



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Lutathera
(Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidi)
w ramach programu lekowego
"Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego
guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego
wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita
(MIDGUT)"**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.60.2019

Data ukończenia: 20.05.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Advanced Accelerator Applications S.A o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/ BIA	analiza wpływu na budżet (ang. budget impact analysis)
Bq	bekereł (ang. becquerel)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź guza (ang. complete responses)
CTH	chemioterapia (ang. chemotherapy)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
DOTATATE	DOTA0-Tyr3-oktreotat (ang. DOTA0-Tyr3-octretate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ENETS	Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. European Society for Medical Oncology)
FAS	ang. Full Analysis Set – analiza wyników badania obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów; wyniki pacjentów analizuje się zgodnie z grupami, do których zostali przydzieleni
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G	stopień dojrzałości histologicznej (ang. grading)
GEP NENs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynne (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms)
GEP NETs	żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynne (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors)
GI NET	guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (ang. gastro-intestinal neuroendocrine tumours)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HD LAN	wysokie dawki lanreotydu (ang. high dose lanreotide)
HD OCT	wysokie dawki oktreotydu (ang. high dose octreotide)
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. Health-Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
Ki-67	indeks proliferacji (ang. Ki-67 proliferative index)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
Lu	lutet (ang. lutetium)
LY	lata życia (life years)
MBq	megabekerel (ang. megabecquerel)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NEN	nowotwór neuroendokrynnny (ang. neuroendocrine neoplasm)
NET	guz neuroendokrynnny (ang. neuroendocrine tumor)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Chorób Serca (ang. New York Heart Association)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PPS	czas przeżycia po progresji choroby (ang. post-progression survival)
PR	częściowa odpowiedź guza (ang. partial response)
PRRT	peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy)
PSGN	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnyc
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDI	względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SAF	analiza wyników badania (ang. Safety Set) złożona z wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego; wyniki pacjentów analizuje się w oparciu o otrzymywane leczenie
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SSA	analogi somatostatyny (ang. somatostatin analogs)
SST	somatostatyna (ang. somatostatin)
SSTR	receptor dla somatostatyny (ang. somatostatin receptor)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTD	czas do pogorszenia jakości życia (ang. time to deterioration)
TTP	czas do progresji (ang. time to progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	36
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	36
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	37
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	49
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	64
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	64

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	68
4.3.	Komentarz Agencji	72
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	75
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	75
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	75
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	82
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	84
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	89
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	89
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	90
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	93
5.4.	Komentarz Agencji	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	95
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	95
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	95
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	96
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	97
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	100
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	101
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	103
6.4.	Komentarz Agencji	103
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	105
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	106
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	106
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	111
11.	Kluczowe informacje i wnioski	112
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	112
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	119
14.	Źródła.....	120
15.	Załączniki.....	122

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.10.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.957.2019.24.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Lutathera (lutetu oksodotreotyd (177Lu)), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1 fiol. 20,5 - 25 ml, kod EAN: 05909991350963

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)"

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint Genis Pouilly

Francja

Wnioskodawca

Advanced Accelerator Applications S.A

Rue Diesel 20

01630 Saint Genis Pouilly

Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem, znak PLR.4600.957.2019.24.KK (data wpływu do AOTMiT 23.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku produktu leczniczego:

- Lutathera (lutetu oksodotretyd, 177Lu) roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5 - 25 ml, kod EAN: 05909991350963

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.11.2019 r. znak pisma OT.4331.60.2019.TI.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Dnia 29.11.2019 r., pismem znak PLR.4600.957.2019.29.MG Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, zawiesił postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Dnia 20.04.2021 r., pismem znak PLR.4600.957.2019.32.MG Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, podjął postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2021 r.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2021 r. pismem z dnia 26.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny, Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 26.04.2021 r.
- Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny Analiza kliniczna. Wersja 1.1., ██████████ ██████████ Warszawa, 26.04.2021 r.
- Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 26.04.2021 r.
- Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 26.04.2021 r.
- Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 26.04.2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lutathera (Lutetium (177Lu) oksodotretydi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963
Kod ATC	V10XX04 (różne radiofarmaceutyki do terapii)
Substancja czynna	Lutetu oksodotretyd (¹⁷⁷ Lu)
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego "Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)"
Dawkowanie	<p><i>Dorośli</i> Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Lutathera u dorosłych obejmuje 4 infuzje po 7 400 MBq każda. Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni. Informacje o modyfikacjach dawki w ramach postępowania z ciężkimi lub nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi leku podano w odpowiednim punkcie niżej. 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.</p> <p><i>Modyfikacja dawki</i> Postępowanie z ciężkimi lub nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania leku, wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami z 8 tygodni maksymalnie do 16 tygodni, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Lutathera.</p> <p>Inne przyczyny, dla których należy rozważyć przerwanie podawania produktu Lutathera obejmują wystąpienie innej choroby w trakcie leczenia (np. zakażenia układu moczowego), która w opinii lekarza mogłaby zwiększyć ryzyko związane z podaniem produktu Lutathera i która może ustąpić lub ustabilizować się umożliwiając wznowienie leczenia oraz rozległa interwencja chirurgiczna, w przypadku której leczenie należy wstrzymać na 12 tygodni od daty wykonania zabiegu.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wieku 65 lat i starszych, ponieważ doświadczenie kliniczne nie wskazuje różnic w odpowiedzi pomiędzy starszymi i młodszymi pacjentami. Niemniej ponieważ u starszych pacjentów (w wieku ≥ 70 lat) opisano zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej, zaleca się ścisłą obserwację umożliwiającą niezwłoczną zmianę dawki (DMT) w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Stosowanie produktu leczniczego Lutathera u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu GEP-NET (z wyjątkiem nerwiaka zarodkowego [ang. neuroblastoma], nerwiaka zarodkowego zwojowego (ang. neuroganglioblastoma), guza chromochłonnego (ang. pheochromocytoma).</p>
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lutetu oksodotretyd (¹⁷⁷ Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet 177 (¹⁷⁷ Lu) 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.

Źródło: ChPL Lutathera (dostęp 13.05.2021 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 wrzesień 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynych trzustki i przewodu pokarmowego (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych.
Status leku sierocego	TAK*
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Lutathera https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 13.05.2021 r.); * Na podstawie EPAR, produkt Lutathera został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w dniu 31 stycznia 2008 r. (EU / 3/07/523) we wskazaniu leczenie guzów neuroendokrynych żołądka, jelit i trzustki strona <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307523>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lutathera nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego "Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)"
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]

Źródło: Zlecenie MZ

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt Lutathera jest wnioskowany do stosowania zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego "Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)". Zgodnie z ChPL 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. [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie EPAR, produkt Lutathera został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w dniu 31 stycznia 2008 r. (EU/ 3/07/523)¹ we wskazaniu leczenie guzów neuroendokrynnych żołądka, jelit i trzustki. Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP) po zakończeniu przeglądu ocenił, że w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy Lutathera zalecił utrzymanie oznaczenia leku sierocego.

Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie NETTER-1 oraz nierandomizowane badanie ERASMUS, które były badaniami rejestracyjnymi. Badanie NETTER-1 jest wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem III fazy ze stratyfikacją, porównującym leczenie produktem leczniczym Lutathera 177 Lu-DOTATATE (4 dawki 7 400 MBq co 8 tygodni) podawanym w skojarzeniu z roztworem aminokwasów plus najlepsze leczenie podtrzymujące BSC (ang. best supportive care) dużymi dawkami oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie) u pacjentów z przerzutowymi lub zaawansowanymi, nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita midgut, z ekspresją receptorów somatostatyny. [REDACTED]

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego produktu leczniczego Lutathera.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307523> (dostęp: 13.05.2021 r.)

Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym aktualnie proponowana cena zbytu netto produktu Lutathera wynosi [REDAKED]. Wnioskodawca zaproponował RSS poprzez [REDAKED]. Propozycja RSS w ocenie analityków wydaje się możliwa do realizacji.

Rozpatrywana technologia nie była do tej przedmiotem oceny Agencji.

Komentarz Agencji:

Należy zauważyć, że zgodnie z art. 2 pkt. 18 ustawy o refundacji: „Program lekowy – program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych **obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych**, lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy”. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że wprowadzenie proponowanego programu lekowego skutkować powinno wyłączeniem populacji wnioskowanej z możliwości stosowania świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.000047.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe GEP-NEN, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN 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). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrecja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka.

Źródło: PTOK 2013

NEN zlokalizowane w przewodzie pokarmowym, najczęściej w jelicie cienkim, zwykle wysoko zróżnicowane i mogące wydzielać serotoninę, tachykininy i bradykininę, rzadko histaminę oraz inne aminy czynne, które po dostaniu się do krążenia systemowego są odpowiedzialne za wystąpienie typowych objawów zespołu rakowiaka, tradycyjnie nazywano rakowiakiem. Obecnie dąży się do ujednoczenia nazewnictwa nowotworów neuroendokrynnych i rezygnacji z określenia „rakowiak”. Aktualny podział uwzględnia lokalizację ogniska pierwotnego NEN oraz stopień zaawansowania (obecność przerzutów do wątroby lub innych odległych, niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego), a także czynność wydzielniczą guza.

Źródło: Szczeklik 2021 strona <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1>. (dostęp. 17.03.2020 r.)

Epidemiologia

Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32–1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (*midgut*). W badaniach sekcyjnych częstość ta wzrasta do 1,22%. Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynnne wyrostka robaczkowego opisywane również u dzieci i młodzieży. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

Źródło: PSGN 2017

Etiologia i patogenezą

Nowotwory neuroendokrynne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (*midgut*), jelito cienkie stanowi, po trzustce, i jelicie grubym najczęstsze miejsce ich występowania. Z klinicznego punktu widzenia dzielone są na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje powodujące charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. Większość NEN jelita cienkiego stanowią guzy wysokozróżnicowane i powoli rosnące.

Nowotwory neuroendokrynne końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego w przeważającej większości zbudowane są z komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*) wytwarzających serotoninę. Uważa się, że NEN końcowego odcinka jelita cienkiego (z komórek EC) zachowują się bardziej agresywnie od neuroendokrynych guzów dwunastnicy, żołądka zbudowanych z komórek ECL (*enterochromaffin-like*) czy odbytnicy. Wykazują większą zdolność do dawania przerzutów i jest ona w mniejszym stopniu zależna od wielkości guza.

Źródło: PSGN 2017

Obraz kliniczny

NEN układu pokarmowego (GEP-NEN) są nowotworami złośliwymi. W obrazie klinicznym guza czynnego dominują zazwyczaj objawy spowodowane nadmiarem wydzielanego przez niego hormonu, natomiast rozmiary guza są niewielkie, co utrudnia jego zlokalizowanie. Cechy neuroendokrynne guzów klinicznie nieczynnych często można wykazać tylko w badaniu immunohistochemicznym.

Źródło: Szczeklik 2021 strona <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1>. (dostęp. 17.03.2020 r.)

Zespół rakowiaka występuje u około 20–30% pacjentów z NET jelita cienkiego z przerzutami odległymi. Na zespół rakowiaka składają się objawy spowodowane nadmiernym wydzielaniem przez guz serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej (m.in. kininy, prostaglandyny, histamina). Objawami klinicznymi zespołu rakowiaka są: a) ze strony skóry (napadowe zaczerwienienie skóry, teleangiektazje, pelagra — zapalenie skóry spowodowane niedoborem witaminy PP wynikającym ze zużycia tryptofanu do produkcji serotoniny przez nowotwór); b) ze strony przewodu pokarmowego (biegunka wydzielnicza, niecharakterystyczne lub kolkowe bóle brzucha); c) ze strony układu sercowo-naczyniowego (choroby zastawki trójdzielnej, pnia płucnego, rzadziej choroby zastawki mitralnej i aorty); d) ze strony układu oddechowego (napadomy skurcz oskrzeli) oraz e) ze strony układu ruchu (bóle kostno-stawowe, miopatie). Zespół rakowiaka istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych z NET jelita cienkiego. Napadowe zaczerwienienie skóry (flush) należy do głównych objawów zespołu rakowiaka (60–85% chorych). W przebiegu NET jelita cienkiego (klasyczny zespół rakowiaka) obecny jest flush barwy od bladorożowej do czerwonej, obejmujący twarz i górną część klatki piersiowej, trwający do 30 minut.

Źródło : PSGN 2017

Klasyfikacja

Nowotwory neuroendokrynne (neuroendocrine neoplasms – NEN) rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego, w ~70% przypadków w trzustce i przewodzie pokarmowym; mogą być czynne (wydzielające hormony) i nieczynne (niewytwarzające hormonów). W określeniu „nowotwory neuroendokrynne” pojęcie „nowotwory” odnosi się do szerokiego zakresu nowotworów o różnym stopniu zróżnicowania od wysoko zróżnicowanych NEN w stopniu od G1 do G3 do nisko zróżnicowanych raków neuroendokrynych (NEC) o dużym stopniu złośliwości, natomiast „neuroendokrynne” oznacza charakterystyczną cechę polegającą na ekspresji neuroendokrynych markerów w komórkach tych nowotworów. W zależności od stopnia zróżnicowania i stopnia dojrzałości histologicznej, określanych na podstawie odsetka komórek z antygenem Ki-67 i/lub indeksu mitotycznego wyróżnia się (wg WHO 2017):

1) nowotwory neuroendokrynne (NEN) wysoko zróżnicowane:

a) NEN G1 – nowotwory neuroendokrynne G1 (Ki-67 <3% lub <2 mitozy na 10 pól widzenia pod dużym powiększeniem [HPF])

b) NEN G2 – nowotwory neuroendokrynne G2 (Ki-67 3–20% lub 2–20 mitoz na 10 HPF)

c) NEN G3 – nowotwory neuroendokrynne G3 (Ki-67 >20% [zwykle ≤55%] lub >20 mitoz/10 HPF)

2) NEN nisko zróżnicowane – raki neuroendokrynne (NEC; Ki-67 >20% [zwykle >55%] lub >20 mitoz na 10 HPF):

a) raki drobnokomórkowe; b) raki wielkokomórkowe.

Zarówno NEN czynne, jak i nieczynne, mogą być wysoko zróżnicowane

Źródło: Szczeklik 2021 strona <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1>. (dostęp. 17.03.2020 r.)

Uaktualniona klasyfikacja neuroendokrynych nowotworów z 2010 roku opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), wymiennie stosuje nazwy NEN (*neuroendocrine neoplasms*) i dotychczas używaną NET (*neuroendocrine tumors*), co wskazuje na potencjał złośliwości wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Dla zmian o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania (G1 i G2) nie są znane histologiczne kryteria, które pozwoliłyby wydzielić grupę zmian o wyższym ryzyku przerzutowania (ryzyko jest jednoznacznie wysokie dla zmian o niskim stopniu zróżnicowania — G3, co przyczyniło się do stosowania w klasyfikacji WHO nazwy „raki neuroendokrynne”. W odniesieniu

do nowotworów neuroendokrynych G1 i G2, w przeszłości określanych jako „guzy”, a w innych klasyfikacjach jako „nowotwory” lub „raki”, nowa klasyfikacja WHO jednoznacznie podkreśla ich potencjalnie złośliwy charakter i jednocześnie narzuca obowiązek raportowania stopnia zróżnicowania (rozpoznanie „nowotwór neuroendokryny” wymaga uzupełnienia).

Źródło: PTOK 2013

Tabela 5. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC dla NEN jelita cienkiego

Cecha T – guz pierwotny x	
TX	Guz nie został zbadany
T0	Nie stwierdza się utkania nowotworu
T1	Nowotwór nacieka błazkę właściwą błony śluzowej lub błonę podśluzową, średnicy równej 1 cm lub poniżej
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę większą niż 1 cm
T3	Nowotwór przechodzi przez mięśniówkę właściwą do tkanek podsurowiczkowych bez inwazji surowicówki
T4	Nowotwór nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy lub przylegające struktury
Cecha N – okoliczne węzły chłonne	
NX	Węzły nie zostały ocenione
N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów
N1	Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych
Cecha M – przerzuty odległe	
MX	Nie można określić obecności przerzutów
M0	Brak przerzutów
M1	Obecne przerzuty odległe

Źródło: PSGN 2017; x — jeśli występuje więcej niż jeden guz, wówczas niezależnie od wielkości do litery T dodaje się „m”; xx — w przypadku stwierdzenia obecności przerzutów odległych należy podać w nawiasie lokalizację według schematu: PUL dla przerzutów do płuc, HEP do wątroby i OSS do kości

Tabela 6. Stopień klinicznego zaawansowania (staging) NEN jelita cienkiego

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zaawansowanie
0	Tis	N0	M0	Nowotwór lokalny
I	T1	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIA	T2	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIB	T3	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIIA	T4	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIIB	T1-T4	N1	M0	Nowotwór regionalny
IV	T1-T4	Każda	M1	Nowotwór uogólniony

Źródło: PSGN 2017

Rokowanie

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczno-kątniczej i często dają one przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne i uzależnione od oceny stopnia zaawansowania (*staging*, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (*grading*, na podstawie wartości Ki-67).

Pięcioletnie przeżycie uzyskuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium I i II, 97,1% w stadium III oraz 84,8% w stadium IV. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3. W innych opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku zajęcia miejscowego, 55% zaś przy obecności przerzutów odległych. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków. Wyniki analiz wieloczynnikowych sugerują, że przerzuty nowotworu do węzłów chłonnych, zajęcie wątroby oraz przerzuty odległe poza jamę brzuszną są niezależnie związane z przeżyciem chorych. Ponadto rokowanie może ulec polepszeniu w przypadku usunięcia guza pierwotnego.

Źródło: PSGN 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

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

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

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C17.0-17.9 i C18.0-18.4, którym zrealizowano procedurę z katalogu świadczeń radioterapii „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047” w 2016 r. wynosiła 8, w 2017 r. wynosiła 8, w 2018 r. wynosiła 14, w 2019 r. wynosiła 12, w 2020 r. (pierwsza połowa) wynosiła 8. Szczegóły zamieszczone są w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C17.0-17.9 i C18.0-18.4 którym zrealizowano procedurę z katalogu świadczeń radioterapii (kod produktu jednostkowego: 5.07.01.0000047, 5.07.01.0000045, 5.07.01.0000043)

Rok	Świadczenie	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ - 5.07.01.0000047	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE Y90 i LU177 - 1850/1850 MBQ - 5.07.01.0000045	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE Y 90 - 2960 - 3700 MBQ - 5.07.01.0000043
	Rozpoznanie wg ICD-10			
2016	C17.0	0	0	0
	C17.1	0	0	1
	C17.2	0	2	0
	C17.8	0	2	0
	C17.9	4	2	1
	C18.0	2	0	0
	C18.2	2	0	1
2017	C17.0	0	0	0
	C17.1	0	0	0
	C17.2	1	0	0
	C17.8	0	0	0
	C17.9	4	0	0
	C18.0	3	0	0
	C18.2	0	0	0
2018	C17.0	1	0	0
	C17.1	0	0	0
	C17.2	3	0	0
	C17.8	0	0	0

Rok	Świadczenie	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ - 5.07.01.0000047	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE Y90 i LU177 - 1850/1850 MBQ - 5.07.01.0000045	LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE Y 90 - 2960 - 3700 MBQ - 5.07.01.0000043
	Rozpoznanie wg ICD-10			
	C17.9	6	0	0
	C18.0	4	0	0
	C18.2	0	1	0
2019	C17.0	2	0	1
	C17.1	1	0	0
	C17.2	2	0	0
	C17.8	1	1	0
	C17.9	4	0	1
	C18.0	2	0	0
	C18.2	0	0	0
2020*	C17.0	0	0	0
	C17.1	1	0	0
	C17.2	2	0	0
	C17.8	1	0	0
	C17.9	4	0	0
	C18.0	0	0	0
	C18.2	0	0	0

*Rok 2020 dotyczy tylko pierwszej połowy; Klasyfikacja ICD-10: C17 - Nowotwór złośliwy jelita cienkiego, C17.0 – Dwunastnica, C17.1 - Jelito czcze, C17.2 - Jelito kręte, C17.8 - Zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego, C17.9 - Jelito cienkie, nie określone; ICD-10: C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego C18.0 - Jelito ślepe Zastawka krętniczo-kątnicza, C18.2 - Okrężnica wstępująca;

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinie od 4 z nich. Ze względu na przedłużone zawieszenie procesu refundacyjnego, wystąpiono ponownie o opinię do ekspertów, którzy przesłali swoje stanowisko na początkowym etapie. Poniżej przedstawiono stanowiska ekspertów z 2019 roku oraz aktualne opinie.

Tabela 8. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Wskazanie: dobrze zróżnicowany guz neuroendokrynnny przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka jelita (MIDGUT)					
	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło	Szacowana liczba pacjentów stosujących produkt DOTATATE znakowane LU 177 w ramach świadczeń radioterapii^	Opinia w odniesieniu do technologii opcjonalnych #
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	8000	600	20-30%	Wiedza własna	20-30 chorych – ocena własna Informacje o dokładnej liczbie pacjentów można uzyskać u producenta – Narodowe Centrum Badań Jądrowych Ośrodek Radioizotopów POLATOM	„Podtrzymuję dotychczasowe stanowisko wyrażone w opinii z dnia 02.12.2019 r.” „Terapie z użyciem DOTATATE znakowanym Lu w Polsce stosowane są (do zakończenia umów) w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie, Centrum Onkologii w Warszawie i w Gliwicach oraz w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.”
Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej	4725	664	ok. 1,5%	Szacunki własne Dasari i wsp. JAMA Oncol. 2017;3(10):1335-1342	65	„Podtrzymuję moje stanowisko i opinię z dnia 13-12-2019.” „Produktem aktualnie stosowanym do leczenia izotopowego na terenie Polski jest preparat [177Lu]LuDOTA-TATE (kod: DOT-Lu) dystrybuowany przez Ośrodek Radioizotopów POLATOM, ul. A. Sołtana 7, 05-400 Otwock” „Nie pojawiły się inne technologie opcjonalne, ani (poza obecnie brakiem dostępu do leczenia everolimusem dla leczenia NEN jelita cienkiego) nie zmienił się istotnie dostęp do nich.”

