z użyciem ¹¹¹In-pentretotydu czy ^{99m}Tc-HYNICTOC, wykazują dużo wyższą czułość obrazowania. [8,18,19,20,21,22,23,24,25,26]

W diagnostyce PET najczęściej stosowanymi analogami somatostatyny są peptydy: DOTATOC, DOTATATE i rzadziej DOTANOC. Każdy z analogów różni się nieco powinowactwem do receptorów dla somatostatyny. DOTATOC wykazuje głównie powinowactwo do receptorów SSTR2 i SSTR5, DOTATATE wykazuje powinowactwo do receptora SSTR2 a DOTANOC do receptorów SSTR2, 3 i 5. [27] Na rynku farmaceutycznym, dostępne są już zarejestrowane, dwa produkty lecznicze, które zawierają analogii somatostatyny przeznaczone do znakowania galem ⁶⁸Ga do diagnostyki PET. Są to Somakit-TOC®- substancja czynna edotretotyd (DOTATOC) i NETSPOT®- substancja czynna DOTATATE.

Produkt leczniczy Somakit-TOC posiada wskazanie do obrazowania za pomocą PET nadekspresji receptorów somatostatyny u dorosłych pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzewanymi dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi w celu lokalizacji guzów pierwotnych i ich przerzutów. [28]

Produkt leczniczy NETSPOT jest wskazany do stosowania z pozytronową tomografią emisyjną (PET) do lokalizacji guzów neuroendokrynnych (NET) z dodatnimi receptorami somatostatynowymi u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. [29]

Badania PET z użyciem analogów somatostatyny znakowanych izotopem galu ⁶⁸Ga, wykazują bardzo wysoką czułość – 97%, specyficzność – 92% oraz dokładność diagnostyczną 96%. [30, 31] Dla przykładu dla analogu somatostatyny DOTATATE czułość badań wyniosła średnio 90,9% (95% CI: 81,4; 96,4) a specyficzność 90,6% (95% CI: 77,8; 96,1). [25]

Badania PET-CT z analogami somatostatyny znajduje zastosowanie w poszukiwaniu guzów pierwotnych, przerzutów oraz w ocenie ekspresji receptorów somatostatynowych przed planowanym leczeniem radioizotopowym. Badania PET-CT z ⁶⁸Ga-analogami somatostatyny istotnie wpływają na zmianę sposobu postępowania u 13–71% chorych. [19,30,32,33,34]

W badaniach PET można dokonać pomiaru wartości SUV_{max} (standaryzowy wychwyty znacznika, ang. *standardized uptake value*), którego wartość bezpośrednio koreluje z ilością receptorów dla somatostatyny na powierzchni komórek guza. Wartość SUV_{max} równa lub wyższa niż wychwyty analogu w wątrobie umożliwia zakwalifikowanie pacjenta do terapii radioizotopowej (wskaźnik wychwyty guza ≥ 2). [35,36,37,38] Ponieważ wątroba jest narządem, który wykazuje najniższy fizjologiczny wychwyty analogów somatostatyny, najlepsze rezultaty terapii radioizotopowej (PRRT – *peptide receptor radionuclide therapy*) obserwuje się przy wychwyty w guzie 2,2 razy większym niż w wątrobie lub gdy SUV_{max} jest większy niż 16,4. [36, 37]

Według zaleceń, badanie z ⁶⁸Ga-analogami somatostatyny powinno być badaniem z wyboru, w ośrodkach dysponujących skanerem PET. [18]

Należy wspomnieć, że połączenie radioizotopowych metod diagnostycznych z metodami terapeutycznymi są podstawą założeń teragnostyki. Założenia teragnostyczne w medycynie nuklearnej opierają się na użyciu celowanych markerów molekularnych, w tym przypadku

analogów somatostatyny, znakowanych albo radionuklidami diagnostycznymi (np. ⁶⁸Ga - emiter pozytonów) albo radionuklidami terapeutycznymi (np. ¹⁷⁷Lu - beta emiterami) do terapii PRRT. Miejsca docelowe dla danego markera pozostaje niezmiennie. W jednym przypadku marker połączony z radionuklidem diagnostycznym uwidacznia zmiany nowotworowe w organizmie i wskazuje na możliwość zastosowania terapii radioizotopowej. W drugim przypadku ten sam marker połączony z radionuklidem terapeutycznym, powoduje miejscowe ograniczenie rozwoju komórek nowotworowych lub ich całkowite usunięcie.

Wskazaniami do wykonania SRI są:

- ocena skuteczności stosowanego leczenia;
- lokalizacja ogniska pierwotnego;
- monitorowanie stanu chorego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;
- oszacowanie stopnia zaawansowania choroby;
- kwalifikacja chorych do leczenia antyproliferacyjnego SSA i celowanej terapii radioizotopowej.

Wyniki badania CLARINET wykazały działanie antyproliferacyjne lanreotydu przy jednoczesnej obecności receptorów dla somatostatyny z wychwytem porównywalnym bądź większym od wychwytu wątroby, w związku z czym zaleca się wykonanie SRI przed leczeniem SSA w celu antyproliferacyjnym. [39,48]

Metajodobenzyloguanidyna (mIBG) jest kolejnym znacznikiem używanym w diagnostyce i terapii NEN. Obrazowanie z zastosowaniem mIBG znakowanej ¹²³I lub ¹³¹I stosuje się przede wszystkim w diagnostyce guzów chromochłonnych lub nerwiaka zarodkowego. Czulość scyntygrafii z użyciem mIBG wynosi około 50% (40–85%) w przypadku NEN i jest mniejsza niż po zastosowaniu ¹¹¹In-pentreotydu. Obecnie scyntygrafia z mIBG wykorzystywana jest głównie w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego, gdy wynik scyntygrafii receptorowej jest ujemny. [48]

2.6.4. Szczegółowa diagnostyka

Dwunastnica

Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego stanowi jedną z najczulszych metod wykrywania NET dwunastnicy. Dla guzów typu *gastrinoma*, badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazuje zmiany, które mogą być spowodowane nadmiernym wydzielaniem żołądkowym, np. zespół Zollingera-Ellisona, wrzody żołądka i jelita cienkiego, pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka. [51]

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby, należy w dalszej kolejności wykonać tomografię komputerową. W przypadku zmian dobrze zróżnicowanych należy wykonać badanie SRI celem oceny stadium zaawansowania choroby. Rezonans magnetyczny kręgosłupa lub scyntygrafia kości jest wymagana do oceny stopnia zaawansowania w przypadku istniejących przesłanek dotyczących obecności przerzutów do kości bądź przerzutów widocznych w badaniu CT. U chorych z chorobą w stadium zaawansowanym (np. z przerzutami do wątroby) należy wykonać badania strukturalne (endoskopia, EUS, CT i MR) oraz radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI) celem wyboru najkorzystniejszych potencjalnych metod dalszego leczenia. [51]

Jelito cienkie i wyrostek robaczkowy

Diagnostyka schorzeń jelita cienkiego obejmuje tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny, metody pozwalające na określenie umiejscowienia ogniska pierwotnego w jelicie cienkim w przypadku 90-97% chorych. Diagnostykę endoskopową w przypadku jelita cienkiego wykorzystuje się w przypadku lokalizowania ogniska pierwotnego przy przerzutach o nieznanym punkcie wyjścia, niespecyficznym objawach ze strony jamy brzusznej lub podczas określenia powodów krwawienia do światła przewodu pokarmowego. Znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny (SRI) stanowią metodę bardziej czułą niż badania radiologiczne. Czułość SRI podczas szukania ogniska pierwotnego wynosi ok. 80%. [49]

Oznaczanie poziomu CgA i 5-HIAA może okazać się przydatne do oceny skuteczności leczenia pacjentów z objawami zespołu rakowiaka. U chorych leczonych SSA zmniejszenie wydalania 5-HIAA i stężenia CgA wiążą się ze zmniejszeniem nasilenia i częstotliwości objawów klinicznych. [49]

Jelito grube

Główną metodą diagnostyczną nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego jest kolonoskopia wraz z pobraniem wycinków w celu oceny morfologicznej. Badaniem uzupełniającym do kolonoskopii jest ultrasonografia endoskopowa. EUS umożliwia precyzyjne określenie głębokości naciekania zmiany, jej rozmiaru i stanu węzłów chłonnych. Czułość i specyficzność tego badania przy określaniu głębokości nacieku sięga kolejno 87% i 93%. [50] Jeżeli zmiany nowotworowe zamykają światło jelita, kolonoskopia nie jest możliwa. Wykonuje się natomiast badania MR lub CT jamy brzusznej i miednicy. W celu określenia stopnia zaawansowania zmian zastosowanie znajdują CT/MR, ultrasonografia jamy brzusznej, a także badanie scyntygrafii receptorów somatostatynowych. Podstawowym narzędziem wykorzystywanym do wstępnej oceny stopnia przerzutów do wątroby i planowania bądź wykonania biopsji jest USG jamy brzusznej. [50]

Podsumowanie najważniejszych metod diagnostyki guzów neuroendokrynnych znajduje się w Tabeli 8.

Tabela 8.
Podsumowanie danych dotyczących szczegółowej diagnostyki guzów neuroendokrynnych w wybranych lokalizacjach

| LOKALIZACJA GUZA | METODY DIAGNOSTYCZNE |
|-------------------------------------|---|
| DWUNASTNICA | <ul style="list-style-type: none"> • badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego; • tomografia komputerowa, stosowana w celu stopnia zaawansowania choroby; • badanie SRI – ocena zmian stadium zaawansowania choroby (dla zmian dobrze zróżnicowanych); • u chorych z chorobą w stadium zaawansowanym - badania strukturalne (endoskopia, EUS, CT i MR) oraz radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI) w celu wyboru najkorzystniejszych potencjalnych metod dalszego leczenia. |
| JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | <ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa; • rezonans magnetyczny; • endoskopia jelita cienkiego - stosowana w przypadku lokalizowania ogniska pierwotnego przy przerzutach o nieznanym punkcie wyjścia; niecharakterystycznych objawach ze strony jamy brzusznej lub podczas poszukiwania przyczyny krwawienia do światła przewodu pokarmowego; • diagnostyka radioizotopowa wykorzystująca znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny. |

| LOKALIZACJA GUZA | METODY DIAGNOSTYCZNE |
|------------------|--|
| JELITO GRUBE | <ul style="list-style-type: none"> • kolonoskopia z pobraniem wycinków do oceny morfologicznej, uzupełniona ultrasonografią endoskopową; • MR/CT jamy brzusznej i miednicy – w przypadku zmian zamykających światło jelita; • ultrasonografia jamy brzusznej, CT/MR oraz obrazowanie receptorów somatostatynowych – do oceny stopnia zaawansowania zmian; • USG jamy brzusznej – stosowane do wstępnej oceny przerzutów do wątroby i planowania lub wykonania biopsji. |

2.6.5. Monitorowanie leczenia

Dwunastnica

- pierwszy rok: co 3–12 miesięcy badanie podmiotowe (zebranie wywiadu chorobowego) i przedmiotowe (badanie fizykalne, uwzględniające m.in. osłuchiwanie, opukiwanie itp.), oznaczanie CgA;
- 2–10 lat: co 6–12 miesięcy badanie podmiotowe i przedmiotowe, oznaczanie CgA.

W przypadku NET poza badaniami biochemicznymi zaleca się wykonanie badań obrazowych w postaci endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego co 6–12 miesięcy; inne badania obrazowe (CT, MR) w zależności od zaawansowania choroby co 6–12 miesięcy. [51]

Jelito cienkie i wyrostek robaczkowy

W leczeniu guzów neuroendokrynnych jelita cienkiego niezbędne są regularne badania kontrolne, w tym trójfazowe badanie CT jamy brzusznej, radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI) i oznaczanie CgA i 5-HIAA. Po radykalnym leczeniu: u chorych z NET G1 i G2 — co 6–12 miesięcy. W przypadku guza resztkowego bądź przerzutów: u chorych z NET G1–G2 — co 3–6 miesięcy. W przypadku progresji choroby kontrolne badania obrazowe i biochemiczne należy wykonywać częściej — co 3 miesiące. [49]

Jelito grube

Po całkowitym chirurgicznym bądź endoskopowym usunięciu NET jelita grubego zalecane jest poniższe postępowanie:

- guzy G1, G2, do 1 cm, bez przerzutów do węzłów chłonnych oraz naciekania błony mięśniowej właściwej — monitorowanie chorych niezalecane;
- guzy powyżej 2 cm — zalecane badania kontrolne: w przypadku guzów G1/G2 kolonoskopia/badanie obrazowe/CgA w pierwszym roku. [50]

Metody obrazowych badań kontrolnych:

- dla zmian w okrężnicy — CT, kolonoskopia;
- ocena wątroby — MR z kontrastem, wielorzędowa CT.

Rekomenduje się, aby oznaczanie CgA w surowicy krwi prowadzić przez 10 lat. [50]

2.7. Rokowanie

2.7.1. Guzy neuroendokrynnne dwunastnicy

Gastrinoma dwunastnicy należy do nowotworów dobrze zróżnicowanych (NET G1/G2) i w 60–90% przypadków ma charakter złośliwy. Do niekorzystnych czynników prognostycznych/rokowniczych w przypadku *gastrinoma* zaliczają się:

- brak kontroli hipersekcji kwasów żołądkowych;
- płeć żeńska;
- przerzuty do wątroby (25–35% przypadków);
- krótki przebieg od początkowych objawów do rozpoznania;
- postać sporadyczna;
- duży guz pierwotny (1-3 cm);
- wysokie stężenie gastryny na czczo (ang. *fasting serum gastrin*, FSG);
- umiejscowienie w trzustce guza pierwotnego;
- zespół ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotrophin hormone*, ACTH) w przebiegu *gastrinoma*;

- przerzuty do kości;
- cechy histologiczne: angioinwazja, naciekanie perineum. [49]

Istnieją przesłanki, że istotnym czynnikiem ryzyka ZES, będącego kliniczną manifestacją zbyt dużej sekrecji gastryny, jest nadużywanie alkoholu - 81% pacjentów z ZES spowodowanym guzem dwunastnicy (co stanowi 60–95% wszystkich chorych z ZES) ma w wywiadzie długotrwałe nadużywanie alkoholu (> 50 g/24 h). [21]

2.7.2. Guzy neuroendokrynnego jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego

Pięcioletnie przeżycie u pacjentów z NEN jelita cienkiego uzależnione jest od stadium/stopnia zaawansowania klinicznego i wynosi:

- 100% dla stadium I i II zaawansowania klinicznego (na podstawie klasyfikacji TNM);
- 97,1% dla stadium III;
- 84,8% dla stadium IV. [49]

W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie dla pacjentów z NEN jelita cienkiego wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3. [49]

Inne dane wskazują na 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego w granicach 59–74% przypadków, z kolei 10-letnie przeżycie wynosi 60% dla pacjentów bez przerzutów do wątroby w momencie rozpoznania oraz 15–25% w przypadku obecności przerzutów. Analizy wieloczynnikowe podają, że przerzuty nowotworu do węzłów chłonnych, zajęcie wątroby oraz przerzuty odległe poza jamę brzuszną są niezależnie związane z przeżyciem chorych. Usunięcie guza pierwotnego może być istotnym czynnikiem rokowniczym mogącym zwiększyć przeżycie pacjentów. [40,49]

W przypadku aNEN, 10-letnie przeżycie stwierdzono u 100% pacjentów bez przerzutów do węzłów chłonnych i u ponad 90% u pacjentów z przerzutami, niezależnie od wielkości guza pierwotnego. [41,49]

2.7.3. Guzy neuroendokrynnie proksymalnej części jelita grubego

Przeżycie 5-letnie w przypadku guzów okrężnicy jest najniższe wśród nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i waha się w granicach 40–70% w zależności od wielkości zmiany pierwotnej, stopnia zaawansowania klinicznego oraz stopnia dojrzałości histologicznej. W przypadku zmiany miejscowo zaawansowanej wynosi średnio 261 miesięcy. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych skraca się do 36 miesięcy, natomiast przy przerzutach do odległych węzłów do 5 miesięcy. [42,50]

2.8. Leczenie

Leczenie nowotworów neuroendokrynnych zależy od:

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

Podstawę leczenia NEN stanowi leczenie chirurgiczne, przede wszystkim wśród pacjentów o ograniczonym stopniu zaawansowania, z wysoką szansą wyleczenia. W przypadku chorych z charakterystycznymi zespołami objawów klinicznych pierwszą linią leczenia stanowią analogi somatostatyny. Poza dawkami standardowymi, coraz szersze uznanie zyskuje stosowanie wysokich dawek SSA, stosowanych m.in. w opornym zespole rakowiaka. W niskozróżnicowanych guzach lub w przypadkach zaawansowanej, szybko postępującej choroby stosowaną opcją terapeutyczną jest interferon- α , chemioterapia lub leczenie oparte na znakowanych radioznacznikami analogach somatostatyny. Celem stosowania PRRT jest przede wszystkim zmniejszenia masy guza. Stosowanie PRRT jest możliwe w przypadku wysokiej ekspresji receptora dla somatostatyny, potwierdzonej za pomocą obrazowania. Do kolejnych opcji terapeutycznych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych należy leczenie celowane, w tym ewerolimus i sunitynib. Ewerolimus, inhibitor kinazy mTOR, może być stosowany w guzach neuroendokrynnych pochodzenia jelitowego bądź płucnego. Sunitynib

należy do inhibitorów kinazy białkowej i, podobnie jak ewerolimus, wykazuje silne działanie antyproliferacyjne, istotne w leczeniu NET. Podczas leczenia guzów neuroendokrynych niezbędne jest również prowadzenie leczenia objawowego. [9,43]

2.8.1. Leczenie chirurgiczne

Rodzaje leczenia chirurgicznego :

- radykalne leczenie, możliwe w przypadku choroby zlokalizowanej (I–III stopień zaawansowania);
- cytoredukcyjne leczenie chirurgiczne – pod warunkiem możliwości zmniejszenia masy guza o $\geq 90\%$; korzyści z tej metody leczenia, dotyczą głównie przerzutów w wątrobie i wynikają ze zmniejszenia objawów hipersekcji hormonalnej;
- chirurgiczne leczenie paliatywne — w celu poprawy jakości życia. [7]

W przypadku leczenia chirurgicznego zmian w dwunastnicy należy przede wszystkim dążyć do ich usunięcia (warunkiem jest brak przerzutów). Zaleca się, aby guzy mniejsze niż 1 cm, pozbawione cech naciekania warstwy mięśniowej i bez przerzutów, były usunięte endoskopowo (ewentualnie za pomocą miejscowego wycięcia chirurgicznego). Guzy bez przerzutów w węzłach chłonnych, o średnicy 1–2 cm należy wyciąć, z kolei zmiany powyżej 2 cm i zmiany, którym towarzyszą przerzuty do węzłów chłonnych, należy leczyć operacyjnie z intencją radykalną (duodenektomia/pankreatoduodenektomia i limfadenektomia w przypadku rozległego naciekania miejscowego) bez względu na rozmiar. W przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby, jeśli istnieje możliwość usunięcia przerzutów z wątroby poprzez zabieg chirurgiczny lub ablację prądem o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*, RFA) należy przeprowadzić jednocześnie duodenektomię. [7]

Radykalna interwencja chirurgiczna w przypadku nowotworów neuroendokrynych jelita cienkiego, bez względu na wielkość, obejmuje resekcję jelita (odcinkową lub wieloodcinkową) wraz z sąsiednimi węzłami chłonnymi. Leczenie chirurgiczne NEN wyrostka robaczkowego obejmuje prostą appendektomię w przypadku guzów o średnicy mniejszej niż 1 cm. [7]

W przypadku NET wyrostka robaczkowego ze zdiagnozowanymi przerzutami w wątrobie zaleca się prawostronną hemikolektomię¹ z wycięciem przerzutu. Cytoredukcja jest wskazana w przypadku leczenia paliatywnego. [49]

2.8.2. Leczenie analogami somatostatyny

Farmakoterapia analogami somatostatyny (oktreotanaloyd, lanreotyd) pełni kluczową rolę w leczeniu czynnych hormonalnie nowotworów neuroendokrynnych. Związki te zmniejszają ilość wydzielanych hormonów i substancji biologicznie czynnych, czego efektem jest kontrola objawów choroby oraz spowolnienie jej progresji. [7]

Oktreotyd i lanreotyd stanowią modyfikacje naturalnej somatostatyny, wykazują przez to większą odporność na rozkład enzymatyczny oraz dłuższy okres półtrwania. Kolejną zaletą analogów somatostatyny jest ich selektywne powinowactwo do podtypów 2 i 5 (mniejsze — do podtypu 3) w stosunku do formy natywnej, o powinowactwie do wszystkich podtypów. [7]

Wśród analogów somatostatyny wyróżniamy analogi krótko- i długodziałające. Leczenie analogami o krótkim i długim działaniu jest zbliżone w przypadku stopnia łagodzenia objawów oraz progresji nowotworu. Krótkodziałające analogi są wciąż stosowane w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów np. przełomu rakowiaka. Oktreotyd długodziałający (ang. *long-acting release*, LAR) także ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo w praktyce klinicznej, zarówno w objawowym, jak i proliferacyjnym leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. [44] Uważa się, że długodziałające analogi somatostatyny: oktreotyd LAR (10–30 mg i.m. co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotyd Autogel (60–120 mg s.c. co 4–6 tygodni, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana) są złotym standardem leczenia zespołu rakowiaka. [7,49]

Długotrwałe leczenie analogami SST może doprowadzić do tzw. tachyfilaksji, podczas której dochodzi do zmniejszenia liczby lub wrażliwości receptorów na powierzchni komórek, brak jednorodnej ekspresji receptorów lub zwiększenie liczby komórek SSTR-negatywnych.