Ekspert	Wskazanie: dobrze zróżnicowany guz neuroendokryny przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)					
	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło	Szacowana liczba pacjentów stosujących produkt DOTATATE znakowane Lu 177 w ramach świadczeń radioterapii [^]	Opinia w odniesieniu do technologii opcjonalnych #
<p>Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej</p>	<p>0,32-1,12/100 000 osób/rocznie</p> <p>Liczba złośliwych nowotworów około 0,29/100 000 osób/rocznie (razem z guzami poza jelitem cienkim: także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (midgut)</p> <p>Współczynnik zapadalności na GEP-NEN w latach 2007-2011 w Krakowie i rejonie krakowskim 0,4/100 000</p>	500-600	20-30%	Bednarczuk 2017* Trofimiuk M. 2017**	<p>ok. 25 pacjentów rocznie (liczba procedur limtowana jest dostępem do łóżek szpitalnych w oddziałach terapii radioizotopowej)</p>	<p>„Tak podtrzymuje poprzednią opinię. Obecnie, ze względu na brak jednoznacznych rozwiązań prawnych sprzyjających krajowemu rozwojowi tych procedur, PRRT ([177Lu]Lu-DOTATATE oraz [90Y]Y[177Lu]Lu-DOTATATE) stosowane są w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja rozpoczętego wcześniej leczenia za zgodą komisji bioetycznej w 4 ośrodkach. Natomiast nie są obecnie – niestety - zawierane nowe umowy na ten preparat, ze względu na brak przepisów prawnych uwzględniających nasze, polskie warunki i możliwości.”</p> <p>Produkt DOTATATE znakowane Lu „stosowany jest za zgodą komisji bioetycznej w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja leczenia przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WIM warszawa • CO Warszawa i Gliwice • UCK WUM Warszawa <p>Na podstawie wniosku konsultanta krajowego do GIS. Natomiast nie są obecnie zawierane nowe umowy na ten preparat.”</p>

Ekspert	Wskazanie: dobrze zróżnicowany guz neuroendokryny przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)					
	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło	Szacowana liczba pacjentów stosujących produkt DOTATATE znakowane LU 177 w ramach świadczeń radioterapii [^]	Opinia w odniesieniu do technologii opcjonalnych #
Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	<p>Szacunkowe dane 0,32-1,12/100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000 dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (midgut)</p> <p>Współczynnik zapadalności na GEP-NEN w latach 2007-2011 w Krakowie i rejonie krakowskim 0,4/100 000</p>	500-600	20-30%	Bednarczuk 2017* Trofimiuk M. 2017**	ok. 25 pacjentów rocznie (liczba pacjentów limtowana jest dostępem do łóżek szpitalnych w oddziałach terapii radioizotopowej)	<p>„Tak podtrzymuje poprzednią opinię. Pragnę jednak zauważyć że obecnie PRRT ([177Lu]Lu-DOTATATE oraz [90Y]Y/[177Lu]Lu-DOTATATE) stosowane jest w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja leczenia za zgodą komisji bioetycznej w 4 ośrodkach Natomiast nie są obecnie zawierane nowe umowy na ten preparat.”</p> <p>Produkt DOTATATE znakowane Lu „stosowany jest za zgodą komisji bioetycznej w ramach długoterminowych umów jako kontynuacja leczenia przez: WIM warszawa CO Warszawa i Gliwice UCK WUM Warszawa, na podstawie wniosku konsultanta krajowego do GIS. Natomiast nie są obecnie zawierane nowe umowy na ten preparat.”</p>

aktualizacja opinii w 2021 r.; * Bednarczuk T. et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):223-236. doi: 10.5603/EP.2017.0018; ** Trofimiuk M. et al Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Krakow and Krakow district in 2007-2011. Endokrynol Pol. 2017;68(1):42-46. doi: 10.5603/EP.2017.0006; ^, „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokryny - DOTATATE znakowane LU 177 7400 MBQ - 5.07.01.0000047”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (ang. neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors, GEP -NETs), wnioskodawca uwzględnił 7 dokumentów, w tym polskie (PSGN 2017, PTOK 2013), europejskie (ENETS 2012 i 2016.), brytyjskie (NICE 2018), amerykańskie (NANETS 2017, NCCN 2018), a także skandynawskie NORDIC 2014. Odnaleziono aktualizację wytycznych ESMO 2020 i ENETS 2017. Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych znajduje się w APD wnioskodawcy w rozdz. 3.

We wszystkich odnalezionych wytycznych do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny PRRT kwalifikują się pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego GEP-NET (G1 i G2), z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. W większości odnalezionych wytycznych istnieje możliwość zastosowania PRRT w 2 linii leczenia, a wskazaniem do leczenia PRRT jest progresja choroby po terapii analogami somatostatyny SSA (PSGN 2017, ESMO 2020, NICE 2018, NCCN 2018, NANETS 2017, ENETS 2016).

Zgodnie z wytycznymi PSGN 2017 brak jest jednoznacznych dowodów, że leczenie oktreotydem/lanreotydem zmniejsza skuteczność leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny PRRT. Leczenie to nie powinno być przerywane, w trakcie leczenia radioizotopowego, należy jednak dążyć, aby odstęp pomiędzy podaniem długodziałającego analogu wynosił minimum 4 tygodnie.

W 2 wytycznych NCCN 2018 i NANETS 2017 wskazano, że u pacjentów NET jelita środkowego (midgut) z ekspresją receptorów somatostatyny w 2 linii leczenia opcją leczenia jest 177Lu-DOTATATE. Wytyczne NCCN 2018 wymieniają 177Lu-DOTATATE (ang. lutetium Lu 177-dotatate), do leczenia nowotworów neuroendokrynnych-żołądkowo-trzustkowych NET (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) z ekspresją receptorów somatostatyny, w tym NET jelita środkowego (midgut). Wytyczne NANETS 2017 także wskazują, że w opinii ekspertów najbardziej odpowiednią opcją w 2 linii leczenia jest 177Lu-DOTATATE u pacjentów NET jelita środkowego (midgut), z ekspresją receptorów somatostatyny.

W leczeniu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego GEP-NET, rekomendowane przez NICE 2018 jest stosowanie lutetu oksodotreotydu (177 Lu). W wytycznych polskich PSGN 2017 i PTOK 2013 wymieniono zastosowanie DOTATATE (DOTA-Tyr3-oktreotydu, DOTA-Tyr3-oktreotate znakowanych izotopami lutetu 177Lu), w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego. Wytyczne ESMO 2020 r. wskazują na dwa najczęściej stosowane peptydy PRRT w postaci DOTATOC i DOTATATE, ale coraz bardziej preferowany jest 177Lu względem SSA znakowanego itrem-90 (90Y) ze względu na znacznie mniejszą toksyczność dla nerek i możliwość wykonania scyntygrafii, a tym samym dozymetrii.

Najważniejsze informacje z uwzględnionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>PSGN 2017</p> <p>Polska</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego</u></p> <p>Głównym celem leczenia nowotworów/guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP NEN (ang. gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) jest radykalne usunięcie guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych - również kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji, stopnia zaawansowania i specyfiki (biologii) nowotworu (*poziom dowodów 4). Średnica guza jest jednym z głównych parametrów w procesie podejmowania decyzji o leczeniu nieczynnych hormonalnie GEP NET (G1, G2). Małe zmiany mogą być leczone zachowawczo lub obserwowane, natomiast większe nowotwory powinny być leczone chirurgicznie z usunięciem węzłów chłonnych. Czynne hormonalnie guzy powinny być resektowane niezależnie od rozmiaru zmiany.</p>

W klinicznym stopniu I, II i III można mówić o leczeniu z intencją wyleczenia, czyli radykalnym. W IV stopniu klinicznego zaawansowania, kiedy nowotwór ma zasięg systemowy (obecność przerzutów odległych, np. w wątrobie, płucach), można zastosować leczenie paliatywne w celu poprawy jakości życia i/lub wydłużenia przeżycia.

Leczenie endoskopowe

Podstawową metodą leczenia radykalnego jest resekcja chirurgiczna, jednak postęp technologiczny w zakresie sprzętu endoskopowego oraz rozwój nowych technik endoskopii terapeutycznej pozwalają, aby w niektórych przypadkach sięgnąć po ten sposób leczenia.

W wybranych sytuacjach klinicznych (wysokozróżnicowany guz żołądka, dwunastnicy i odbytnicy w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM) metody endoskopowe, jak na przykład endoskopowa resekcja błony śluzowej (EMR, endoscopic mucosal resection) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD, endoscopic submucosal dissection), mogą stanowić korzystną alternatywę dla leczenia chirurgicznego. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, endoscopic ultrasonography) pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwie kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.

Leczenie systemowe

Analogi somatostatyny

A. Leczenie objawowe hormonalnie czynnych GEP NET

SSA są złotym standardem leczenia guzów hormonalnie czynnych. Leki te redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby i znacząco poprawiają jakość życia.

W leczeniu przewlekłym stosuje się 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). Skuteczność leczenia monitoruje się głównie na podstawie objawów klinicznych.

Leczenie długodziałającymi SSA jest leczeniem z wyboru w przypadku objawów: zespołu rakowiaka (leczenie objawowe w tych zespołach zostało przedstawione w zaleceniach dotyczących NEN trzustki i jelita cienkiego).

Krótkodziałające SSA (oktreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.) 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.

B. Stabilizacja choroby nowotworowej u chorych z GEP NEN

W leczeniu antyproliferacyjnym stosuje się oktreotyd LAR (30 mg *i.m.* co 4 tygodnie), albo lanreotyd Autogel (120 mg *s.c.* co 4 tygodnie).

Opierając się na wynikach badań, eksperci ENETS stwierdzili w swoich ostatnich rekomendacjach z 2016 roku, że SSA można stosować w chorobie stabilnej lub progresywnej lub u chorych z NEN o nieustalonym jeszcze przebiegu. Preparaty SSA są zalecane jako terapia pierwszej linii w NET ze środkowej części prajelita i trzustki. Oktreotyd zaleca się do kontroli NET G1 środkowej części prajelita przy małym zajęciu wątroby, a lanreotyd zaleca się w G1 i G2 (Ki-67 maks. do 10%) w kontroli NET środkowej części prajelita i trzustki bez względu na stopień zajęcia wątroby (*poziom dowodów 1)

Leczenie SSA jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP NEN czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, w okresie stabilizacji albo progresji choroby, najlepiej u chorych z niższym indeksem proliferacyjnym Ki-67 (*poziom dowodów 1).

Interferon alfa (INF-α) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak SSA. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych. Leczenie antyproliferacyjne INF-α może być zalecane dla GEP NET z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3%. Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF-α w GEP NET z uwagi na brak dostępności tego leku.

Chemioterapia

Należy podkreślić, że generalnie chemioterapia jest postępowaniem o średniej skuteczności w NET G1 i NET G2. W każdym przypadku zaawansowanego wysoko-/średniozróżnicowanego GEP NET przed podjęciem decyzji o zastosowaniu chemioterapii należy rozważyć możliwość wykorzystania paliatywnego leczenia miejscowego zmiany pierwotnej i/lub przerzutów: wycięcie (zmiany pierwotnej i/lub określonych resekcyjnych przerzutów), usunięcie przerzutów (termoablacja, ablacja RF, radio frequency, NanoKnife) oraz paliatywne techniki lokalne (radioembolizacja i brachyterapia pod kontrolą TK) lub mniej toksycznych metod leczenia systemowego (bioterpia zimnymi analogami somatostatyny, peptydowa terapia radioizotopowa gorącymi analogami somatostatyny (PRRT), leczenie celowane). Powyższe rozważania oparte są na opiniach ekspertów, światowych wytycznych i zaleceniach dotyczących leczenia GEP NET (*poziom dowodów 4).

U chorych z NET G1 i G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, a jej miejsce zależy od charakterystyki histologicznej NET (stopnia zróżnicowania nowotworu), jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki (z istotną progresją choroby w okresie ≤ 6–12 miesięcy) oraz stanu ogólnego chorego (WHO/ECOG 0–2) i chorób współistniejących. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji, szczególnie w NET G2 lub NEN bez ekspresji SSTR.

W NET jelita cienkiego chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków (*poziom dowodów 3), w tej sytuacji, a także w nowotworach innych części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie celem łagodzenia objawów choroby.

Leczenie celowane

Leki celowane, ewerolimus lub sunityn b, mogą być rozważane jako opcje terapeutyczne I lub II rzutu po chemioterapii bądź po terapii SSA, zarówno „zimnymi”, jak i „gorącymi” PRRT w miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych lub przerzutowych wysokozróżnicowanych (G1 i G2) NET układu pokarmowego. Zgodnie z wypracowanym konsensusem terapie celowane nie powinny być jednak szeroko stosowane w leczeniu I rzutu ze względu na potencjalne ryzyko powikłań i brak rzetelnych wyników badań. Brak jest również dowodów pozwalających ustalić dokładną kolejność stosowania różnych opcji terapeutycznych NEN.

Standardowym postępowaniem w hormonalnie czynnych NET jest łączenie leków celowanych z SSA celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz w celu poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych, na przykład nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza o typie insulinoma (*poziom dowodów 3)

Leczenie celowane ewerolimusem w nieczynnych hormonalnie NEN przewodu pokarmowego o lokalizacji pozatrzustkowej (NEN jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w II i III rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT) (*poziom dowodów 1b).

Leczenie radioizotopowe

Do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT) kwalifikują się chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi NET w stopniu złośliwości G1 i G2. Brak wskazań do stosowania terapii radioizotopowej jako leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po radykalnym leczeniu operacyjnym. Rola leczenia radioizotopowego w nowotworach zróżnicowanych o wysokim indeksie mitotycznym nie jest dobrze poznana i wymaga dalszych badań. W terapii radioizotopowej NET wykorzystuje się znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny, pochodne metajodobenzylguanidyny (¹³¹I-MIBG) znakowanego ¹³¹I w leczeniu nowotworów neuroendokrynych obecnie stosowane są sporadycznie.

Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny

Dotychczasowe doświadczenia terapii radioizotopowej NET obejmują przede wszystkim zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotatu znakowanych radioizotopami 177Lu, 90Y lub mieszkanką tych radioizotopów. Dane z nierandomizowanych badań klinicznych wskazują, że odpowiedź na PRRT (całkowite i częściowe remisje) można uzyskać u około 8–46% chorych, a mediana czasu wolnego do wystąpienia progresji (PFS) po zastosowanym leczeniu wynosi 25–36 miesięcy.

Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny kwalifikują się chorzy z dobrze i średnioróżnicowanymi GEP NET, które wykazują wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny potwierdzoną w badaniu SRI.

Schematy leczenia radioizotopowego

Leczenie przeprowadza się z reguły w 4 cyklach w odstępach co 8–12 tygodni z wykorzystaniem analogów somatostatyny znakowanych 90Y, 177Lu, lub 90Y/177Lu. Obecnie ze względu na mniejszą nefrotoksyczność w większości ośrodków preferowany jest radioizotop **177Lu** lub leczenie tandemowe 90Y/177Lu. W trakcie leczenia radioizotopowego konieczny jest wlew roztworu aminokwasów celem radioprotekcji nerek. Brak jest jednoznacznych dowodów, że leczenie oktreotydem/lanreotydem zmniejsza skuteczność leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny. Leczenie to nie powinno być przerywane, w trakcie leczenia radioizotopowego, należy jednak dążyć, aby odstęp pomiędzy podaniem długodziałającego analogu wynosił minimum 4 tygodnie. W przypadku konieczności kontynuowania leczenia SSA przed podaniem PRRT zaleca się analogi krótkodziałające. Dane literaturowe dotyczące bioterapii SSA po zakończonym leczeniu radioizotopowym (u chorych bez objawów zespołu rakowiaka) są nieliczne i decyzja o jej podjęciu powinna być indywidualna.

Ponowne leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny

W przypadku progresji po dobrym efekcie leczenia radioizotopowego i braku innych metod terapeutycznych można rozważać powtórzenie PRRT.

Miejsce PRRT w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych

- PPRT można rozważyć jako leczenie I rzutu u pacjentów z rozsiałym lub nieoperacyjnym NET, w szczególności wywodzącymi się ze środkowego odcinka jelita z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, w zależności od stopnia zaawansowania choroby.
- W wyselekcjonowanych przypadkach leczenie chorych z nieresekcyjnymi GEP NEN może być prowadzone z zastosowaniem ¹³¹I-MIBG po uprzednim potwierdzeniu gromadzenia znakowanego radioizotopowo analogu amin biogennych w badaniu diagnostycznym (*poziom dowodów 3).

W piśmiennictwie brak jest jednoznacznych danych, na którym etapie leczenia GEP NEN należy rozważać PRRT. Progresja choroby nowotworowej stanowi wskazanie do wdrożenia cytotoksycznej terapii

	<p>(chemioterapii/radioterapii/terapii celowanej), brak jest jednak badań oceniających, która z nich jest najbardziej skuteczna jako leczenie I rzutu. Wydaje się, że obecnie pod uwagę należy brać lokalizację ogniska pierwotnego, dynamikę procesu nowotworowego i wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych. <u>Głównym wskazaniem do PRRT jest progresja choroby po bioterapii SSA</u> (*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). W pozostałych lokalizacjach GEP NEN leczenie radioizotopowe można rozważać w przypadku zaawansowanej choroby, zwłaszcza po udowodnieniu progresji w badaniach obrazowych i wysokiej ekspresji receptorów dla somatostatyny w badaniu SRI (*poziom dowodów 4).</p> <p><u>Poziomy dowodów (według OCEBM):</u> Poziom 1: Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków; Poziom 2: Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem; Poziom 3: Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe; Poziom 4: Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.</p>														
<p>PTOK 2013</p> <p>Polskie</p>	<p>Zalecenia dotyczące nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego</p> <p>Leczenie neuroendokrynych nowotworów NEN (ang. neuroendocrine neoplasms) zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Podstawą jest postępowanie chirurgiczne - radykalne leczenie jest możliwe w przypadku choroby zlokalizowanej (I–III stopień zaawansowania).</p> <p>Radykalne leczenie chirurgiczne NEN <u>jelita cienkiego</u> (niezależnie od wielkości) obejmuje odcinkową lub wieloodcinkową resekcję jelita wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi. Zespół rakowiaka - analogi somatostatyny. Rozsiew choroby nowotworowej - terapia izotopowa/bioterapia (CTH nieskuteczna).</p> <p>W chirurgicznym leczeniu zmian w <u>dwunastnicy</u> powinno się dążyć do usunięcia wszystkich zmian (pod warunkiem nieobecności przerzutów). Guzy < 1 cm, bez cech naciekania warstwy mięśniowej (badanie EUS) i bez przerzutów powinny być w miarę możliwości technicznych usunięte endoskopowo w wyspecjalizowanym ośrodku (alternatywnie stosuje się miejscowe wycięcie chirurgiczne).</p> <p>W przypadku NEN wyrostka robaczkowego lub jelita cienkiego z przerzutami w wątrobie zalecanym postępowaniem jest prawostronna hemikolektomia z wycięciem przerzutu.</p> <p>W leczeniu operacyjnym NEN <u>okreźnicy</u> zaleca się postępowanie zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia gruczolakoraka jelita grubego. Zaleca się wykonanie adekwatnej do części jelita doszczętniej resekcji wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi.</p> <p>Uprozczone zasady postępowania terapeutycznego w przypadku NEN przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Uprozczone zasady postępowania terapeutycznego w przypadku NEN przewodu pokarmowego</p> <table border="1" data-bbox="357 1335 1445 1908"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1335 951 1368">Leczenie operacyjne</th> <th data-bbox="951 1335 1445 1368">Leczenie farmakologiczne i izotopowe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="357 1368 1445 1395">Guzy neuroendokryne dwunastnicy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1395 951 1543">Usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego)</td> <td data-bbox="951 1395 1445 1543"> Guz gastrynowy <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitory pompy protonowej Inne guzy hormonalnie czynne <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia izotopowa, CTH/bioterapia </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="357 1543 1445 1570">Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1570 951 1724"> Jelito cienkie <ul style="list-style-type: none"> ▪ odcinkowa/wieloodcinkowa resekcja wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi Wyrostek robaczkowy <ul style="list-style-type: none"> ▪ appendektomia lub prawostronna hemikolektomia (w zależności od zaawansowania choroby) </td> <td data-bbox="951 1570 1445 1724"> Zespół rakowiaka <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia izotopowa/bioterapia/(CTH nieskuteczna) </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="357 1724 1445 1751">Guzy neuroendokryne jelita grubego i odbytnicy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1751 951 1908"> Okreźnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie jak w przypadku gruczolakoraka jelita grubego Odbytnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ endoskopowa resekcja podśluzówkowa, wycięcie (w zależności od zaawansowania choroby) </td> <td data-bbox="951 1751 1445 1908">Rozsiew choroby nowotworowej - CTH/terapia izotopowa/bioterapia</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Leczenie analogami somatostatyny</u></p> <p>Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi SST, które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej</p>	Leczenie operacyjne	Leczenie farmakologiczne i izotopowe	Guzy neuroendokryne dwunastnicy		Usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego)	Guz gastrynowy <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitory pompy protonowej Inne guzy hormonalnie czynne <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia izotopowa, CTH/bioterapia 	Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego		Jelito cienkie <ul style="list-style-type: none"> ▪ odcinkowa/wieloodcinkowa resekcja wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi Wyrostek robaczkowy <ul style="list-style-type: none"> ▪ appendektomia lub prawostronna hemikolektomia (w zależności od zaawansowania choroby) 	Zespół rakowiaka <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia izotopowa/bioterapia/(CTH nieskuteczna) 	Guzy neuroendokryne jelita grubego i odbytnicy		Okreźnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie jak w przypadku gruczolakoraka jelita grubego Odbytnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ endoskopowa resekcja podśluzówkowa, wycięcie (w zależności od zaawansowania choroby) 	Rozsiew choroby nowotworowej - CTH/terapia izotopowa/bioterapia
Leczenie operacyjne	Leczenie farmakologiczne i izotopowe														
Guzy neuroendokryne dwunastnicy															
Usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego)	Guz gastrynowy <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitory pompy protonowej Inne guzy hormonalnie czynne <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia izotopowa, CTH/bioterapia 														
Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego															
Jelito cienkie <ul style="list-style-type: none"> ▪ odcinkowa/wieloodcinkowa resekcja wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi Wyrostek robaczkowy <ul style="list-style-type: none"> ▪ appendektomia lub prawostronna hemikolektomia (w zależności od zaawansowania choroby) 	Zespół rakowiaka <ul style="list-style-type: none"> ▪ analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia izotopowa/bioterapia/(CTH nieskuteczna) 														
Guzy neuroendokryne jelita grubego i odbytnicy															
Okreźnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie jak w przypadku gruczolakoraka jelita grubego Odbytnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ endoskopowa resekcja podśluzówkowa, wycięcie (w zależności od zaawansowania choroby) 	Rozsiew choroby nowotworowej - CTH/terapia izotopowa/bioterapia														