¹ Hemikolektomia – wycięcie prawej lub lewej części jelita grubego

Efektym tachyfilaksji może być zmniejszenie lub utrata odpowiedzi na terapię analogami somatostatyny. [7]

W praktyce klinicznej, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowymi dawkami analogów somatostatyny, coraz częściej stosuje się analogi somatostatyny w dawkach wyższych niż standardowe. Eskalacja dawki długodziałających analogów somatostatyny ma na celu przede wszystkim poprawę kontroli objawów, wskazuje się także na ich silne działanie antyproliferacyjne. [45,59] Stosowanie wysokich dawek długodziałających analogów somatostatyny jest coraz częściej stosowane szczególnie w przypadku opornego rakowiaka, gdzie odnotowuje się korzyść kliniczną wynikającą ze zwiększenia dawki SSA. [46]

2.8.3. Leczenie radioizotopowe

W leczeniu radioizotopowym NEN stosuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. Terapia za pomocą peptydowej receptorowej terapii radioizotopowej (ang. *peptide receptor radionuclide radiotherapy*, PRRT) skuteczna jest jedynie u pacjentów z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia znacznika; klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). [47]

Leczenie polega na podaniu znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny, które łączą się w sposób wybiórczy z komórkami nowotworowymi, z kolei promieniowanie jonizujące uszkadza DNA, niszcząc komórki. Zaletą tej metody jest zjawisko „*cross fire*” podczas którego promieniowanie oprócz działania na komórkę, z którą połączyła się cząsteczka analogu, oddziałuje także na inne komórki w promieniu kilku milimetrów, co zapewnia większą skuteczność. [62]

U chorych z ujemnym wynikiem scyntygrafii receptorowej oraz gromadzeniem się mIBG w guzie i/lub przerzutach, należy rozważyć leczenie z wykorzystaniem ¹³¹I-mIBG o charakterze paliatywnym. [7]

Terapia znakowanymi radioizotopowo analogami SST wykorzystuje głównie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotatu. Związkami przeznaczonymi do znakowania są izotopy itru (⁹⁰Y) oraz lutetu (¹⁷⁷Lu). Odpowiedź (całkowita i częściowa oraz stabilizacja) jest uzyskiwana u 50–80% pacjentów. Do leczenia radioizotopowego włączani są jedynie pacjenci

z silną ekspresją receptora SST. Ekspresję należy potwierdzić poprzez wykonanie badania scyntygraficznego — gromadzenie powinno być zbliżone do fizjologicznego wychwytu komórek wątroby, dla zmian zlokalizowanych w wątrobie — wychwyty silniejszy niż w otaczającym miększu). Najlepszymi kandydatami do intensywnego leczenia znakowanymi analogami somatostatyny są pacjenci z intensywnym i jednorodnym gromadzeniem radioznacznika w każdym z ognisk nowotworowych. Do leczenia należy kwalifikować w sposób indywidualny pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz szpiku, z racji zwiększonego ryzyka pojawienia się działań niepożądanych wśród tych pacjentów. [7]

2.8.4. Chemioterapia

W leczeniu GEP NEN chemioterapia (ang. *chemotherapy*, CTH) ma zastosowanie przede wszystkim w niskozróżnicowanych guzach lub w przypadkach zaawansowanej, szybko postępującej postaci G1/G2 GEP NEN (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). [7]

Chemioterapia oraz jej skuteczność w stadium zaawansowanym zależy od:

- charakterystyki histologicznej (stopień zróżnicowania nowotworu),
- umiejscowienia GEP NEN,
- dynamiki choroby,
- stanu ogólnego chorego [48]

Chemioterapia uzupełniająca do obecnie stosowanego leczenia w przypadku NEN o zróżnicowaniu wysokim lub średnim obecnie nie znajduje uzasadnienia. W przypadku G3 GEP NEN wykorzystanie chemioterapii uzupełniającej rozważa się indywidualnie. [7]

2.8.5. Leki celowane

Mechanizm działania tzw. leków celowanych polega m.in. na blokowaniu aktywności receptorów związanych z neoangiogenezą, proliferacją komórek nowotworowych oraz hamowaniem powstawania przerzutów. [48]

Ewerolimus lub sunitynib, będące przykładami leków celowanych, stanowią coraz częściej wybraną opcję terapeutyczną. Jednakże, z racji potencjalnie wysokiego ryzyka powikłań i braku rzetelnych wyników badań uznaje się, że leczenie celowane nie powinno być szeroko stosowane w leczeniu I rzutu. [48]

2.8.6. Interferon- α

W porównaniu z analogami somatostatyny zastosowanie interferonu- α w leczeniu GEP NEN jest ograniczone z powodu większego ryzyka działań niepożądanych (lek drugiego wyboru w kontroli objawów klinicznych u chorych z guzami hormonalnie czynnymi — jego działanie w opanowaniu objawów jest opóźnione). [7]

3. Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu pacjentów z GI NETs wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita

W celu określenia aktualnie obowiązujących wytycznych/zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 14 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów, wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych znajduje się w Tabeli 9.

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu GI NET

| | ANALIZOWANY OBSZAR | ROK | REF. |
|---|--|------|------|
| Wytyczne polskie | | | |
| PSGN (POLSKA SIEĆ GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH) | Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego | 2017 | [48] |
| | Nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — zasady postępowania | 2017 | [49] |
| | Nowotwory neuroendokryne jelita grubego — zasady postępowania | | [50] |
| | Nowotwory neuroendokryne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem <i>Gastrinoma</i> | | [51] |

| | ANALIZOWANY OBSZAR | ROK | REF. |
|---|--|-----------------------------|----------|
| PTOK (POLSKIE TOWARZYSTWO ONKOLOGICZNE) | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach układu wewnątrzwydzielniczego | 2013 | [7] |
| Wytyczne zagraniczne | | | |
| NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE) | ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych u osób z chorobą postępującą | 2018 | [52,63] |
| NANETS (NORTH AMERICAN NEUROENDOCRINE SOCIETY) | Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w guzach neuroendokrynnych środkowej części prąjelita | 2017 | [53] |
| NCCN (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK) | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynnych | 2018 | [54, 55] |
| NORDIC GUIDELINES | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzach neuroendokrynnych | 2014 | [56] |
| ESMO (EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY) | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzach neuroendokrynnych | 2012 (aktualizacja 2016) | [57, 58] |
| ENETS (EUROPEAN NEUROENDOCRINE TUMOR SOCIETY) | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutach do wątroby i innych przerzutach odległych pochodzących z jelita przedniego, środkowego i o nieznannej etiologii | 2016 | [59] |
| | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynnych jelita grubego | 2012 | [60] |
| | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynnych żołądka i dwunastnicy | 2012 | [61] |
| | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach jelita krętego i wyrostka robaczkowego (w tym rak z komórek kubkowych) | 2012 | [62] |

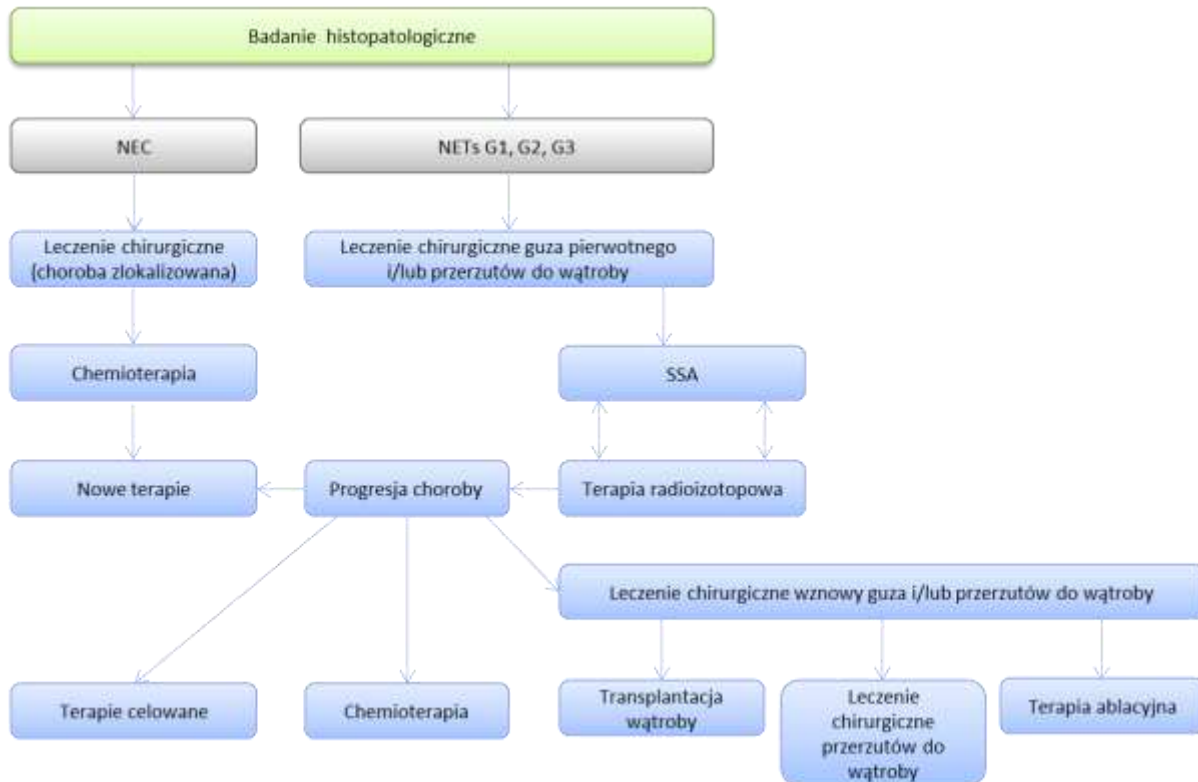
3.1. PSGN 2017 [48-51]

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

Zgodnie z zaleceniami, w leczeniu GEP NET stosuje się:

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

Algorytm postępowania w GEP NETs przedstawiono na poniższym schemacie.



Schemat 2. Algorytm postępowania w GEP NET (Kos-Kudła B., 2017 [48])

Zakres leczenia chirurgicznego, będącego leczeniem z wyboru, zależy od:

- stanu ogólnego pacjenta,
- lokalizacji nowotworu,
- stopnia zaawansowania nowotworu oraz
- specyfiki (biologii) nowotworu. [48]

W niektórych przypadkach możliwe jest zastosowanie leczenia endoskopowego tj.:

- ultrasonografia endoskopowa (umożliwiająca szczegółową ocenę ściany przewodu pokarmowego oraz poszczególnych jej warstw, pozwalająca na prawidłowe kwalifikowanie do zabiegów),
- endoskopowa resekcja błony śluzowej,
- dyssekcja podśluzówkowa.

Zakwalifikowanie do usunięcia guza metodami endoskopowymi zależy w dużym stopniu od lokalizacji guza. Szacuje się, że do usunięcia endoskopowego kwalifikuje się 20% guzów żołądka, 10% guzów dwunastnicy i aż 70% guzów zlokalizowanych w jelicie grubym. [48]

Jako 1. linię leczenia systemowego guzów neuroendokrynnych, w tym guzów typu *midgut*, PSGN rekomenduje analogi somatostatyny, odwołując się do dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność kliniczną. W badaniu PROMID pacjenci z dobrze zróżnicowanymi NETs typu *midgut*, czynnymi lub nieczynnymi hormonalnie, wykazywali dłuższy średni czas do progresji guza w porównaniu do grupy placebo, a po 6 miesiącach uzyskano stabilizację choroby w około 67% przypadków.

Interferon- α , z powodu szeregu poważnych działań niepożądanych klasyfikowany jest przez PSGN jako 2. linia leczenia, mimo podobnych do SSA wskazań. Dodatkowym ograniczeniem w stosowaniu IFN- α w praktyce klinicznej jest brak finansowania leku w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu (guzy neuroendokrynnie).

Chemioterapia stanowi podstawę terapii przede wszystkim niskozróżnicowanych, agresywnych nowotworów neuroendokrynnych (NEC G3). W przypadku pacjentów z dobrze i średniozróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (G1/G2), chemioterapia powinna być brana pod uwagę tylko jako terapia paliatywna w przypadku uogólnienia choroby nowotworowej. [48]

- Zgodnie z rekomendacjami PSGN, połączenie ewerolimusu (leku molekularnego, obecnie zarejestrowanego w Polsce jedynie w leczeniu NEN trzustki) i oktreotydu (analogu somatostatyny) w 1. linii leczenia hormonalnie nieczynnych NETs przewodu pokarmowego jest uzasadnione tylko przy jednoczesnej ekspresji receptorów somatostatynowych. Brak jest jednoznacznych dowodów na przewagę skojarzenia lek celowany–SSA nad lekiem celowanym w monoterapii (korzyść w zakresie kontroli choroby > 90%, bez wpływu na PFS).
- Zastosowanie sunitynibu w połączeniu z lanreotydem lub bez SSA w leczeniu NETs wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita jest obecnie oceniane w badaniu SUNLAND, którego wyniki nie są dostępne. [48]

Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego dla GI NET z uwzględnieniem guzów pochodzących ze środkowego odcinka prajelita wg wytycznych PSGN 2017 przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Zalecenia postępowania terapeutycznego dla GI NET z uwzględnieniem guzów pochodzących ze środkowego odcinka prajelita wg wytycznych PSGN 2017 [48,49,50,51]

| | ZALECENIA OGÓLNE | UMIEJSCOWIENIE NET | | |
|-------------|---|---|---|---|
| | | DWUNASTNICA | JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
| ANALOGI SST | <p>SSA stanowią złoty standard w leczeniu guzów hormonalnie czynnych. W leczeniu przewlekłym stosuje się oktreotyd LAR (10–30 mg i.m. co 4 tygodnie), lanreotyd Autogel (60–120 mg s.c. co 4–6 tygodni). Skuteczność leczenia monitoruje się głównie na podstawie objawów klinicznych. Leczenie długodziałającymi SSA jest leczeniem z wyboru w przypadku objawów zespołu rakowiaka ,VIPoma.</p> <p>Krótkodziałające SSA stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP NET (m.in. przełomu rakowiaka), w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi analogami w celu oceny tolerancji leku.</p> <p>SSA nie są leczeniem I rzutu w insulonomi i <i>gastrinoma</i>. W przypadku złośliwości postaci insulinoi i <i>gastrinoma</i> stosowanie SSA jako leku II rzutu jest skuteczne w łagodzeniu objawów choroby.</p> <p>Zaleca się odstawienie SSA przed podaniem PRRT, z zachowaniem 5-tygodniowego odstępu po stosowaniu form długodziałających oraz 24-godzinne dla form długodziałających.</p> | <p>Długodziałające analogi somatostatyny nie są lekami I rzutu i powinny być użyte jedynie w przypadkach opornych na leczenie inhibitorami pompy protonowej złośliwych <i>gastrinoma</i> (poziom dowodów 3). W przypadku złośliwych postaci <i>gastrinoma</i> zastosowanie SSA jako leku II rzutu może się okazać skuteczne w łagodzeniu objawów choroby.</p> | <p>Leczenie objawowe w zespole rakowiaka: Długodziałające analogi somatostatyny: oktreotyd LAR (10–30 mg i.m. co 4 tygodnie, lanreotyd Autogel (60–120 mg s.c. co 4–6 tygodni), są złotym standardem. W przypadku braku zadowalającej kontroli objawów przy rutynowym leczeniu długodziałającymi SSA należy rozważyć: skrócenie okresu pomiędzy podaniami, zwiększenie dawki SSA i/lub zastosowanie dodatkowo krótkodziałającego SSA (oktreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.). W przypadku oporności na SSA u części chorych można zastosować pasireotyd.</p> <p>Leczenie przełomu rakowiaka: Nie ma jednoznacznych zaleceń co do postępowania, podstawowe znaczenie ma jak najszybsza terapia SSA; najczęściej stosuje się krótkodziałający SSA w dużej dawce dożylnie (oktreotyd: od 25–500 µg/h i.v.)</p> <p>NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia (hormonalnie czynne i nieczynne):</p> <p>Długodziałające SSA- oktreotyd LAR (30 mg i.m. co 4 tygodnie), lanreotyd Autogel (120 mg s.c. co 4 tygodnie) są lekami I rzutu stosowanymi w celu stabilizacji choroby nowotworowej u chorych z dobrze zróżnicowanym NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia.</p> | <p>W przypadku rozlanego procesu nowotworowego z towarzyszącymi objawami nadmiernego wydzielania serotoniny zastosowanie SSA stanowi leczenie z wyboru (poziom dowodów 1).</p> <p>W przypadku nowotworów neuroendokrynnych nieczynnych hormonalnie (ang. <i>nonfunctional neuroendocrine neoplasms</i>, NF-NEN) brakuje dowodów na skuteczność przeciwnowotworową SSA, ale efekt ten nie jest wykluczony (wg badań CLARINET i RADIANT-2).</p> |

| | ZALECENIA OGÓLNE | UMIEJSCOWIENIE NET | | |
|-------|---|--|--|---|
| | | DWUNASTNICA | JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
| INF-α | Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek II rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych. | - | - | 2. linia leczenia NET jelita grubego (obecnie niedostępny w Polsce) |
| PRRT | Do leczenia z wykorzystaniem PRRT kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi NET G1 i G2, które wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Głównym wskazaniem do PRRT jest progresja choroby po SSA (poziom dowodów 1 w NET jelita cienkiego), jednak w przypadku zaawansowanej choroby grożącej niewydolnością narządową można rozważyć leczenie radioizotopowe w pierwszej linii (poziom dowodów 3). PRRT można rozważyć jako leczenie I rzutu u pacjentów z rozszanym lub nieoperacyjnym NET, w szczególności wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu scyntygraficznym, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. | W przypadku NET G1 i G2 dwunastnicy PRRT może być rozważona w przypadku procesów zaawansowanych, nieresekcyjnych i progresywnych, przy braku skuteczności dotychczasowego leczenia oraz potwierdzonej wysokiej ekspresji SSTR w badaniu scyntygraficznym. W NET przebiegających z objawami klinicznymi guza czynnego hormonalnie (zespół rakowiaka -żołądek, zespół Zollingera-Ellisona -żołądek, dwunastnica), w których objawy chorobowe są nasilone lub brak kontroli objawów ze strony innych typów leczenia, należy wcześniej rozważyć PRRT, często w połączeniu z leczeniem objawowym z użyciem SSA. | U pacjentów z NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych należy rozważyć w pierwszej kolejności leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny. U chorych, u których badanie SRI jest ujemne, a stwierdza się gromadzenie ¹³¹ I-MIBG w guzie lub przerzutach, można rozważyć leczenie ¹³¹ I-MIBG. | - |

| | ZALECENIA OGÓLNE | UMIEJSCOWIENIE NET | | |
|---------------|---|--------------------|---|--|
| | | DWUNASTNICA | JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
| CHEMIOTERAPIA | <p>Chemioterapia ma ograniczone zastosowanie w dobrze zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych. W NET jelita cienkiego chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków (poziom dowodów 3). U chorych NET G1 i NET G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie jako postępowanie paliatywne w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnego uogólnienia choroby nowotworowej; • NET G2 wykazujących cechy choroby progresywnej, z dużą masą nowotworu zagrażającą wydolności narządowej, o stosunkowo wysokim indeksie proliferacji-Ki-67 ponad 10%; • progresujących NET G1, NET G2 po niepowodzeniu zastosowanych wcześniej innych metod leczenia (terapię biologiczną/ radioizotopową/ terapię celowaną /lokoregionalną) | - | <p>Chemioterapia, z powodu małej skuteczności, nie jest zalecana jako leczenie I rzutu chorych z dobrze zróżnicowanymi NET jelita cienkiego z przerzutami. Stosuje się ją wyłącznie w przypadkach zaawansowanych NET jelita cienkiego przy nieskuteczności innych metod leczenia. Do rozważenia jest chemioterapia metronomiczna według schematu CAPTEM (temozolomid + kapecytabina).</p> | <p>U chorych z NET chemioterapia nie jest zalecana za wyjątkiem NET G2 z Ki-67 > 15%, agresywnie przebiegających (progresja według RECIST w ciągu 3–6 miesięcy) lub bez ekspresji SSTR, w przypadku niepowodzenia innych metod terapii: progresji po leczeniu ewerolimusem (obecnie w Polsce brak refundacji w tym wskazaniu) lub INF-α (obecnie w Polsce niedostępny). Proponowana jest wówczas chemioterapia z zastosowaniem temozolomidu i/lub kapecytabiny lub kapecytabiny z bewacyzumabem (w Polsce brak jest refundacji bewacyzumabu w tym wskazaniu).</p> |

| | ZALECENIA OGÓLNE | UMIEJSCOWIENIE NET | | |
|------------------|--|---|--|---|
| | | DWUNASTNICA | JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
| TERAPIE CELOWANE | <p>Ewerolimus może być rozważany jako opcja terapeutyczna I lub II rzutu po chemioterapii lub terapii SSA/PRRT w miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych lub przerzutowych NET G1, NET G2 układu pokarmowego, jednak nie powinien być stosowany jako standard terapeutyczny w leczeniu w 1. linii ze względu na potencjalne ryzyko powikłań i brak rzetelnych wyników badań. Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA w leczeniu hormonalnie czynnych NET jest praktyką standardową, celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz poprawy kontroli zaburzeń hormonalnych (poziom dowodów 3). Leczenie celowane ewerolimusem w hormonalnie nieczynnych NEN o lokalizacji pozatrzustkowej oraz przy przerzutach do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego może być rozważone po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w II i III rzucie.</p> | <p>Ewerolimus jest zalecany u chorych na zaawansowane NET G1/G2 niecynne hormonalnie po stwierdzeniu progresji w ciągu 6 miesięcy.</p> | <p>Terapia ewerolimusem jest skuteczna u chorych z nieczynnymi hormonalnie dobrze zróżnicowanymi NET przewodu pokarmowego, w tym NET jelita cienkiego, w okresie uogólnienia. Terapię ewerolimusem można rozważyć u chorych z uogólnionym NET jelita cienkiego w okresie progresji po nieskutecznym leczeniu SSA i nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (w tym PRRT). Obecnie w Polsce terapia ewerolimusem w tym wskazaniu nie jest refundowana.</p> | <p>Ewerolimus zalecany jest w NEN jelita grubego (G1 i G2) nieresekcyjnych, miejscowo zaawansowanych i/lub z przerzutami w drugiej linii terapii, po niepowodzeniu leczenia SSA, bądź w trzeciej linii po niepowodzeniu terapii SSA i/lub interferonem α (INF-α) (obecnie niedostępny w Polsce) i PRRT.</p> |

| | ZALECENIA OGÓLNE | UMIEJSCOWIENIE NET | | |
|------|------------------|--|---|-------------------------|
| | | DWUNASTNICA | JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
| INNE | - | <p><i>Gastrinoma</i>, zespół Zollingera-Ellisona- lekami I rzutu są PPI (poziom dowodów 3)</p> <p>-(omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) wykazują podobną skuteczność. U chorych z powikłaniami ZES stosuje się większe dawki leków antysekrecyjnych. Lekami II rzutu są inhibitory receptora histaminowego H2.</p> | <p>W leczeniu objawowym chorych z zespołem rakowiaka stosuje się również loperamid, ondansetron oraz enzymy trzustkowe i witaminy z grupy B przy ich niedoborach.</p> <p>W przełomie rakowiaka (zwłaszcza w przebiegu NET typu <i>foregut</i>) można również rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych.</p> | - |

* poziom dowodów wg OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

3.2. PTOK 2013 [7]

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne w 2013 roku, leczenie NEN zależy od:

- ryzyka złośliwości (stopnia zróżnicowania),
- zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej),
- objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz
- ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

Zasady postępowania terapeutycznego w przypadku NEN przewodu pokarmowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Zasady postępowania terapeutycznego w zależności od lokalizacji NEN

| LOKALIZACJA NEN | LECZENIE | |
|-------------------------------------|--|--|
| | OPERACYJNE | FARMAKOLOGICZNE I IZOTOPOWE |
| DWUNASTNICA | Usunięcie endoskopowe/wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego) | Guz gastrynowy – inhibitory pompy protonowej; Inne guzy hormonalnie czynne – analogi somatostatyny; Rozsiew choroby nowotworowej – terapia izotopowa, CTH/bioterapia (tj. analogi somatostatyny) |
| JELITO CIENKIE, WYROSTEK ROBACZKOWY | Jelito cienkie – odcinkowa/wieloodcinkowa resekcja wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi; Wyrostek robaczkowy – appendektomia lub prawostronna hemikolektomia (w zależności od zaawansowania choroby) | Zespół rakowiaka – analogi somatostatyny; Rozsiew choroby nowotworowej – terapia izotopowa/bioterapia/(CTH nieskuteczna) |
| JELITO GRUBE - OKRĘŻNICA | Określona – leczenie jak w przypadku gruczolakoraka jelita grubego | Rozsiew choroby nowotworowej – terapia izotopowa/bioterapia |

Źródło: Herman, Jarząb 2017 [7]

Pozostałe zalecenia PTOK 2013 opisano poniżej.

- Interwencja chirurgiczna stanowi podstawę leczenia NETs. Leczenie radykalne jest możliwe w przypadku choroby zlokalizowanej (I-III stopień zaawansowania).
- Guzy dwunastnicy <1 cm, bez cech naciekania warstwy mięśniowej, powinny być usuwane endoskopowo, ewentualnie za pomocą miejscowego wycięcia chirurgicznego. Zmiany o średnicy 1-2 cm bez przerzutów w węzłach chłonnych poddawane są miejscowemu wycięciu, natomiast nowotwory >2 cm oraz zmiany z przerzutami do węzłów chłonnych, należy wykonać radykalną resekcję (duodenektomię, ewentualnie pankreatoduodenektomię oraz limfadenektomię przy rozległym nacieku miejscowym). Radykalne leczenie chirurgiczne NEN jelita cienkiego obejmuje odcinkową lub wieloodcinkową resekcję jelita wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi.
- W leczeniu operacyjnym NEN okrężnicy zaleca się wykonanie adekwatnej do części jelita doszczętej resekcji wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi.
- Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywiają analogi SST. Wskazania do leczenia obejmują:
 - opanowanie objawów NEN czynnych hormonalnie,
 - eliminowanie ryzyka wystąpienia przełomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi,
 - leczenie chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych).
- Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST chorych bez objawów, z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania oraz po leczeniu chirurgicznym, radioizotopowym lub embolizacji.
- Mimo, że analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, należy sprawdzić tolerancję u każdego chorego przez rozpoczęcie leczenia od analogu o krótkim działaniu (np. wykonując test z oktreotydem). Postać o długim działaniu można zastosować w przypadku dobrej tolerancji.
- W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują

się jedynie pacjenci z silną ekspresją receptora SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych o niewielkich rozmiarach i jednorodnym wychwycie znacznika, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia w celu zmniejszenia masy guza. Jeżeli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, to leczenie ma charakter paliatywny. U chorych, u których uzyskano ujemny wynik scyntygrafii receptorowej z analogami SST oraz obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach, należy rozważyć leczenie za pomocą ¹³¹I-mIBG o charakterze paliatywnym (łagodzenie objawów).

- Pacjentów z upośledzoną czynnością szpiku lub nerek (ryzyko działań niepożądanych) należy ostrożnie i indywidualnie kwalifikować do leczenia.
- Zastosowanie chemioterapii zależy od charakterystyki histologicznej oraz umiejscowienia GEP-NEN. W GEP-NEN dobrze lub średnio zróżnicowanych (G1 lub G2) CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego).
- Uzupełniająca CTH w przypadku NEN o zróżnicowaniu dobrym lub średnim obecnie nie znajduje uzasadnienia. W każdym przypadku zaawansowanego GEP NET należy w pierwszej kolejności rozważyć inne opcje leczenia – interwencję chirurgiczną, bioterapię lub leczenie izotopowe; chemioterapia powinna być brana pod uwagę jako ostatnia.

Szczegółowe wskazania do stosowania CTH obejmują:

- stan po radykalnym leczeniu operacyjnym GEP-NEN G3 (uzupełniająca CTH samodzielna lub w skojarzeniu z radioterapią);
- progresję GEP-NEN G3 lub jego zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie operacyjne;
- progresję dobrze zróżnicowanego GEP-NEN o wyższym wskaźniku proliferacji po wcześniejszej resekcji;

- progresję dobrze zróżnicowanego GEP-NEN o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszej resekcji i leczeniu biologicznym/radioizotopowym.
- Istotnym kryterium kwalifikacji do leczenia systemowego chorych na GEP NEN G1 i G2 jest dynamika progresji. Zasadne jest kwalifikowanie chorych, u których progresja według kryteriów RECIST nastąpiła w ciągu najdłuższej roku od badania wyjściowego (mniejsza dynamika najczęściej przemawia za innymi metodami leczenia paliatywnego). Leczenie systemowe można rozważyć także u chorych (zwłaszcza zróżnicowanie G2) w momencie rozpoznania rozsiewu, jeśli zaawansowanie nowotworu zagraża wydolności narządowej.
- W porównaniu z analogami SST zastosowanie interferonu-α (IFN-α) w leczeniu GEP-NEN jest ograniczone ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych (lek drugiego wyboru w kontroli objawów klinicznych u chorych z guzami hormonalnie czynnymi — jego działanie w opanowaniu objawów jest opóźnione).

3.3. NICE 2018 [52, 63]

Dokument dostępny na stronie internetowej NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) stanowi projekt wytycznych dotyczących stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynych u osób z chorobą postępującą. Rekomendacja NICE z lipca 2018 r. uznaje produkt leczniczy Lutathera® jako opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (G1/G2) GEP-NET wykazującym wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny. Badanie NETTER-1 stanowiące porównanie bezpośrednie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z najlepszą terapią wspomagającą (wysokie dawki oktreotydu LAR) wykazało korzyść w zakresie efektywności ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita.

Autorzy rekomendacji wskazują na brak spełnienia kryteriów leczenia ostatniej szansy (ang. *end-of-life criteria*) pacjentów z rakiem długości życia pacjentów z GI NET sięgającej 6 lat. Jednakże, z powodu niewielu możliwości leczenia GI NETs oraz korzystnego wyniku analizy kosztów- efektywności, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE powinien być refundowany. [52]

Do opcji terapeutycznych w leczeniu progresywnych guzów neuroendokrynnych należą: [63]

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

NICE w dokumencie dotyczącym oceny technologii, jaką jest ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wskazuje, że terapia większości dobrze zróżnicowanych NETs wykazujących ekspresję receptora dla somatostatyny bazuje na PRRT, które stanowią 2. linię leczenia po niepowodzeniu terapii SSA. Jest ona także rekomendowana jako 3. linia leczenia po niepowodzeniu terapii SSA i ewerolimusu w przypadku NET niewywodzących się z *midgut*. Należy zaznaczyć, że w dokumencie oceny technologii do rekomendacji NICE wskazuje się na możliwość wykorzystania wysokich dawek SSA (oktreotydu LAR w dawce 60 mg) w rzeczywistej praktyce klinicznej. [63]

3.4. NANETS 2017 [53]

Wytyczne *North American Neuroendocrine Society* (NANETS) z 2017 roku, obejmują metody leczenia guzów neuroendokrynnych wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*). Poniżej przedstawiono najważniejsze z nich.

- Pierwszą linię leczenia pacjentów z NETs w obrębie *midgut* stanowią analogi somatostatyny – oktreotydy LAR, w postaci iniekcji domięśniowych, oraz lanreotydy, podawany podskórnie. SSAs są skuteczne w zapobieganiu wzrostu guza oraz kontrolowaniu objawów związanych z zespołem rakowiaka. Każdy z leków wykazuje największe powinowactwo do 2 podtypu receptorów dla somatostatyny, w badaniach klinicznych dają podobne wyniki w zakresie działania antyproliferacyjnego i przeciwwydzielniczego. W przypadku stosowania analogów somatostatyny należy uprzednio skontrolować poziom ekspresji receptorów dla somatostatyny za pomocą badania scyntygraficznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

- W przypadku zespołu rakowiaka, gdzie nie można uzyskać informacji na temat poziomu ekspresji receptorów dla somatostatyny, powinno się podjąć próbę leczenia SSA jako terapii 1. linii.
- Strategie postępowania w leczeniu guzów neuroendokrynnych obejmują również zwiększenie dawki lub częstości podania SSA w przypadku opornego na leczenie rakowiaka. Ponadto zaleca się dodanie krótko działającego oktreotydu w przypadku objawów przełomu rakowiaka oraz rozpoczęcie terapii przeciwbiegunkowych z użyciem loperamidu, difenoksyланem-atropiną lub innych niespecyficznych leków.
- Wśród opcji terapeutycznych w przypadku wystąpienia progresji choroby wskazuje się ¹⁷⁷Lu DOTATATE, znakowany analog somatostatyny. NANETS odwołuje się do wyników badania NETTER-1, w ramach którego potwierdzono skuteczność kliniczną wyrażoną istotną poprawą w zakresie PFS i ORR.
- NANETS w leczeniu opornych na analogi somatostatyny NET rekomenduje także IFN- α , zazwyczaj w kombinacji z SSA, oraz embolizację tętnicy wątrobowej w przypadku przerzutów do wątroby. Interferon- α , choć posiada aktywność cytotoksyczną, nie jest zatwierdzony oficjalnie przez FDA w terapii guzów neuroendokrynnych. Spośród strategii wykorzystujących embolizację w praktyce klinicznej wyróżnić można m.in. chemoembolizację i radioembolizację (ang. selective internal radiation therapy, SIRT). Leczenie za pomocą embolizacji wiąże się ze zmniejszaniem rozmiarów guza oraz redukcją o ponad 50% objawów związanych z aktywnością hormonalną. **Spośród wszystkich opcji terapeutycznych, NANETS jako rekomendowaną terapię 2. linii u pacjentów z ekspresją receptorów dla somatostatyny w guzach neuroendokrynnych wywodzących się ze środkowej części prąjelita wskazuje PRRT.**
- NANETS podkreśla, że zastosowanie leku ewerolimus wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w guzach neuroendokrynnych o pochodzeniu innym niż midgut (na podstawie badania RADIANT 4 oraz RADIANT 2). Preferowany jest ponadto w terapii pacjentów z NET niewykazującymi ekspresji receptorów dla SSA.
- Interferon- α nie został wybrany jako potencjalna opcja terapeutyczna w II linii leczenia z racji niewystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną, a także niekorzystny profil działań niepożądanych. Podobnie embolizacja

została wykluczona z grona potencjalnych terapii z uwagi na niewystarczającą ilość dowodów naukowych na jej skuteczność.

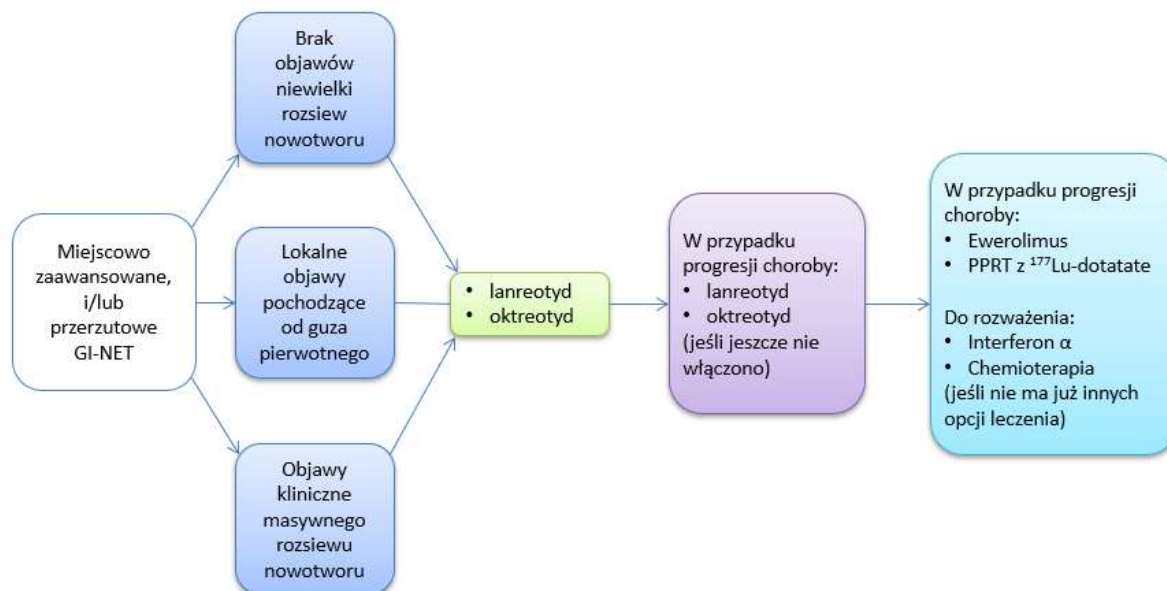
- W przypadku pacjentów **bez ekspresji receptorów dla somatostatyny**, co wyklucza możliwość podawania PRRT, NANETS zaleca stosowanie ewerolimusu lub embolizacji tętnicy wątrobowej w przypadku przerzutów do wątroby.

3.5. NCCN 2018 [54, 55]

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

NCCN uznaje, że terapia systemowa może nie być odpowiednia dla każdego pacjenta z chorobą nieoperacyjną lub przerzutową. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących kolejności stosowania leczenia miejscowego i leczenia systemowego.

Schemat 3 przedstawia ogólny zarys postępowania terapeutycznego w GI NET.



Schemat 3.
Schemat postępowania z miejscowo zaawansowanymi i/lub przerzutowym GI NET wg NCCN 2018

Szczegółowe zalecenia NCCN dotyczące leczenia systemowego u pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym GI NET oraz zespołem rakowiaka zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Terapia systemowa pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym GI NET oraz zespołem rakowiaka [54]

| | ZALECENIA |
|--|---|
| NIEOPERACYJNY I/LUB PRZERZUTOWY GI NET | <ul style="list-style-type: none"> oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg i.m. raz w miesiącu, w celu kontroli objawów oktreotyd 150-250 mcg s.c. TID lub oktreotyd LAR 20-30 mg i.m. co 4 tygodnie; dawkowanie może zostać zwiększone w zależności od potrzeb, lanreotyd w dawce 120 mg s.c. raz w miesiącu; ewerolimus; PPRT – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeżeli wykazano ekspresję receptora dla somatostatyny oraz progresję mimo stosowania oktreotydu/lanreotydu) Rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> IFN-α 2b* - po niepowodzeniu terapii analogami somatostatyny chemioterapia* (5-FU, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna, temozolomid) - gdy brak innych opcji terapeutycznych |
| ZESPÓŁ RAKOWIAKA | <ul style="list-style-type: none"> oktreotyd lub lanreotyd w przypadku słabo kontrolowanego zespołu rakowiaka, telotristad 250 mg p.o. TID |

*kategoria 3

- Zgodnie z wytycznymi analogi somatostatyny są stosowane do kontroli objawów i wzrostu guza. Pacjenci z przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi i zespołem rakowiaka powinni być leczeni za pomocą oktreotydu lub lanreotydu. Oktreotyd o długotrwałym uwalnianiu (LAR) jest powszechnie stosowany w leczeniu przewlekłych objawów u pacjentów z zespołem rakowiaka. Dawka i częstotliwość mogą być dodatkowo zwiększone (ponad dawki standardowe - 30 mg co 4 tygodnie) w celu kontrolowania objawów w razie potrzeby;
- Wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowanie PRRT z użyciem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE przy jednoczesnym wykazaniu ekspresji receptora dla somatostatyny oraz progresji choroby mimo terapii analogami somatostatyny;
- Ewerolimus jest rekomendowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z postępującymi, przerzutowymi GI NET;
- Mimo wykazywanego przez interferon- α działania antyproliferacyjnego, powinien być stosowany jedynie po niepowodzeniu terapii SSA, z racji poważnych działań niepożądanych;
- Korzyści płynące z leczenia GI NET za pomocą chemioterapii systemowej są niewielkie, dlatego powinna być uwzględniona jako opcja terapeutyczna tylko w sytuacji, kiedy wszystkie inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Do preferowanych chemioterapeutyków zalicza się 5-fluorouracyl, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna oraz temozolomid.

3.6. REKOMENDACJA SKANDYNAWSKA (NORDIC 2014)

[56]

Rekomendacje skandynawskie podsumowują wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia jelitowo-żołądkowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynnych.

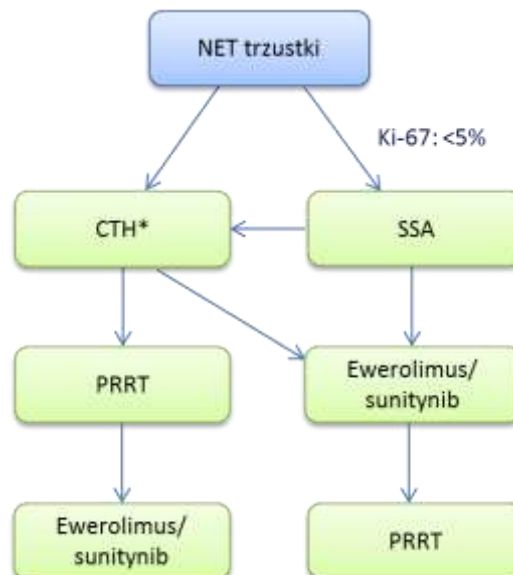
- Wytyczne wskazują, że u wszystkich pacjentów z NEN zalecane jest rozważenie leczenia chirurgicznego. U chorych z insulinomą, guzami wyrostka robaczkowego i odbytnicy często jest to leczenie prowadzące do całkowitego wyleczenia. W przypadku gdy resekcja guza z intencją wyleczenia nie jest możliwa, leczenie chirurgiczne ma na

celu kontrolę objawów. Brak jest konsensusu w odniesieniu do zasadności stosowania terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej u chorych z GEP NET.

- Leki z grupy analogów SST (oktreotyd i lanreotyd) wykazują działanie antyproliferacyjne i są stosowane w kontroli objawów choroby. Stosowanie analogów SST jest zalecane w przerzutowym stadium NET jelita cienkiego oraz w guzach NET trzustki o niskim wskaźniku Ki67 (<10%).
- Pasireotyd jest nowym lekiem z grupy analogów SST, wykazującym większe powinowactwo do receptorów SST, dzięki czemu pozwala na uzyskanie kontroli objawów u pacjentów opornych na oktreotyd LAR.
- Interferon- α wykazuje działanie hamujące wzrost guza oraz pozwala kontrolować objawy związane z hipersekrecją. Powinien być rozpatrywany w terapii guzów jelita cienkiego (G1-G2; Ki-67 < 10%) jako 1. linia leczenia w kombinacji z SSA lub jako 2. linia leczenia u chorych, u których progresja choroby nastąpiła podczas stosowania SSA w monoterapii. Interferon wykazuje szereg działań niepożądanych, począwszy od objawów grypopodobnych po zahamowanie czynności szpiku kostnego. Przeciwwskazaniem do leczenia IFN- α są choroby autoimmunologiczne oraz zaburzenia psychiczne.
- Wskazaniem do stosowania PRRT są chorzy z NET, z nadekspresją SSTR2, u których stwierdzono obecność przerzutów. Chorzy z guzami G1 i G2 uzyskują lepsze efekty terapeutyczne niż chorzy z guzami G3. Preferowanymi opcjami terapeutycznymi są ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/DOTATOC oraz ⁹⁰Y-DOTATOC. Zaleca się stosowanie 2 - 5 cykli z przerwami trwającymi 8 - 12 tygodni. Terapia z udziałem długodziałających SSA powinna zostać przerwana 4 - 6 tygodni przed włączeniem PRRT, natomiast terapia z udziałem krótko działających SSA może być kontynuowana do momentu wdrożenia PRRT. CTH powinna zostać przerwana co najmniej 2 tygodnia przed zastosowaniem PRRT.
- Zarówno ewerolimus, jak i sunitynib, stanowią skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu NET trzustki. Ich skuteczność w leczeniu NET jelita cienkiego i innych części przewodu pokarmowego nie została dotychczas jednoznacznie oceniona.

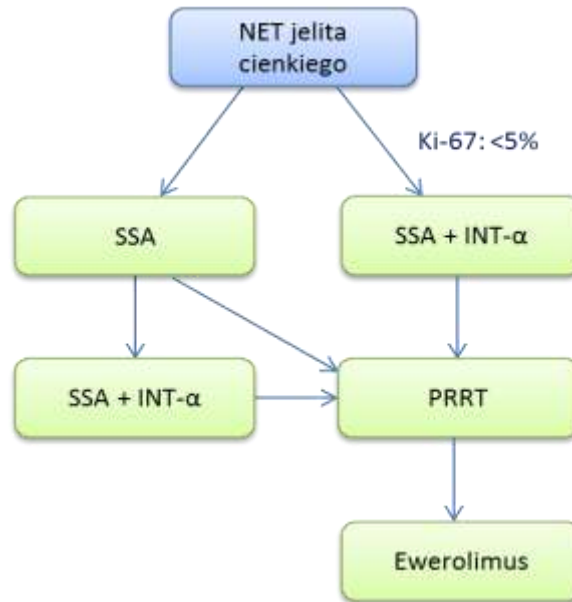
Postępowanie terapeutyczne w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego:

- w stadium przerzutowym NET wyrostka robaczkowego postępowanie terapeutyczne jest podobne jak w NET jelita cienkiego (Schemat 5);
- w NETs okrężnicy, gdy Ki67 < 10% można zastosować SSA w monoterapii lub w skojarzeniu z IFN-α, natomiast dla Ki67 > 10% należy rozważyć chemioterapię;
- PRRT można zastosować u pacjentów z przerzutowym NET odbytnicy z pozytywnym SSTR, natomiast SSA oraz IFN-α mogą ustabilizować guzy, które charakteryzują się niskim indeksem proliferacyjnym. Chemioterapię można zastosować w bardziej agresywnych guzach;
- u pacjentów z czynnymi hormonalnie NET dwunastnicy (gastrinoma), jeżeli nie można przeprowadzić resekcji guza, opcją terapeutyczną mogą być inhibitory pompy protonowej (IPP) - IPP stosuje się w dużych dawkach, ponieważ gastrinomy dwunastnicy mogą powodować wystąpienie objawów związanych z nadkwaśnością. Inne czynne hormonalnie NETs dwunastnicy można leczyć przy pomocy SSA. Przerzutowe NETs dwunastnicy powinny być leczone tak jak pNETs (Schemat 4).



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

Schemat 4. Algorytm postępowania terapeutycznego dla NET trzustki [56]



Schemat 5. Algorytm postępowania terapeutycznego dla NET jelita cienkiego [56]

3.7. ESMO 2012 (2016) [57,58]

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*ang. European Society for Medical Oncology, ESMO*) z 2012 roku oraz ich aktualizacja z roku 2016 dotyczą postępowania terapeutycznego u chorych w zaawansowanym stadium choroby i/lub z obecnością przerzutów.

Zgodnie z wytycznymi ESMO, należy rozważyć leczenie chirurgiczne w przypadku zlokalizowanych przerzutów lub gdy >70% masy guza można poddać resekcji i często jest wspomagane terapią systemową.