	<p>progresję. Analogi SST (oktreotydy i lanreotydy) są zmodyfikowanymi cząsteczkami naturalnej SST i wykazują większą odporność na degradację enzymatyczną oraz dłuższy okres półtrwania.</p> <p>Wskazania do leczenia analogami SST obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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). <p>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.</p> <p>W badaniu randomizowanym III fazy (badanie PROMID) wykazano aktywność przeciwnowotworową oktreotydu o długim działaniu (oktreotydy LAR) w leczeniu zaawansowanych nowotworów wywodzących się ze środkowego odcinka przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, niezależnie od aktywności hormonalnej (uaktualniono rejestrację o te wskazanie). Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że oktreotydy LAR jest leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie chorych oraz stanowi potencjalną metodę terapii tych pacjentów po przebyciu leczenia operacyjnego lub radioizotopowego.</p> <p>Skuteczność (najczęściej stosowanych) lanreotydu i oktreotydu jest porównywalna. Leczenie analogami o długim i krótkim działaniu jest podobne w zakresie hamowania objawów i progresji nowotworu (analogi o krótkim działaniu są nadal stosowane w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych, np. w przełomie rakowiaka). Leczenie rozpoczyna się od zastosowania krótko działających analogów SST, podając oktreotydy (300 µg/d.), a w kontynuacji stosuje się analogi długo działające (oktreotydy lub lanreotydy). Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, należy jednak 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 (nieobecność nudności, biegunki, bólu brzucha). W przypadku biegunki można zastosować loperamid.</p> <p>Podczas długotrwałego leczenia analogami SST może dojść do utraty lub zmniejszenia odpowiedzi na stosowanie wymienionych leków, co tłumaczy się występowaniem zjawiska tachyfilaksji i rozwojem oporności. Powodami mogą być zmniejszenie liczby lub utrata wrażliwości receptorów na powierzchni komórek, niejednorodna ekspresja receptorów lub klonalne zwiększenie liczby komórek SSTR-negatywnych.</p> <p><u>Leczenie radioizotopowe</u></p> <p>W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne metajodobenzylguanidyny. Doświadczenia w leczeniu znakowanymi radioizotopowo analogami SST obejmują, przede wszystkim, zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotatu, znakowanych izotopami lutetu (177Lu) oraz itru (90Y). Odpowiedź (całkowitą i częściową oraz stabilizację) można uzyskać u 50–80% chorych. Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST (należy uzyskać potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym - gromadzenie porównywalne do fizjologicznego wychwytu komórek wątroby, a w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie wychwyt silniejszy niż w otaczającym mięszu). Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych o niewielkich rozmiarach i jednorodnym wychwycie znacznika, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia w celu zmniejszenia masy guza. Prawdopodobieństwo całkowitej remisji wynosi około 5%, jednak częściowej remisji guza według kryteriów RECIST można się spodziewać u 20–45% leczonych. Jeżeli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, to leczenie ma charakter paliatywny (celem jest wydłużenie czasu bez progresji nowotworu oraz zmniejszenie nasilenia objawów, np. bólu i objawów zespołu rakowiaka).</p> <p>Chorych z upośledzoną czynnością szpiku lub nerek (ryzyko działań niepożądanych) należy ostrożnie i indywidualnie kwalifikować do leczenia. Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi 90Y wynosi 270–400 mCi, w przypadku 177Lu zaś - 800 mCi.</p> <p>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).</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (stopień zróżnicowania nowotworu) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W GEP-NEN o wysokim lub średnim zróżnicowaniu (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 wysokim lub średnim obecnie nie znajduje uzasadnienia.</p> <p>W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.</p> <p>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</p>
--	---

	<p>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.</p> <p><u>Leczenie celowane</u></p> <p>W leczeniu systemowym NEN dostępne są dwa leki celowane: inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR, ewerolimus oraz antyangiogeny inhibitor kinaz tyrozynowych sunityn b (oba leki zarejestrowane w wyżej zróżnicowanych NEN trzustki G1 oraz G2). Stosowanie obu leków należy rozważyć u chorych na zaawansowane NEN trzustki o dobrym zróżnicowaniu. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania obu leków, a wybór powinien uwzględniać przede wszystkim profil działań niepożądanych w kontekście chorób współwystępujących.</p> <p>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).</p> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji: nie podano.</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
ESMO 2020	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki</u></p> <p>Analogi somatostatyny SSA (lanreotyd [I, A] i dla oktreotydu [I, A]) mogą być zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza w zaawansowanych, wolno rosnących SSTR-dodatnich guzów żołądkowo-jelitowych do wartości Ki-67 wynoszącej 10%. Pozytywny status SSTR jest na ogół wymagany, ale nie pozwala przewidzieć odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Interferon IFN-α jest opcją stosowaną w 2. linii leczenia ze względu na toksyczność (zmęczenie, utrata masy ciała, rzadziej depresja). IFN-α można zastosować jako terapię „add-on”, u pacjentów z objawami klinicznymi, których nie można opanować przy użyciu SSA. [II, B]. IFN-α można rozważyć do leczenia przeciwnowotworowego, jeśli wykorzystano inne opcje leczenia lub nie są one wykonalne (np. SSTR-ujemny w obrazowaniu czynnościowym), szczególnie w przypadku NET jelita środkowego, gdzie jest mniej opcji terapeutycznych w porównaniu z Pan-NET [IV, B].</p> <p>W leczeniu guzów żołądkowo-jelitowych NET GI (ang. gastrointestinal) ewerolimus może być stosowany u chorych z postępującą chorobą [I, A]. Stosowanie ewerolimusu po PRRT jest zalecane w NET jelit [V, A], chociaż sekwencja leczenia wymaga dalszych badań. Skojarzona terapia SSA i ewerolimusu w leczeniu przeciwnowotworowym nie jest zalecana [II, D].</p> <p>Chemioterapia nie może być zalecana w dobrze zróżnicowanych, wolno rosnących NET przewodu pokarmowego [II, C], wyjątkami mogą być guzy szybko postępujące lub NET G2 z wyższym Ki-67 zbliżonym do NET G3 [V, C].</p> <p>PRRT jest opcją terapeutyczną w progresywnych SSTR-dodatnich NET z ekspresją SSTR (wszystkie zmiany NET są dodatnie) ocenianej za pomocą obrazowania SSTR. Dwa najczęściej stosowane PRRT to DOTATOC i DOTATATE. Coraz bardziej preferowany jest 177Lu względem SSA znakowanego itrem-90 (90Y) ze względu na znacznie mniejszą toksyczność dla nerek i możliwość wykonania scyntygrafii, a tym samym dozymetrii.</p> <p>PRRT można zalecić pacjentom z NET jelita środkowego z progresją choroby po leczeniu SSA, którzy spełniają ogólne wymagania dotyczące leczenia PRRT [I, A]. PRRT można również rozważyć na dalszych liniach terapeutycznych oraz w NET w innych miejscach niż w jelicie środkowym. W kilku badaniach fazy II i badaniach obserwacyjnych, w których wzięło udział ponad 1000 pacjentów, stwierdzono całkowity ORR w zakresie od 4% do 39% u pacjentów z NET zarówno funkcjonujących, jak i NF-SSTR-dodatnich, w tym NET trzustki lub przewodu pokarmowego poza okolicą jelita środkowego. Produkt 177Lu-DOTATATE został zatwierdzony przez EMA i FDA, nie tylko u pacjentów z NET jelita środkowego [I, A], ale także u pacjentów z Pan-NET [III, A].</p>
NICE 2018 Brytyjskie	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych lutetu oksodotreotydem (177Lu)</u></p> <p>Lutetu oksodotreotyd (177Lu) jest rekomendowany jako opcja u pacjentów dorosłych w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych, postępujących, dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych GEP-NET (G1/G2), wykazujących wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny.</p> <p>W rekomendacji NICE komitet uważa, że leczenie lutetu oksodotreotydem (177Lu) nie spełnia kryteriów leczenia ostatniej szansy (ang. the end-of-life criteria) dla NET przewodu pokarmowego. Brak spełnienia kryteriów leczenia ostatniej szansy pacjentów wynika z oczekiwanej długości życia pacjentów. Średnia długość życia osób z zaawansowanym NET przewodu pokarmowego trwa od 5 do 6 lat. Przeżycie krótsze niż 24 miesiące to pierwsze kryterium leczenia ostatniej szansy NICE.</p> <p>Komitet dostrzegł, że możliwości leczenia tej grupy osób są ograniczone, w szczególności dla chorych z hormonalnie czynnym NET układu pokarmowego (ang. functional gastrointestinal NETs). Lutetu oksodotreotyd (177Lu) powinien być rekomendowany do leczenia neuroendokrynnych nowotworów NET (ang. neuroendocrine tumours) przewodu pokarmowego z ekspresją receptora somatostatyny u osób z postępującą chorobą.</p> <p>Lutetu oksodotreotyd (177Lu) jest opcją w 2 linii leczenia nieoperacyjnych NET w przypadku progresji choroby, po zastosowaniu terapii analogami somatostatyny.</p>

	<p>Obecne opcje leczenia NET obejmują ewerolimus, sunitynib i najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. best supportive care). Dowody z badań klinicznych wskazują, że lutetu oksodotreotyd (177Lu) (zwany lutetem) jest skuteczny w leczeniu NET przewodu pokarmowego i trzustki z dodatnim receptorem somatostatyny.</p> <p>W wytycznych wskazano, że ewerolimus i najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care) mogą być komparatorami dla lutetu oksodotreotydu (177Lu) w leczeniu NET przewodu pokarmowego. Uwzględniając fakt, że ewerolimus jest zarejestrowany jedynie w leczeniu NET nieczynnych hormonalnie, jako najbardziej odpowiedni komparator wskazano najlepszą terapię wspomagającą.</p> <p>Panel ekspertów wskazał, że chociaż interferony mogą być rozważone u chorych z progresją choroby, to jednak nie są stosowane rutynowo ze względu na ich toksyczność. Komitet uznał, że interferony nie są odpowiednimi komparatorami dla lutetu oksodotreotydu (177Lu) i nie są stosowane rutynowo ze względu na ich toksyczność.</p>
<p>NCCN 2018</p> <p>USA</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych</u></p> <p><u>Opcje dla miejscowo zaawansowanego i / lub przerzutowego NET przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oktreotyd LAR 30 mg w postaci iniekcji domięśniowej, ▪ Lanreotyd 120 mg podawany podskórnie, ▪ Ewerolimus, ▪ PRRT z 177Lu-Dotatate (jeśli obecny receptor somatostatyny i progresja po stosowaniu oktreotydu / lanreotydu) (kategoria 1 dla guzów w środkowej części jelita) <p>Należy rozważyć następujące opcje leczenia (wymienione w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemioterapia cytotoksyczna (cała kategoria 3): leki przeciwnowotworowe, takie jak 5-fluorouracyl (5-FU), kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna i temozolomid, które można stosować u pacjentów z postępującymi przerzutami dla których nie ma innych opcji leczenia. ▪ Interferon alfa-2b (kategoria 3) <p><u>W przypadku progresji choroby należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie oktreotydem lub lanreotydem (jeśli nie były stosowane) ▪ ewerolimus (10 mg / dobę) lub ▪ sunitin b (37,5 mg / dobę) lub ▪ PRRT z 177Lu-Dotatate, przy wykazaniu ekspresji receptora dla somatostatyny lub ▪ chemioterapia cytotoksyczna <p>Zgodnie z wytycznymi analogi somatostatyny są stosowane do kontroli objawów choroby. U pacjentów z pierwotnymi guzami przewodu pokarmowego, u których występuje istotna klinicznie masa guza lub postępująca choroba, zaleca się rozpoczęcie leczenia oktreotydem lub lanreotydem w celu potencjalnej kontroli wzrostu guza.</p> <p>Pacjenci z przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi i zespołem rakowiaka powinni być leczeni za pomocą oktreotydu lub lanreotydu. Oktreotyd o długotrwałym uwalnianiu (oktreotyd LAR) jest stosowany u pacjentów z zespołem rakowiaka w leczeniu przewlekłych objawów. Dawka i częstotliwość mogą być dodatkowo zwiększone w celu kontrolowania objawów w razie potrzeby.</p> <p>Ewerolimus może być rozważony u pacjentów z postępującymi, przerzutowymi rakowiakami w przewodzie pokarmowym GI NET.</p> <p>Interferon-α jest zalecany w leczeniu zaawansowanych rakowiaków przewodu pokarmowego (kategoria 3). Interferon-α powinien być stosowany jedynie po niepowodzeniu terapii SSA, z racji poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Korzyści związane z leczeniem pacjentów z zaawansowanymi rakowiakami GI NET za pomocą chemioterapii systemowej są niewielkie. Do chemioterapeutyków zalicza się 5-fluorouracyl, kapecytabina, dakarbazyna, oksaliplatyna, streptozocyna oraz temozolomid.</p> <p>W przypadku progresji choroby mimo terapii analogami somatostatyny, wytyczne wskazują na możliwość zastosowanie PRRT z użyciem 177Lu-Dotatate przy jednoczesnym wykazaniu ekspresji receptora dla somatostatyny.</p> <p>177Lu-Dotatate (ang. Lutetium Lu 177-dotatate) jest znakowanym analogiem somatostatyny (PRRT), który jest zatwierdzony przez FDA do leczenia nowotworów neuroendokrynno-żołądkowo-trzustkowych NET (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) z ekspresją receptorów somatostatyny, w tym NET jelita przedniego (ang. foregut), środkowego (midgut) i jelita grubego (ang. hindgut) u dorosłych. Pacjenci są kwalifikowani do leczenia 177Lu-Dotatate zgodnie z następującymi kluczowymi kryteriami: NET o niskim lub średnim stopniu złośliwości (Ki-67 ≤ 20%), ekspresja receptora somatostatyny NET wykryta w obrazowaniu (tj. PET / TK 68Ga-dotatate [preferowane] lub scyntygrafia receptora somatostatyny), odpowiednie czynności szpku kostnego, nerek i wątroby. Nie należy podawać długo działających analogów somatostatyny (takich jak lanreotyd, oktreotyd) przez 4-6 tygodni</p>

	<p>przed leczeniem 177Lu-Dotatate. Należy podawać krótko działający oktreotyd zgodnie z potrzebami w celu kontroli objawów zespołu rakowiaka, przerwać co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem 177Lu-Dotatate.</p> <p><i>Kategorie dowodów: Kategoria 1: w oparciu o dowody wysokiej jakości; kategoria 2A: w oparciu o dowody niższej jakości (jednolity konsensus NCCN); kategoria 2B: w oparciu o dowody niższej jakości (istnieje konsensus NCCN); kategoria 3: w oparciu o dowody niskiej jakości</i></p>																																				
<p>NANETS 2017</p> <p>USA</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia guzów neuroendokrynych wywodzących się ze środkowego odcinka prąjelita (midgut)</u></p> <p><u>Postępowanie w 1 linii leczenia</u></p> <p>W pierwszej linii leczenia pacjentów z NETs w obrębie midgut, stosuje się analogi somatostatyny SSA (oktreotyd LAR oraz lanreotyd), w celu zapobieganiu wzrostu guza oraz kontrolowaniu objawów związanych z zespołem rakowiaka. SSA są zazwyczaj wybierane jako pierwsza linia leczenia ze względu na stosunkowo łagodny profil działań niepożądanych.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku wystąpienia progresji choroby po 1 linii leczenia SSA</u></p> <p>W przypadku wystąpienia progresji choroby zaleca się zastosowanie 177Lu-DOTATATE (znakowany analog somatostatyny), stanowiący peptydową terapię radioizotopową analogami somatostatyny PRRT (ang. peptide receptor radiotherapy). Wytyczne wskazują, że w opinii ekspertów najbardziej odpowiednią opcją w 2 linii leczenia jest 177Lu-DOTATATE u pacjentów NET jelita środkowego, z ekspresją receptorów somatostatyny, na podstawie wyników badania NETTER-1.</p> <p>Ewerolimus jest zatwierdzony przez FDA w terapii nieczynnych hormonalnie NEN przewodu pokarmowego (na podstawie badania RADIANT 4). W wytycznych podkreślono, że zastosowanie leku ewerolimus wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w leczeniu guzów neuroendokrynych o pochodzeniu innym niż midgut (na podstawie badania RADIANT 4) w porównaniu z NET o pochodzeniu midgut (badanie RADIANT 2). Ewerolimus jest wskazywany w terapii pacjentów z NET niewykazującymi ekspresji receptorów dla SSA.</p> <p>W leczeniu pacjentów opornych na analogi somatostatyny NET, wytyczne wymieniają IFN-α (zazwyczaj w kombinacji z SSA), oraz embolizację tętnicy wątrobowej w przypadku przerzutów do wątroby. Interferon-α nie jest zatwierdzony przez FDA w terapii guzów neuroendokrynych, jednakże posiada aktywność cytotoksyczną. Spośród strategii wykorzystujących embolizację w praktyce klinicznej stosuje się m.in. chemoembolizację i radioembolizację (ang. selective internal radiation therapy, SIRT). Leczenie za pomocą embolizacji jest związane ze zmniejszaniem rozmiarów guza oraz redukcją objawów związanych z aktywnością hormonalną o ponad 50%. Interferon-α nie jest zalecany jako potencjalna opcja terapeutyczna z racji niewystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną, a także z powodu niekorzystnego profilu działań niepożądanych. Embolizacja również została wykluczona z potencjalnych opcji terapii z uwagi na niewystarczającą ilość dowodów naukowych na jej skuteczność.</p> <p><i>Poziom dowodów, stopień rekomendacji: nie podano</i></p>																																				
<p>ENETS 2017 i 2016</p> <p>Europa</p>	<p><u>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzach neuroendokrynych z uwzględnieniem umiejscowienia guza w przewodzie pokarmowym</u></p> <p>Opcje terapeutyczne do stosowania w 1. linii leczenia nowotworów neuroendokrynych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>czynność hormonalna</th> <th>stopień histologicznej dojrzałości guza</th> <th>pierwotne umiejscowienie guza</th> <th>ekspresja receptora dla SSTR</th> <th>dodatkowe wytyczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>oktreotyd</td> <td>+/-</td> <td>G1</td> <td>jelito środkowe (midgut)</td> <td>+</td> <td>niewie ki rozsiew choroby</td> </tr> <tr> <td>lanreotyd</td> <td>+/-</td> <td>G1</td> <td>jelito środkowe (midgut)</td> <td>+</td> <td>masywny rozsiew do wątroby</td> </tr> <tr> <td>interferon-α</td> <td>+/-</td> <td>G1-G2</td> <td>jelito środkowe (midgut)</td> <td>b.d.</td> <td>Jeśli negatywna ekspresja SSTR</td> </tr> <tr> <td>PRRT</td> <td>+/-</td> <td>G1-G2</td> <td>jelito środkowe (midgut)</td> <td>+</td> <td>przerzuty pozawątrobowe, np. do kości</td> </tr> <tr> <td>ewerolimus</td> <td>+/-</td> <td>G1-G2</td> <td>jelito środkowe (midgut)</td> <td>b.d.</td> <td>jeśli negatywna ekspresja SSTR</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutach do wątroby i innych przerzutach odległych pochodzących z jelita przedniego, środkowego (ang. intestinal, pancreatic, bronchial NEN) i o nieznaney etiologii (z 2016 r.)</i></p> <p>Postępowanie terapeutyczne w zaawansowanych GI NETs</p> <p><u>W 1 linii leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SSA (oktreotyd lub lanreotyd) <p><u>W 2 linii leczenia</u></p>		czynność hormonalna	stopień histologicznej dojrzałości guza	pierwotne umiejscowienie guza	ekspresja receptora dla SSTR	dodatkowe wytyczne	oktreotyd	+/-	G1	jelito środkowe (midgut)	+	niewie ki rozsiew choroby	lanreotyd	+/-	G1	jelito środkowe (midgut)	+	masywny rozsiew do wątroby	interferon- α	+/-	G1-G2	jelito środkowe (midgut)	b.d.	Jeśli negatywna ekspresja SSTR	PRRT	+/-	G1-G2	jelito środkowe (midgut)	+	przerzuty pozawątrobowe, np. do kości	ewerolimus	+/-	G1-G2	jelito środkowe (midgut)	b.d.	jeśli negatywna ekspresja SSTR
	czynność hormonalna	stopień histologicznej dojrzałości guza	pierwotne umiejscowienie guza	ekspresja receptora dla SSTR	dodatkowe wytyczne																																
oktreotyd	+/-	G1	jelito środkowe (midgut)	+	niewie ki rozsiew choroby																																
lanreotyd	+/-	G1	jelito środkowe (midgut)	+	masywny rozsiew do wątroby																																
interferon- α	+/-	G1-G2	jelito środkowe (midgut)	b.d.	Jeśli negatywna ekspresja SSTR																																
PRRT	+/-	G1-G2	jelito środkowe (midgut)	+	przerzuty pozawątrobowe, np. do kości																																
ewerolimus	+/-	G1-G2	jelito środkowe (midgut)	b.d.	jeśli negatywna ekspresja SSTR																																

	<ul style="list-style-type: none"> • SSA w zwiększonych dawkach • interferon-α, jako terapia „add-on” w połączeniu z SSA, • PRRT po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, <p><u>Wytyczne dotyczące standardów postępowania w nowotworach neuroendokrynnych: terapia radionuklidami receptorów peptydowych z użyciem znakowanych radioaktywnie analogów somatostatyny</u></p> <p>Celem niniejszych wytycznych jest rozważanie kryteriów kwalifikacji do terapii radionuklidami peptydowymi (PRRT) i określanie minimalnych wymagań dla PRRT u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi.</p> <p>Pozwolenie na wykonanie leczenia PRRT należy uzyskać zgodnie z lokalnymi i krajowymi przepisami. W przypadku braku nadrzędnej zgody na tę terapię lokalnie, należy uzyskać zgodę Komisji Etyki, a kwalifikujący się pacjenci powinni podpisać formularz świadomej zgody, w którym uznaje się znane ryzyko związane z tą terapią. Produkcja peptydu powinna również spełniać lokalne warunki regulacyjne, które mogą obejmować spełnienie kryteriów dobrej praktyki wytwarzania. Przechowywanie i wydawanie również powinno odbywać się zgodnie z przepisami krajowymi.</p> <p>Produkt 177Lu-DOTA-oktreotan (Lutathera) jest pierwszym szeroko zatwierdzonym środkiem na podstawie randomizowanego badania NETTER-1.</p> <p>Brak jest dostępnych randomizowanych badań klinicznych porównujących optymalną aktywność na cykl leczenia, optymalny odstęp między cyklami lub optymalną skumulowaną aktywność podawania znakowanych 90Y lub 177Lu analogów somatostatyny. Dlatego nie można podać żadnych ścisłych wytycznych. W badaniu NETTER-1 stosowano do 4 cykli stałej podawanej aktywności 7,4 GBq (200 mCi) na cykl, zgodnie z protokołem opracowanym w Centrum Medycznym Erasmus. Odchylenie od tej podawanej aktywności w zależności od masy guza, stopnia zajęcia szpiku kostnego, funkcji nerek i budowy ciała może być właściwe, ale musi zależeć od lokalnej wiedzy specjalistycznej i oceny klinicznej.</p> <p>Połączenie 90Y i 177Lu ma zalety ale, nie można ich jeszcze zalecać jako podejść rutynowych. Niemniej jednak istnieją dane potwierdzające to podejście w prospektywnym badaniu wykazującym poprawę przeżycia u pacjentów otrzymujących tandemowe leczenie obydwojema lekami w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ty ko PRRT opartą na 90Y latach.</p> <p>Dane z zastosowaniem 90 Y-DOTA oktreotanu, a następnie 177 Lu-DOTA oktreotanu u pacjentów z masywną chorobą wykazały stosunkowo wysokie wskaźniki odpowiedzi i przeżycie. W dużej grupie pacjentów leczonych, mediana przeżycia podgrupy pacjentów otrzymujących zarówno 90Y, jak i 177L u-DOTA-oktreotyd wyniosła ponad 5 lat.</p> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji: nie podano.</i></p>
--	---

NEN - neuroendokrynne nowotwory (ang. neuroendocrine neoplasms); **NET** – neuroendokrynne nowotwory (ang. neuroendocrine tumours (NETs)); **GEP-NEN** nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms); **CTH** – chemioterapii; **PRRT** - leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (ang. peptide receptor radionuclide therapy); **SSA** - długodziałające analogi somatostatyny (ang. long-acting somatostatin analogues)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinie od 4 z nich. Ze względu na przedłużone zawieszenie procesu refundacyjnego, wystąpiono ponownie o opinię do ekspertów, którzy przesłali swoje stanowisko na początkowym etapie. Poniżej przedstawiono stanowiska ekspertów z 2019 roku oraz aktualne opinie.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu guz neuroendokrynny przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT), według opinii ekspertów klinicznych z 2019

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie	Odsetek pacjentów stosujących		Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński	▪ oktreotyd - dawkowanie 20 mg co 28 dni (Promid 2009)	–	–	„Wszystkie wymienione metody leczenia w nieoperacyjnym i/lub przerzutowym guzie neuroendokrynny przewodu
	▪ lanreotyd - dawkowanie 120 mg co 28 dni (Clarinet 2009)	–	–	

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia izotopowa (PRRT) „W terapii radioizotopowej NET wykorzystuje się znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny, pochodne. Wskazanie do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST jest wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym. ¹³¹I-MIBG obecnie stosowana jest sporadycznie. Leczenie ¹³¹I-MIBG należy rozważyć u chorych z ujemną scyntyografią receptorową, ale obecnym wychwytem MIBG w guzie i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny.” 	-	-	pokarmowego nie stanowią alternatywy dla terapii PRRT. Należy je raczej traktować jako formy leczenia wdrażane w zależności od stanu klinicznego chorego, czy też uzupełniające się technologie.”
	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia paliatywna „Niska skuteczność w stadiach G1 i G2 – możliwość rozważenia w przypadku aktywnej choroby, kiedy inne metody leczenia nie przyniosły efektów terapeutycznych.” 	-	-	
Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej	<ul style="list-style-type: none"> Observacja (technologia najtańsza) 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne guza pierwotnego – nie ma problemów Leczenie chirurgiczne operacyjnych zmian przerzutowych – nie ma problemów Embolizacja/radioembolizacja/chemoembolizacja, ablacja RF i m krolowa zmian przerzutowych – nie ma problemów Leczenie ewerolimusem – ograniczony dostęp jedynie w ramach rozszerzonego dostępu do leku Leczenie interferonem alfa 2b niedostępne Leczenie DOTATATE znakowanym LU 177 – okresowo pojawiają się problemy z dostępnością radiofarmaceutyku Chemioterapia z zastosowaniem streptozotocyny niedostępna Chemioterapia z zastosowaniem cis- lub karboplatyny i etopozydu - nie ma problemów
	<ul style="list-style-type: none"> Analogi somatostatyny 	-	-	
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne guza pierwotnego 	-	-	
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne operacyjnych zmian przerzutowych 	-	-	
	<ul style="list-style-type: none"> Embolizacja/radioembolizacja/chemoembolizacja, ablacja RF i m krolowa zmian przerzutowych 	-	-	
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie ewerolimusem 	-	-	
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie interferonem alfa 2b 	-	-	
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie DOTATATE znakowanym LU 177 	-	„można spodziewać się ograniczenia stosowania ze względu na prawdopodobnie wyższe koszty zastosowania preparatu Lutathera.”	
<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia <p>„Nie można wypowiedzieć się, która z tych opcji jest najskuteczniejsza. Każdą z nich wybiera się w szczególnych sytuacjach klinicznych, w których inne nie mają zastosowania i wobec tego porównanie ich skuteczności jest bezzasadne.”</p>	-	-		
Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	<ul style="list-style-type: none"> „Wait and watch” (technologia najtańsza) 	10%	10%	„Dostępność do łóżek w szpitalnych w oddziałach terapii radioizotopowej. Dodatkowo w przypadku guzów typu MIDGUT obecnie brak możliwości leczenia inhibitorem mTOR czy kinazy tyrozynowej.
	<ul style="list-style-type: none"> Długodziałające analogi somatostatyny 	90-100%	90-100%	
	<ul style="list-style-type: none"> Terapia radioizotopowa [177Lu] Lu-DOTATATE (technologia najskuteczniejsza) 	20-30%	30-40%	
	<ul style="list-style-type: none"> Terapia radioizotopowa [90Y] Y/[177Lu] Lu DOTATATE (technologia najskuteczniejsza) 	5-10%	0-10%	
Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej	<ul style="list-style-type: none"> observacja 	10%	10%	„Ograniczona liczba łóżek w oddziałach leczenia radioizotopowego. Dodatkowo w przypadku guzów typu MIDGUT obecnie brak możliwości leczenia inhibitorem mTOR czy kinazy tyrozynowej.”
	<ul style="list-style-type: none"> Długodziałające analogi somatostatyny 	90-100%	90-100%	
	<ul style="list-style-type: none"> Terapia radioizotopowa [177Lu] Lu-DOTATATE (technologia najskuteczniejsza) 	20-30%	30-40%	
	<ul style="list-style-type: none"> Terapia radioizotopowa [90Y] Y/[177Lu] Lu DOTATATE (technologia najskuteczniejsza) 	5-10%	0-10%	

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

Dodatkowe opinie ekspertów

Na podstawie aktualnych opinii ekspertów z 2021 roku, poniżej wymieniono badania lub ich projekty, w których stosowane są znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny:

- Badanie kliniczne COMPETE (NCT03049189) - prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem receptora peptydowego radionuklidów (PRRT) z użyciem 177Lu-edotretydu w porównaniu z celowaną terapią molekularną ewerolimusem u pacjentów z nieoperacyjnym, postępującym receptorem somatostatyny - pozytywnym (SSTR+) guzy neuroendokrynne pochodzenia żołądkowo-jelitowego lub trzustkowego (GEP-NET)², w którym pacjent może zostać zrandomizowany do ramienia leczonego 177Lu-DOTATATE. Projekt komercyjny sponsorowany: ITM Solucin GmbH (ITM) nr protokołu badania ITM-LET-01. (na podstawie opinii prof. Królickiego, opinii prof. Kunikowskiej, opinii prof. Jarzab, opinii prof. Lewińskiego).
- Projekt „Zastosowanie terapii tandemowej LutaPol/ItraPol (177Lu/90Y-DOTATATE) jako skutecznego narzędzia w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych” finansowany przez Agencję Badań Medycznych w Polsce, z wykorzystaniem terapii radioligandowej (RLT) (nr wniosku: 2020/ABM/01/00009 2019/ABM/01/00077).³ (na podstawie opinii prof. Królickiego, opinii prof. Kunikowskiej, opinii prof. Lewińskiego).

Okres realizacji projektu: 2020 – 2025. Celem badania jest opracowanie algorytmu leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek izotopowych ItraPol i LutaPol (177Lu-DOTATATE i 90Y-DOTATATE). Celem szczegółowym jest ocena skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek 177Lu-DOTATATE i 90Y-Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem 177Lu-DOTATATE. Do badania zostanie zakwalifikowanych ok. 120 pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych. Pacjenci będą randomizowani do czterech grup:

- Grupa A leczenie 177Lu-DOTATATE dawkami o stałej radioaktywności 200 mCi
- Grupa B leczenie 177Lu-DOTATATE z 90Y- Lu-DOTATATE – początkowo w proporcji 100:50 mCi/mCi. Na podstawie badań obrazowych i farmakokinetyki oraz wyliczonych dawek pochłoniętych w guzie i nerkach w kolejnych cyklach proporcja 90Y do stałej radioaktywności 177Lu będzie indywidualnie dobierana.
- Grupa C leczenie 177Lu-DOTATATE z 90Y- Lu-DOTATATE – początkowo w proporcji 100:50 mCi/mCi. Na podstawie badań obrazowych i farmakokinetyki oraz wyliczonych dawek pochłoniętych w guzie i nerkach w kolejnych cyklach proporcja 177Lu do stałej radioaktywności 90Y będzie indywidualnie dobierana.
- Grupa D leczenie 177Lu-DOTATATE początkowo dawką 200 mCi a następnie dawką indywidualizowaną na podstawie badań obrazowych i farmakokinetyki oraz wyliczonych dawek pochłoniętych w guzie i nerkach.

Ocena efektów leczenia obejmować będzie badania obrazowe oraz badania biochemiczne i hormonalne. Na podstawie uzyskanych wyników w każdej grupie zostaną ocenione: czas do progresji choroby (PFS), ogólne przeżycie (OS), procent chorych, u których wystąpiła regresja, stabilizacja, czy progresja choroby; bezpieczeństwo poszczególnych sposobów PRRT.

Oczekiwany efektem badania będzie opracowanie zindywidualizowanych algorytmów leczenia chorych na NEN z zastosowaniem PRRT lub tandem-PRRT, pozwalających uzyskać zwiększoną skuteczność leczenia w porównaniu do terapii standardowej.

- Projekt badawczo – rozwojowy „Ocena skuteczności leczenia chorych z nowotworami neuroendokrynnymi i nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, z użyciem analogu somatostatyny znakowanego alfa emiterym, 225Ac-DOTATATE.” w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych

² A prospective, randomised, Controlled, Open-label, Multicentre phase III study to evaluate efficacy and safety of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with 177Lu-Edotreotide compared to targeted molecular therapy with Everolimus in patients with inoperable, progressive, somato-statin receptor-positive (SSTR+), neuroendocrine tumours of gastroenteric or the pancreatic origin (GEP-NET). (COMPETE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03049189> (dostęp: 10.05.2021 r.)

³ https://www.polatom.pl/sites/default/files/polatom-KARTA_PROJEKTU_ABM.pdf.pdf (dostęp: 10.05.2021 r.)

z Agencji Badań Medycznych Nr 2020/ABM/01/00009" 4 (na podstawie opinii prof. Królickiego, opinii prof. Kunikowskiej, opinii prof. Lewińskiego)

Celem badania jest ocena skuteczności leczenia za pomocą innowacyjnej metody, z użyciem zupełnie nowego, dotąd nie stosowanego radiobiokoniugatu znakowanego emiterym alfa - 225Ac-DOTATATE chorych z nowotworami neuroendokrynnymi i nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub zmianami w innych narządach, z postępującym obrazem choroby na dotychczas stosowanych metodach leczenia⁵.

- „Opracowanie innowacyjnej spersonalizowanej usługi – terapii skojarzonej u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, progresywne nowotwory neuroendokrynnne (NEN).” Projekt współfinansowany przez NCBiR nr projektu POIR.01.01.01-00-1318/17 w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój.6 (na podstawie opinii prof. Królickiego, opinii prof. Kunikowskiej, opinii prof. Lewińskiego)

Założenie projektu oparte jest o synergię działania PRRT i CAPTEM, w oparciu o szczegółowe dane klinicznie, z modyfikacją dawki PRRT na podstawie indywidualnych pomiarów dozymetrycznych. Jednym z kluczowych elementów będzie ocena przydatności molekularnych markerów odpowiedzi na terapię, za pomocą specyficznych transkryptów genowych. Szczególnie aspekt możliwości identyfikacji wczesnej odpowiedzi, będzie analizowany w ramach badań przemysłowych na podstawie oceny transkryptów genowych. Kolejnym zagadnieniem będzie opracowanie personalizowanej dozymetrii wewnętrznej, w oparciu o estymację dawki na podstawie badania diagnostycznego za pomocą SRS oraz jej weryfikacja wraz z oceną dozymetrii wewnętrznej na podstawie badania poterapeutycznego wykonanego po pierwszej dawce PRRT. W ramach prac rozwojowych zakłada się weryfikacje wcześniej opracowanych algorytmów terapii, dokonane w dwóch równoległych grupach chorych, w zależności od położenia zmiany pierwotnej, grupa „trzustkowa” porównanie standardowej terapii CAPTEM, grupa druga (jelitowa) PRRT w porównaniu do wnioskowanej terapii skojarzonej. Usługa personalizowanej terapii z oceną i analizą specyficznego panelu transkryptów genowych, w oparciu o molekularną odpowiedź na proponowane leczenie, ma kapitalne znaczenie w identyfikacji i zrozumieniu wczesnej odpowiedzi na leczenie skojarzone wraz z optymalizacją wnioskowanej usługi personalizowanej terapii skojarzonej i potencjalnym uniknięciem działań niepożądanych, czy zmianą terapii w przypadku braku jej działania.⁷

3.5. Refundowane technologie medyczne

W ramach wykazu leków C stosowanych w chemioterapii finansowanie ze środków publicznych są następujące substancje czynne: lanreotyd (Somatuline Autogel), oktreotyd (Sandostatin), oktreotyd (Sandostatin LAR), we wskazaniu zgodnym z kodem ICD-10 m.in.: C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17.0 – C17.3, C17.8, C17.9) oraz C18 – nowotwór złośliwy jelita grubego (C18.0 – C18.9).

W ramach wykazu A leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: oktreotyd we wskazaniu leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby oraz lanreotyd we wskazaniu leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny jest finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym, w ramach katalogu radioterapii (APD Wnioskodawcy rozdz. 6.5):

- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”,
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Y90 i Lu177 - 1850/1850 MBq - 5.07.01.0000045”
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych - dotatate znakowane Y 90 - 2960 - 3700 MBq - 5.07.01.0000043”

⁴ <https://www.abm.gov.pl/pl/konkursy/poznaj-realizowane-proj/konkurs-numer-abm12020/658.Wykaz-projektow-realizowanych-w-ramach-konkursu-numer-ABM12020-na-dzialalnosc-ba.html> (dostęp: 10.05.2021 r.)

⁵ <http://www.ichtj.waw.pl/drupal/?q=node/1102> (dostęp: 10.05.2021 r.)

⁶ https://archiwum.ncbr.gov.pl/fileadmin/POIR/5_1.1.1_2017_szybka_sciezka/lista_rankingowa_grudzien_aktualizacja_LR.pdf (dostęp: 10.05.2021 r.)

⁷ <https://www.polnets.pl/wydarzenia-aktualnosc/jaroslaw-bogdan-cwikla-indywidualna-specjalistyczna-praktyka-lekarska-realizuje-projekt-pt-opracowanie-innowacyjnej-spersonalizowanej-uslugi-terapii-skojarzonej-u-chorych-na-zaawansowane/> (dostęp: 10.05.2021 r.)

- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych DOTATATE znakowane 90Y - 7 400 MBq - 5.07.01.0000044”
- „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych mieszaniną - DOTATATE znakowane 90Y i 177Lu - 3 700 / 3 700 MBq - 5.07.01.0000046”

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu.</p>	<p>„Do grona komparatorów dla 177Lu-DOTATATE należy zaliczyć najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreotydu lub lanreotydu.</p> <p>Wysokie dawki SSA znajdują coraz częściej zastosowanie w leczeniu objawowym. 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 krótkodziałającym oktreotydem u pacjentów opornych na leczenie.</p> <p>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 prąjelita musieli być pozostawieni na leczeniu SSA, w związku z tym zastosowanie SSA w dawce zwiększonej można uznać za odpowiednie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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. 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. 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 ustąpienia 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.</p> <p>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.” (APD Wnioskodawcy rozdział 7).</p>	<p>Wybór poprawny, zgodny z opiniami ekspertów, wytycznymi klinicznymi.</p>

W ramach potencjalnych komparatorów dla preparatu Lutathera (177Lu-DOTATATE) wnioskodawca rozważył: ewerolimus (Afinitor), sunitynib (Sutent), lanreotydu (Somatuline Autogel), oktreatydu (Sandostatin, Sandostatin LAR), interferon- α -2b (IntronA),

najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek oktreatydu lub lanreotydu. Charakterystyki poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w APD Wnioskodawcy w rozdziale 6., natomiast uzasadnienie wyboru komparatorów zamieszczono w APD Wnioskodawcy w rozdziale 7.

Wnioskodawca jako komparator wskazał BSC w postaci wysokich dawek oktreatydu i lanreotydu. W rekomendacji NICE 2018 Komisja przyjęła, że w przypadku NET przewodu pokarmowego najbardziej odpowiednim komparatorem jest najlepsza terapia wspomagająca BSC (ang. terapii wspomagającej). Ewerolimus może być odpowiednim lekiem porównawczym dla lutetu, ale zwrócono uwagę, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego leku dotyczy wyłącznie нефункциональных NET przewodu pokarmowego. Uznano, że interferony nie są odpowiednimi komparatorami dla lutetu. Interferony można rozważyć u osób z postępującą chorobą, nie są one rutynowo stosowane ze względu na ich toksyczność.

Zgodnie z wytycznymi PSGN 2017 interferon alfa (INF- α) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak SSA, jednak ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych. Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF- α w GEP NET z uwagi na brak dostępności tego leku.

Zgodnie z wytycznymi PSGN 2017 leki celowane, ewerolimus lub sunitynib, mogą być rozważane jako opcje terapeutyczne I lub II rzutu po chemioterapii bądź po terapii SSA, zarówno „zimnymi”, jak i „gorącymi” PRRT w miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych lub przerzutowych wysokozróżnicowanych (G1 i G2) NET układu pokarmowego. Obydwie opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane w ramach programów lekowych, jednak żadne ze wskazań refundacyjnych nie obejmuje leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Sunitynib jest refundowany w ramach: programu lekowego B.53. „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD -10 C25.4)”, programu lekowego B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (gist) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”; programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Ewerolimus jest refundowany w ramach: programu lekowego B.53. „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”; programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD- 10 C 64)”; programu B.89. „Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysięciółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) (ICD-10 Q85.1).”

W NET jelita cienkiego chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków.

Zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów, aktualnie stosowane technologie we wnioskowanym wskazaniu guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), to: obserwacja, analogi somatostatyny (oktreatydu, lanreotydu), radioterapia izotopowa PRRT znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (leczenie DOTATATE znakowanym LU 177, 131 I-MIBG obecnie stosowana jest sporadycznie), ewerolimus, interferonem alfa, chemioterapia paliatywna (niska skuteczność w stadiach G1 i G2), leczenie chirurgiczne, embolizacja/radioembolizacja/chemoembolizacja, ablacja RF i mikrofalowa zmian przerzutowych. Prof. dr hab. Andrzej Lewiński wskazał, że wymienione metody leczenia w nieoperacyjnym i/lub przerzutowym guzie neuroendokrynnym przewodu pokarmowego nie stanowią alternatywy dla terapii PRRT i należy je raczej traktować jako formy leczenia wdrażane w zależności od stanu klinicznego chorego, czy też uzupełniające się technologie. Zdaniem dr hab. n. med. Kunikowskiej oraz prof. dr hab. n. med. Królickiego długodziałające analogi somatostatyny stosowane są aktualnie u 90-100% pacjentów, a terapia radioizotopowa [177Lu] Lu-DOTATATE u 20-30% pacjentów.

Zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ za pierwszą połowę 2020 roku oraz aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi (w tym u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10: C25.4, C17.0-C17.9, C18.0-C18.4) stosowane było leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (dotatate znakowane LU 177 – 7400 MBq), w ramach m. in. świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047. Agencja nie posiada bardziej aktualnych danych odnoszących się do realizacji powyższego świadczenia. Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję świadczenie to wykonywane jest aktualnie jedynie w ramach kontynuacji wcześniej rozpoczętej terapii za zgodą komisji bioetycznej, a nowi pacjenci nie są do niego kwalifikowani. „Produktem aktualnie stosowanym do leczenia izotopowego na terenie Polski jest preparat [177Lu]Lu-DOTA-TATE (kod: DOT-Lu) dystrybuowany przez Ośrodek Radioizotopów POLATOM, ul. A. Sołtana 7, 05-400 Otwock” - prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb. Dodatkowo w Polsce pacjenci mogą być

włączani do badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną 177Lu-DOTATATE, m. in. badanie COMPETE oraz projekty Agencji Badań Medycznych (2019/ABM/01/00077, 2020/ABM/01/00009).