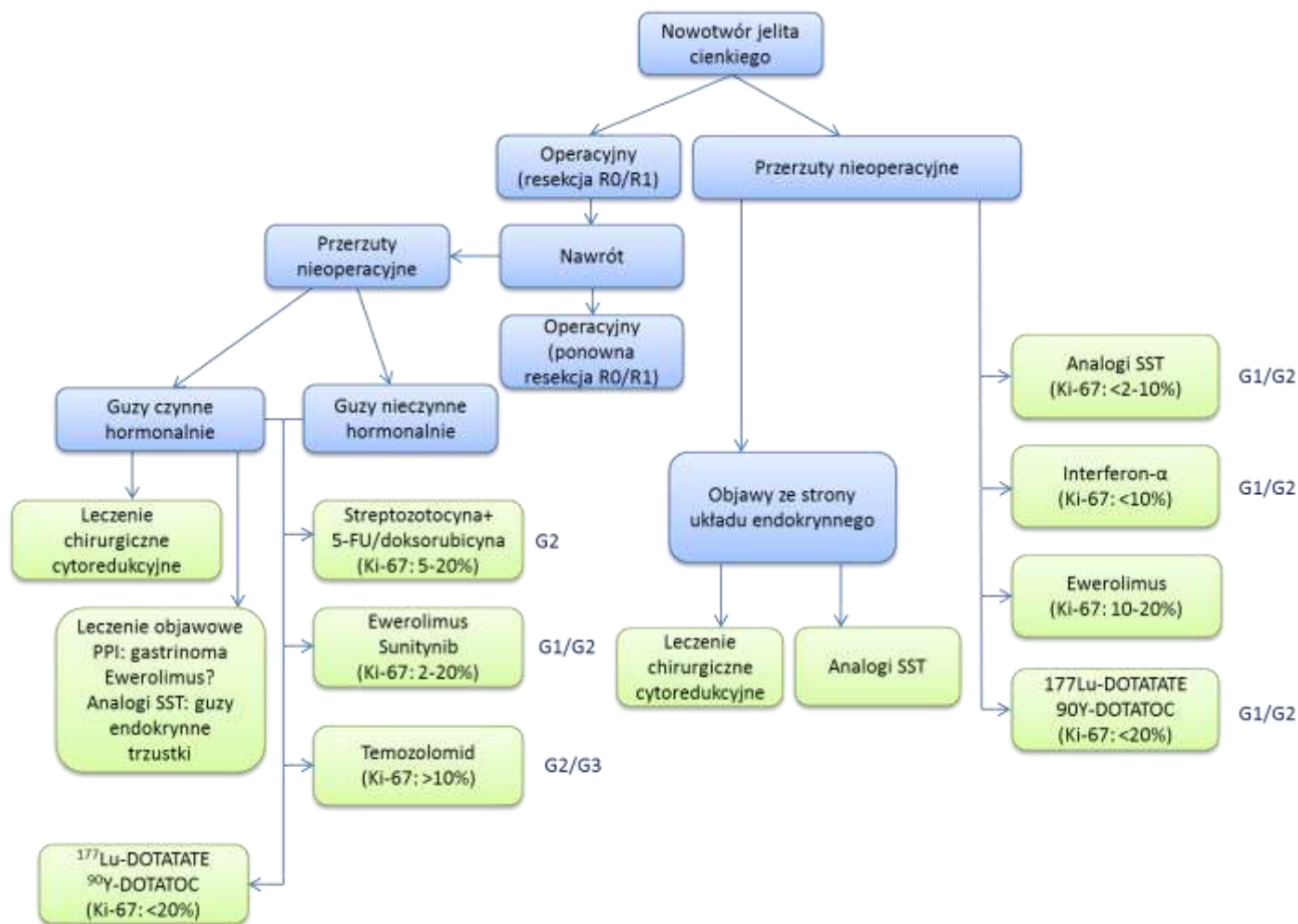
Leczenie farmakologiczne

- SSA stanowią 1. linię leczenia w przypadku postępujących, nieczynnych i czynnych hormonalnie NETs dobrze lub średnio zróżnicowanych (G1, G2), natomiast w czynnych hormonalnie NET (niezależnie od wielkości) analogi SST są postępowaniem standardowym. Rekomenduje się leczenie analogami somatostatyny (w szczególności oktreotydem LAR) czynnych i nieczynnych hormonalnie guzów (rakowiaków) jelita cienkiego (II, A);

- IFN- α jest opcją stosowaną w 2. linii leczenia ze względu na istotne działania niepożądane. Terapia ta umożliwi kontrolę objawów u pacjentów, u których analogi SST nie dają zadowalających efektów. IFN- α można zastosować jako terapię add-on, w przypadku pacjentów z objawami klinicznymi, których nie można opanować przy użyciu SSA;
- Terapia adjuwantowa z analogami SST nie jest rekomendowana w NETs G1 i G2 niezależnie od pochodzenia guza pierwotnego i potencjalnych przerzutów (III, B);
- Ewerolimus (inhibitor kinazy mTOR) może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST.

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

Chemioterapia jest rekomendowana w NETs i w przerzutowym NET G2. W przypadku rakowiaków (G1) wyniki są niezadawalające (szybkość odpowiedzi < 15% (III, A)). Obecnie najczęściej stosowanym schematem przeciwnowotworowej terapii systemowej jest kombinacja streptozocyny z 5-fluorouracylem lub doksorubicyną. Algorytm postępowania terapeutycznego w NET jelita cienkiego zaprezentowano na Schemat 6.



Schemat 6. Algorytm postępowania terapeutycznego w NET jelita cienkiego, według ESMO 2012 [57]

W ramach aktualizacji wytycznych ESMO w 2016 roku odniesiono się do wyników badania randomizowanego III fazy RADIANT-4, w którym porównywano skuteczność kliniczną ewerolimusu i placebo u pacjentów z zaawansowanym, postępującym, dobrze zróżnicowanym, nieczynnym hormonalnie guzem neuroendokrynnym pochodzenia płucnego lub żołądkowo-jelitowego. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie PFS w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Z uwagi na powyższe, ewerolimus jest zalecany w populacji pacjentów uwzględnionej w badaniu. Uzyskanej korzyści w odniesieniu do PFS przypisano 3 punkty wg skali ESMO-MCBS2 (ang. *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*). [58]

3.8. ENETS 2016 [59-62]

Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. *European Neuroendocrine Tumor Society*, ENETS) opracowało zalecenia postępowania, które opublikowano ramach kilku dokumentów, z których ostatni wydany został w 2016 roku.

Zalecenia postępowania terapeutycznego ENETS, z uwzględnieniem umiejscowienia guza w przewodzie pokarmowym, zaprezentowano w Tabeli 15. [60,61,62] Wszystkie źródła podkreślają korzyść kliniczną wynikającą z radykalnej resekcji, jednakże takie postępowanie nie jest możliwe w każdym przypadku i zależy od innych czynników tj. stan ogólny pacjenta oraz lokalizacja, stopień zaawansowania i specyfika nowotworu.

W dokumencie wydanym przez ENETS w 2016 roku, zawierającym aktualizację standardów terapii nowotworów neuroendokrynnych, w tym nowotworów jelit, przedstawiono wytyczne postępowania u pacjentów z przerzutami odległymi. ENETS wskazuje, że złotym standardem leczenia przerzutów w wątrobie jest resekcja chirurgiczna, przy czym resekcja z intencją wyleczenia jest możliwa jedynie w przypadku guzów G1-G2. [59]

Preferencyjne opcje terapeutyczne do stosowania w 1. i kolejnych liniach leczenia zestawiono w Tabeli 13 i Tabeli 14.

Tabela 13.
Preferencyjne opcje terapeutyczne do stosowania w 1. linii leczenia nowotworów neuroendokrynnych [59]

| | CZYNNOŚĆ HORMONALNA | STOPIEŃ HISTOLOGICZNEJ DOJRZAŁOŚCI GUZA | PIERWOTNE UMIEJSCOWIENIE GUZA | EKSPRESJA RECEPTORA DLA SST | DODATKOWE WYTYCZNE |
|----------------------|---------------------|---|-------------------------------|-----------------------------|---|
| OKTREOTYD | + | G1 | jelito środkowe | + | niewielki rozsiew choroby |
| LANREOTYD | + | G1 | Bd | + | masywny rozsiew do wątroby |
| INTERFERON- α | +/- | G1-G2 | jelito środkowe | - | negatywna ekspresja SST |
| PRRT | +/- | G1-G2 | dowolna | + | przerzuty pozawątrobowe, np. do kości |
| EWEROLIMUS | +/- | G1-G2 | jelito środkowe | - | atypowy rakowiak i/lub negatywna ekspresja SST, przeciwwskazanie do CTH przy negatywnej ekspresji SST |

Tabela 14.
Postępowanie terapeutyczne w zaawansowanych GI NETs

| LINIA LECZENIA | GI NETS |
|--------------------|---|
| 1. LINIA | <ul style="list-style-type: none"> SSA-kontrola objawów, SSA-dla NETs jelitowych (Ki67\leq10%) |
| 2. LINIA | <ul style="list-style-type: none"> interferon-α - dla hormonalnie czynnych, jako terapia <i>add-on</i> w połączeniu z SSA w celu lepszej kontroli objawów, PRRT po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ewerolimus po niepowodzeniu SSA |
| DODATKOWE WYTYCZNE | <ul style="list-style-type: none"> wytyczne wskazują, iż PRRT mogą stanowić 3. linię po niepowodzeniu terapii ewerolimusem, lub odwrotnie, kolejność zastosowania jako 2./3. linii leczenia ewerolimus lub PRRT wymaga rozważenia, gdyż możliwość wprowadzenia PRRT jest zależne od indywidualnych czynników, takich jak ekspresja receptora dla somatostatyny, przerzuty do kości, wątroby, niewydolność nerek |

Jako opcję terapeutyczną wytyczne wskazują także przeszczep wątroby. Zgodnie z zaleceniami ENETS, przeszczepienie należy rozważyć jedynie u chorych z zagrażającymi życiu zaburzeniami hormonalnymi, przy oporności na farmakoterapię systemową oraz u chorych, z nieaktywnym hormonalnie guzem dającym ekspansywne przerzuty do wątroby, które są odporne na dostępne metody leczenia. [59]

Aktualizacja wytycznych ENETS z 2016 jako alternatywną w stosunku do SSA opcję leczenia w przypadku nieczynnych hormonalnie guzów neuroendokrynnych G1, którym nie towarzyszy progresja oraz objawy kliniczne, wskazuje zastosowanie strategii „*watch and wait*”. Jeśli nastąpi progresja choroby bądź pojawią się objawy kliniczne, wytyczne zalecają wprowadzenie początkowej dawki SSA. Autorzy wytycznych zaznaczają, że w przypadku opornego na leczenie rakowiaka istnieje możliwość zwiększenia dawek SSA powyżej standardowych dawek zarejestrowanych. [59]

Tabela 15.

Zalecenia postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem umiejscowienia guza w przewodzie pokarmowym według ENETS 2012/2016 [60,61,62,59]

| | ZALECENIA OGÓLNE | JELITO KRĘTE, WYROSTEK ROBACZKOWY | DWUNASTNICA | JELITO GRUBE-OKRĘŻNICA |
|-------------|--|--|--|--|
| ANALOGI SST | <ul style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia dla NETs wywodzących się z dwunastnicy lub żołądka. Stosowane w ramach kontroli objawów w hormonalnie czynnych NETs niezależnie od pierwotnej lokalizacji guza. Zwiększenie dawki SSA zalecane jest w przypadku opornego zespołu rakowiaka. Rekomendowane w przypadku pacjentów z masywnym rozsiewem do wątroby | <p>1. linia leczenia nieczynnych hormonalnie i wolno postępujących NETs G1; mogą być rozważone jako opcja terapeutyczna u pacjentów z chorobą przerzutową, wcześniej nieleczonych.</p> | <p>Wykazują działanie antyproliferacyjne; wskazane w leczeniu G1, wolno postępujących guzów żołądka lub dwunastnicy.</p> | <p>Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w przypadku hormonalnie nieczynnych NETs.</p> |

| | ZALECENIA OGÓLNE | JELITO KRĘTE, WYROSTEK ROBACZKOWY | DWUNASTNICA | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
|---------------------|---|--|--|--|
| INTERFERON-α | <p>Może być wprowadzony do kontroli objawów, np. przy złej tolerancji SSA, lub wprowadzony jako terapia <i>add-on</i> w zespole rakowiaka, gdy monoterapia SSA nie daje satysfakcjonujących rezultatów. Najczęściej wprowadzany jako 2. linia z powodu gorszego profilu bezpieczeństwa.</p> <p>W przypadku ograniczonych opcji terapeutycznych, można rozważyć włączenie interferonu α jako terapię antyproliferacyjną. Zaleca się ostrożne stosowanie u pacjentów z masywnym rozsiewem do wątroby.</p> | <p>Wczesne podawanie analogu SSA i IFN-α w celach antyproliferacyjnych nie jest rekomendowane (efekt antyproliferacyjny gdy podanie po progresji choroby).</p> | | <p>Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w przypadku hormonalnie nieczynnych NETs.</p> |
| PRRT | <p>Rekomendowane włączenie po niepowodzeniu 1. linii leczenia. Sugerowane stosowanie jako 2. linia.</p> | <p>Nie są rekomendowane jako 1. linia leczenia, a w przypadku nieskuteczności innych terapii; wymagana silna ekspresja receptora dla SST.</p> | <p>Należy rozważyć włączenie u pacjentów z nieoperacyjną, przerzutową postacią choroby z pozytywną ekspresją receptora dla SST.</p> | <p>Zaleca się rozważenie w przypadku stadium nieoperacyjnego z obecnością przerzutów, u chorych z silną ekspresją receptora dla SST.</p> |
| CHEMIOTERAPIA | <p>Do rozważenia w przypadku średnio zróżnicowanych (Ki67>15%) NETs żołądka i dwunastnicy (schemat temozolamid i/lub kapecytabina). Inne wskazania: szybki postęp choroby lub negatywna ekspresja receptora dla somatostatyny. Może stanowić opcję terapeutyczną dla zaawansowanych, jelitowych NETs po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (schemat kapecytabina+bevacizumab).</p> | <p>Stanowi opcję terapeutyczną w przypadku niepowodzenia wcześniejszych linii leczenia.</p> | <p>Rekomendowana w przypadku guzów dobrze zróżnicowanych, zaawansowanych, przerzutowych, po progresji choroby lub istniejących objawów przerzutowej.</p> | <p>Systemowa CTH rzadko stosowana w przypadku guzów G1 i G2. Po wystąpieniu progresji choroby włączany schemat streptozocyna+5-fluorouracyl+/-doksorubicyna.</p> |
| TERAPIE CELOWANE | <p>Może stanowić opcję terapeutyczną po jako 2. lub 3. linia leczenia po niepowodzeniu SSA i/lub IFN-α lub PRRT.</p> <p>Jednoczesne stosowanie ewerolimusu z SSA w celach antyproliferacyjnych nie jest zalecane w przypadku hormonalnie nieczynnych NETs.</p> | <p>Ewerolimus może być rozważany jedynie w przypadku postępującej choroby i po nieskutecznym leczeniu SSA.</p> | - | - |

| | ZALECENIA OGÓLNE | JELITO KRĘTE, WYROSTEK ROBACZKOWY | DWUNASTNICA | JELITO GRUBE- OKRĘŻNICA |
|------|---|---|---|----------------------------|
| INNE | „ <i>watch and wait</i> ” – w przypadku nieczynnych hormonalnie, nieprzerzutowych NET G1, u pacjentów bez objawów klinicznych | - | Guz gastrynowy-inhibitory pompy protonowej. | - |

Podsumowanie

1. Wszystkie powyższe rekomendacje jako podstawowy sposób leczenia NET wskazują leczenie chirurgiczne (jeżeli możliwe).
 2. Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym NET, także NET wywodzących się ze środkowej części prajelita, odgrywają analogi SST (oktreotyd, lanreotyd) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolę objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Wytyczne PSGN 2017 wskazują je jako złoty standard farmakoterapii. Zalecenia do stosowania SSA różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza, jednak wszystkie wytyczne są zgodne i zalecają stosowanie analogów SST w 1. linii leczenia;
 3. Interferon- α ze względu na profil bezpieczeństwa, najczęściej stanowi terapię *add-on* u pacjentów z objawami klinicznymi, których nie można kontrolować z wykorzystaniem monoterapii SSA (PSGN 2017, ESMO 2012, ENETS 2016). Wytyczne NICE 2017, NORDIC 2017 i PTOK 2013 wskazują na możliwość zastosowania interferonu- α w ramach 2. linii leczenia.
 4. Do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT) kwalifikują się pacjenci z nieresekcyjnymi NET G1 i G2, które wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym (PSGN 2017, ESMO 2012, ENETS 2016). Wskazaniem do PRRT jest progresja choroby po SSA (PSGN 2017, NANETS 2017, ENETS 2016, NICE 2017). U pacjentów z silną ekspresją receptora dla SST PRRT mogą być rozważane jako 1. linia leczenia (PSGN 2017). Większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania PRRT w kolejnych liniach leczenia (PTOK 2013, PSGN 2017, NANETS 2017, ENETS 2016, NCCN 2017, NORDIC 2014). PRRT mogą być rozważane zarówno w przypadku czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie NET, niezależnie od umiejscowienia guza (ESMO 2012).
 5. Chemioterapia ma ograniczone zastosowanie w dobrze zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych. U chorych NET G1 i NET G2 chemioterapia wdrażana jest jako postępowanie paliatywne w przypadku pierwotnego uogólnienia choroby nowotworowej, NET G2 wykazujących cechy choroby progresywnej, z dużą masą nowotworu zagrażającą wydolności narządowej przy Ki-67>10%. W każdym przypadku zaawansowanego GI NET podjęcie decyzji o zastosowaniu CTH powinno nastąpić po niepowodzeniu wcześniej
-

zastosowanych metod (terapię biologiczną/ radioizotopową/ terapię celowaną /lokoregionalną) (PTOK 2013, PSGN 2017, ENETS 2016, NCCN 2017, ESMO 2012).

6. Ewerolimus może stanowić 1. lub 2. linię leczenia w miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych lub przerzutowych NET G1, NET G2 układu pokarmowego, po niepowodzeniu chemioterapii lub terapii SSA/PRRT (PSGN 2017, NANETS 2017, ENETS 2016, NICE 2017, ESMO 2012). W skojarzeniu z SSA, w leczeniu hormonalnie czynnych NET wykazuje efekt antyproliferacyjny oraz poprawę kontroli zaburzeń hormonalnych (PSGN 2017, ESMO 2012). Leczenie celowane ewerolimusem w hormonalnie nieczynnych NEN jelitowych oraz przy przerzutach do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego może być rozważone po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w ramach 2. i 3. linii leczenia (PSGN 2017).
 7. Coraz częściej stosowaną strategią leczenia guzów neuroendokrynych jest stosowanie wysokich dawek długodziałających analogów somatostatyny. Wskazuje się na ich skuteczność szczególnie w przypadku opornego na leczenie rakowiaka (NANETS 2017, ENETS 2016, NCCN 2018). Wykazują silniejsze od dawek standardowych działanie antyproliferacyjne oraz skutecznie hamują objawy towarzyszące zespołowi rakowiaka.
-

Tabela 16.
Podsumowanie wytycznych/zaleceń postępowania terapeutycznego w GI NETs

| | PTOK 2013 | PSGN 2017 | NANETS 2017 | NICE 2018 | ESMO 2012 | ENETS 2012 | NORDIC 2014 | NCCN 2018 |
|--------------------|---|---|--|-----------|---|--|---|--|
| ANALOGI SST | <p>Wskazania do stosowania SSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opanowanie objawów NEN czynnych hormonalnie, • eliminowanie ryzyka wystąpienia przełomu rakowiaka, • leczenie chorych z progresją (w tym z obecnością przerzutów) | <p>Złoty standard farmakoterapii;</p> <p>Oktreotyd LAR – 1. linia leczenia w zaawansowanych nowotworach wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, niezależnie od aktywności hormonalnej;</p> <p>Terapia z wyboru w przypadku zespołu rakowiaka, glukagonomy, VIPomy;</p> <p>Terapia z wyboru w przypadku czynnych i nieczynnych hormonalnie NENs i/lub wolno postępującej choroby, w szczególności z niskim indeksem Ki-67;</p> | <p>1. linia leczenia nieresekcyjnych, przerzutowych NETs wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita, stosowany oktreotyd LAR jako iniekcja domięśniowa lub lanreotyd podskórnie. W przypadku stosowania SST należy najpierw skontrolować poziom ekspresji receptorów dla somatostatyny przy użyciu PET.</p> | bd | <p>1. linia leczenia w przypadku wszystkich czynnych i nieczynnych hormonalnie NET G1 i G2, natomiast w czynnych hormonalnie NET SSA są postępowaniem standardowym niezależnie od wielkości guza.</p> | <p>1. linia leczenia w przypadku NET G1, hormonalnie czynnych niezależnie od lokalizacji oraz NET G1 jelita krętego nieczynnych hormonalnie i wolno postępujących; mogą być rozważone u chorych z przerzutami, wcześniej nieleczonych. Zalecane w leczeniu rakowiaka i przełomu rakowiaka oraz VIPomy.</p> | <p>SSA przez działanie antyprolifera-cyjne, są stosowane w kontroli objawów.</p> <p>SSA są zalecane w przerzutowym stadium NET jelita cienkiego oraz o niskim indeksie proliferacji (Ki-67: <10%);</p> <p>Pasireotyd – nowy analog SST; wykazana skuteczność u chorych opornych na oktreotyd LAR</p> | <p>SSA są stosowane do kontroli objawów i wzrostu guza. Pacjenci z przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi i zespołem rakowiaka powinni być leczeni za pomocą oktreotydu lub lanreotydu. Oktreotyd o długotrwałym uwalnianiu (LAR) jest powszechnie stosowany w leczeniu przewlekłych objawów u pacjentów z zespołem rakowiaka.</p> |