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

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Populacja pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [redacted] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita (midgut), [redacted]</p> <p>W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej, uwzględnione zostały również dane kliniczne dla szerszych populacji.</p>	<p>Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia.</p> <p>Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Lutathera (177Lu-DOTATATE) stosowany w schemacie leczenia obejmującym 4 infuzje po 7 400 MGq każda, z zachowaniem 8-16 tygodni odstępu między poszczególnymi dawkami (zgodnie z ChPL).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. inna substancja czynna, inna dawka lub inny schemat leczenia.</p>
Komparatory	<p>Najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu.</p>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia np.: inne substancje czynne, niskie dawki lanreotydu lub oktreotydu; brak grupy kontrolnej.</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival, PFS); ➤ przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); ➤ całkowity odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR); ➤ czas do progresji (ang. time to progression, TTP); ➤ czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR); <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakości życia (np. QoL), ▪ profilu bezpieczeństwa (np. AE, SAE). 	<p>Punkty końcowe niezgodne z kryteriami włączenia np. farmakokinetyka, farmakodynamika.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania eksperymentalne: z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej; jednoramiennie; ▪ Badania obserwacyjne; ▪ Badania obserwacyjne (w tym analizy baz danych i rejestry); ▪ Przeglądy systematyczne. <p>Na rzecz oceny skuteczności klinicznej uwzględnione zostały badania eksperymentalne, a w przypadku braku tego typu badań również badania niższej wiarygodności.</p> <p>Na rzecz oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie typy badań - o najwyższym poziomie wiarygodności, jak również inne (badania obserwacyjne, bazy danych, rejestry itp.).</p> <p>Na rzecz oceny efektywności praktycznej uwzględniono dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania obserwacyjne IV fazy, bazy danych, rejestry – jeżeli dostępne).</p>	Komentarze, listy, przeglądy niesystematyczne, literatura pogładowa/przegladowa
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane i nieopublikowane; ▪ Publikacje pełnotekstowe lub dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty, postery itp.): w języku polskim, angielskim. 	Abstrakty opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library). W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano również strony internetowe organizacji takich jak: Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. National Institute for Health and Care Excellence, NICE), Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (ang. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH), Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) oraz rejestry badań klinicznych tj.: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat badań wtórnych, przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych (w tym artykułów pogładowych, przeglądów systematycznych, opracowań medycznych serwisów internetowych). W ramach oceny bezpieczeństwa przeszukano dodatkowo następujące bazy: Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), Europejska baza danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports' website, ADRReports), Brytyjska Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (ang. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Światowa Organizacja Zdrowia – Centrum Monitorowania w Uppsali (ang. World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre, WHO UMC).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9 maja 2019 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie III fazy NETTER-1. Badanie NETTER-1 przeprowadzono w schemacie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego zawierającego 177Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq (200 mCi), podawanego dożylnie przez 30 minut co 8 tygodni, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC (ang. best supportive care) w postaci

oktreotydu LAR (30 mg co 4 tygodnie) w porównaniu z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie). Populację badania, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka przjelita midgut

W badaniu **NETTER-1** wyniki dla 35 miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono w jednej publikacji pełnotekstowej **Strosberg 2017** dla punktu odcięcia tj. 24.07.2015 r. ale dostępne były również dane w dokumencie EPAR oraz ChPL Lutathera dla analogicznego punktu odcięcia tj. 24.07.2015. Wyniki w dłuższym okresie dla 46 miesięcznego okresu obserwacji przedstawione zostały w jednym abstrakcie **Strosberg 2018**, jak również w dokumencie EPAR i ChPL Lutathera z datą graniczną zamknięcia bazy tj. 30.06.2016 r.

Do analizy wnioskodawca włączył także nierandomizowane, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte badanie I/II fazy **ERASMUS**, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 177Lu-DOTATATE u dorosłych pacjentów z GEP-NET i nie-GEP NET, z ekspresją receptorów somatostatyny. Wyniki uzyskane w ramach badania ERASMUS, we wnioskowanej populacji chorych przedstawiono w dokumencie EPAR

Szczegółowa charakterystyka włączonych badań została przedstawiona w kolejnym rozdziale.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NETTER-1 (Strosberg 2017, Strosberg 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Advanced Accelerator Applications</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, badanie eksperymentalne III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 41 ośrodków, 8 krajów</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie przeprowadzone w schemacie grup równoległych ▪ randomizacja przeprowadzona metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> ➢ wysokość wychwyty radioznacznika w guzie (poziom 0 – 4) w oparciu o wyniki scyntygrafii receptorowej (0 – brak wychwyty radioznacznika przez guz, 4 - bardzo intensywny wychwyty radioznacznika); ➢ czas leczenia pacjentów ostatnią stałą dawką oktreotydu przed momentem zakwalifikowania do badania (≤ 6 i >6 miesięcy). <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Typ analiz:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja FAS (ang. Full Analysis Set) uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania, u których w ramach wyjściowej oceny (baseline) przeprowadzono pomiar guza (odnotowane w bazie CRF - karta obserwacji klinicznej) ▪ populacja PPS (ang. Per Protocol Set) uwzględniająca wszystkich 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerzutowy lub zaawansowany, nieoperacyjny w momencie randomizacji (z intencją wyleczenia), potwierdzony histologicznie, guz neuroendokrynnym wywodzący się ze środkowej części przjelita midgut (potwierdzony centralnie); ▪ Indeks proliferacyjny Ki67 $\leq 20\%$ (potwierdzony centralnie); ▪ Pacjenci przyjmujący oktreotydu LAR w dawce 20 mg lub 30 mg w odstępach co 3-4 tygodnie przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją do badania; ▪ Wiek ≥ 18 r.ż.; ▪ Pacjenci muszą mieć progresję choroby zgodne z kryteriami RECIST 1.1 podczas nieprzerwanego przyjmowania stałej dawki oktreotydu LAR (20-30 mg/3-4 tygodnie). Progresja choroby musi być potwierdzona centralnie.* ▪ Potwierdzona obecność receptorów somatostatynowych we wszystkich zmianach docelowych, udokumentowana skanami CT/MRI, w oparciu o pozytywny wynik obrazowania OctreoScan w ciągu 24 tygodni przed randomizacją pacjentów do badania (potwierdzone centralnie).** ▪ Wychwyty guza obserwowany we wszystkich zmianach docelowych przy użyciu OctreoScan powinien być co najmniej równym prawidłowemu wychwyty w wątrobie w obrazowaniu planarnym; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – zgodnie z intencją leczenia (ITT) <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); • całkowity odsetek odpowiedzi ORR (ang. objective response rate), wg RECIST 1.1. • czas do progresji TTP (ang. time to progression); • czas trwania odpowiedzi DoR (ang. duration of response); • jakość życia (ang. quality of life, QoL) (EORTC QLQ-C30 wersja 3, EORTC-QLQ-GI.NET21);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>pacjentów FAS, spełniających odpowiednie kryteria (tabela 17). Wykorzystana w ramach analizy bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja SAF (ang. Safety Analysis Set) uwzględniająca wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania oraz otrzymali co najmniej 1 dawkę 177Lu-DOTATATE <p>Interwencje: <u>grupa badana</u> 177Lu-DOTATATE+BSC (oktreotyd 30 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> 177Lu-DOTATATE w dawce 7.4 GBq w postaci 30 minutowego wlewu dożylnego (4 infuzje w czasie 8 tygodni, pod warunkiem, że nie wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, potwierdzona progresja choroby (wg kryteriów RECIST 1.1), brak możliwości kontynuacji terapii, brak zgody na kontynuację leczenia lub zgon); roztwór aminokwasów (Aminosyn II 10% lub Vitamin-18), w postaci wlewu dożylnego, podawany równocześnie z radiofarmaceutykiem, w czasie co najmniej 4 h, rozpoczynając 30 minut przed podaniem 177Lu-DOTATATE - nefroprotekcja; oktreotyd LAR, podawany domięśniowo w dawce 30 mg, każdorazowo po 24 h od przyjęcia radiofarmaceutyku; pacjenci mieli dostęp do ratunkowych dawek oktreotydu w przypadku pojawienia się objawów zespołu rakowiaka (np. biegunki, zaczerwienienie). <p><u>grupa kontrolna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oktreotyd LAR podawany domięśniowo w dużej dawce 60 mg co 4 tygodnie; pacjenci mieli dostęp do ratunkowych dawek oktreotydu w przypadku pojawienia się objawów zespołu rakowiaka (np. biegunki, zaczerwienienie). <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 35 miesięcy (data odcięcia 24.07.2015) 46 miesięcy (data odcięcia 30.06.2016) 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena sprawności w skali Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Score, KPS) \geq 60; Obecność \geq1 mierzalnej zmiany chorobowej; (W przypadku Francji) - wszyscy włączeni do badania pacjenci muszą być powiązani z systemem opieki społecznej lub jej beneficjentami <p><u>Liczba pacjentów:</u> 177Lu-DOTATATE (Lutathera)+BSC vs oktreotyd LAR (HD OCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja FAS (229 pacjentów): 116 vs 113 Populacja SAF (223 pacjentów): 112 vs 111 Populacja PPS (175 pacjentów): 90 vs 85 	
<p>ERASMUS</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Erasmus Medical Center (Erasmus MC), Rotterdam</p>	<p>Badanie I/II fazy, eksperymentalne, otwarte, przeprowadzone w ramach procedury „compassionate use”</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Randomizacja: nie</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>_____</p> <p>Typ analiz:</p>	<p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> _____ <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> _____ <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> _____ 	<p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> _____ <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> _____ <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> _____

oktreotydu LAR (20-30 mg/3-4 tygodnie), z następującymi wyjątkami: 1) jest dopuszczalne jeśli starszy skan otrzymano w ciągu 12 tygodni od czasu gdy pacjent przyjmuje stałą dawkę oktreotydu LAR (2030 mg/3-4 tygodnie); 2) jest dopuszczalne w przypadku obydwu skanów, aby były uzyskane przed lub podczas zmiany leczenia pacjenta z oktreotydu LAR na odpowiadającą mu dawkę krótko działającego oktreotydu do 6 tygodni w celu uzyskania skanu (OctreoScan), zapewniając powrót pacjenta do leczenia oktreotydu LAR po uzyskaniu skanu; ** OctreoScan powinien być przeprowadzony podczas przyjmowania przez pacjenta ustalonych dawek Sandostatin LAR. Jeżeli badanie OctreoScan przeprowadzono, u pacjenta, który dotychczas nie przyjmował oktreotydu LAR, konieczne jest powtórzenie badania po 3 miesiącach przyjmowania oktreotydu LAR przed przystąpieniem do badania klinicznego w celu potwierdzenia, że wskazane oraz nowo zidentyfikowane zmiany wciąż spełniają kryteria włączenia. Dopuszczalne jest tymczasowa zmiana leku z Sandostatin LAR na Sandostatin s.c. (podanie podskórne) (do 6 tygodni) w celu otrzymania wyniku OctreoScan, pod warunkiem, że pacjenci powrócą do takich samych ustalonych dawek Sandostatin LAR

Szczegółowy opis i charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raport znajduje się w rozdziale w rozdziale 4.2. oraz w rozdziale 13.3 AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pacjentów z badania NETTER-1

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów uczestniczących w badaniu **NETTER-1** (publikacja Strosberg 2017, EPAR Lutathera).

Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania NETTER-1, wybrane parametry

Parametr	177Lu-DOTATATE+BSC			HD OCT			
	FAS (N=116)	SAF (N=112)	PPS (N=90)	FAS (N=113)	SAF (N=111)	PPS (N=85)	
Liczba pacjentów łącznie	229	223	175	229	223	175	
Wiek w latach (mediana)^	64,0	63,5	63,0	65,0	65,0	65,0	
Czas – mediana ^ (miesiące (n/N))	od pierwszej diagnozy	45,7 116/229	-	47,0 90/175	57,8 113/229	-	64,0 85/175
	od pierwszej progresji choroby	20,2 116/229	-	21,9 90/175	23,4 111/229	-	25,2 84/175
	od pierwszego zdiagnozowania przerzutów	42,6 115/229	-	45,3 89/175	38,3 111/229	-	46,4 83/175
Lokalizacja guza (n/N (%))	Jelito kręte^	86/116 (74,1)	-	63/90 (70,0)	82/113 (72,6)	-	61/85 (71,8)
	Jelito cienkie**	11/116 (9)	-	-	12/113(11)	-	-
	Midgut**	9/116 (8)	-	-	7/113 (6)	-	-
	Jelito czcze^	6/116 (5,2)	-	5/90 (5,6)	9/113 (8,0)	-	7/85 (8,2)
	Określona wstępująca^	3/116 (2,6)	-	3/90 (3,3)	1/113 (0,9)	-	1/85 (1,2)
	Wyrostek robaczkowy^	1/116 (0,9)	-	1/90 (1,1)	2/113 (1,8)	-	2/85 (2,4)
	Inna^	20/116 (17,2)	-	18/90 (20,0)	19/113 (16,8)	-	14/85 (16,5)
Obecność przerzutów ^ (n/N (%))	Tak	116/116 (100)	-	90/90 (100)	111/113 (98,2)	-	83/85 (97,6)
	Nie	0/116 (0)	-	0/90 (0)	2/113 (1,8)	-	2/85 (2,4)
Miejsce przerzutów** (n/N (%))	Wątroba	97/116 (84)	-	-	94/113 (83)	-	-
	Węzły chłonne	77/116 (66)	-	-	65/113 (58)	-	-
	Krezka (ang. mesentery)	17/116 (15)	-	-	8/113 (7)	-	-
	Kości	13/116 (11)	-	-	12/113 (11)	-	-
	Inne	15/116 (13)	-	-	10/113 (9)	-	-
	Otrzewna	7/116 (6)	-	-	10/113 (9)	-	-
	Płuca	11/116 (9)	-	-	5/113 (4)	-	-
	Jajniki	1/116 (1)	-	-	9/113 (8)	-	-
Poprzednie leczenie (inne niż SSA)# (n/N (%))	Zabieg chirurgiczny	93/116 (80)	-	-	93/113 (82)	-	-
	Terapia celowana	19/116 (16)	-	-	93/113 (82)	-	-
	Embolizacja	18/116 (16)	-	-	13/113 (12)	-	-

EPAR Lutathera

Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu **NETTER-1** i **ERASMUS** zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych (badanie NETTER-1 i ERASMUS).

Punkt końcowy	Definicja
	<p>Przeżycie wolne od progresji choroby PFS (ang. progression-free survival) w przypadku badania NETTER-1 stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do udokumentowanej progresji choroby (oszacowanej przez zaślepioną, niezależną komisję zewnętrzną z udziałem radiologów nieposiadających wiedzy na temat przydzielenia pacjenta do grupy badanej lub kontrolnej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>
	<p>W badaniu NETTER-1 przeżycie całkowite (drugorzędowy punkt końcowy) zdefiniowano jako czas od randomizacji do śmierci pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.</p>
	<p>W badaniu NETTER-1, obiektywną odpowiedź guza ORR (ang. objective response rate) zdefiniowano jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (równą sumie całkowitych odpowiedzi (ang. complete responses, CR) i częściowych odpowiedzi (ang. partial responses, PR)). Pomiaru odpowiedzi guza dokonywano za pomocą tomografii komputerowej (ang. computed tomography, CT) lub rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI) co 12 tygodni od momentu randomizacji w obydwu badanych grupach.</p>
	<p>W badaniu NETTER-1 czas do progresji choroby TTP (ang. Time to Tumour Progression) definiuje się jako czas od rozpoczęcia terapii do momentu obiektywnej progresji guza. Podczas analizy TTP uwzględnia się pacjentów którzy przedwcześnie zakończyli badanie z powodu toksyczności, natomiast nie są kwalifikowani pacjenci, którzy zmarli bez zmierzonej progresji choroby (ocenzurowano zgodnie z datą ostatniego follow-up bądź zgonu).</p>
	<p>W badaniu NETTER-1 czas trwania odpowiedzi (DoR) definiuje się jako czas od początkowego spełnienia kryteriów odpowiedzi (CR lub PR) do czasu progresji przez RECIST.</p>

Punkt końcowy	Definicja
	<p>W badaniu NETTER-1, jakość życia (ang. quality of life, QoL) oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire – Kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów).</p> <p>W badaniu NETTER-1, jakość życia (ang. quality of life, QoL) zmierzono za pomocą ankiety G.I.NET-21, zawierającej szczegółowe pytania dotyczące układu pokarmowego. Wyniki ankiety zostały przekonwertowane w 100-punktową skalę. Kwestionariusz G.I.NET-21 zawierał domeny z pytaniami dotyczącymi zaburzeń ze strony układu endokrynnego (nagle zaczerwienienie twarzy, potliwość), pokarmowego (wzdęcia, gazy), leczenia, funkcjonowania w społeczeństwie, obaw związanych z chorobą, postrzeganiem własnego ciała, bólami układu kostno-mięśniowego, aktywnością seksualną oraz uzyskiwaniem informacji dotyczących choroby. Punktem końcowym odnoszącym się do jakości życia, ocenianym na podstawie kwestionariusza G.I.NET-21, był czas do pogorszenia jakości życia (ang. time to deterioration, TTD), definiowany jako czas od randomizacji do obniżenia wyniku kwestionariusza o ≥ 10 punktów (w 100-punktowej skali) w odniesieniu do wyniku wyjściowego (ang. baseline) w tej samej domenie. Jeżeli w ciągu planowanych 72 tygodni obserwacji pacjenci nie wykazali spadku o min. 10 punktów zaprzestawano ich obserwacji. Alternatywnymi definicjami TTD są czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (ang. time until definitive deterioration, TUDD) oraz czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku. TUDD został zdefiniowany jako czas od randomizacji do obniżenia wyniku kwestionariusza o min. 10 punktów w wybranej domenie w porównaniu z wynikami bazowymi bez dalszej poprawy o 10 punktów w tej samej domenie w porównaniu do wyniku wyjściowego. Pacjenci, którzy zmarli w ciągu 210 dni po uzupełnieniu ostatniego kwestionariusza dotyczącego jakości życia, kwalifikowano bez uprzedniego definitywnego pogorszenia, uznając za zdarzenie zgon. Aby uniknąć przeszacowania w przypadku TUDD w przypadku brakujących danych, pacjenci, którzy zmarli w ciągu więcej niż 210 dni wypełnienia ostatniej ankiety dotyczącej jakości życia, zostali oceniani w dniu wypełnienia ostatniego kwestionariusza. Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku był zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia o min. 10 punktów w wybranej domenie w porównaniu z najlepszym uzyskanym wcześniej wynikiem w tej samej domenie.</p>

Źródło: AKL Wnioskodawcy

Definicje analiz populacji FAS, SAF i PPS w badaniu NETTER-1 i ERASMUS znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 17. Definicje populacji w badanie NETTER-1 i ERASMUS

Punkt końcowy	Definicja
FAS (ang. Full Analysis Set)	<p>Analiza FAS uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania, u których w ramach wyjściowej oceny (baseline) przeprowadzono pomiar guza (odnotowane w bazie CRF - karta obserwacji klinicznej). W analizie zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT) wyniki pacjentów analizowano zgodnie z grupami, do których zostali przydzieleni.</p>
SAF (ang. Safety Set)	<p>Analiza SAF uwzględniająca wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania oraz otrzymali co najmniej 1 dawkę 177Lu-DOTATATE.</p>
PPS (ang. Per protocol Set)	<p>Analiza populacji PPS (ang. Per Protocol Set) uwzględniająca wszystkich pacjentów FAS, spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie kreatyniny w surowicy $< 150 \mu\text{mol/l}$ lub - klirens kreatyniny w surowicy $> 40 \text{ ml/min}$ (obliczony według formuły Cockcroft'a), - stężenie Hb $\geq 5,5 \text{ mmol/l}$; WBC $\geq 2 \times 10^9/\text{l}$; - płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$; - bilirubina całkowita $\leq 3 \times \text{ULN}$; - stężenie albumin w surowicy $> 30 \text{ g/l}$; - sprawność wg skali Karnosky'iego ≥ 50; - podanie co najmniej 75% zaplanowanej dawki leczenia do wystąpienia progresji lub zgonu; - brak innych poważnych odstępstw od protokołu, które mogą wpłynąć na ocenę efektywności.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania NETTER-1 i ERASMUS. Badanie NETTER-1 oceniono według zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli. Badanie ERASMUS oceniono w skali NICE ze względu na układ jednoramienny. Wynik analizy wiarygodności badania wyniósł 6/8 pkt., a powodem obniżenia oceny było prowadzenie badania tylko w jednym ośrodku (Erasmus Medical Center, Rotterdam) oraz brak informacji o konsekwentnym doborze grupy.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NETTER-1 wg. zaleceń Cochrane

Kryteria oceny	Ocena ryzyka
Generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko
Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko w przypadku oceny PFS i ORR
	Wysokie ryzyko w przypadku pozostałych punktów końcowych
Niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
Selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
Inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

Wnioskodawca uznał niskie ryzyko pojawienia się błędu w wyniku nieprawidłowej metody randomizacji, bowiem procedurę randomizacji wykonano centralnie, blokowo, w stosunku 1:1, wprowadzając czynniki stratyfikacji według 3 kryteriów: ośrodek, stopień zróżnicowania histopatologicznego, schemat leczenia SSA przed zastosowaniem interwencji. W przypadku analizy wyników badania zgodnie z intencją leczenia efekt randomizacji został zachowany (OS, PFS, QoL). Analiza wyników zgodnie z protokołem badania (obiektywna odpowiedź guza, profil bezpieczeństwa) może wiązać się z zaburzeniem efektu randomizacji. Do porównania PFS między 2 grupami wykorzystano niestratyfikowany logarytmiczny test rang.

Ryzyko wynikające z nieprawidłowego utajenia procedury randomizacji wnioskodawca uznał za niskie, bowiem randomizację wykonywano centralnie, z wykorzystaniem metody permutowanych bloków. Identyfikacja pacjentów odbywa się za pomocą unikalnych numerów identyfikacyjnych, przyznawanych chronologicznie, złożonych z numeru ośrodka (4 cyfry) oraz numeru screeningu (3 cyfry).

Ryzyko błędu wynikające z braku prawidłowego zaślepienia personelu i pacjentów, wnioskodawca uznał za wysokie, w związku z brakiem zaślepienia w badaniu.

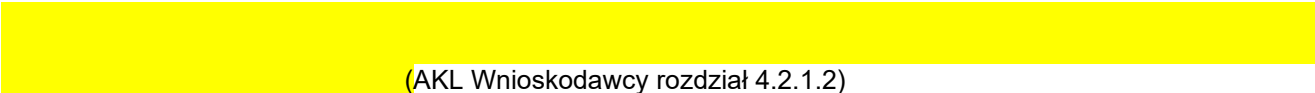
Ryzyko wynikające z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów, wnioskodawca uznał za niskie w przypadku oceny PFS i ORR, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych wnioskodawca uznał za wysokie. Ocena progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi guza opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria dotyczące progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie, weryfikowane niezależnie, centralnie, w sposób zaślepiony, przez niezależną komisję oceniającą (ang. Independent Review Committee, IRC) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, dzięki czemu brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę końcową. W przypadku oceny jakości życia brak zaślepienia stanowi ograniczenie badania.

Ryzyko niekompletności wyników uznano za niskie. Spośród 229 pacjentów, 221 otrzymało minimum 1 dawkę 177Lu-DOTATATE, natomiast 8 osób (3,49%) nie otrzymało leczenia. Nie jest jednak powiedziane, czy leczenie nie zostało otrzymane, ponieważ przed ukazaniem się publikacji pacjenci zostali zrandomizowani i nie zdążyli otrzymać leczenia, czy nie otrzymali go z innych przyczyn. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie, byli rozłożeni równomiernie do grup (111 spośród 116 osób w grupie badanej oraz 110 z 113 osób z grupy kontrolnej).

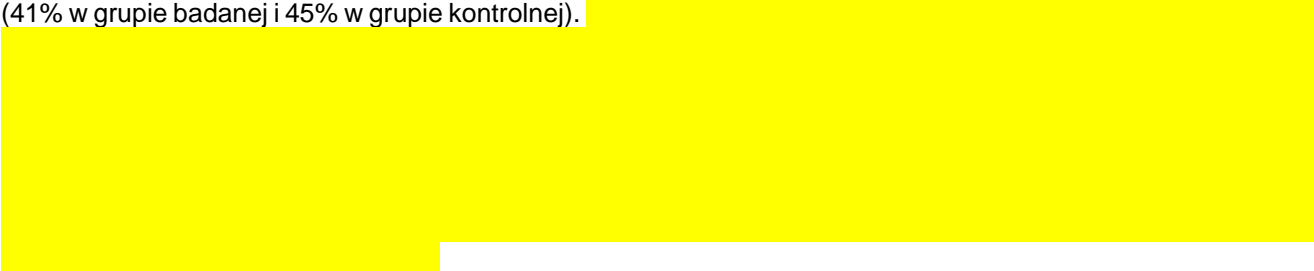
Wnioskodawca uznał niskie ryzyko w zakresie selektywnego raportowania, bowiem protokół badania był dostępny a wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych (PFS, OS, OTR, bezpieczeństwo) zdefiniowane w protokole badania, zostały opublikowane.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania NETTER-1 w AKL w rozdziale 4.2.2.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy rozdział 10):

- „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta tylko na jednym badaniu randomizowanym (NETTER-1), przy czym należy zaznaczyć, że było to badanie wysokiej jakości przeprowadzone na licznej grupie chorych. Dodatkowo ocenę skuteczności wykonano na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego ERASMUS 2017”.
- „W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych i niezależnych raportów HTA) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 177LU-DOTATATE w populacji docelowej”.
- „W momencie daty granicznej zamknięcia bazy danych (30 czerwca 2016 r.), liczba zgonów odnotowanych w grupie 177LU-DOTATATE+BSC wyniosła 28, a w grupie HD OCT 43. Współczynnik HR wyniósł 0,536, a mediana OS wyniosła 27,4 miesiąca w grupie otrzymującej oktreotydyd LAR i nadal nie była osiągnięta w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lutathera. Należy przy tym zauważyć, że niedojrzałość wyników w zakresie OS może być spowodowana wysoką skutecznością badanej interwencji”.
- „Opublikowane wyniki badania jednoramiennego ERASMUS 2017 znajdują się tylko w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lutathera oraz Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (ang. European Public Assessment Report, EPAR), brakuje publikacji pełnotekstowej, nie mniej jednak uwzględnione źródła danych cechują się wysoką wiarygodnością”.
- „Jakość badania NETTER-1, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. W większości domen badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu, jednakże w przypadku domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko uznano za wysokie, z racji braku zaślepienia badania. Dodatkowo, ryzyko błędu dla domeny „Zaślepienie oceny efektów” w przypadku jakości życia uznano za wysokie. Brak zaślepienia dla oceny jakości życia, która opiera się na badaniu opinii pacjentów, może istotnie wpływać na wynik końcowy. Dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi guza, mimo braku zaślepienia, ocena opiera się o ściśle zdefiniowane kryteria, weryfikowane centralnie, w sposób zaślepiony, przez niezależną komisję oceniającą”.
- „Jakość badania ERASMUS 2017 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Powodem obniżenia oceny było prowadzenia badania tylko w jednym ośrodku badawczym w Rotterdamie oraz brak informacji o konsekwentnym doborze grupy”.
- „Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej schematu 177Lu-DOTATATE+BSC vs. HD OCT w rozpatrywanej populacji docelowej”.
- „Należy zwrócić szczególną uwagę na istotne różnice w metodyce badań włączonych do analizy. Do najważniejszych różnic należy fakt, że badanie ERASMUS stanowi próbę jednoramienną, pozbawioną grupy kontrolnej, natomiast, NETTER-1 to badanie z grupą kontrolną, w której badaną terapię porównuje się z najlepszą terapią wspomagającą w postaci oktreotydydu LAR. Ponadto, ERASMUS stanowi badanie I/II fazy, jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, z kolei NETTER-1 to badanie prowadzone w kilkudziesięciu ośrodkach, randomizowane. Co więcej populację badania, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi (stoperń G1, G2) guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita. Natomiast w ERASMUS leczeniu poddano pacjentów z GEP-NETs oraz nie-GEP-NETs, co może stanowić ograniczenie ze względu na potencjalny wpływ na jakość pomiarów skuteczności.” (AKL Wnioskodawcy rozdział 6)
- „Przeprowadzona ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy wskazuje na istotne rozbieżności przede wszystkim w przyjętej metodyce badań. Dodatkowo należy podkreślić, że badanie ERASMUS dotyczy szerszej populacji niż pozostałe badania – obejmuje pacjentów z GEP-NETs i nie-GPE-NETs, a populacja midgut stanowi jedynie subpopulację całego badania. Analiza heterogeniczności metodologicznej także wskazuje na różnice między badaniami, uniemożliwiając ich porównanie. Najważniejszą z nich jest brak wspólnego ramienia dla włączonych badań. W świetle prezentowanych rozbieżności, ze względu na wysoką heterogeniczność metodyczną badań, przeprowadzenie ilościowej analizy wyników uznaje się za niezasadne. Należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.” (AKL Wnioskodawcy rozdział 6)
- 
(AKL Wnioskodawcy rozdział 4.2.1.2)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie NETTER-1 obejmowało pacjentów z NET w jelicie środkowym, a dowody dotyczące szerszej populacji opierały się na nierandomizowanym badaniu fazy I / II ERASMUS bez planu statystycznego (źródło: CADTH).
- W badaniu NETTER-1 zgodnie z EPAR w populacji SAF u 39 pacjentów (17,6%) odnotowano istotne odchylenia od protokołu, które doprowadziły do wykluczenia z analizy według protokołu (PPS) (17 w ramieniu Lutathera, 22 w ramieniu Octreotide LAR (źródło: EPAR).
- Do badania ERASMUS włączono 1 214 pacjentów, ale główną analizę przeprowadzono dla 811 (67%) pacjentów holenderskich z różnymi typami guzów z dodatnim receptorem somatostatyny, ponieważ mieli oni najbardziej kompletne i dokładne dane. Pozostała część 403 (33%) chorych stanowili pacjenci innych narodowości (populacja nieholenderska), (źródło: NCPE). Spośród całej populacji badania u 218 pacjentów zdiagnozowano guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita (midgut) (źródło: NCPE). W dokumencie EPAR spośród populacji holenderskiej FAS (360 pacjentów), u 183 pacjentów zdiagnozowano guzy typu midgut. (źródło: EPAR). Brak populacji ITT i powyższe zawężenie populacji analizowanej w ramach oceny skuteczności stanowi ograniczenie badania (źródło: EPAR).
- W badaniu ERASMUS w zakresie wyjściowego statusu progresji na początku badania, w populacji FAS 18% pacjentów nie miało progresji, a 51% miało progresję choroby (progresja wykryta radiologicznie lub klinicznie w ciągu 12 miesięcy), natomiast w populacji SAF 20% pacjentów nie miało progresji, a 53% miało progresję choroby (źródło: EPAR).
- W badaniu NETTER-1 zabieg chirurgiczny przeszło około 80% pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC oraz 82% w grupie HD OCT, a około połowa została poddana terapii systemowej innej niż analogi somatostatyny (41% w grupie badanej i 45% w grupie kontrolnej).

- Ograniczeniami badania NETTER-1 wymienionymi w rekomendacjach CADTH, wynikały głównie z problemów w przebiegu badania i gromadzeniem danych oraz niewłaściwym podejściem do analizy danych. Ograniczenia te uznano za znaczące ze względu na ich potencjalny wpływ na jakość badania (ang. validity of the trial) i skłoniły do ponownej analizy danych, które obejmowały korekty danych, bardziej rygorystyczne podejście do analizy i wielokrotne analizy wrażliwości. Ponowna analiza potwierdziła istotnie statystycznie efekty, który uzyskano w analizie pierwotnej z użyciem 177Lu-Dotatate w porównaniu z terapią kontrolną oktreatydem LAR (źródło: CADTH).
- W badaniu NETTER-1 w grupie kontrolnej stosowany jest lek Sandostatin LAR w dawce 60 mg. Z uwagi na to, że nie jest to zatwierdzona dawka dla leku Sandostatin LAR, ustalono, że była to przyjęta praktyka kliniczna u pacjentów, u których wystąpiła progresja po standardowej dawce leku Sandostatin LAR do 30 mg w GEP-NET (źródło: EPAR).
- Zgodnie z EPAR, w badaniu NETTER-1 z analizy FAS przerwało leczenie 139 pacjentów (60,7%) z powodu progresji choroby lub innych przyczyn (52 pacjentów (44,8%) z grupy Lutathera i 87 pacjentów (77,0%) z grupy Octreotide LAR). Najczęstszym głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby potwierdzona centralnie (16,4% pacjentów z grupy Lutathera i 51,3% pacjentów z grupy Octreotide LAR). W dacie odcięcia 30 czerwca 2016 r. z analizy SAF przerwało leczenie 225 pacjentów (97,4%) z powodu progresji choroby lub innych przyczyn (113 pacjentów (96,6%) z grupy Lutathera i 112 pacjentów (98,2%) z grupy Octreotide LAR).
- W wytycznych NICE stwierdzono, że przy rozważaniu klinicznej i ekonomicznej efektywności lutetu nie należy uwzględniać ponownego leczenia lutetem po progresji choroby (źródło: NICE). Tymczasem wytyczne PSGN 2017 wskazują, że w przypadku progresji po dobrym efekcie leczenia radioizotopowego i braku innych metod terapeutycznych można rozważać powtórzenie PRRT (źródło: PSGN 2017).
- Rekomendacje CADTH wskazują, że zgodnie z protokołem badania NETTER-1 nie było możliwe naprzemienne leczenie pacjentów „cross-over”, jednakże ze względów etycznych pacjenci, u których doszło do progresji choroby, mogli otrzymać inne dostępne metody leczenia poza badaniem, które zawierały 177Lu-Dotatate. Pacjenci u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu oktreatydu LAR, otrzymywała terapię systemową inną niż SSA w obu grupach (źródło: CADTH).

- W badaniu ERASMUS tylko około połowa pacjentów stosowała oktretyd z produktem Lutathera (źródło: NICE). Zgodnie z EPAR, spośród 599 pacjentów 53 zostało włączonych do ramienia kontrolnego protokołu badania 177Lu-oksodotretyd + Xeloda, tj. otrzymali tylko 177Lu-oksodotretyd (źródło: EPAR). W badaniu NETTER-1 30 pacjentów z grupy oktretydu 60 mg LAR otrzymało Lutathera w ramach innego programu (źródło: SMC).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W analizie wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia ogółem - wymieniono je powyżej w ramach ograniczeń jakości badań według wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu NETTER-1 dane w zakresie przeżycia całkowitego były niedojrzałe w momencie analizy pierwotnej, a tylko u 18% pacjentów wystąpiło zdarzenie PFS w ramieniu Lutathera. Chociaż mediana PFS nie została osiągnięta, wyniki wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść grupy otrzymującej Lutathera (177Lu-DOTATATE+BSC) w porównaniu z grupą oktretyd LAR. Zaktualizowana analiza post-hoc potwierdziła, że PFS uległ istotnej statystycznie i klinicznie poprawie po zastosowaniu leku Lutathera w porównaniu z oktretydem w dawce 60 mg LAR (źródło: SMC).
- Zastosowanie otwartego projektu badania NETTER-1, w którym pacjenci znali przydzielone im leczenie, wpłynęło na wyniki na korzyść grupy eksperymentalnej (źródło: CADTH).
- W badaniu NETTER-1 w wyniku kontroli CHMP, zidentyfikowano kilka problemów, które mogły mieć potencjalny wpływ na dane. Wnioskodawca wykonał działania naprawcze i przedłożył zaktualizowane analizy punktów końcowych, w tym wszystkie dane do dnia 24 lipca 2015 r. klinicznej końcowej analizy PFS i okresowej analizy OS, a informacje o bezpieczeństwie przedłożono do 30 czerwca 2016 r. Przedłożenie zaktualizowane analizy PFS zapewniły potwierdzenie wpływu na PFS obserwowanego w analizie pierwotnej i zapewniły CHMP o wiarygodności danych. (źródło: EPAR)
- Z obu badań NETTER-1 i ERASMUS wykluczono pacjentów z przerzutami do mózgu, dlatego zgodnie z rekomendacją SMC dla preparatu Lutathera nie można ekstrapolować wyników skuteczności na pacjentów z rozpoznanymi przerzutami do mózgu. (źródło: SMC)
- W badaniu ERASMUS wyniki dla pacjentów z NETs przedstawiono tylko dla populacji holenderskiej i wynikało to z wysokiego odsetka utraty pacjentów i niepełnych danych w populacji obcokrajowców (nie-Holendrów). (źródło: NICE). W badaniu ERASMUS w dokumencie EPAR podstawą wnioskowania o skuteczności terapii były wyniki dla populacji holenderskiej FAS 360 pacjentów, w tym 183 pacjentów z guzami typu midgut. (źródło: EPAR). Brak populacji ITT i powyższe zawężenie populacji analizowanej w ramach oceny skuteczności stanowi ograniczenie badania.
- Wyniki uzyskane w ramach badania ERASMUS, we wnioskowanej populacji chorych przedstawione zostały w dokumencie EPAR [redacted], jednakże nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej raportu.
- W badaniu ERASMUS wyniki w zakresie punktów końcowych tj. : częstość występowania progresji choroby i czas do progresji choroby (TTP) został przedstawiony w ramach dokumentu [redacted] dla badania ERASMUS z 31.05.2017 roku, jedynie dla populacji ogólnej FAS bez podziału na pochodzenie pacjentów.
- Przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone ze względu na brak rutynowych zapisów dotyczących bezpieczeństwa w badaniu ERASMUS oraz ze względu na ograniczone dane z długoterminowej obserwacji z badania NETTER-1. Do badania ERASMUS włączono dużą liczbę pacjentów, jednakże informacje dotyczące bezpieczeństwa nie były rutynowo rejestrowane. Analizy bezpieczeństwa przedstawione w tym badaniu zostały sporządzone przez ponowną ocenę danych pacjentów. Informacje dotyczące bezpieczeństwa z tego badania są zatem ograniczone. Korelacja zdarzeń niepożądanych, w tym SAE i zgonów, jest ograniczona i trudna do interpretacji. Więcej informacji dotyczących bezpieczeństwa zebrano w randomizowanym badaniu NETTER-1, a dane są dostępne z dwóch ramion badania. (źródło: EPAR)
- W badaniu [redacted] dostępne były tylko dane podsumowujące poważne zdarzenia niepożądane SAE (ang. serious adverse event).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki skuteczności przedstawiono na podstawie badania NETTER-1 oraz ERASMUS 2017 dla populacji FAS, jak również wyniki dla populacji PPS. Wyniki w badaniu NETTER-1 dla 35 miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono w jednej publikacji pełnotekstowej **Strosberg 2017** dla punktu odcięcia tj. 24.07.2015 r. ale dostępne były również dane w dokumencie EPAR oraz ChPL Lutathera dla analogicznego punktu odcięcia tj. 07.2015. Wyniki w dłuższym okresie dla 46 miesięcznego okresu obserwacji przedstawione zostały w jednym abstrakcie **Strosberg 2018**, jak również w dokumencie EPAR i ChPL Lutathera z datą graniczną zamknięcia bazy tj. 30.06.2016 r. Wyniki uzyskane w ramach badania ERASMUS, we wnioskowanej populacji chorych przedstawione zostały w dokumencie EPAR oraz [redacted]. Szczegółowe wyniki dla badania NETTER-1 i ERASMUS znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.

❖ Przeżycie wolne od progresji choroby PFS

Badanie NETTER-1

Mediana PFS w populacji FAS dla 35-miesięcznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej 177LuDOTATATE +BSC nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej stosującej oktreotyd LAR 60 mg mediana PFS wyniosła 8,5 miesiąca, a różnice między grupami były istotne statystycznie $p < 0,0001$. Współczynnik ryzyka w populacji FAS dla 35-miesięcznego okresu obserwacji wyniósł $HR=0,21$ [0,13; 0,33], $p=0,001$ na podstawie publikacji Strosberg 2017. Na podstawie dokumentu EPAR współczynnik ryzyka wyniósł $HR=0,18$ [95% CI: 0,11- 0,29], $p < 0,0001$ wskazując na istotnie statystycznie zmniejszenie o 82% ryzyka progresji lub śmierci pacjenta podczas leczenia lekiem Lutathera w porównaniu z wysokimi dawkami oktreotydu LAR.

Mediana PFS w analizie statystycznej FAS post-hoc, dla 46-miesięcznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej 177Lu-DOTATATE wyniosła 28,4 miesiące [95%CI: 28,4; NE], a w grupie kontrolnej wyniosła 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 11,0], a różnice między grupami były istotne statystycznie $p < 0,0001$ (abstrakt Strosberg 2018 i dokumentu EPAR). Współczynnik ryzyka w populacji FAS dla 46-miesięcznego okresu obserwacji dla leku Lutathera wyniósł $HR=0,21$ (95% CI: 0,14 - 0,33), $p < 0,0001$ wskazując na istotne statystycznie zmniejszenie o 79% ryzyka progresji lub śmierci pacjenta podczas leczenia lekiem Lutathera w porównaniu z oktreotydem LAR.

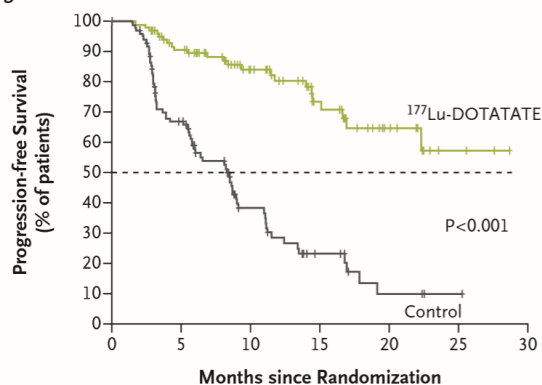
Mediana PFS w populacji PPS dla 35-miesięcznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej 177LuDOTATATE nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej 9,0 miesięcy [95%CI: 6,4; 11,1] na podstawie dokumentu EPAR. Współczynnik ryzyka wyniósł $HR=0,17$ [0,09; 0,30], $p < 0,0001$.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT (badanie NETTER-1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	177Lu-DOTATATE+BSC	HD OCT	HR (95%CI), p
			Mediana PFS (mies.) [95% CI]	Mediana PFS (mies.) [95% CI]	
PFS	Populacja FAS				
	35 mies.**	229	Nie osiągnięto	8,4 [5,8; 9,1]	0,21 [0,13; 0,33], p= 0,001
	35 mies.^	229	Nie osiągnięto	8,5 [5,8; 9,1]	0,18 [0,11; 0,29], p<0,0001
	46 mies.*^	231	28,4 [28,4; NE]	8,5 [5,8; 11,0]	0,21 [0,14; 0,33], p<0,0001
	Populacja PPS				
35 mies.^	175	Nie osiągnięto	9,0 [6,4; 11,1]	0,17 [0,09; 0,30], p <0,0001	

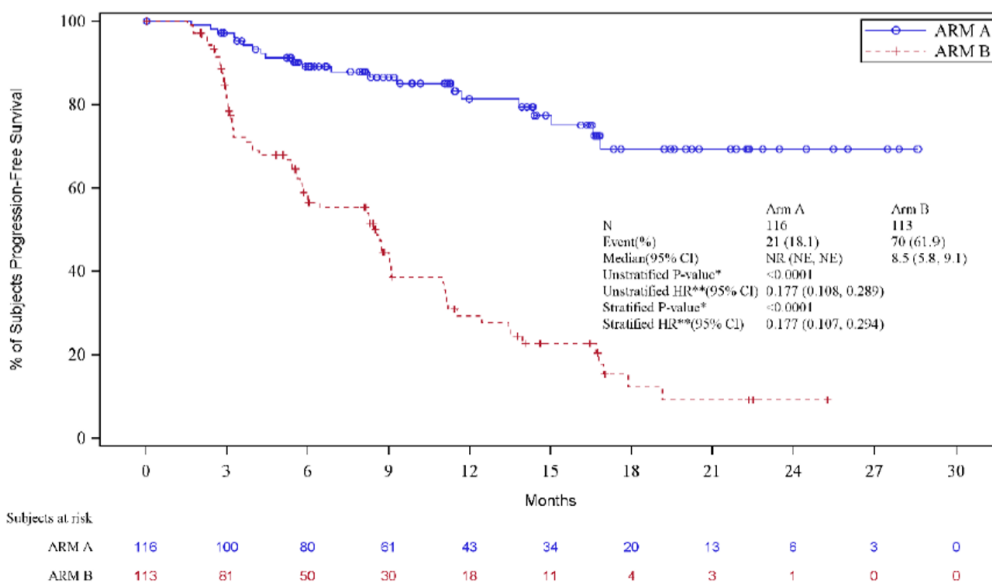
Źródło: **publikacja Strosberg 2017; *publikacja Strosberg 2018 (abstrakt); ^EPAR Lutathera/ChPL Luathera; skróty: BSC najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); HD OCT wysokie dawki oktreotydu; PFS przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival); FAS (ang. Full Analysis Set) obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT), PPS (ang. Per protocol Set) dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy nie podlegali odstępstwom od protokołu