| | PTOK 2013 | PSGN 2017 | NANETS 2017 | NICE 2018 | ESMO 2012 | ENETS 2012 | NORDIC 2014 | NCCN 2018 |
|-----------------------------------|---|--|--|---|--|---|---|---|
| | | Analogi SST nie stanowią 1. linii w przypadku insulinomy i gastrinomy; mogą być stosowane 2. linii leczenia | | | | | | |
| WYSOKIE DAWKI ANALOGÓW SST | bd | bd | Do strategii postępowanie w leczeniu guzów NET należy zwiększenie dawki lub częstości podania SSA w przypadku opornego na leczenie rakowiaka. | Istnieje możliwość wykorzystania wysokich dawek SSA (oktreotydu LAR w dawce 60 mg) w rzeczywistej praktyce klinicznej. | bd | W przypadku opornego na leczenie rakowiaka istnieje możliwość zwiększenia dawek SSA powyżej standardowych dawek zarejestrowanych. | bd | Dawka i częstotliwość mogą być dodatkowo zwiększone (ponad dawki standardowe - 30 mg co 4 tygodnie) w celu kontrolowania objawów w razie potrzeby. |
| PRRT | Zalecane u chorych, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych. U chorych, u których uzyskano ujemny wynik scyntygrafii receptorowej oraz u których obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach, | Głównym wskazaniem do PRRT jest progresja choroby po SSA, jednak w przypadku zaawansowanej choroby grożącej niewydolnością narządową można rozważyć leczenie radioizotopowe w pierwszej linii. Do leczenia z wykorzystaniem PRRT kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi NET G1 i G2, które wykazują wysoką | Preferowana 2. linia leczenia w przypadku pacjentów z NET typu <i>midgut</i> , po niepowodzeniu terapii SSA. Warunkiem stosowania PRRT jest wysoka aktywność receptorów dla somatostatyny. | 2. linia leczenia po niepowodzeniu terapii SSA; jest również rekomendowana jako 3. linia leczenia po niepowodzeniu terapii SSA i ewerolimusu w przypadku NET niewywodzących się z <i>midgut</i> | Opcja terapeutyczna w przypadku czynnych i nieczynnych hormonalnie NET z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, bez względu na lokalizację guza. | Rekomendowane jako 2. linia leczenia po niepowodzeniu 1. linii (SSA) leczenia chorych z czynnymi i nieczynnymi NET (G1, G2), z silną ekspresją receptora dla SST, niezależnie od lokalizacji guza | Grupę docelową stanowią chorzy z NET oraz nadekspresją SSTR2, u których stwierdzono obecność przerzutów. Większa skuteczność terapeutyczna PRRT występuje i chorych z NET G1 i G2 niż G3. Preferowanymi opcjami terapeutycznymi są ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE/DOTATOC oraz 90Y-DOTATOC. | Możliwe jest stosowanie PRRT z użyciem ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE przy jednoczesnym wykazaniu ekspresji receptora dla SST oraz progresji choroby mimo terapii SSA |

| | PTOK 2013 | PSGN 2017 | NANETS 2017 | NICE 2018 | ESMO 2012 | ENETS 2012 | NORDIC 2014 | NCCN 2018 |
|---|--|--|--|-----------|--|---|---|---|
| | należy rozważyć leczenie za pomocą ¹³¹ I-MIBG o charakterze paliatywnym. | ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. | | | | | | |
| INTERFERON-α | IFN-α w leczeniu NET przewodu pokarmowego stanowi lek 2 wyboru w kontroli objawów klinicznych u chorych z guzami hormonalnie czynnymi ze względu na ryzyko działań niepożądanych | Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek II rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych (obecnie niedostępny w Polsce) | 2. linia leczenia, w kombinacji z SSA, stosowana po progresji choroby mimo stosowania analogów SST. Zastosowanie ograniczone ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa | bd | 2. linia leczenia, po niepowodzeniu analogów SST, ze względu na działania niepożądane. IFN-α można zastosować jako terapię <i>add-on</i> , u pacjentów z objawami, których SSA nie kontrolują. | Nie jest zalecany w leczeniu guzów nisko zróżnicowanych, a także do leczenia antyproliferacyjnego | W terapii NET jelita cienkiego (G1-G2; Ki-67: <10%) jako 1. Linia leczenia w kombinacji z analogami SST lub jako 2. linia leczenia w monoterapii u chorych z progresją po terapii analogami SST | Zalecany w zaawansowanym stadium rakowiaka oraz po niepowodzeniu terapii analogami SST (2. linia leczenia) |
| LECZENIE CELOWANE (EWEROLIMUS, SUNITYUNIB) | bd | Opcja terapeutyczna I lub II rzutu po chemioterapii lub terapii SSA/PRRT w miejscowo zaawansowanych, nieczynnych hormonalnie, nieoperacyjnych lub przerzutowych NET G1, NET G2 układu pokarmowego. Możliwe stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z SSA. | 2. linia leczenia pacjentów z NET po niepowodzeniu terapii analogami SST, preferencyjnie w innych częściach przewodu pokarmowego niż <i>midgut</i> . Stosowany w przypadku braku ekspresji receptorów dla somatostatyny (na podstawie badania scyntygraficznego) | bd | Ewerolimus może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST. | Ewerolimus może być rozważany w 2. lub 3. linii leczenia jako opcja terapeutyczna po niepowodzeniu terapii SSA, IFN-α lub PRRT. | U chorych z NET jelita cienkiego ewerolimus może być stosowany jako 3. linia leczenia | Ewerolimus w dawce 10 mg/dzień jest rekomendowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z postępującym, przerzutowym NET przewodu pokarmowego |

| | PTOK 2013 | PSGN 2017 | NANETS 2017 | NICE 2018 | ESMO 2012 | ENETS 2012 | NORDIC 2014 | NCCN 2018 |
|-----|--|---|-------------|-----------|--|---|--|---|
| CTH | <p>Zastosowanie CTH zależy od charakterystyki histologicznej oraz od umiejscowienia guza. W GEP NEN o dobrze lub średnio zróżnicowanym (G1 lub G2) CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót). Uzupełniająca CTH w NEN dobrze lub średnio zróżnicowanych nie jest zasadna.</p> <p>Przed wdrożeniem CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego</p> | <p>CTH ma ograniczone zastosowanie w dobrze zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych. U chorych NET G1 i NET G2 CTH może być rozważana wyłącznie jako postępowanie paliatywne w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnego uogólnienia nowotworu; • NET G2 wykazujących cechy choroby progresywnej, z dużą masą nowotworu ,Ki-67 ponad 10%; • progresujących NET G1, NET G2 po niepowodzeniu zastosowanych wcześniej innych metod leczenia. | - | bd | <p>CTH rekomendowana jest w przerzutowym NET G2 i NEC G3 bez względu na lokalizację. Najczęściej stosowanym schematem przeciwnowotworowej terapii systemowej jest streptozocyna skojarzona z 5-FU lub dokсорubicyną.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Wskazania do stosowania CTH to szybki postęp choroby lub negatywna ekspresja receptorów dla somatostatyny, • Opcja terapeutyczna w zaawansowanych, jelitowych NETs po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia (schemat bewacyzumab+ kapecytabina) • Do rozważenia w przypadku średnio zróżnicowanych NETs dwunastnicy (schemat temozolamid i/lub kapecytabina) W przypadku NET jelita grubego po wystąpieniu progresji choroby włączany schemat streptozocyna+ 5-fluorouracyl+/- dokсорubicyna. | <p>Brak jest konsensusu w odniesieniu do zasadności stosowania terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej u chorych z GEP NET</p> <p>Streptozocyna w kombinacji z 5-fluorouracylem oraz temozolamid stosowane są jako 1. linia leczenia w zaawansowanych NETs dwunastnicy.</p> | <p>CTH powinna być uwzględniana jako opcja terapeutyczna tylko w przypadku, kiedy inne opcje terapeutyczne okazały się nieskuteczne. Preferowane chemioterapeutyki: 5-FU, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna oraz temozolamid.</p> |

4. Opis interwencji

4.1. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Różne radiofarmaceutyki do terapii, kod ATC: V10XX04

Postać farmaceutyczna: [3]

Roztwór do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub jasno żółty roztwór. 1 ml roztworu zawiera 370 MBq lutetu oksodotreotydu (¹⁷⁷Lu) w dniu i godzinie kalibracji.

Status rejestracyjny:

EMA: 29 września 2017 r.

FDA: 26 stycznia 2018 r. (procedura przyspieszonej rejestracji).

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

Producent leku: Advanced Accelerator Applications

Wskazania do stosowania:

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

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lutathera® powinien być podawany wyłącznie przez osoby upoważnione do obchodzenia się z preparatami radiofarmaceutycznymi, w wyznaczonych warunkach

klinicznych i po przeprowadzeniu oceny przez lekarza posiadającego odpowiednie przygotowanie.

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

Dawkowanie

Dorośli

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

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

Roztwór aminokwasów

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

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

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

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

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

Monitorowanie leczenia

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

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

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

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

Sposób podawania

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

Produkt należy podawać w powolnej infuzji trwającej ok. 30 minut (zalecana metoda podania – metoda grawitacyjna), jednocześnie z roztworem aminokwasów podawanym w osobnej infuzji dożylniej. Produktu nie należy podawać w postaci bolusa. Produkty lecznicze o działaniu

przeciwwymiotnym w ramach premedykacji należy podawać we wstrzyknięciu na 30 minut przed rozpoczęciem podawania roztworu aminokwasów, aby osiągnąć pełną skuteczność przeciwwymiotną wybranego produktu, zgodnie z informacją o danym produkcie.

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

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

Procedura podawania (metoda grawitacyjna - zalecana)

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

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

Tabela 17.

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

| PODANE PRODUKTY LECZNICZE | CZAS ROZPOCZĘCIA (MIN) | SZYBKOŚĆ INFUZJI (ML/H) | CZAS TRWANIA |
|--|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| PRODUKT LECZNICZY PRZECIWWYMIOTNY | Co najmniej 30 minut przed podaniem roztworu aminokwasów | Zgodnie z informacją o produkcie | Zgodnie z informacją o produkcie |
| ROZTWÓR AMINOKWASÓW, PRZYGOTOWANY ODRĘCZNIE (1 L) LUB DOSTĘPNY W SPRZEDAŻY (OD 1 L DO 2 L) | 0 | 250 - 550 w zależności od objętości | 4 godz. |

| | | | |
|--|----|-----------------|-------------|
| PRODUKT LECZNICZY LUTATHERA® Z ROZTWOREM CHLORKU SODU 9 MG/ML (0,9%) DO WSTRZYKIWAŃ | 30 | Maksymalnie 400 | 30±10 minut |
|--|----|-----------------|-------------|

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera® [3]

Modyfikacja dawki

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

1. Dostosowanie dawki zaleca się w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, tj.:

- trombocytopenia ≥ 2 stopnia (CTCAE);
- jakiegokolwiek objaw toksyczności hematologicznej ≥ 3 stopnia, oprócz limfopenii (CTCAE);
- działanie toksyczne na nerki (klirens kreatyniny < 40 ml/min lub wzrost o 40% w porównaniu do początkowego stężenia kreatyniny w surowicy ze zmniejszeniem o ponad 40% w porównaniu do początkowego klirensu kreatyniny);
- toksyczne działanie na wątrobę (bilirubinemia $> 3 \times \text{ULN}$ lub hipoalbuminemia $< 30\text{g/l}$ ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego $< 70\%$);
- jakiegokolwiek inne działania toksyczne CTCAE 3. lub 4. stopnia o prawdopodobnym związku z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

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

a. Czasowe przerwanie dawki.

b. Monitorowanie parametrów biologicznych;

- jeśli obserwowane objawy toksyczności nadal występują po 16 tygodniach od podania ostatniej infuzji, leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy ostatecznie przerwać;
- jeśli obserwowane objawy toksyczności ustąpią w ciągu 16 tygodni od podania ostatniej infuzji, możliwe jest kontynuowanie leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE podając w infuzji połowę dawki

- c. Jeśli zmniejszona o połowę dawka jest dobrze tolerowana (tj. nie występują objawy DMT), następne pozostałe dawki należy podawać w pełnej dawce; jednak, jeśli wystąpią objawy toksyczności modyfikującej dawkę po podaniu dawki zmniejszonej o połowę, leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy ostatecznie przerwać.
2. Należy wstrzymać czasowo leczenie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów, u których wystąpiły stany określone w Tabela 18.

Tabela 18.
Kryteria czasowego wstrzymania leczenia produktem leczniczym Lutathera®

| KRYTERIUM | DZIAŁANIE |
|---|---|
| OBECNOŚĆ WSPÓLISTNIEJĄCEJ CHOROBY (NP. ZAKAŻENIE UKŁADU MOCZOWEGO), KTÓRA W OPINII LEKARZA MOŻE ZWIĘKSZAĆ RYZYKO ZWIĄZANE Z PODAWANIEM ¹⁷⁷ LU-DOTATATE I KTÓRA MOŻE USTĄPIĆ LUB USTABILIZOWAĆ SIĘ UMOŻLIWIAJĄC WZNOWIENIE LECZENIA | Leczenie należy wstrzymać czasowo aż do ustąpienia lub stabilizacji choroby. Leczenie można wznowić po ustąpieniu lub stabilizacji choroby. |
| ROZLEGŁA INTERWENCJA CHIRURGICZNA | Należy odczekać 12 tygodni, licząc od daty operacji, przed wznowieniem podawania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. |
| CIEŻKIE LUB NIEKTÓRE OKREŚLONE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ¹⁷⁷ LU-DOTATATE | Określone w punkcie 1 (dostosowanie dawki) |

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera® [3]

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

Mechanizm działania:

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

Przeciwwskazania:

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

Pacjenci z czynnikami ryzyka

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

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

Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lutathera® obejmowały nudności i wymioty, które występowały na początku infuzji odpowiednio u 58,9% i 45,5% pacjentów. Faktyczny związek występowania nudności i wymiotów z zastosowaniem tego produktu leczniczego jest zaburzony ze względu na działanie wymiotne infuzji roztworu aminokwasów podawanej równocześnie w celu zapewnienia ochrony nerek. W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera®, większość spodziewanych działań niepożądanych dotyczyła działań toksycznych na układ krwiotwórczy: trombocytopenia (25%), limfopenia (22,3%), niedokrwistość (13,4%), pancytopenia (10,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane obejmowały męczliwość (27,7%) i zmniejszenie łaknienia (13,4%). Działania niepożądane zostały podane w Tabeli 19 według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 19.

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

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

| KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO | CZĘSTO | NIEZBYT CZĘSTO |
|--|---------------|---|---|
| ZABURZENIA PSYCHICZNE | - | Zaburzenia snu | <ul style="list-style-type: none"> • Lęk • Omamy • Dezorientacja |
| ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO | - | <ul style="list-style-type: none"> • Zawroty głowy • Zaburzenia smaku • Ból głowy¹⁰ • Letarg • Omdlenie | <ul style="list-style-type: none"> • Mrowienie • Encefalopatia wątrobowa • Parestezje • Omamy węchowe • Senność • Ucisk na rdzeń kręgowy |
| ZABURZENIA OKA | - | - | Zaburzenia oka |
| ZABURZENIA UCHA I BŁĘDNIKA | - | - | Zaburzenia głowy pochodzenia błędnikowego |
| ZABURZENIA KARDIOLOGICZNE | - | Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG | <ul style="list-style-type: none"> • Migotanie przedsionków • Kołatanie serca • Zawał serca • Dławica piersiowa • Wstrząs kardiogeny |
| ZABURZENIA NACZYNIOWE | - | <ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie⁷ • Nagłe zaczerwienienie twarzy • Uderzenia krwi do głowy • Niedociśnienie | <ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzenie naczyń krwionośnych • Obwodowe uczucie zimna • Bładość • Hipotonia ortostatyczna • Zapalenie żył |
| ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA | - | Duszność | <ul style="list-style-type: none"> • Ból części ustnej gardła • Wysięk opłucnowy • Wzmożone wydzielanie płwociny • Uczucie dławienia |

| KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO | CZĘSTO | NIEZBYT CZĘSTO |
|---|---|---|--|
| ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT | <ul style="list-style-type: none"> Nudności Wymioty | <ul style="list-style-type: none"> Wzdęcie brzucha Biegunka Ból brzucha Zaparcie Ból w nadbrzuszu Niestrawność Zapalenie żołądka | <ul style="list-style-type: none"> Suchość w ustach Wzdęcia Wodobrzusze Bóle żołądkowo-jelitowe Zapalenie jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Dyskomfort w jamie brzusznej Niedrożność jelit Zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki Krwawienie z odbytu Smoliste stolce Ból w podbrzuszu Krwawe wymioty Puchlina brzuszna krwista Niedrożność jelit |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻOŁCIOWYCH | - | Hiperbilirubinemia ⁹ | <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie stężenia enzymów trzustkowych Uszkodzenie wątrobowokomórkowe Cholestaza Przekrwienie wątroby Niewydolność wątroby |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | - | Łysienie | <ul style="list-style-type: none"> Wysypka Suchość skóry Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie się Uogólniony świąd |
| ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ | - | <ul style="list-style-type: none"> Ból mięśniowo-szkieletowy⁸ Skurcz mięśni | - |
| ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH | - | <ul style="list-style-type: none"> Ostre uszkodzenie nerek Krwiomocz Niewydolność nerek Proteinuria | <ul style="list-style-type: none"> Leukocyturia Nietrzymanie moczu Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej Zaburzenia czynności nerek Ostra przednerkowa niewydolność nerek Upośledzenie czynności nerek |

| KLASYFIKACJA MEDDRA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO | CZĘSTO | NIEZBYT CZĘSTO |
|---|-------------------------|---|--|
| ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA | Męczliwość ¹ | <ul style="list-style-type: none"> Reakcje w miejscu wstrzyknięcia¹¹ Obrzęki obwodowe Ból w miejscu podania Dreszcze Objawy grypopodobne | <ul style="list-style-type: none"> Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Dyskomfort w klatce piersiowej Ból w klatce piersiowej Gorączka Złe samopoczucie Ból Zgony Samopoczucie odbiegające od normy |
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | - | <ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia GGT* Zwiększenie stężenia AlAT* Zwiększenie stężenia AspAT* Zwiększenie stężenia ALP**** we krwi | <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie stężenia potasu we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Zmniejszenie stężenia hematokrytu Białko w moczu Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Katochelaminy we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego |
| URAZY, ZATRUCIA I POWIKŁANIA PO ZABIEGACH | - | - | Złamanie obojczyka |
| ZABIEGI CHIRURGICZNE I MEDYCZNE | - | Przetoczenie krwi | <ul style="list-style-type: none"> Drenaż jamy brzusznej Dializa Wprowadzenie zgłębnika do przewodu pokarmowego Założenie stentu Drenaż ropnia Pobranie szpiku kostnego Polipektomia |
| OKOLICZNOŚCI SPOŁECZNE | - | - | Niepełnosprawność fizyczna |

- ¹ Obejmuje astenię i męczliwość
 - ² Obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek
 - ³ Obejmuje limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów
 - ⁴ Obejmuje niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny
 - ⁵ Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek
 - ⁶ Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii
 - ⁷ Obejmuje nadciśnienie i przełom nadciśnieniowy
 - ⁸ Obejmuje bóle stawów, ból w kończynie, ból pleców, ból boku, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej i ból szyi
 - ⁹ Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię
 - ¹⁰ Obejmuje ból głowy i migrenę
 - ¹¹ Obejmuje reakcję w miejscu podania, nadwrażliwość w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania
- * Gamma-glutamylotransferaza
** Aminotransferaza alaninowa
*** Aminotransferaza asparaginianowa
**** Fosfataza alkaliczna

Jednoczesne stosowania analogów somatostatyny

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

Warunki w jakich oceniana technologia ma być finansowana ze środków publicznych w Polsce: leczenie w ramach nowego programu lekowego: **Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (midgut).**

5. Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji

Przeгляд rekomendacji finansowych wykonano dla ocenianej interwencji - Lutathera® (lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) przeznaczonej do leczenia żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzów neuroendokrynych (GEP-NETs). Ze względu na to że *midgut* jest specyficzną częścią GEP-NET, aby nie pominąć wyników, uwzględniono szerszą populację, zawierającą w sobie populację wnioskowaną. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24 stycznia 2019 roku, przy uwzględnieniu nazwy handlowej Lutathera®, jak również nazwy znakowanego izotopem analogu somatostatyny ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Przeszukano serwisy internetowe agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania technologii medycznych ze środków publicznych, tj.: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [64], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [65], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [66], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [67], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [68], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [69], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [70], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [71], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [72], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [73] oraz Beslutningsforum Nye Metoder. [74]

Odnaleziono 3 dokumenty zawierające rekomendację dotyczącą finansowania ocenianej interwencji – na stronach brytyjskiej organizacji NICE, szkockiej SMC oraz francuskiej HAS. W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania technologii ze środków publicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji.

Tabela 20.

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

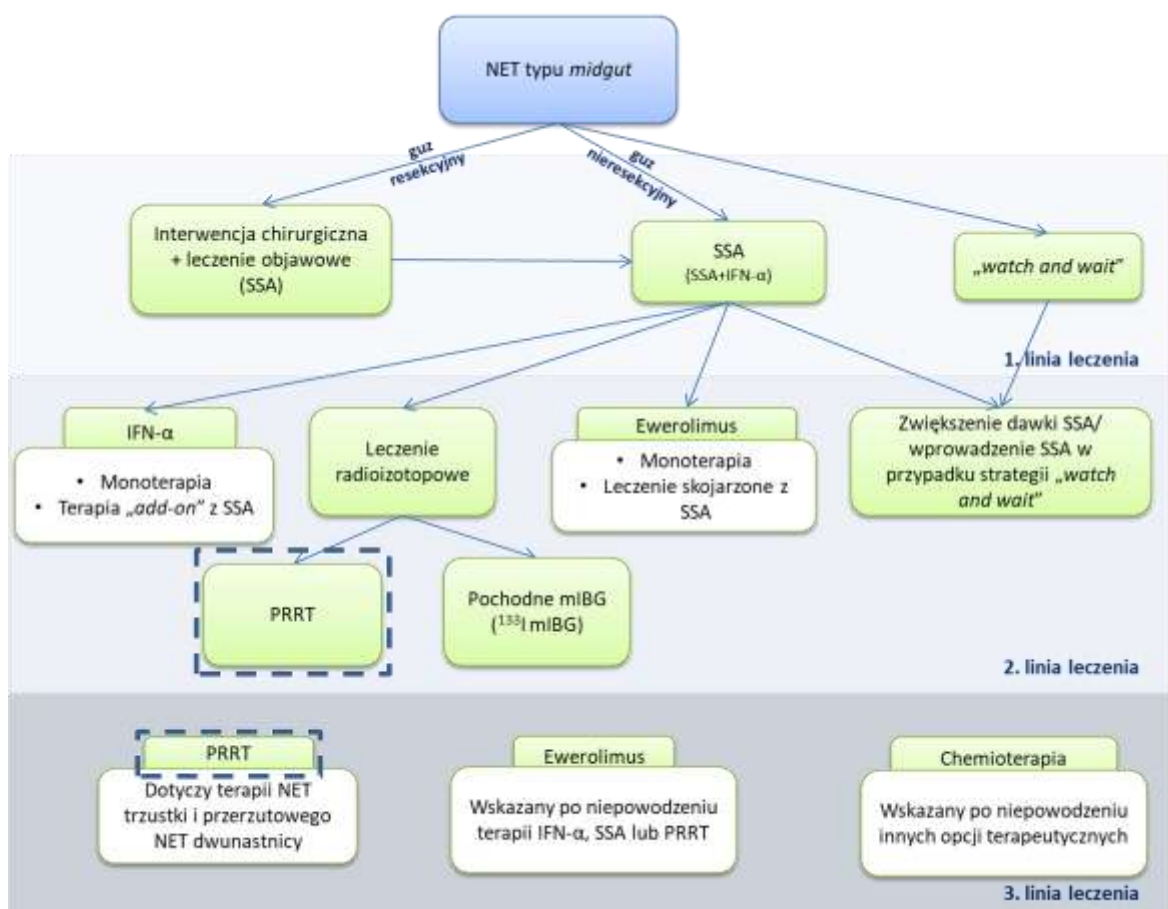
| ORGANIZACJA | PAŃSTWO | REKOMENDACJA | REF. |
|---|---------|---------------------|------|
| AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) | Polska | Nie zidentyfikowano | [64] |

| ORGANIZACJA | PAŃSTWO | REKOMENDACJA | REF. |
|--|-----------------|---|------|
| PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) | Australia | | [65] |
| CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) | Kanada | | [66] |
| NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) | Wielka Brytania | NICE rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) w populacji pacjentów określonej wskazaniem refundacyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych. Efektywność kosztową oceniono w porównaniu z ewerolimusem oraz najlepszą terapią wspomagającą. Jednakże, uwzględniając fakt, że ewerolimus jest zarejestrowany jedynie w leczeniu NET nieczynnych hormonalnie, komitet za najodpowiedniejszy komparator uznał najlepszą terapię wspomagającą. Wynik analizy kosztów-efektywności produktu leczniczego Lutathera® wynosi poniżej £30 000 za zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> , QALY) przy porównaniu go do najlepszej terapii wspomagającej. Z uwagi na powyższe technologia jest rekomendowana. | [67] |
| SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC) | Szkocja | SMC rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu populacji pacjentów określonej wskazaniem rejestracyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych. Analiza kosztów-efektywności została przeprowadzona względem najlepszej terapii wspomagającej jako najlepszego komparatora w populacji pacjentów z GI-NET. Wyniki analizy wskazują, że ICER dla produktu leczniczego Lutathera® względem BSC wynosi £26 830, czyniąc go tym samym efektywnym kosztowo. | [68] |
| ALL WALES MEDICINES STRATEGY GROUP (AWMSG) | Walia | Wyłączenie z analizy ze względu na wydanie oceny przez NICE. | [69] |

| ORGANIZACJA | PAŃSTWO | REKOMENDACJA | REF. |
|---|---------------|---|------|
| PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS ADVISORY COMMITTEE (PTAC) | Nowa Zelandia | Nie zidentyfikowano | [73] |
| SWEDISH AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND ASSESSMENT OF SOCIAL SERVICES (SBU) | Szwecja | | [72] |
| INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) | Niemcy | | [71] |
| HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS) | Francja | HAS rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu populacji określonej we wskazaniu refundacyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych. | [70] |
| BESLUTNINGSFORUM NYE METODER | Norwegia | <i>Beslutningsforum for nye metoder</i> rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Lutathera® w leczeniu populacji określonej we wskazaniu refundacyjnym obejmującym dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych. | [74] |

6. Charakterystyka potencjalnych komparatorów

Analiza wytycznych oraz standardów postępowania terapeutycznego w rozpatrywanym wskazaniu pozwoliła na usystematyzowanie linii leczenia oraz wskazanie miejsca produktu leczniczego Lutathera® w terapii **doroślých pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (G1/G2, Ki≤20) guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita (midgut), wykazującymi ekspresję receptorów somatostatynowych (potwierdzonych w badaniu scyntygraficznym lub pozytronowej tomografii emisyjnej (PET)), w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.** Podsumowanie informacji uzyskanych na podstawie wytycznych znajduje się w Schemat 7.



Źródło: opracowanie własne

Schemat 7. Postępowanie kliniczne w leczeniu NETs wywodzących się ze środkowej części prajelita

Mając na uwadze polskie i europejskie wytyczne postępowania w leczeniu NETs wywodzących się ze środkowej części prajelita, na dalszych etapach prac nie rozpatrywano chemioterapii jako opcji terapeutycznej dla produktu leczniczego Lutathera®. W ramach wytycznych jednoznacznie wskazuje się na zasadność zastosowania CTH jedynie w przypadku niskozróżnicowanych nowotworów, wykazujących gwałtowną progresję (PTOK 2013, PGSN 2017, ENETS 2012, NORDIC 2014) po niepowodzeniu innych strategii terapeutycznych (tj. leczenie chirurgiczne, terapia celowana, radioizotopowa) (PTOK 2013, PGSN 2017, ENETS 2012, NORDIC 2014).

W ramach potencjalnych komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE rozważono:

- ewerolimus (Afinitor®);

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

- najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu.

W kolejnych podrozdziałach zestawiono charakterystyki poszczególnych opcji terapeutycznych.

6.1. Lanreotyd (Somatuline Autogel®)

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost; kod ATC: H01CB03.

Postać farmaceutyczna: [75]

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Biały do jasnożółtego preparat o półstałej konsystencji.

Każda fabrycznie napełniona ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór octanu lanreotydu, o stężeniu odpowiadającym 0,246 mg lanreotydu w postaci zasady na 1 mg roztworu, co zapewnia rzeczywistą dawkę lanreotydu w jednej iniekcji wynoszącą odpowiednio 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004 r.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

10944 (Somatuline AUTOGEL, 60 mg)

10945 (Somatuline AUTOGEL, 90 mg)

10946 (Somatuline AUTOGEL, 120 mg)

Producent leku: Ipsen Pharma

Mechanizm działania: [75]

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 2 i 5 i obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie preparatu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania hormonu wzrostu (ang. *growth hormone*, GH)

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostagladynę E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

Lanreotyd wykazuje znacznie wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna, a ponadto cechuje się dłuższym czasem działania.

Właściwości farmakokinetyczne: [75]

Po dożylnym podaniu lanreotydu zdrowym ochotnikom obserwuje się ograniczoną dystrybucję pozanaczyniową, przy czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 16,1 l. Całkowity klirens wynosił 23,7 l/h, końcowy okres półtrwania – 1,14 godziny, a średni czas pozostawiania lanreotydu w organizmie – 0,68 godziny.

Badania oceniające wydalanie wskazują, że mniej niż 5% lanreotydu wydalane jest z moczem i mniej niż 0,5% w kale, co wskazuje na niewielkie wydalanie z żółcią.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg zdrowym ochotnikom stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 4,25, 8,39 i 6,79 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 8, 12 i 7 godzinach (wartości średnie). Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu, z połowicznym okresem końcowej eliminacji, wynoszącym odpowiednio 23,3, 27,4 i 30,1 dni. 4 tygodnie po podaniu produktu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,9, 1,11 i 1,69 ng/ml. Bezwzględna biodostępność wynosiła 73,4, 69,0 i 78,4%.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg pacjentom z akromegalią stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 1,6, 3,5 i 3,1 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 6, 6 i 24 godzinach. Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu. 4 tygodnie po podaniu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,7, 1,0 i 1,4 ng/ml.

Stabilne stężenie lanreotydu zostaje osiągnięte przeciętnie po podaniu 4 iniekcji co 4 tygodnie. Po podaniu powtarzanych dawek co 4 tygodnie przeciętne wartości C_{max} w stanie stabilnym wynosiły 3,8, 5,7 i 7,7 ng/ml dla Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg, przeciętne uzyskane wartości C_{min} wynosiły 1,8, 2,5 i 3,8 ng/ml. Wskaźnik fluktuacji „*peak trough*” był umiarkowany i mieścił się w zakresie od 81 do 108%.

Obserwowano liniową kinetykę uwalniania lanreotydu po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg u pacjentów z akromegalią.

Najniższe stężenie lanreotydu w surowicy uzyskane po trzech głębokich podskórnych podaniach preparatu Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg i 120 mg, podawanych co 28 dni, jest podobne do najniższego stężenia lanreotydu uzyskanego u chorych na akromegalię wcześniej leczonych domięśniowym podaniem lanreotydu 30 mg w postaci mikrocząsteczek o przedłużonym uwalnianiu (Somatuline PR) odpowiednio co 14, 10, 7 dni.

Wskazania do stosowania: [75]

- długotrwałe leczenie chorych na akromegalię;
- leczenie objawów związanych z akromegalią;

- leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 $\leq 10\%$) środkowej części jelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w środkowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami;
- leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

Dawkowanie i sposób podania: [75]

Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

Sposób podawania

Preparat należy wstrzykiwać głęboko podskórnym w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują stabilną dawkę preparatu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu, preparat może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję o tym, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć lekarz.

Niezależnie od miejsca iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać w sposób zdecydowany, na całą jej długość, prostopadle do powierzchni skóry.

Iniekcje należy podawać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała.

Działania niepożądane: [75]

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z akromegalią, leczonych lanreotydem, wymieniono w tabeli z podziałem na odpowiedni układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$).

Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamice żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie) - Tabela 21.

Profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu tego leku w innych wskazaniach.

Tabela 21.

Działania niepożądane produktu leczniczego Somatuline Autogel® stwierdzone podczas badań klinicznych

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO (≥1/10) | CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10) | NIEZBYT CZĘSTO (≥1/1000 DO <1/100) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | - | Wzrost stężenia ALAT, nieprawidłowe stężenie ASAT, nieprawidłowe stężenie ALAT, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej, spadek masy ciała | Wzrost stężenia ASAT, wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi, spadek stężenia sodu we krwi |
| ZABURZENIA SERCA | - | Bradykardia zatokowa | - |
| ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO | - | Ból głowy, zawroty głowy | - |
| ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT | Biegunka, wolne stolce, ból brzucha | Nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, dyspepsja | Nieprawidłowe zabarwienie stolca |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | - | Łysienie, hipotrychoza | - |
| ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA | - | Hipoglikemia | Cukrzyca, hiperglikemia |
| ZABURZENIA NACZYNIOWE | - | - | Uderzenia gorąca |

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO (≥1/10) | CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10) | NIEZBYT CZĘSTO (≥1/1000 DO <1/100) |
|---|-----------------------|---|------------------------------------|
| ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA | - | Zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd) | Astenia |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓLCIOWYCH | Kamica żółciowa | Poszerzenie przewodów żółciowych | - |
| ZABURZENIA PSYCHICZNE | - | - | Bezsenność |

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

Finansowanie ze środków publicznych w ramach:

- wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wskazanie: akromegalia; leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL;
- wykazu leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.³

³ C15 – rak przełyku (C15.0 - C15.5, C15.8, C15.9); C16 – nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 - C16.6, C16.8, C16.9); C17 – nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17.0 – C17.3, C17.8, C17.9); C18 – nowotwór złośliwy jelita grubego (C18.0 – C18.9); C19 – nowotwór złośliwy zgięcia esiczo – odbytniczego; C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy; C25 – nowotwór złośliwy trzustki (C25.0 – C25.4; C25.7 – C25.9); C26 – nowotwór złośliwy innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych (C26.0, C26.1, C26.8, C26.9); C34 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.0 – C34.3; C34.8, C34.9); C75 – nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75.0 – C75.5; C75.8, C75.9); C80 – nowotwór złośliwy bez określonego umiejscowienia; E34.0 - zespół rakowiaka; E34.1 – inne nadmierne wydzielanie hormonów poch. jelitowego; E34.2 – ektopowe wydzielanie hormonów, gdzie indziej nieklasyfikowane; E34.8 – inne określone zaburzenia wewnątrzwydzielnicze; E34.9 – zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, nieokreślone

6.2. Oktreotyd (Sandostatin®)

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi; hormony hamujące wzrost; kod ATC: H01CB02

Postać farmaceutyczna: [76]

Substancją czynną jest oktreotyd (Octreotidum) w postaci octanu. 1 ml roztworu zawiera 0,05 mg lub 0,1 mg oktreotydu (jako wolnego peptydu).

Roztwór do wstrzykiwań (sc.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (infuzja i.v.). Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. zasadniczo jest wolny od sodu.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 1993 r.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

R/0427 (Sandostatin® 0,05 mg/1 ml);

R/0429 (Sandostatin® 0,1 mg/1 ml)

Producent leku: Novartis Pharma GmbH

Mechanizm działania: [76]

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnętrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotydu hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki produkt leczniczy Sandostatin®, na skutek różnorodnych właściwości hormonalnych, modyfikuje wiele objawów klinicznych. Poprawę kliniczną i ustępowanie objawów obserwowano u pacjentów, u których, mimo wcześniejszego stosowania innych sposobów leczenia, takich jak: zabieg operacyjny, embolizacja tętnicy wątrobowej i różne rodzaje chemioterapii, np. streptozocyną i 5-fluorouracyłem, utrzymywały się objawy chorobowe związane z guzem.

Działania produktu leczniczego Sandostatin® w różnych typach guzów

Rakowiaki

Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin® może prowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindoloctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. *vasoactive intestinal peptide*, VIP). W większości przypadków stosowanie produktu leczniczego Sandostatin® łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co

umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie produktu leczniczego Sandostatin® powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Sandostatin® w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Sandostatin® łagodzi przebieg biegunki, co sprzyja zwiększeniu masy ciała. Podanie produktu leczniczego Sandostatin® często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca częstym objawem może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt Sandostatin® może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin® prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej, jednakże działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U pacjentów z guzami, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, Sandostatin® może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

Właściwości farmakokinetyczne: [76]

Wchłanianie

Sandostatin® podany podskórnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens - 160 ml/min. Lek wiąże się z białkami osocza w 65%. W nieznacznym stopniu Sandostatin® wiąże się z krwinkami.

Eliminacja

Po podskórnym podaniu leku okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 100 minut. Po podaniu dożylnym eliminacja ma przebieg dwufazowy, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 10 i 90 minut. Większość peptydu wydalana jest z kałem. Około 32% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowite narażenie organizmu na oktreotyd podany we wstrzyknięciu podskórnym.

Szybkość eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z marskością wątroby, ale nie u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby.

Wskazania do stosowania:

- Leczenie pacjentów z akromegalią;
- Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka;

Sandostatin® nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje u tych pacjentów wyleczenia.

- Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki;
-

- Nagłe postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby. Produkt leczniczy Sandostatin® jest stosowany w połączeniu ze specyficznym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków;
- Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH.

Dawkowanie i sposób podania:

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Początkowo podaje się dawkę 0,05 mg podskórną raz lub dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na poziom hormonów produkowanych przez guz (w przypadku rakowiaków w zależności od wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindolooctowego) i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana do 0,1 do 0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach konieczne może okazać się stosowanie większych dawek. Dawki stosowane w leczeniu podtrzymującym należy ustalać indywidualnie.

W przypadku rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia od rozpoczęcia podawania maksymalnej tolerowanej dawki produktu Sandostatin® brak jest korzystnej odpowiedzi, należy przerwać leczenie.

Działania niepożądane: [76]

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Działania niepożądane (Tabela 22) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane produktu leczniczego Sandostatin® pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu zestawiono w Tabeli 23.

Tabela 22.

Działania niepożądane produktu leczniczego Sandostatin® stwierdzone podczas badań klinicznych

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$) | CZĘSTO ($\geq 1/100$ DO $< 1/10$) | NIEZBYT CZĘSTO ($\geq 1/1000$ DO $< 1/100$) |
|---|--|--|---|
| ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT | Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy | Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału | - |
| ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO | Bóle głowy | Zawroty głowy | - |
| ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE | - | Niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4) | - |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH | Kamica żółciowa | Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia | - |
| ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA | Hiperglikemia | Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia | Odwodnienie |
| ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia | Oslabienie | - |
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | - | Zwiększenie aktywności aminotransferaz | - |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | - | Świąd, wysypka, łysienie | - |

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO (≥1/10) | CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10) | NIEZBYT CZĘSTO (≥1/1000 DO <1/100) |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------------------------|
| ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA | - | Duszność | - |
| ZABURZENIA SERCA | - | Bradykardia | Tachykardia |

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin® [76]

Tabela 23.

Działania niepożądane produktu leczniczego Sandostatin® pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE |
|--------------------------------------|---|
| ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO | Anafilaksja, reakcje alergiczne (nadwrażliwość) |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | Pokrzywka |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓLCIOWYCH | Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastój żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną |
| ZABURZENIA SERCA | Arytmia |
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy |

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin® [76]

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

Finansowanie ze środków publicznych w ramach:

- wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wskazanie: akromegalia; leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL; hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL);

- wykazu leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.⁴

6.3. Oktreotyd (Sandostatin LAR®)

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost; kod ATC: H01CB02

Postać farmaceutyczna: [77]

Substancją czynną jest oktreotyd (Octreotidum) w postaci octanu. 1 fiolka zawiera 10 mg, 20 mg lub 30 mg oktreotydu.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Proszek barwy białej lub białej z odcieniem żółtego. Rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o barwie lekko żółtej lub brązowej.

Produkt leczniczy Sandostatin LAR® jest długo działającym wstrzyknięciem depot zawierającym oktreotyd. Proszek należy dodać do rozpuszczalnika bezpośrednio przed wstrzyknięciem domięśniowym. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. zasadniczo jest wolny od sodu.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 1999 r.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: [77]

⁴ C16 – nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 - C16.6, C16.8, C16.9); C17 – nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17.0 – C17.3, C17.8, C17.9); C18 – nowotwór złośliwy jelita grubego (C18.0 – C18.9); C19 – nowotwór złośliwy zgięcia esiczo – odbytniczego; C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy; C25 – nowotwór złośliwy trzustki (C25.0 – C25.4; C25.7 – C25.9); C26 – nowotwór złośliwy innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych (C26.0, C26.1, C26.8, C26.9); C34 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.0 – C34.3; C34.8, C34.9); C75 – nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75.0 – C75.5; C75.8, C75.9); C80 – nowotwór złośliwy bez określonego umiejscowienia; E34.0 - zespół rakowiaka; E34.1 – inne nadmierne wydzielanie hormonów poch. jelitowego; E34.2 – ektopowe wydzielanie hormonów, gdzie indziej nieklasyfikowane; E34.8 – inne określone zaburzenia wewnątrzwydzielnicze; E34.9 – zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, nieokreślone.

4597;

4596;

4595

Producent leku: Novartis Pharma GmbH

Mechanizm działania: [77]

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez podanie insuliny,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje „efektu z odbicia” wynikającego z hipersekrecji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, leczenie produktem Sandostatin LAR® prowadzi do trwałego opanowania objawów związanych z chorobą podstawową. Poniżej przedstawiono działanie oktreotydu stosowanego w leczeniu różnych typów guzów żołądka, jelit i trzustki.

Rakowiaki

Stosowanie oktreotydu może doprowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagle zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego. W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie oktreotydu powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotyd w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunki, co sprzyja zwiększeniu masy ciała. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Wprawdzie podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H₂ pozwala zapobiegać nawrotom choroby wrzodowej, spowodowanej stałym, nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego pod wpływem stymulacji gastryną, jednak całkowicie nie można jej opanować. Stosowanie wspomnianych leków nie łagodzi także

przebiegu biegunek, które często występują w ZZE. Podawanie samego oktreotydu lub leczenie skojarzone z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej lub lekami selektywnie blokującymi receptor H₂, może zmniejszyć nadmierne wydzielanie soku żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę. Złagodzone mogą zostać również inne objawy, spowodowane prawdopodobnie wydzielanymi przez guz peptydami np. nagłe zaczerwienienie skóry twarzy. U niektórych pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia gastryny w osoczu.

Insulinoma

Stosowanie oktreotydu prowadzi do zmniejszenia stężenia krążącej insuliny, jednakże działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U pacjentów z guzami, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, oktreotydu może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

GRFoma

Są to rzadko występujące guzy, wytwarzające tylko czynnik uwalniający hormon wzrostu (ang. *gonadotropin-releasing factor*, GRF) lub GRF razem z innymi czynnymi peptydami. Oktreotydu powoduje ustępowanie zmian i objawów typowych dla akromegalii. Wynika to prawdopodobnie z hamowania uwalniania GRF i GH, co w rezultacie może również prowadzić do zmniejszenia objętości powiększonej przysadki mózgowej.

Właściwości farmakokinetyczne: [77]

Po jednorazowym wstrzyknięciu domięśniowym produktu Sandostatin LAR®, stężenie oktreotydu w surowicy osiąga początkową maksymalną wartość w ciągu 1 godziny. W ciągu 24 godzin następuje stopniowe zmniejszenie stężenia oktreotydu do małych, nieoznaczalnych wartości. Po tym początkowym maksimum pierwszego dnia, stężenie oktreotydu pozostaje na poziomie subterapeutycznym u większości pacjentów przez następne 7 dni. Następnie stężenie oktreotydu ponownie zwiększa się, osiągając stan równowagi około 14. dnia i pozostając na tym względnie stałym poziomie przez następne 3 do 4 tygodni. Stężenie maksymalne, występujące 1. dnia, jest mniejsze niż stężenie w stanie równowagi, a ilość leku uwalnianego w ciągu pierwszego dnia nie przekracza 0,5% całej uwalnianej dawki. Po około

42 dniach stężenie oktreotydu zmniejsza się powoli, jednocześnie z końcową fazą rozpadu matrycy polimeru podanej postaci leku.

U pacjentów z rakowiakiem, średnie wartości (oraz mediana) stężeń oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, po wielokrotnych wstrzyknięciach produktu Sandostatin LAR® w dawkach 10, 20 i 30 mg co 4 tygodnie, również zwiększały się wprost proporcjonalnie do dawki i wynosiły odpowiednio 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l oraz 3928 (3010) ng/l.

W czasie stosowania 28 comiesięcznych wstrzykiwań produktu Sandostatin LAR®, nie zaobserwowano zjawiska nagromadzenia się oktreotydu z wyjątkiem spodziewanego, spowodowanego powolnym uwalnianiem leku.

Profil farmakokinetyki oktreotydu po wstrzyknięciu produktu Sandostatin LAR® odpowiada profilowi uwalniania cząstek z macierzy polimeru i jego biodegradacji. Po uwolnieniu do krwi krążącej, dystrybucja oktreotydu następuje zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi, opisanymi dla produktu podawanego podskórnie. Objętość dystrybucji oktreotydu w stanie stacjonarnym wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens – 160 ml/min. Z białkami osocza wiąże się do 65% oktreotydu, lek w zasadzie nie wiąże się z komórkami krwi.

Wskazania do stosowania: [77]

- leczenie pacjentów z akromegalią;
- leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. z rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka;
- leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita;
- leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH.

Dawkowanie i sposób podania: [77]

Produkt leczniczy Sandostatin LAR® może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu w mięsień pośladkowy. Kolejne wstrzyknięcia należy wykonywać na przemian w prawy lub lewy mięsień pośladkowy.

Leczenie pacjentów z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki

U pacjentów, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin® podawanym podskórnie, wskazane jest rozpoczęcie leczenia produktem Sandostatin LAR® w dawce 20 mg, co 4 tygodnie. Podawanie podskórne produktu Sandostatin® należy kontynuować w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu produktu Sandostatin LAR®.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Sandostatin LAR® (wg podanego wyżej schematu) pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni produktem Sandostatin® podawanym podskórnie, wskazane jest rozpoczęcie leczenia od podawania produktu leczniczego Sandostatin® podskórnie, w dawce 0,1 mg trzy razy na dobę, przez krótki okres (około 2 tygodnie), aby ocenić reakcję na leczenie i tolerancję oktreotydu.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło zadowalające złagodzenie objawów i poprawa wskaźników biologicznych, można zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR® do 10 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów, można zwiększyć dawkę produktu Sandostatin LAR® do 30 mg co 4 tygodnie.