A Progression-free Survival

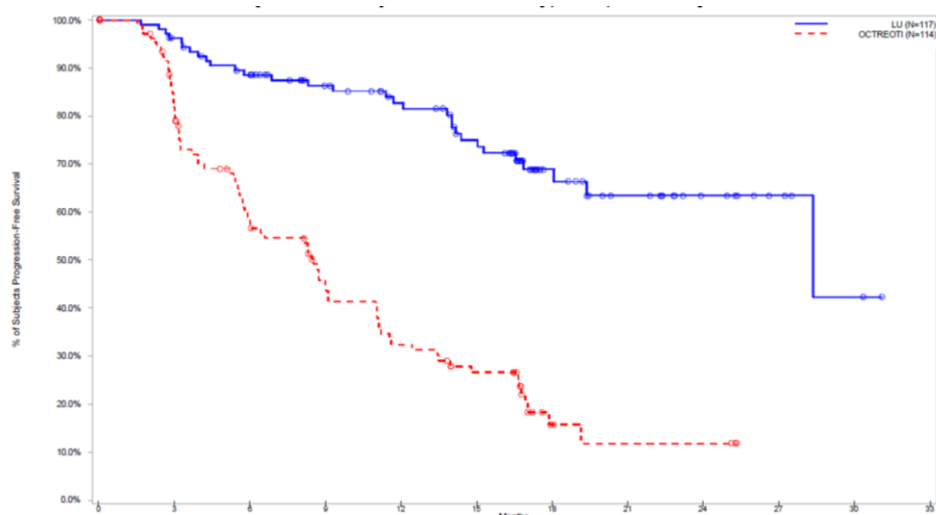


No. at Risk		116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
177Lu-DOTATATE	group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control	group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS na podstawie badania NETTER-1 (źródło: badanie Strosberg 2017, 24.07.2015)



Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera PFS pacjentów z progresją rakowiaka jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r. (Badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=229), (źródło: EPAR, ChPL)



Wykres 3. Krzywe PFS Kaplana-Meiera pacjentów z progresywnymi rakowiakami jelita środkowego - data graniczna zamknięcia bazy danych 30 czerwca 2016 r. (badanie III fazy NETTER-1; FAS, N=231) (źródło: EPAR, CHPL)

Wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki badania NETTER-1 w zakresie PFS dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na czynność nerek. Wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.2.1.3.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

Zgodnie z ChPL Lutathera podczas badania I/II fazy Erasmus 188 pacjentów (52%) otrzymało, a 172 (48%) nie otrzymało skojarzonego leczenia oktreotydem LAR podczas leczenia produktem leczniczym Lutathera. Nie obserwowano żadnej statystycznie istotnej różnicy w zakresie PFS pomiędzy podgrupą pacjentów, która nie otrzymała oktreotydu LAR (25,4 miesiąca [95% CI 22,8-30,6]) w porównaniu z podgrupą pacjentów, która otrzymała skojarzone leczenie oktreotydem LAR (30,9 miesiąca [95% CI 25,6-34,8]) ($p = 0.747$).

Szczegółowe wyniki dotyczące PFS przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.2.

Częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS)

Badanie NETTER-1

W badaniu NETTER-1 (Strosberg 2017) częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS) w populacji FAS dla 35 miesięcznego okresu obserwacji w populacji 229 pacjentów odnotowano u 23 osób (20%) w grupie przyjmującej 177Lu-DOTATATE oraz u 68 osób (60%) w grupie kontrolnej.

W dokumencie EPAR/ChPL w czasie końcowej analizy statystycznej PFS zgodnie z protokołem, (data graniczna zamknięcia bazy danych 24 lipca 2015 r.), progresja choroby lub zgon wystąpiły u 21 (18,1%) pacjentów w ramieniu leku Lutathera i u 70 (61,9%) pacjentów w ramieniu oktreotydu LAR. W analizie nie uwzględniono

❖ **Przeżycie całkowite OS****Badanie NETTER-1**

W publikacji Strosberg 2017 w populacji FAS dla 35 miesięcznego okresu obserwacji uzyskane dane nie były wystarczająco „dojrzałe”, aby było możliwe oszacowanie mediany całkowitego czasu przeżycia w obu leczonych grupach. Końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów.

Na podstawie dokumentu EPAR w populacji FAS dla 35 miesięcznego okresu obserwacji, liczba zgonów wyniosła 17 (14,7%) w ramieniu Lutathera i 31 (27,4%) w ramieniu oktreotyd LAR 60 mg. Mediana współczynnika OS nie została osiągnięta w grupie przyjmującej Lutathera, a w grupie oktreotyd LAR wyniosła 27,4 [20,1; NE] miesiąca, współczynnik ryzyka wynosił HR=0,46 na korzyść produktu leczniczego Lutathera, jednak nie osiągnął poziomu istotności statystycznej w zakresie analizy okresowej (HR 99,99% CI: 0,140, 1,506). Aktualizacja przeprowadzona około rok później (30 czerwca 2016 r.) wykazała podobny trend. Dla 46 miesięcznego okresu obserwacji liczba zgonów wyniosła 28 (23,9%) w ramieniu Lutathera i 43 (37,7%) w ramieniu oktreotyd LAR, nadal nie osiągnięto mediany OS w grupie otrzymującej Lutathera, a w grupie oktreotyd LAR wyniosła 27,4 [23,1; NE], współczynnik ryzyka wynosił HR=0,54 (0,33; 0,86), p=0,009. Końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów.

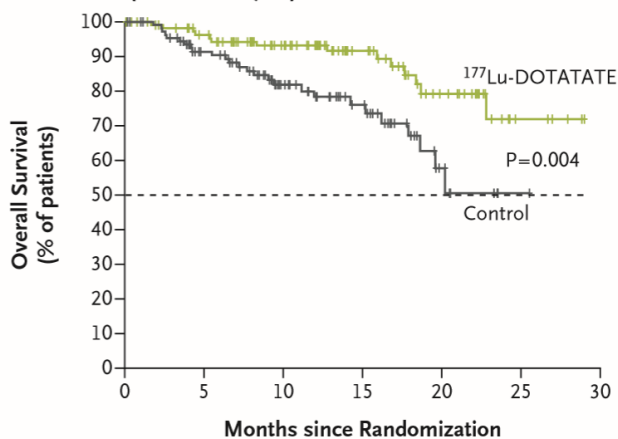
W dokumencie EPAR w populacji PPS liczba zgonów wyniosła 10 (11,1%) w ramieniu Lutathera i 21 (24,7%) w ramieniu oktreotyd LAR, mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion, HR=0,39 (0,18; 0,82), p=0,011. Współczynnik ryzyka wynosił HR=0,39 (0,18; 0,82), p=0,011.

Tabela 23. Przeżycie całkowite 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT (badanie NETTER-1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	177Lu-DOTATATE	HD OCT	HR (95%CI), p
			Mediana OS (mies.) [95% CI]	Mediana OS (mies.) [95% CI]	
Populacja FAS (midgut)					
Przeżycie całkowite	35 mies.**	229	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	-
	35 mies.^	229	Nie osiągnięto	27,4 [20,1; NE]	0,46 (0,25; 0,83), p= 0,008
	46 mies.*^	231	Nie osiągnięto	27,4 [23,1; NE]	0,54 (0,33; 0,86), p= 0,009
Populacja PPS					
	35 mies.^	175	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto [20,1, NE]	0,39 (0,18; 0,82), p=0,011

Źródło: **publikacja Strosberg 2017; *publikacja Strosberg 2018 (abstrakt); ^EPAR Lutathera; & interwencja 177Lu-DOTATATE +BSC; # liczba pacjentów (MIDGUT); ## liczba pacjentów (midgut progresywny); skróty: BSC najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); HD OCT wysokie dawki oktreotydu; OS przeżycie całkowite (ang. overall survival); FAS (ang. Full Analysis Set) obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT), PPS (ang. Per protocol Set) dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy nie podlegali odstępstwom od protokołu

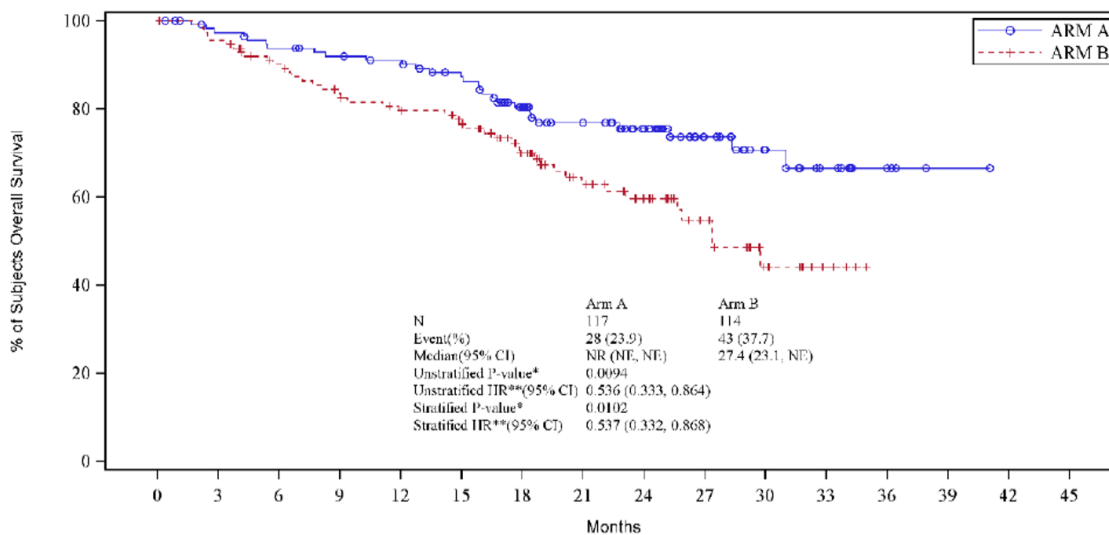
B Overall Survival (Interim Analysis)



No. at Risk

177Lu-DOTATATE group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (źródło: badanie Strosberg 2017, 24.07.2015)



Subjects at risk

ARM A	117	110	105	101	88	90	74	61	51	29	17	11	5	1	0	0
ARM B	114	108	96	87	81	75	59	42	33	20	9	4	0	0	0	0

Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (źródło: EPAR, data odcięcia 30.03.2016)



Szczegółowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.1.

❖ Odpowiedź na leczenie

Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi guza

Badanie NETTER-1

W badaniu NETTER-1 wyniki dotyczące częstości występowania obiektywnej odpowiedzi guza ORR (ang. objective response rate, ORR) dla 35 miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono w jednej publikacji pełnotekstowej **Strosberg 2017**. Dostępne były również dane w dokumencie EPAR Lutathera.

W publikacji Strosberg 2017 wykazano, że ORR (całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi guza CR + PR), w grupie 201 pacjentów zakwalifikowanych do oceny odpowiedzi guza, w grupie badanej 177Lu-DOTATATE wyniosła 18 (18%) oraz w grupie kontrolnej HD OCT 3 (3%), $p < 0,001$. Szansa wystąpienia odpowiedzi guza wynosiła $OR = 6,74$ [1,93; 23,56], $p < 0,001$. W dokumencie EPAR, odsetki dla występowania ORR, w obu analizowanych populacjach (FAS i PPS), wynoszą 15% w grupie przyjmującej 177Lu-DOTATATE i 4% w grupie HD OCT, $p < 0,05$. W dokumencie EPAR zamieszczono dodatkową analizę ORR związaną z oceną lokalnych badaczy. W populacji FAS, całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi (CR + PR) w ramieniu 177LU-DOTATATE+BSC wynosiła 16 (15,2%) spośród 102 pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej HD OCT 4 (4,0%) spośród 100 pacjentów dla których były dostępne wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Szansa wystąpienia odpowiedzi guza wynosi 4,46, $p = 0,0086$, uzyskane wyniki wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 25. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi guza 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT (badanie NETTER-1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów ^{^^}	177Lu-DOTATATE+BSC n/N (%) [95% CI]	HD OCT n/N (%) [95% CI]	OR (95%CI), p	NNT
Populacja FAS						
Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi guza	35 mies.**	201	18/101 (18,0%) [10; 25]	3/100 (3,0%) [0; 6]	6,74 [1,93; 23,56], $p < 0,001$	7,77
	35 mies. [^]	229	15/102 (14,7%) [7,8; 21,6]	4/100 (4,0%) [0,2; 7,8]	4,27 [1,36; 13,34], $p = 0,014$	9,34
	35 mies. ^{^#}	229	16/102 (15,2%) bd	4/100 (4,0%) [0,2; 7,8]	4,46 [1,44; 13,87], $p = 0,0086$	10,26
Populacja PPS						
	35 mies. [^]	175	13/85 (15,3%) [7,6; 22,9]	3/79 (3,8%) [0,0; 8,0]	4,57 [1,25; 16,72], $p = 0,0167$	8,70

Źródło: **publikacja Strosberg 2017; *publikacja Strosberg 2018 (abstrakt); ^EPAR Lutathera – ocena przez niezależną komisję oceniającą IRC (ang. Independent Review Committee, IRC); #ocena lokalna, źródło danych – eCRF; ^ W publikacji Strosberg 2017, spośród 229 pacjentów poddanych badaniu, w analizie ORR uwzględniono 101 pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC oraz 100 pacjentów w grupie HD OCT. W przypadku EPAR, w analizie FAS, obejmującej 229 pacjentów, wyniki rezonansu magnetycznego bądź tomografii komputerowej były dostępne dla 102 pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC oraz 100 pacjentów w grupie HD OCT, umożliwiając włączenie ich do analizy ORR. W przypadku PPS, liczba pacjentów z wynikami wynosi odpowiednio 85 i 79 osób; skróty: BSC najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); HD OCT wysokie dawki oktreotydu; OS przeżycie całkowite (ang. overall survival); FAS (ang. Full Analysis Set) obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT), PPS (ang. Per protocol Set) dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy nie podlegali odstępstwom od protokołu

W odniesieniu do odpowiedzi guza zestawienie wyników dla porównaniu 177Lu-DOTATATE+BSC vs HD OCT przedstawiono na podstawie badania NETTER-1 w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki dotyczące ORR przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.3.

Tabela 26. Odpowiedź guza 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT (badanie NETTER-1)

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

Źródło: **publikacja Strosberg 2017; ^EPAR Lutathera – ocena przez niezależną komisję oceniającą IRC (ang. Independent Review Committee, IRC); bd - brak danych; CR – całkowita odpowiedź guza (ang. complete responses); PR – częściowa odpowiedź guza (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); PD – choroba progresywna (ang. progressive disease)

❖ Czas do progresji guza TTP

Badanie NETTER-1

W badaniu NETTER-1 częstość występowania progresji choroby przedstawiono na podstawie dokumentu EPAR. W populacji FAS progresję choroby odnotowano u 15 pacjentów (13%) z grupy przyjmującej 177Lu-DOTATATE oraz u 61 (54%) pacjentów z grupy przyjmującej HD OCT. W populacji PPS, częstość występowania progresji wyniosła 11 (12%) w grupie pacjentów przyjmujących 177Lu-DOTATATE oraz 42 (49%) w grupie pacjentów przyjmujących HD OCT.

własnego ciała (ang. body image), obawy związane z chorobą (ang. disease-related worries), zmęczenie. Współczynnik HR dla ogólnego stanu zdrowia wynosił 0,41 [95% CI: 0,24; 0,69, $p < 0,001$] z 22,7-miesięczną różnicą między ramieniem badanym a kontrolnym (28,8 miesiąca vs 6,1 miesiąca). Współczynnik HR dla funkcjonowania fizycznego wyniósł 0,52 [95% CI: 0,30; 0,89, $p < 0,05$] z 13,7-miesięczną różnicą między ramieniem badanym a kontrolnym (25,2 vs 11,5 miesiąca).

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

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

Tabela 33. Jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ C-30 oraz EORTC QLQ-GI.NET21 (badanie NETTER-1)

Punkt końcowy	Czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych HR [95% CI], p	Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku HR [95% CI], p	Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci) HR [95% CI], p
EORTC QLQ C-30			
Ogólny stan zdrowia	0,41 [0,24; 0,69], $p < 0,001$	0,41 [0,26; 0,64], $p < 0,001$	0,39 [0,24; 0,63], $p < 0,001$
Funkcjonowanie fizyczne	0,52 [0,30; 0,89], $p = 0,015$	0,69 [0,43; 1,10], $p = 0,118$	0,47 [0,29; 0,78], $p = 0,002$
Funkcjonowanie w roli	0,58 [0,35; 0,96], $p = 0,030$	0,68 [0,43; 1,08], $p = 0,100$	0,41 [0,25; 0,68], $p < 0,001$
Funkcjonowanie emocjonalne	0,73 [0,40; 1,36], $p = 0,320$	0,59 [0,37; 0,95], $p = 0,027$	0,52 [0,30; 0,91], $p = 0,020$
Funkcje kognitywne	0,89 [0,53; 1,49], $p = 0,649$	0,71 [0,46; 1,11], $p = 0,132$	0,76 [0,46; 1,26], $p = 0,284$
Funkcjonowanie społeczne	0,67 [0,41; 1,09], $p = 0,100$	0,63 [0,41; 0,97], $p = 0,034$	0,48 [0,30; 0,76], $p = 0,001$
Zmęczenie	0,62 [0,40; 0,96], $p = 0,030$	0,63 [0,43; 0,93], $p = 0,017$	0,70 [0,45; 1,09], $p = 0,108$
Nudności i wymioty	1,16 [0,66; 2,04], $p = 0,613$	1,28 [0,75; 2,18], $p = 0,359$	0,86 [0,51; 1,44], $p = 0,560$
Ból	0,57 [0,34; 0,94], $p = 0,025$	0,62 [0,40; 0,98], $p = 0,036$	0,47 [0,28; 0,77], $p = 0,002$
Duszności	1,06 [0,59; 1,91], $p = 0,844$	1,06 [0,64; 1,75], $p = 0,821$	0,70 [0,41; 1,19], $p = 0,118$
Bezsennosc	0,70 [0,42; 1,18], $p = 0,175$	0,62 [0,39; 1,00], $p = 0,042$	0,59 [0,37; 0,95], $p = 0,026$
Utrata apetytu	0,72 [0,38; 1,35], $p = 0,300$	0,67 [0,38; 1,18], $p = 0,157$	0,49 [0,28; 0,85], $p = 0,009$
Zaparcia	0,55 [0,27; 1,12], $p = 0,094$	0,57 [0,3; 1,11], $p = 0,092$	0,56 [0,32; 0,99], $p = 0,042$
Biegunka	0,47 [0,26; 0,85], $p = 0,011$	0,40 [0,25; 0,64], $p < 0,001$	0,42 [0,25; 0,70], $p = 0,001$
Trudności finansowe	0,89 [0,46; 1,72], $p = 0,737$	0,75 [0,43; 1,31], $p = 0,312$	0,63 [0,37; 1,10], $p = 0,099$
EORTC QLQ-GI.NET21			
Skala endokrynną	0,89 [0,52; 1,55], $p = 0,686$	0,82 [0,52; 1,27], $p = 0,366$	0,78 [0,46; 1,31], $p = 0,347$
Skala GI	0,68 [0,40; 1,15], $p = 0,147$	0,65 [0,42; 1,00], $p = 0,045$	0,51 [0,31; 0,82], $p = 0,005$

Punkt końcowy	Czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych HR [95% CI], p	Czas do pogorszenia jakości życia od najwyższego uzyskanego wyniku HR [95% CI], p	Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci) HR [95% CI], p
Skala leczenia	0,70 [0,39; 1,27], p=0,237	0,75 [0,43; 1,30], p=0,297	0,42 [0,24; 0,73], p=0,002
skala funkcjonowania społecznego	0,84 [0,51; 1,39], p=0,494	0,68 [0,45; 1,02], p=0,060	0,53 [0,32; 0,87], p=0,011
skala obaw związanych z leczeniem	0,57 [0,36; 0,91], p=0,018	0,53 [0,35; 0,80], p=0,002	0,46 [0,28; 0,75], p=0,001
objawy bólu mięśni/kości	0,74 [0,42; 1,28], p=0,276	0,61 [0,38; 0,95], p=0,028	0,63 [0,38; 1,04], p=0,067
Funkcje seksualne	0,79 [0,40; 1,58], p=0,507	0,79 [0,41; 1,50], p=0,470	0,63 [0,35; 1,15], p=0,129
Funkcjonowanie informacyjno- komunikacyjne	1,13 [0,47; 2,74], p=0,780	0,98 [0,42; 2,29], p=0,954	0,57 [0,30; 1,08], p=0,079
Postrzeganie własnego ciała	0,43 [0,23; 0,80], p=0,006	0,44 [0,25; 0,78], p=0,004	0,44 [0,26; 0,74], p=0,002

Źródło: publikacja Strosberg 2018; Jakości życia tj. czas do pogorszenia jakości życia licząc od wartości wyjściowych, najwyższego uzyskanego wyniku oraz czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (lub śmierci); EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz jakości życia - moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire; EORTC QLQ-GI.NET21 – kwestionariusz zawierający szczegółowe pytania dotyczące układu pokarmowego

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił aktualizację wyników badania NETTER-1 z konferencji European Society for Medical Oncology (21.10.2018). Mediana TTD dla ogólnego stanu zdrowia (ang. Global Health Status) wyniosła: dla niskiego LTB - 28,81 miesiąca (177LU-DOTATATE+BSC) vs 6,11 miesiąca (HD OCT); HR=0,376 (95% CI: 0,196; 0,720); dla średniego/wysokiego LTB – nie osiągnięto (177LU-DOTATATE+BSC) vs 5,89 miesiąca (HD OCT); HR=0,453 (95% CI: 0,178; 1,152).