W dniach, gdy pomimo leczenia produktem Sandostatin LAR®, objawy związane z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, można podać dodatkowo, podskórnie produkt leczniczy Sandostatin® w dawce stosowanej przed wprowadzeniem produktu leczniczego Sandostatin LAR®. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim zostanie osiągnięte terapeutyczne stężenie oktreotydu.

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym

Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR® wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie. Leczenie produktem Sandostatin LAR® w celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować w sytuacji braku progresji guza.

Działania niepożądane: [77]

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, wzdęcia, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność przewodu pokarmowego z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową.

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak danych wskazujących, że długotrwałe leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które z reguły występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin® i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. U pacjentów leczonych długotrwałe produktem Sandostatin® obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicią żółciową.

Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z rakowiakami, obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesna repolaryzacja, niski woltaż, zmiany załamka R (przejście załamka R w S), wczesna progresja załamków R, oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST. Jednakże nie udowodniono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca, które mogą być przyczyną takich zmian.

Działania niepożądane (Tabela 24) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o

określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Sandostatin LAR® pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu, zestawiono w Tabeli 25.

Tabela 24.
Działania niepożądane produktu leczniczego Sandostatin LAR® stwierdzone podczas badań klinicznych

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO (≥1/10) | CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10) | NIEZBYT CZĘSTO (≥1/1000 DO <1/100) |
|--|--|--|------------------------------------|
| ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT | Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy | Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału | - |
| ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO | Bóle głowy | Zawroty głowy | - |
| ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE | - | Niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4) | - |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH | Kamica żółciowa | Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia | - |
| ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA | Hiperglikemia | Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia | Odwodnienie |
| ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA | Ból w miejscu podania | - | - |
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | - | Zwiększenie aktywności aminotransferaz | - |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | - | Świąd, wysypka, łysienie | - |
| ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA | - | Duszność | - |
| ZABURZENIA SERCA | - | Bradykardia | Tachykardia |

Tabela 25.

Działania niepożądane produktu leczniczego Sandostatin LAR® pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE |
|--------------------------------------|---|
| ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO | Anafilaksja, reakcje alergiczne (nadwrażliwość) |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | Pokrzywka |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH | Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastojów żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczkę, żółtaczkę cholestatyczną |
| ZABURZENIA SERCA | Arytmia |
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy |

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR® [77]

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

Finansowanie ze środków publicznych w ramach:

- wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wskazania:
 - akromegalia;
 - leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowolająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnym: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, *gastrinoma* (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma;

- leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby;
- hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL;
- objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL;
- wykazu leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.⁵

6.3.1. Wysokie dawki oktreotydu

Obecnie, wysokie dawki oktreotydu (powyżej 30 mg domięśniowo co 4 tygodnie) oraz lanreotydu (powyżej 120 mg podskórnie co 4- tygodni) nie są zarejestrowane. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Sandostatin LAR® [77] przytoczono informację na temat stosunkowo niewielkiej liczbie działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu większej niż zalecana dawki. Zgłaszano ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin LAR®. Dawki wahały się od 100 mg do 163 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR®. Jedynym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były uderzenia gorąca do twarzy. Odnotowano także przypadki pacjentów onkologicznych otrzymujących dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR® wynoszące do 60 mg/miesiąc oraz do 90 mg/2 tygodnie. Dawki te były na ogół dobrze tolerowane, zgłaszano

⁵ C16 – nowotwór złośliwy żołądka (C16.0 - C16.6, C16.8, C16.9); C17 – nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17.0 – C17.3, C17.8, C17.9); C18 – nowotwór złośliwy jelita grubego (C18.0 – C18.9); C19 – nowotwór złośliwy zgięcia esiczo – odbytniczego; C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy; C25 – nowotwór złośliwy trzustki (C25.0 – C25.4; C25.7 – C25.9); C26 – nowotwór złośliwy innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych (C26.0, C26.1, C26.8, C26.9); C34 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.0 – C34.3; C34.8, C34.9); C75 – nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75.0 – C75.5; C75.8, C75.9); C80 – nowotwór złośliwy bez określonego umiejscowienia; D44.3 – przysadka (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego); E34.0 - zespół rakowiaka; E34.1 – inne nadmierne wydzielanie hormonów poch. jelitowego; E34.2 – ektopowe wydzielanie hormonów, gdzie indziej nieklasyfikowane; E34.8 – inne określone zaburzenia wewnątrzwydzielnicze; E34.9 – zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, nieokreślone.

przypadki częstego oddawania moczu, uczucia zmęczenia, depresji, niepokoju i braku koncentracji.

6.4. Interferon α -2b (Intron A®)

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

Postać farmaceutyczna: [78]

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

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

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

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: [78]

EU/1/99/127/027

EU/1/99/127/028

EU/1/99/127/029

EU/1/99/127/030

EU/1/99/127/043

EU/1/99/127/044

Producent leku: Merck Sharp & Dohme Limited

Mechanizm działania: [78]

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

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

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

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

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

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

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

Właściwości farmakokinetyczne: [78]

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

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

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

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

zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

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

Wskazania do stosowania: [78]

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

Dawkowanie i sposób podania: [78]

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby. Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc. Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA® w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA® należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnym w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Rakowiak

Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnym trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres

pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem α -2b.

Działania niepożądane: [78]

W Tabeli 26 zestawiono działania niepożądane, które były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA® w monoterapii. Działania niepożądane przedstawione są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 26.

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

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$) | CZĘSTO ($\geq 1/100$ DO $< 1/10$) |
|--|--|---|
| ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE | Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła | Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit |
| NOWOTWORY ŁAGODNE, ZŁOŚLIWE I NIEOKREŚLONE (W TYM TORBIELE I POLIPY) | - | Nowotwór (nieokreślone) |
| ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO | Niedokrwistość, neutropenia | Trombocytopenia, limfadenopatia |
| ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE | Niedoczynność tarczycy | Nadczynność tarczycy, wirylizm |
| ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA | Anoreksja | Hipertriglicydemia, hiperurykemia, wzmożone łaknienie |
| ZABURZENIA PSYCHICZNE | Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność | Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykle sny, apatia |

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO (≥1/10) | CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10) |
|--|--|--|
| ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO | Bóle głowy, zawroty głowy | Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, sennaść |
| ZABURZENIA OKA | - | Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego |
| ZABURZENIA NACZYNIOWE | - | Uderzenia gorąca, bledność |
| ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA | - | Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie |
| ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT | Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha | Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów |
| ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH | - | Zaburzenia czynności wątroby |
| ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ | Łysienie, wysypka | Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasiloną potliwość |
| ZABURZENIA MIĘŚNIOWOSZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ | Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe | - |
| ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH | - | Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu |
| ZABURZENIA UKŁADU ROZRODCZEGO I PIERSI | - | Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder |

| KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW | BARDZO CZĘSTO (≥1/10) | CZĘSTO (≥1/100 DO <1/10) |
|---|---|---|
| ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA | Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, drażliwość | Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia |
| BADANIA DIAGNOSTYCZNE | Zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku) | - |
| URAZY, ZATRUCIA I POWIKŁANIA PO ZABIEGACH | - | Uszkodzenie skóry |

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

Finansowanie ze środków publicznych w ramach:

- programów lekowych: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”; „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”,
- wykazu leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.⁶

⁶ C43 – czerniak złośliwy skóry (C43.0 – C43.9); C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej; C82 – chłoniak niezierniczy gruzkowy (grudkowy) (C82.0 – C82.2; C82.7, C82.9); C84.0 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84.0 – C84.5); C90.0 – szpiczak mnogi; C91 – białaczka limfoplastyczna (C91.0 – C91.5; C91.7, C91.9); C92 – białaczka szpikowa (C92.0 – C92.5; C92.7, C92.9); D45 – czerwienica prawdziwa; D47.1 – przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D75.2 – nadpłytkowość samoistna; E85 – amyloidoza skrobiowa (E85.0 – E85.4; E85.8; E85.9)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [79] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[47]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [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]

⁷ Frost S.H.L., Frayo S.L., Miller B.W. et al. Comparative Efficacy of ¹⁷⁷Lu and ⁹⁰Y for Anti-CD20 Pretargeted Radioimmunotherapy in Murine Lymphoma Xenograft Models. March 18, 2015

[REDACTED]

[REDACTED] 80] [REDACTED]

[REDACTED] [79] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [79]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [79]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]⁸

[REDACTED]

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

⁸ Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

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

6.5. Ewerolimus (Afinitor®)

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

Postać farmaceutyczna: [81] tabletki; każda tabletki zawiera 2,5/5/10mg ewerolimusu.

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

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: [81]

Afinitor 2,5 mg, tabletki

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg, tabletki

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg, tabletki

EU/1/09/538/002

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

Producent leku: Novartis Europharm Limited

Mechanizm działania: [81]

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

Właściwości farmakokinetyczne: [81]

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Wskazania do stosowania: [81]

- Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych;
- Nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego lub płuc

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

- Nowotwory neuroendokrynnego trzustki

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

- Rak nerkowokomórkowy.

Dawkowanie i sposób podania: [81]

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

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

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

Działania niepożądane:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy. Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i cukrzyca. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0 i 4.03. Zestawienie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych znajduje się w Tabeli 29.

Tabela 29.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Afinitor®

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

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

Bardzo często

Zmniejszenie masy ciała

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

^b W tym inne krwawienia z różnych miejsc niewymienione osobno

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

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

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

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

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

6.6. Sunitynib (Sutent®)

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

Postać farmaceutyczna: [82] kapsułka twarda; każda kapsułka zawiera jabłczan sunitynibu w ilości odpowiadającej 12,5/25/37,5/50 mg sunitynibu

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

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

Sutent® 12,5 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/001

EU/1/06/347/004

Sutent® 25 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/002

EU/1/06/347/005

Sutent® 37,5 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/007

EU/1/06/347/008

Sutent® 50 mg, kapsułki twarde

EU/1/06/347/003

EU/1/06/347/006

Producent leku: Pfizer Ltd

Mechanizm działania: [82]

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

Właściwości farmakokinetyczne: [82]

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

Do 14. dnia łączne stężenie osoczowe sunitynibu i jego podstawowego czynnego metabolitu wynosi 62,9–101 ng/ml, co jest docelowym stężeniem przewidywanym na podstawie danych z badań przedklinicznych jako stężenie hamujące fosforylację receptorów in vitro,

prowadzącym do zatrzymania i (lub) zmniejszenia wzrostu guzów in vivo. Podstawowy czynny metabolit odpowiada za 23–37% całkowitej ekspozycji na lek. Nie obserwuje się istotnych zmian farmakokinetyki sunitynibu lub jego podstawowego czynnego metabolitu podczas kilkakrotnego podawania leku w ciągu doby, lub w trakcie powtarzanych cykli badanych schematów dawkowania.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

Substancja czynna jest wydalana głównie z kałem (61%), natomiast przez nerki ulega wydalaniu 16% podanej dawki w postaci niezmienionej i metabolitów. Sunitynib i jego podstawowy czynny metabolit były głównymi związkami pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu, moczu i kale, odpowiadając odpowiednio za 91,5%, 86,4% i 73,8% radioaktywności w zebranych próbkach. Pozostałe metabolity o mniejszym znaczeniu zostały zidentyfikowane w moczu i w kale, jednak na ogół nie były wykrywane w osoczu. Całkowity klirens leku po podaniu doustnym (CL/F) wynosił 34–62 l/h.

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

Wskazania do stosowania: [82]

- Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour, GIST)
- Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma, MRCC)
- Nowotwory neuroendokrynnie trzustki (pNET)

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

Dawkowanie i sposób podania: [82]

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

Działania niepożądane: [82]

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań

niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

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

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

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

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

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

* W tym przypadki zgonów

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

^a Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej

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

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

^d Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej

^e Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry

^f Posocznica i wstrząs septyczny

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

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

ⁱ Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

^j Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smaku

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

^l Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej

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

ⁿ Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani

^o Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej

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

^q Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita

^r Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne

^s Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji

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

^u Reakcje skórne i zaburzenia skórne

^v Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej

^w Zmęczenie i astenia

^x Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy

^y Zwiększona aktywność amylazy

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

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

7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla preparatu Lutathera® w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi GEP NETs po niepowodzeniu terapii z udziałem analogów SST uwzględniono przede wszystkim:

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

Do grona komparatorów dla produktu leczniczego Lutathera®, po szczegółowej analizie wytycznych krajowych i zagranicznych oraz aktów prawnych, nie zaliczono terapii celowanej, analogów somatostatyny, interferonu- α [REDACTED]

[REDACTED] Uzasadnienie dotyczące wyboru komparatorów dla produktu leczniczego Lutathera® przedstawiono poniżej.

1. Przyczyną wykluczenia analogów somatostatyny jest niezgodność co do linii, w której powinny być stosowane. Wytyczne zgodnie uznają SSA (np. długodziałające analogi somatostatyny: oktreatyd LAR (10–30 mg i.m. co 4 tygodnie), lanreotyd Autogel (60–120 mg s.c. co 4–6 tygodni) jako **1. linię leczenia NET przewodu pokarmowego**, w tym NET wydającego się ze środkowej części prajelita. Natomiast wniosek refundacyjny obejmuje jedynie pacjentów, u których terapia analogami somatostatyny nie przyniosła pożądanych efektów klinicznych.
2. IFN- α według wytycznych może być stosowany jako potencjalna opcja terapeutyczna w 2. linii leczenia NET jako monoterapia lub terapia *add-on* do SSA. **Terapia interferonem- α -2b nie jest jednak finansowana ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, co stanowi podstawę do jej wykluczenia z grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.** Wskazuje się także na brak rzetelnych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania IFN- α w terapii pacjentów z NET przewodu pokarmowego, a tym samym NET wydającego się ze środkowej części prajelita.

3. Z grona potencjalnych komparatorów wykluczono ewerolimus i sunitynib. Obydwie opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane w ramach programów lekowych, jednak żadne ze wskazań refundacyjnych nie obejmuje leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. [83]
- Wskazania refundacyjne dla produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor®): *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)* oraz *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)*
 - Wskazania refundacyjne dla produktu leczniczego sunitynib (Sutent®):
 - dla dawek 12,5 mg oraz 25 mg - Finansowanie ze środków publicznych w ramach programów lekowych – *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)*; *Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)*; *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)*; *Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)*;
 - dla dawki 50 mg - Finansowanie ze środków publicznych w ramach programów lekowych: *Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)*; *Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)*.

Spośród terapii celowanych w wytycznych klinicznych wskazuje się głównie na możliwość zastosowania ewerolimusu.

Jest to opcja terapeutyczna stosowana zazwyczaj w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. W wytycznych PSGN 2017 zwraca się uwagę, że w znacznej części populacji zastosowanie ewerolimusu **może być ograniczone do guzów nieczynnych hormonalnie**, z kolei w wytycznych NANETS 2017 wskazuje się, że lek **powinien być stosowany w przypadku nowotworów innych części przewodu pokarmowego niż midgut oraz w przypadku braku ekspresji receptorów somatostatyny**. W ramach wytycznych NORDIC 2014 podkreśla się, że skuteczność kliniczna ewerolimusu i sunitynibu została jednoznacznie wykazana jedynie w przypadku NET trzustki. Dla NET innych części przewodu pokarmowego wyniki są niejednoznaczne. [56] Podobnie, wytyczne PTOK 2013 wskazują, że stosowanie ewerolimusu oraz sunitynibu należy rozważać u chorych z zaawansowanym NEN trzustki o dobrym zróżnicowaniu. [7]

W warunkach polskich kluczową kwestią jest brak refundacji ewerolimusu i sunitynibu w rozpatrywanej populacji chorych. Z uwagi na powyższe, leki nie stanowią praktyki klinicznej

w analizowanym wskazaniu. Mając na względzie powyższe argumenty, zarówno sunitynib jak i ewerolimus zostały wykluczone z grona komparatorów.

4. „ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [84] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [85] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [84], [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [84] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

5. Do grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy zaliczyć najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu.

Wysokie dawki SSA znajdują coraz częściej zastosowanie w leczeniu objawowym. [45] O ile pacjenci nie wykazują poważnych objawów, zwykle rozpoczyna się leczenie oktreotydem LAR zamiast krótko-działającym oktreotydem. Zaznacza się, że konieczne może być stopniowe zwiększanie dawki oktreotydu LAR lub suplementacja krótko-działającym oktreotydem u pacjentów opornych na leczenie. [45,86,87,88]

Należy zaznaczyć, że w dokumencie oceny technologii do rekomendacji NICE wskazuje się na możliwość wykorzystania wysokich dawek SSA (oktreotydu LAR w dawce 60 mg) w rzeczywistej praktyce klinicznej. Stosowanie wysokich dawek oktreotydu staje się praktyką kliniczną, szczególnie u pacjentów z zespołem nadmiernego wydzielania hormonów i progresją choroby. Pacjenci z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita musieliby pozostać leczeni SSA, w związku z tym zastosowanie SSA w dawce zwiększonej można uznać za odpowiednie. [63]

Ponadto w ChPL dla produktu Sandostatin LAR® wskazano, iż zgłaszano przypadki pacjentów onkologicznych otrzymujących dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR® wynoszące do 60 mg/miesiąc oraz do 90 mg/2 tygodnie, a dawki te były na ogół dobrze tolerowane. [77]

Wnioskowanie w zakresie stosowania wysokich dawek SSA wspierają również wytyczne Canadian Consensus 2016. Wskazują one na zasadność eskalacji dawki SSA (oktreotydu LAR do 60 mg lub lanreotydu do 180 mg) w leczeniu objawowym u pacjentów z zespołem rakowiaka, w przypadku pacjentów opornych na leczenie standardowymi dawkami SSA. [89]

Obecnie dostępne jest coraz więcej danych dotyczących efektów klinicznych oraz bezpieczeństwa stosowania zwiększonych dawek oktreotydu LAR u pacjentów z NET. Wskazuje się na ich skuteczność głównie u pacjentów z opornym na leczenie rakowiakiem, gdzie istotnie hamują objawy towarzyszące jego przebiegowi. [45,46] Wyższe dawki oktreotydu LAR wiążą się z poprawą kontroli objawów u pacjentów NETs. Badanie retrospektywne wykazało, że u 14% pacjentów, którzy rozpoczęli terapię oktreotydem LAR, zwiększono dawkę powyżej 30 mg na miesiąc. Zwiększenie dawki do 40-60 mg prowadziło do kontroli objawy biegunki i czerwienienia u ponad dwóch trzecich pacjentów, u których objawy nie były kontrolowane konwencjonalną dawką 30 mg. [45] W innym retrospektywnym badaniu najczęstsze zmiany dotyczące eskalacji dawki obejmowały 40 mg co 4 tygodnie (71%) i 60 mg co 4 tygodnie (18%). Spośród 90 pacjentów, u których zgłaszano czerwienienie przed podaniem pierwszej dawki, stwierdzono, że 73 (81%) doświadczyło poprawy lub ustąpienia objawów po zwiększeniu dawki. Spośród 107 pacjentów, którzy doświadczyli biegunki przed zwiększeniem dawki pierwszej, 85 (79%) doświadczyło poprawy lub ustępowania objawów po eskalacji pierwszej dawki. Badanie sugeruje, że eskalacja powyżej standardowej dawki oktreotydu LAR 30 mg co 4 tygodnie może skutkować poprawioną kontrolą objawów zespołu rakowiaka. [87]

Warto również wspomnieć o badaniu CLARINET FORTE, którego celem jest wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu Autogel 120 mg (stosowanego co 2 tyg.) u pacjentów z G1 lub G2, przerzutowymi lub miejscowo zaawansowanymi, nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi trzustki lub midgut (2 kohorty – pNETs i midgut NETs), z ekspresją receptora somatostatyny typu 2, którzy progresowali po zastosowaniu lanreotydu w standardowej dawce. Zgodnie z protokołem badania, leczenie pacjentów odbywa się do progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub nietolerancji leczenia. Badanie jest w toku, a przewidywana data zgromadzenia pierwszych wyników to październik 2019. Badanie dostarczy istotnych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu Autogel 120 mg stosowanego co 2 tygodnie w analizowanej populacji chorych. [90]

W świetle przedstawionych powyżej argumentów, do grona komparatorów dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE należy zaliczyć:

- **najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu.**
-

8. Efekty zdrowotne

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

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności;
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia. [2]

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

Nieoperacyjne i/lub przerzutowe guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzące się ze środkowego odcinka prąjelita (*midgut*) w trakcie progresji, są postrzegane jako choroba o przebiegu postępującym, mającą wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów. W związku z powyższym określono punkty końcowe, które zostaną uwzględnione w ramach analizy klinicznej, ze względu na ich istotne odzwierciedlanie aspektów jednostki chorobowej oraz znaczenie dla podejmowania decyzji klinicznych. (Tabela 30)

Tabela 30.
Definicje oraz istotność statystyczna punktów końcowych uwzględnionych w analizie

| PUNKTY KOŃCOWE | | DEFINICJA | ISTOTNOŚĆ KLINICZNA |
|-------------------|---|--|--|
| PROGRESJA CHOROBY | PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS) | Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. | Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology</i>), poprawa w zakresie PFS stanowi klinicznie istotny punkt końcowy (uznaje się za punkt końcowy o mniejszej wadze niż OS, przy czym ciągle istotny klinicznie). [91] |
| | CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA PROGRESJI LUB ZGONU (ZDARZEŃ PFS) | Częstość występowania progresji lub zgonów raportowano jako zdarzenia PFS. Raportowano również częstość występowania progresji choroby. | Nie odnaleziono źródła odnoszącego się szczegółowo do istotności klinicznej dla guzów neuroendokrynnych. Jednak, zgodnie z danymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) minimalna zmiana czasu wolnego od progresji uznawana za klinicznie istotną wynosi, w zależności od lokalizacji, 3-5 miesięcy. [92] |
| | CZAS DO PROGRESJI CHOROBY (TTP) | Czas do progresji choroby (TTP) definiowano jako czas od momentu randomizacji do udokumentowanej progresji choroby. | Jako punkt końcowy uwzględniający zgon pacjentów, może mieć znaczny wpływ na klinicznie istotny punkt końcowy, jakim jest OS. Zgodnie wytycznymi EMA, PFS/DFS mogą stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe, jednak zaleca się jednocześnie raportowanie OS jako drugorzędowego punktu końcowego. [93] |

| PUNKTY KOŃCOWE | DEFINICJA | ISTOTNOŚĆ KLINICZNA |
|---|---|---|
| <p>ODPOWIEDŹ NA LECZENIE</p> <p>CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OBIEKTYWNEJ ODPOWIEDZI GUZA (ORR)</p> | <p>Obiektywną odpowiedź guza (ORR) definiowano jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST - równą sumie całkowitych odpowiedzi (CR) i częściowych odpowiedzi (PR). Pomiaru odpowiedzi guza dokonywano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego co 12 tygodni od momentu randomizacji w obydwu badanych grupach.</p> | <p>Uznawany za ważny surogatowy punkt końcowy. Zgodnie z wytycznymi, w badaniach jednoramiennych ORR może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Odsetek odpowiedzi ogółem powinien być raportowany zgodnie z aktualnymi kryteriami międzynarodowymi (np. RECIST lub kryteria WHO). W określonych sytuacjach dopuszczalna jest modyfikacja tych kryteriów pod warunkiem odpowiedniego uzasadnienia. [93]</p> |
| <p>CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI (DOR)</p> | <p>Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas, od którego kryteria pomiaru są najpierw spełnione dla CR/PR (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) aż do pierwszej daty, w której nawracająca lub postępująca choroba została udokumentowana.</p> | <p>Nie odnaleziono informacji dotyczących minimalnej zmiany jaką należy uznać za istotną klinicznie.</p> |

| PUNKTY KOŃCOWE | DEFINICJA | ISTOTNOŚĆ KLINICZNA |
|--|---|--|
| <p>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)</p> | <p>Czas przeżycia całkowitego (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.</p> | <p>OS jest uznawany za istotny kliniczny punkt końcowy i stanowi powszechnie akceptowalną miarę korzyści leczenia. Nie odnaleziono źródła odnoszącego się szczegółowo do istotności klinicznej dla guzów neuroendokrynnych. Jednak, zgodnie z danymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) minimalna zmiana w zakresie przeżycia całkowitego uznawana za klinicznie istotną wynosi od 2,5 do 6 miesięcy (z HR w granicach: 0,6-0,8), w zależności od wskazania i kontekstu klinicznego. [92]</p> <p>W wytycznych EMA podkreśla się znaczenie oceny OS dla większości wskazań onkologicznych, przy czym wybór OS na pierwszorzędowy punkt końcowy wiąże się z koniecznością raportowania danych w zakresie PFS/DFS (drugorzędowe punkty końcowe). [93]</p> |

| PUNKTY KOŃCOWE | | DEFINICJA | ISTOTNOŚĆ KLINICZNA |
|--------------------|---|--|--|
| JAKOŚĆ ŻYCIA (QOL) | CZAS DO POGORSZENIA JAKOŚCI ŻYCIA (TTD) | <p>Kwestionariusz G.I.NET-21 zawiera domeny z pytaniami dotyczącymi zaburzeń ze strony układu endokrynnego (nudności, wymioty), pokarmowego (wzdęcia, gazy), leczenia, funkcjonowania w społeczeństwie, objawów związanych z chorobą, postrzeganiem własnego ciała, objawów związanych z układem kostno-mięśniowym, aktywnością seksualną oraz uzyskiwaniem informacji dotyczących choroby.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia (TTD), oceniany na podstawie kwestionariusza G.I.NET-21, zdefiniowano jako czas od randomizacji do obniżenia wyniku kwestionariusza o ≥ 10 punktów (w 100-punktowej skali) w odniesieniu do wyniku wyjściowego (<i>baseline</i>) w tej samej domenie.</p> | <p>Jakość życia jest uznawana za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Za minimalną różnicę w zakresie jakości życia, uznawaną za klinicznie istotną przyjmuje się co najmniej 10 punktów. [94, 95]</p> |

| PUNKTY KOŃCOWE | | DEFINICJA | ISTOTNOŚĆ KLINICZNA |
|-----------------------------------|-------|---|---|
| POPRAWA/POGORSZENIE JAKOŚCI ŻYCIA | | <p>Poprawę/pogorszenie jakości życia oceniano na podstawie kwestionariusza QLQ-C30 oraz QLQ-GI.NET-21.</p> <p>Kwestionariusz QLQ-C30 składa się z: 5 domen funkcjonalnych, 3 domen symptomatycznych, domeny ogólnej jakości życia (ang. <i>global health status quality of life</i>, GH-QoL) oraz 6 poszczególnych objawów (ang. <i>single items</i>).</p> <p>Kwestionariusz G.I.NET-21 zawiera domeny z pytaniami dotyczącymi zaburzeń ze strony układu endokrynnego (nudności, wymioty), pokarmowego (wzdęcia, gazy), leczenia, funkcjonowania w społeczeństwie, objawów związanych z chorobą, postrzeganiem własnego ciała, objawów związanych z układem kostno-mięśniowym, aktywnością seksualną oraz uzyskiwaniem informacji dotyczących choroby.</p> <p>Poprawę jakości życia definiowano jako wzrost punktacji o $\geq 10\%$ od wyniku wyjściowego (przy czym każdy pacjent z wynikiem wyjściowym powyżej 90% był wykluczony z analizy).</p> <p>Podobnie pogorszenie jakości życia definiowane jest jako spadek punktacji $\geq 10\%$ poniżej wyniku wyjściowego (każdy pacjent z wynikiem mniejszym niż 10% wyniku wyjściowego został wyłączony z analizy).</p> | |
| PROFIL BEZPIECZEŃSTWA | ZGONY | Raportowane zdarzenia w postaci zgonów pacjentów (liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano zgon). | Za istotne klinicznie uznaje się zdarzenia niepożądane ciężkie oraz o co ≥ 3 . stopnia. [96] |

| PUNKTY KOŃCOWE | DEFINICJA | ISTOTNOŚĆ KLINICZNA |
|----------------|--|---------------------|
| AE | <p>Zdarzenie niepożądane (AE) zdefiniowano jako każde niespodziewane, nieodpowiednie zdarzenie medyczne u pacjenta, które niekoniecznie ma związek przyczynowy z badanym lekiem.</p> <p>Zdarzenia niepożądane zostały określone według wersji 4.0 powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (NCI CTCAE, version 4.0)</p> | |
| SAE | <p>Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) zdefiniowano jako każde niespodziewane, nieodpowiednie zdarzenie medyczne u pacjenta, które:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prowadzi do zgonu; • jest zagrażające życiu (odnosi się do zdarzenia, w którym pacjent jest zagrożony śmiercią w momencie wystąpienia zdarzenia); • prowadzi do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności/niezdolności; • prowadzi do wrodzonej anomalii lub wady; • wymaga hospitalizacji szpitalnej lub prowadzi do wydłużenia hospitalizacji, z wyjątkiem planowych wcześniej hospitalizacji. <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały określone według wersji 4.0 powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (NCI CTCAE, version 4.0)</p> | |

9. Rodzaj i jakość dowodów

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

W ramach wstępnego przeszukania zidentyfikowano badanie NETTER-1. Celem badania jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w postaci oktreotydu LAR z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie) u pacjentów z przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita. Jest to międzynarodowe i wieloośrodkowe (41 ośrodków, 8 krajów), otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, przez co jego jakość można uznać za wysoką. Do ewentualnego obniżenia oceny jakości badania może prowadzić brak zaślepienia chorych i badaczy, co może mieć ewentualnie znaczenie w przypadku oceny jakości życia. Ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria progresji choroby i odpowiedzi na leczenie, weryfikowane niezależnie, centralnie, w sposób zaślepiony, przez niezależną komisję oceniającą (ang. *Independent Review Committee*, IRC) brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pozostałych punktów końcowych.

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

- **Interwencja:** ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, [¹⁷⁷Lu]-DOTA0-Tyr3-Oktreotat (Lutathera®) stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami (zgodnie z ChPL);
- **Komparatory:** najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu;
- **Miary efektów zdrowotnych:**
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),
 - przeżycie całkowite (OS),
 - czas do wystąpienia progresji (TTP),
 - jakość życia (QoL),
 - zdarzenia niepożądane (AE, SAE).
- **Metodyka:**
 - przeglądy systematyczne (z metaanalizami lub bez),
 - badania eksperymentalne:
 - z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT),
 - z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej,
 - jednoramienne,
 - badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry).

W ramach wstępnego przeszukania bez informacji medycznej dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE zidentyfikowano badanie randomizowane NETTER-1. W ramach badania porównywano efektywność kliniczną ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem oktreotydu LAR w wysokiej dawce w populacji pacjentów z przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stopień G1, G2) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita (midgut). Badanie to umożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w postaci oktreotydu LAR z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR. W związku z

powyższym możliwe będzie przeprowadzenie porównania bezpośredniego na podstawie dowodów wysokiej jakości (badanie RCT). Dodatkowo wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wspierać będą wyniki badania jednoramiennego ERASMUS 2017.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań niezbędne jest wzbogacenie analizy o dane dotyczące bezpieczeństwa publikowane na stronach URPLW MiPB, EMA (europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) i FDA.

10.2. Analiza ekonomiczna

W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich decyzja refundacyjna powinna być podejmowana w oparciu o tzw. podejście egalitarne. W rozpatrywanym przypadku decyzje cenowe i refundacyjne również opierają się na wynikach oceny technologii medycznych. Istotnym jest jednak, że od producentów produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich może wymagać się przedłożenia uzasadnienia ceny leku (lub analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny) zamiast klasycznej, porównawczej analizy ekonomicznej. Jest to uzasadnione z uwagi na niemożność osiągnięcia stosunku koszt/efekt poniżej progu opłacalności przez zwykle wysoce kosztowne technologie stosowane w chorobach rzadkich i ultraradkich.

Mając na uwadze zapisy ustawy refundacyjnej rekomenduje się przedłożenie klasycznej analizy ekonomicznej.

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie efektywności kosztowej ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu, stosowanych w analizowanej populacji chorych.

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2. kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analizę ekonomiczną należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej. Zdaniem autorów APD analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku finansowania ¹⁷⁷Lu-

DOTATATE w ramach programu lekowego koszty bezpośrednie ponosić będzie wyłącznie płatnik publiczny (wyniki analizy z perspektywy wspólnej będą identyczne, jak z perspektywy płatnika publicznego).

Z uwagi na specyfikę problemu zdrowotnego należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy analizy.

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

10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stopień G1 lub G2, Ki-67≤20) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (GI NET) wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*), w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków.

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

Z uwagi na fakt, iż producent produktu leczniczego Lutathera® ubiega się o rejestrację leku we wskazaniu obejmującym niewielką populację pacjentów, zasadne jest w tym przypadku wnioskowanie o finansowanie w ramach programu lekowego. Rekomenduje się wnioskowanie o refundację produktu leczniczego Lutathera® w ramach nowego programu lekowego.

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

Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

| Wariant oszacowania | 1 rok | 2 rok |
|---------------------|-------|-------|
| Minimalny | 400 | 528 |
| Prawdopodobny | 436 | 602 |
| Maksymalny | 455 | 638 |

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w ramach Analizy wpływu na system ochrony zdrowia stanowiącej integralną część raportu.

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

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

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

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

11. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Objawy kliniczne zespołu rakowiaka [49]..... | 26 |
| Tabela 2. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów neuroendokrynych (cecha G) [27]..... | 29 |
| Tabela 3. Podział NEN według klasyfikacji WHO/AJCC/UICC z 2017 r. | 30 |
| Tabela 4. Klasyfikacja TNM dotycząca zaawansowania patologicznego NEN przewodu pokarmowego (według AJCC 2017)..... | 31 |
| Tabela 5. Stopień klinicznego zaawansowania NEN (staging) według AJCC/UICC z 2017 r. | 32 |
| Tabela 6. Wybrane specyficzne markery biochemiczne i testy w diagnostyce GEP NET..... | 37 |
| Tabela 7. Diagnostyka biochemiczna nowotworów neuroendokrynych w wybranych lokalizacjach [48,50,51]..... | 37 |
| Tabela 8. Podsumowanie danych dotyczących szczegółowej diagnostyki guzów neuroendokrynych w wybranych lokalizacjach | 44 |
| Tabela 9. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu GI NET | 54 |
| Tabela 10. Zalecenia postępowania terapeutycznego dla GI NET z uwzględnieniem guzów pochodzących ze środkowego odcinka przjelita wg wytycznych PSGN 2017 [48,49,50,51]..... | 59 |
| Tabela 11. Zasady postępowania terapeutycznego w zależności od lokalizacji NEN | 65 |
| Tabela 12. Terapia systemowa pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym GI NET oraz zespołem rakowiaka [54]..... | 72 |
| Tabela 13. Preferencyjne opcje terapeutyczne do stosowania w 1. linii leczenia nowotworów neuroendokrynych [59]..... | 80 |
| Tabela 14. Postępowanie terapeutyczne w zaawansowanych GI NETs | 80 |
| Tabela 15. Zalecenia postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem umiejscowienia guza w przewodzie pokarmowym według ENETS 2012/2016 [60,61,62,59] | 81 |

12. Spis schematów

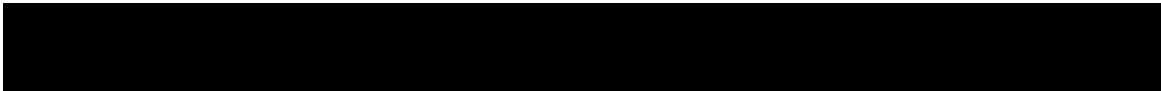
| | |
|---|-----|
| Schemat 1. Procedura diagnostyczna GEP NEN wg PSGN 2017 | 35 |
| Schemat 2. Algorytm postępowania w GEP NET (Kos-Kudła B., 2017 [48])..... | 57 |
| Schemat 3. Schemat postępowania z miejscowo zaawansowanymi i/lub przerzutowym GI NET wg NCCN 2018 | 72 |
| Schemat 4. Algorytm postępowania terapeutycznego dla NET trzustki [56] | 75 |
| Schemat 5. Algorytm postępowania terapeutycznego dla NET jelita cienkiego [56] | 76 |
| Schemat 6. Algorytm postępowania terapeutycznego w NET jelita cienkiego, według ESMO 2012 [57]..... | 78 |
| Schemat 7. Postępowanie kliniczne w leczeniu NETs wywodzących się ze środkowej części prajelita | 107 |

13. Bibliografia

1. Higgins J.P.T., Grees S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
 2. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, sierpień 2016, http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera
 4. Strosberg J. et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 125-135
 5. Neuroendocrine Tumour Grading System. An update from the new WHO classification 4th Edition 2017; WHO 2017
 6. Plöckinger U., Rindi G., Arnold R. i wsp.: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology*, 2004; 80: 394–424
 7. Herman K., Jarzab M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Polskie Towarzystwo Onkologiczne
 8. Etchebehere E.C.S.C, Santos O.A., Grumz B., Andreia V. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ^{99m}Tc-HYNIC-Octreotide SPECT/CT, and Whole-Body MR Imaging in Detection of Neuroendocrine Tumors: A Prospective Trial, *Journal of Nuclear Medicine*, August 2014; 1598-1604
 9. Kos-Kudła B., et al. Current treatment options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with a focus on the role of lanreotide, *Contemp Oncol (Pozn)*, 2017; 115-122
 10. Diaz M., Teulé A., Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment, *Annals of Gastroenterology*, 2013; 29-36
 11. Oronskey B. et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017; 991 - 1002
 12. Krassowski J., Trudności w rozpoznawaniu i leczeniu MEN 1. *Endokrynologia Polska*, 2005; 303-307;
 13. Obołończyk Ł. et al. Objawy i schorzenia przewodopokarmowego w przebiegu endokrynopatii, *Via Medica* 2009; 199 - 212
 14. Perri P, Cavaliere F, Botti C et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (wyd.). Udine Centro UD 2004; 483-512
 15. Modlin IM., Champaneria MC, Chan AK, Kidd M., A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress., *Am J Gastroenterol.* 2007; 1464-1476
 16. Gut P., et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*, 2016; 1-9
 17. Domagk D, Bretthauer M, Lenz P i wsp. Carbon dioxide insufflation improves intubation depth in double-balloon enteroscopy: a randomized, controlled, double-blind study. *Endoscopy* 2007; 39: 1064–1067.
 18. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, et al. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumours. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68(2): 79-110, doi: 10.5603/EP.2017.0015, indexed in Pubmed: 28597909
 19. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007; 48(4): 508–518, indexed in Pubmed: 17401086. 108.
-

20. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of 68GaDOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34(10): 1617–1626, doi: 10.1007/s00259-007-0450-1, indexed in Pubmed: 17520251.
21. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of 68GaDOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010; 51(6): 875–882, doi: 10.2967/jnumed.109.066134, indexed in Pubmed: 20484441.
22. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2016; 26(3): 900–909, doi: 10.1007/s00330-015-3882-1, indexed in Pubmed: 26162577.
23. Lee I, Paeng JC, Lee SJ, et al. Comparison of Diagnostic Sensitivity and Quantitative Indices Between (68)Ga-DOTATOC PET/CT and (111) In-Pentetreotide SPECT/CT in Neuroendocrine Tumors: a Preliminary Report. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 49(4): 284–290, doi: 10.1007/s13139015-0356-y, indexed in Pubmed: 26550047.
24. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013; 54(3): 364–372, doi: 10.2967/jnumed.112.111724, indexed in Pubmed: 23297077.
25. Deppen S, Blume J, Bobbey A, et al. 68Ga-DOTATATE compared to 111In-DTPA-octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis *J Nucl Med*. 2016. doi:10.2967/jnumed.115.16580
26. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPAoctreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol*. 2011; 13(3): 583–593, doi: 10.1007/s11307-010-0374-1, indexed in Pubmed: 20652423.
27. Frilling A1, Akerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Sep 14;19(5):R163-85. doi: 10.1530/ERC-12-0024. indexed in Pubmed: 22645227
28. Charakterystyka produktu leczniczego - SomaKit TOC 40 mikrogramów. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1141.htm>
29. Prescribing Information - NETSPOT (kit for the preparation of gallium Ga 68 dotatate injection), for intravenous use. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm508921.htm>
30. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010; 51(5): 669–673, doi: 10.2967/jnumed.109.071712, indexed in Pubmed: 20395323.
31. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68GaDOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(10): 2004–2010, doi: 10.1007/s00259-010-1512-3, indexed in Pubmed: 20596866.
32. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68GaDOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. 2016; 34(6): 588–596, doi: 10.1200/JCO.2015.64.0987, indexed in Pubmed: 26712231.
33. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68GaDOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 2010; 252(5): 850–856, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd37e8, indexed in Pubmed: 21037441.
34. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010; 91(1): 101–109, doi: 10.1159/000265561, indexed in Pubmed: 19996582.
35. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2754–2762, doi: 10.1200/JCO.2005.08.066, indexed in Pubmed: 15837990.

36. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, et al. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (68)Ga-DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012; 37(11): 1052–1057, doi: 10.1097/ RLU.0b013e31825b2555, indexed in Pubmed: 22996234.
37. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of [68Ga] DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol.* 2015; 17(3): 313–318, doi: 10.1007/ s11307-014-0795-3, indexed in Pubmed: 25319765.
38. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(9): 1659–1668, doi: 10.1007/s00259-011-1846-5, indexed in Pubmed: 21626438.
39. Caplin M.E. et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014; 224-233
40. Hauso O., Gustafsson B.I., Kidd M., et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 2655–2664
41. Mullen JT, Savarese DMF. Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. *J Surg Oncol.* 2011; 41–44
42. Yao J.C., Hassan M., Phan A., et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 3063–3072
43. Bolanowski M., Kos-Kudła B. Możliwości rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2005; 59: 48-55
44. Kos-Kudła B. Analogi somatostatyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynych. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, supl. G, G1–G2
45. Al-Efraij K. et al. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Medicine* 2015; 4(6):864-870
46. Strosberg J. et al. Above-Label Doses of Octreotide-LAR in Patients With Metastatic Small Intestinal Carcinoid Tumors. *Gastrointest Cancer Res.* 2013 May;6(3):81-5.
47. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokryne” jako świadczenia gwarantowanego
48. Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 111-137*
49. Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego— zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 237-249*
50. Starzyńska T., Londzin-Olesik M., Bałdys-Waligórska A. i wsp. Nowotwory neuroendokryne jelita grubego — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 261-271*
51. Lipiński M., Rydzewska G., Foltyn W. i wsp. Nowotwory neuroendokryne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017; 154-168*
52. National Institute For Health And Care Excellence. Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours, Final appraisal document
53. Strosberg JR. et all. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors, *Pancreas* 2017; 707-714
54. Shah M.H et All. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines, *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 693-702

-
55. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 4.2018
 56. Janson E.T. et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica*, 2014; 1284-1297
 57. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012
 58. eUpdate – Neuroendocrine Tumours Treatment Recommendations. 20 September 2016. Authors: ESMO Guidelines Committee
 59. Pavel M., O’Toole D., Costa F. et al. Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*, 2016.
 60. Caplin M., Sundin A., Nillson O. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:88–97
 61. Delle Fave G., Kwekkeboom D., J., Van Cutsem E. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012; 74-87
 62. Pape U.F., Perren A., Niederle B. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135–156
 63. National Institute For Health And Care Excellence. Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours, Multiple Technology Appraisal, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/documents/committee-papers>
 64. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp: sierpień 2018)
 65. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> (dostęp: sierpień 2018)
 66. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (dostęp: sierpień 2018)
 67. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (dostęp: sierpień 2018)
 68. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (dostęp: sierpień 2018)
 69. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (dostęp: sierpień 2018)
 70. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (dostęp: sierpień 2018)
 71. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> (dostęp: sierpień 2018)
 72. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) <http://www.sbu.se/en/> (dostęp: sierpień 2018)
 73. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp: sierpień 2018)
 74. Beslutningsforum Nye Metoder: <https://nyemetoder.no/> (dostęp: sierpień 2018)
 75. Charakterystyka produktu leczniczego Somatuline Autogel. URPL
 76. Charakterystyka produktu leczniczego Sandostatin. URPL
 77. Charakterystyka produktu leczniczego Sandostatin LAR. URPL
 78. Charakterystyka produktu leczniczego IntronA. EMA
 79. 
-

-
- [REDACTED]
80. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 81. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor®. EMA
 82. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent®. EMA
 83. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019
 84. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne. Dz.U.2017.0.2211 t.j.
 85. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2018 r.
 86. Gut P. et al., Management of the hormonal syndrome of neuroendocrine tumors, Arch Med Sci. 2017 Apr 1; 13(3): 515–524.
 87. Strosberg et al., Clinical Benefits of Above-Standard Dose of Octreotide LAR in Patients With Neuroendocrine Tumors for Control of Carcinoid Syndrome Symptoms: A Multicenter Retrospective Chart Review Study The Oncologist 2014;19:930–936
 88. Broder et al., Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: A systematic literature review, World J Gastroenterol 2015;21(6):1945-1955
 89. Singh S. et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence based Canadian consensus. Cancer Treat Rev. 2016 Jun;47:32-45
 90. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02651987>
 91. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012
 92. 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
 93. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), September 2017
 94. Osoba D. et al., Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44.
 95. Pavel M. et al., Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus. Target Oncol. 2016 Oct;11(5):667-675.
 96. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (May 28, 2009)
-