Szczegółowe wyniki badania ERASMUS dotyczące

, dla wybranych podgrup pacjentów, w tym dla osób z progresywnymi guzami wywodzącymi się ze środkowej części prajelita znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.1.4.3.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników badania NETTER-1 opublikowanych w dokumencie EPAR oraz publikacjach Strosberg 2017 i Strosberg 2018 (abstrakt) oraz na podstawie wyników badania ERASMUS opublikowanych w dokumencie EPAR

❖ Zgony

W badaniu NETTER-1 końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów. W publikacji Strosberg 2017 dla 35 miesięcznego okresu obserwacji odnotowano, że spośród 229 osób w populacji FAS wystąpiło 14 przypadków zgonów 12%, w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC, natomiast w grupie HD OCT 26 zgonów 22%. W dokumencie EPAR, dla tej samej populacji FAS, odnotowano 17 (15%) zgonów w grupie badanej i 31 zgonów (27%) w grupie kontrolnej. Natomiast dla populacji PPS, w grupie 177LU- DOTATAE+BSC odnotowano 10 zgonów (11%), a w grupie HD OCT 21 zgonów (25%). W analizie dla 46 miesięcznego okresu obserwacji, w populacji FAS liczącej 231 osób, odnotowano 28 zgonów (24%) w grupie 177LU-DOTATAE+BSC, natomiast 43 zgony (38%) w grupie HD OCT. Zarówno dla 35 jak i 45 miesięcznego okresu obserwacji, odnotowano, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej ¹⁷⁷LU-DOTATAE+BSC jest istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z ryzykiem zgonu w grupie kontrolnej.

Tabela 34. Liczba zgonów 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT (badanie NETTER-1)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	177Lu-DOTATATE+BSC n/N (%)	HD OCT n/N (%)	RR (95%CI)	NNT
Liczba zgonów	Populacja FAS					
	35 mies.**	229	14/116 (12,1%)	26/113 (22,4%)	0,53 [0,29; 0,95]	9,14
	35 mies.^	229	17/116 (14,7%)	31/113 (27,4%)	0,53 [0,31; 0,91]	7,83
	46 mies.*^	231	28/117 (23,9%)	43/114 (37,7%)	0,63 [0,43; 0,95]	7,25
	Populacja PPS					
35 mies.^	175	10/90 (11,1%)	21/85 (24,7%)	0,45 [0,23; 0,90]	7,36	

Źródło: **publikacja Strosberg 2017; *publikacja Strosberg 2018 (abstrakt); ^EPAR Lutathera; skróty: BSC najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); HD OCT wysokie dawki oktreotydu; OS przeżycie całkowite (ang. overall survival); FAS (ang. Full Analysis Set) obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT), PPS (ang. Per protocol Set) dotyczy wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy nie podlegali odstępstwom od protokołu

analizie SAF poddano 559 pacjentów pochodzenia holenderskiego z GEPNETs, z czego u 278 pacjentów zdiagnozowano guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita (midgut). Odsetek zgonów w tej populacji wyniósł 56% (157 pacjentów). Dane dotyczące występowania zgonów w populacji całkowitej SAF (pochodzenia holenderskiego i nie-holenderskiego) z guzami środkowej części prajelita nie zostały przedstawione w żadnym z dostępnych źródeł danych. Występowanie zgonów w populacji FAS przedstawiono w ramach analizy OS, gdzie zgony potraktowano jako zdarzenia OS.

dla pacjentów z progresywnymi guzami neuroendokrynnymi 59% (70/118 pacjentów), (AKL Wnioskodawcy rozdział 7.3.1.).

❖ Zdarzenia niepożądane ogółem

W publikacji Strosberg 2017 (badanie NETTER-1) istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych i niezwiązanych z leczeniem oraz ciężkie zdarzenie niepożądane związanych z leczeniem. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 106 (95%) pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC i u 95 (86%) pacjentów w grupie HD OCT. Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie SAE wystąpiły u 29 (26%) osób w grupie badanej i 26 (24%) w grupie kontrolnej. AE związane z leczeniem (w ocenie badacza), odnotowano u 95 (86%) w grupie badanej i 34 (31%) w grupie kontrolnej, u 10 (9%) pacjentów w grupie badanej i 1 (1%) pacjenta w grupie kontrolnej uznane zostały za ciężkie. Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania udziału w badaniu, wystąpiły u 7 (6%) pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC i 10 (9%) w grupie HD OCT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiło u 5 (5%) pacjentów w grupie badanej, w grupie kontrolnej u żadnego pacjenta.

(AKL Wnioskodawcy rozdział 7.3.2.)

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane ogółem 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT (badanie Strosberg 2017, NETTER-1, EPAR)

Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów N	177Lu-DOTATATE [^] n (%)	Liczba pacjentów N	HD OCT n (%)	RR [95% CI]	NNH	P
Zdarzenia niepożądane ogółem**							
AE	111	106 (95)	110	95 (86)	1,11 [1,02; 1,20]	10,95	0,02
AE związane z leczeniem	111	95 (86)	110	34 (31)	2,77 [2,07; 3,70]	1,83	<0,001
SAE	111	29 (26)	110	26 (24)	1,11 [0,70; 1,75]	40,16	0,76
SAE związane z leczeniem	111	10 (9)	110	1 (1)	9,91 [1,29; 76,11]	12,35	0,01
AE prowadzące do utraty z badania	111	7 (6)	110	10 (9)	0,69 [0,27; 1,76]	- 35,91	0,46
AE związane z leczeniem prowadzące do utraty z badania	111	5 (5)	110	0 (0)	10,90 [0,61; 194,82]	22,20	0,06
Występowanie zdarzeń niepożądanych – populacja SAF #							
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE)	112	111 (99,1)	111	105 (94,6)	-	-	-
Co najmniej jedno AE niezaistniałe w trakcie leczenia (NON-TEAE)	112	50 (44,6)	111	38 (34,2)	-	-	-
Co najmniej jedno AE zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	112	110 (98,2)	111	103 (92,8)	-	-	-
Co najmniej jedno TEAE związane z badanym lekiem (ADR)	112	102 (91,1)	111	45 (40,5)	-	-	-
Co najmniej jedno TEAE, prowadzące do przedwczesnego zaprzestania leczenia	112	14 (12,5)	111	12 (10,8)	-	-	-
Co najmniej jedno TEAE związane z badanym lekiem, prowadzące do przedwczesnego zaprzestania leczenia	112	8 (7,1)	111	1 (0,9)	-	-	-
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-	-	-	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-	-	-	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-	-	-	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	-	-	-	-

Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów N	177Lu-DOTATATE ^A n (%)	Liczba pacjentów N	HD OCT n (%)	RR [95% CI]	NNH	P

**badanie Strosberg 2017 (^interwencja 177Lu-DOTATATE +BSC); # badanie NETTER-1, EPAR (^interwencja 177Lu-DOTATATE +BSC); ## badanie skróty: AE zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); SAE ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event); Non-TEAE zdarzenie niepożądane niezastniałe w trakcie leczenia (ang. non-treatment emergent adverse event); TEAE zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia - zdefiniowane jako AE, które rozpoczęły się lub pogorszyły w dniu lub po dniu podania pierwszej dawki badanego leku (ang. treatment emergent adverse event); ADR reakcje niepożądane na lek (ang. adverse drug reaction); TEAEs sklasyfikowano jako „potencjalnie związane” lub „związane” z badanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane szczegółowe

W badaniu NETTER-1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosujących ¹⁷⁷LuDOTATATE+BSC były nudności (59% pacjentów) oraz wymioty (47% pacjentów). Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (25% pacjentów) i ból brzucha (26% pacjentów). Stosowanie 177Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu z HD OCT zwiększa istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności, wymioty, zmęczenie lub astenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia, leukopenia, utrata apetytu, ból głowy oraz łysienie. Nie odnotowana różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia (takich jak ból brzucha, biegunka, rozstrzeń, obrzęki obwodowe, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, zawroty głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy (ang. flushing), kaszel oraz zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia).

Szczegółowe wyniki zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.2.3., zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.2.4. Dodatkowo przedstawiono hepatotoksyczność na podstawie aktualizacji NETTER-1 przedstawionej na konferencji ESMO 2018 w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.2.5.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane szczegółowe 177Lu-DOTATATE + BSC vs HD OCT, wyniki IS (badanie Strosberg 2017)

Zdarzenia niepożądane	177Lu-DOTATATE+BSC N=111 n (%)	HD OCT N=110 n (%)	RR [95% CI]	NNH	P
Zdarzenia niepożądane szczegółowe – dowolnego stopnia					
Nudności	65 (59)	13 (12)	4,95 [2,91; 8,45]	2,14	<0,001
Wymioty	52 (47)	11 (10)	4,69 [2,59; 8,49]	2,71	<0,001
Zmęczenie lub astenia	44 (40)	28 (25)	1,56 [1,05; 2,31]	7,05	0,03
Trombocytopenia	28 (25)	1 (1)	27,75 [3,84;200,40]	4,11	<0,001
Anemia	16 (14)	6 (5)	2,64 [1,07; 6,50]	11,16	0,04
Limfopenia	20 (18)	2 (2)	9,91 [2,37; 41,39]	6,17	<0,001

Leukopenia	11 (10)	1 (1)	10,90 [1,43; 83,01]	11,11	0,005
Utrata apetytu	20 (18)	9 (8)	2,20 [1,05; 4,62]	10,17	0,04
Ból głowy	18 (16)	5 (5)	3,57 [1,37; 9,27]	8,57	0,007
Łysienie	12 (11)	2 (2)	5,95 [1,36; 25,95]	11,12	0,01

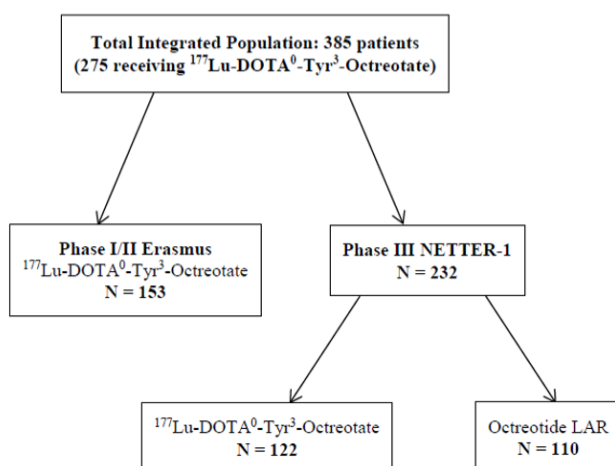
Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7. Poszerzoną analizę bezpieczeństwa zamieszczono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 8, natomiast [redacted] zamieszczono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 13.9.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie EPAR Lutathera

Przeprowadzono analizę (ang. analysis performed across trials) poprzez wykonanie analizy zbiorczej (ang. pooled analyses) i metaanalizy. Do zintegrowanej analizy skuteczności włączono populację zbiorczą z analizy FAS, która obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych w badaniu III fazy NETTER-1 oraz podgrupę wszystkich holenderskich pacjentów w badaniu fazy I / II Erasmus MC z nieoperacyjnymi, postępującymi, z dodatnimi receptorami somatostatyny, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami jelita środkowego midgut. W badaniu Erasmus pacjenci uwzględnieni w zbiorczym FAS spełnił główne kryteria kwalifikacji badania NETTER-1. Wszystkie analizy skuteczności ISE zostały wykonane przy wykorzystaniu połączonych analiz FAS (ang. pooled FAS). Rozkład 385 pacjentów w populacji ISE przedstawiono poniżej.



Wykres 6. Rozkład pacjentów w populacji ISE

Wyniki analizy ISE

- ❖ Najlepsza ogólna odpowiedź guza (ang. best overall tumour respons)/ obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate)

Tabela 37. Odpowiedź ogólna guza (RECIST), 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate vs oktretoid LAR, populacja ISE

Punkt końcowy	Populacja	Ramię	Liczba odpowiedzi guza (n/N (%))					Brak odpowiedzi	CR/PR n (%) [95% CI]
			CR	PR	SD	PD	Dane niedostępne		
Odpowiedź guza	N=275	177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate	3 (1,1%)	45 (16,4%)	146 (53,1%)	12 (4,4%)	58 (21,1%)	227 (82,5%)	48 (17,5%) [13,2-22,5], p=0,0001
	N=110	Oktretoid LAR	0	4 (3,6%)	71 (64,5%)	25 (22,7%)	0	106 (96,4%)	4 (3,6%) [1,0-9,0]

Źródło: EPAR Lutathera; bd - brak danych; CR – całkowita odpowiedź guza (ang. complete responses); PR – częściowa odpowiedź guza (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); PD – choroba progresywna (ang. progressive disease)

- ❖ Czas trwania odpowiedzi guza na leczenie (ang. duration of response)

Tabela 38. Czas trwania odpowiedzi guza na leczenie (RECIST), 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate vs oktretoid LAR, populacja ISE

Punkt końcowy	177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate N=275		Oktretoid LAR N=110	
	n	Mediana DOR (mies.) [95% CI]	n	Mediana DOR (mies.) [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi guza na leczenie DoR	48	9,4 (6,0; 15,9), p=0,0232	4	1,9 (0,03; 2,8)

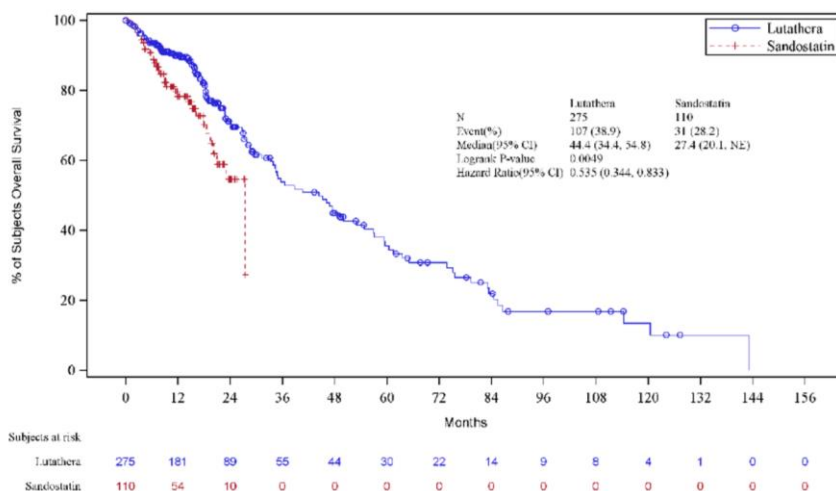
Źródło: EPAR Lutathera; DOR czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)

- ❖ Przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Tabela 39. Przeżycie całkowite Lutathera vs oktretoid LAR, populacja ISE

Punkt końcowy	Lutathera N=275		Oktretoid LAR N=110
	Mediana OS (mies.) [95% CI]	HR [95% CI], p	Mediana OS (mies.) [95% CI]
Przeżycie całkowite	44,4 (34,4; 54,8)	0,535 (0,344; 0,833), p=0,0049	27,4 (20,1; NE)

Źródło: EPAR Lutathera

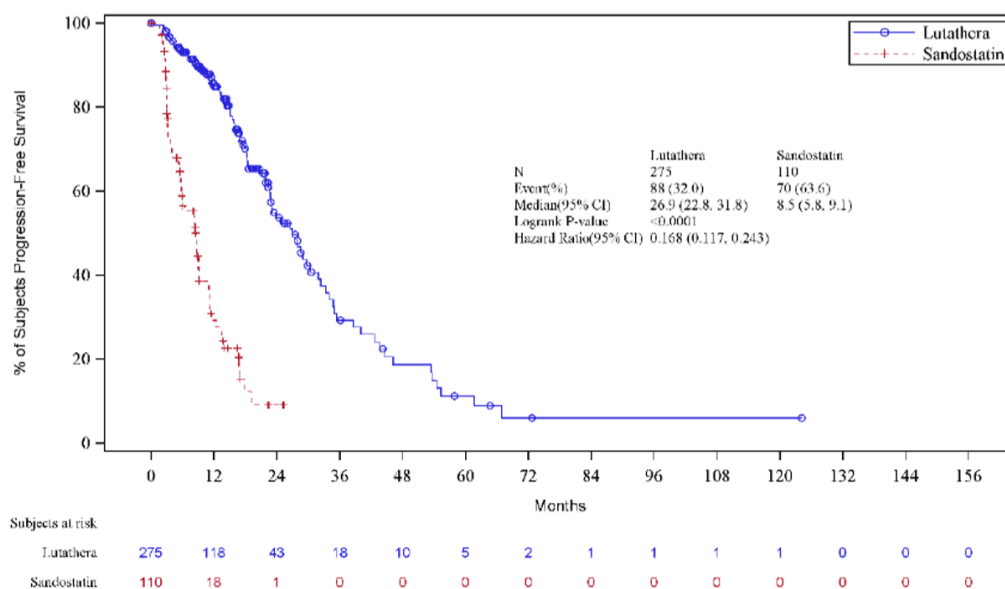


Wykres 7. Przeżycie całkowite - wykres Kaplana-Meiera - populacja ISE (źródło: EPAR)

❖ **Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)****Tabela 40. Przeżycie wolne od progresji, Lutathera vs oktrotretyd LAR, populacja ISE**

Punkt końcowy	Lutathera N=275		Oktrotretyd LAR N=110
	Mediana OS (mies.) [95% CI]	HR [95% CI], p	Mediana OS (mies.) [95% CI]
Przeżycie całkowite	26,9 (22,8; 31,8)	0,168 (0,117; 0,243), p<0,0001	8,5 (5,8; 9,1)

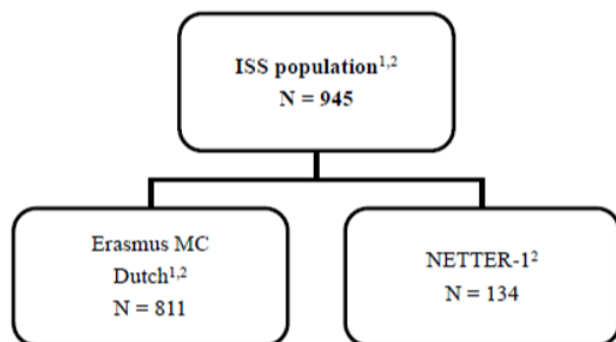
Źródło: ^EPAR Lutathera

**Wykres 8. Przeżycie wolne od progresji wykres Kaplana-Meiera - populacja ISE****Analiza bezpieczeństwa**

Zintegrowana analiza danych bezpieczeństwa została skonstruowana z baz danych poszczególnych badań na potrzeby zbiorczej analizy bezpieczeństwa (ang. pooled safety analysis). Analizy bezpieczeństwa zostały zakończone przy użyciu zbiorczego zestawu analiz bezpieczeństwa (SAF). Zbiorczy zestaw analiz bezpieczeństwa obejmował wszystkich pacjentów holenderskich (wszystkie typy guzów) w badaniu Erasmus MC, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę 177Lu-DOTA0-Try3-Octreotate w dawce i schemacie stosowanym w badaniu NETTER-1 oraz wszystkich pacjentów zrandomizowani w badaniu NETTER-1, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Wszystkie analizy bezpieczeństwa zostały przeprowadzone zgodnie z datą graniczną 30 czerwca 2016 r.

W badaniu NETTER-1 26,1% pacjentów z populacji SAF otrzymało całkowitą dawkę skumulowaną 177LuOksodotretyd > 800mCi, a 79,3% otrzymało ponad 600 mCi. W grupie kontrolnej oktrotretyd LAR 60 mg pacjenci otrzymywali średnią tygodniową dawkę 14,8 mg (średnio 8 podań). W badaniu Erasmus MC 65,1% holenderskiej populacji SAF otrzymało łączną dawkę 177Lu-oksodotretydu > 800 mCi, a 81,4% otrzymało ponad 600 mCi. W zbiorczej populacji ISS (badania NETTER-1 + Erasmus MC, N= 945) większość pacjentów otrzymała skumulowaną dawkę leku ≥ 800 mCi (59,5% pacjentów), a 80,7% otrzymało ponad 600 mCi. Mniej niż 10% pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę między 400 a 600 mCi lub <400 mCi. Ogólnie średnia dawka skumulowana wynosiła 754,1 ± 283,06 mCi, a mediana dawki skumulowanej 800 mCi.

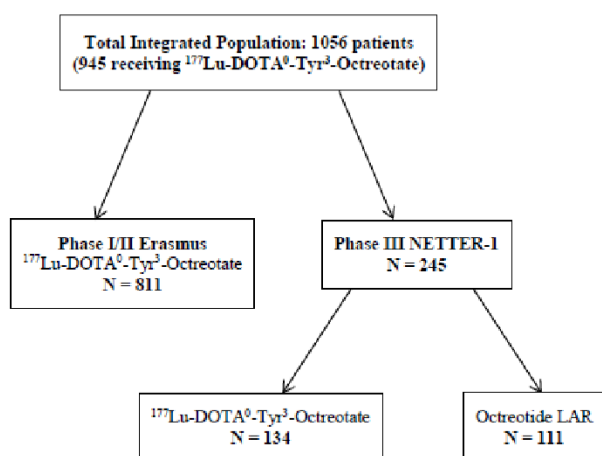
W przypadku badania NETTER-1 populacja analizy bezpieczeństwa obejmowała pacjentów z GEP-NET jelita środkowego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Lutathera. W przypadku badania Erasmus MC analiza bezpieczeństwa nie ograniczała się do GEP-NET i obejmuje wszystkie typy nowotworów zakwalifikowane do badania Erasmus MC.



¹Includes GEP-NET and non-GEP-NET tumor types

²Includes all patients who received at least one administration of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Wykres 9. Diagram populacji ISS



Wykres 10. Diagram zbiorczej analizy bezpieczeństwa (ang. pooled safety analysis population)

SAE w populacji ISS

W badaniu Erasmus MC dostępne były tylko dane podsumowujące poważne zdarzenia niepożądane SAE (ang. serious adverse event). Najczęściej zgłaszanymi SAE były zaburzenia żołądka i jelit, w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTA⁰Try³-Octreotate wystąpiły u 21,0% pacjentów, a w grupie oktreotydu LAR u 13,5% pacjentów. Poza zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, w grupie oktreotydu LAR nie więcej niż 5 pacjentów (4,5% badanych) zgłaszało określone SAE. Najczęstszymi SAE w grupie leku Lutathera były pancytopenia (9,0%), biegunka (5,7%), ból brzucha (5,4%) i niedokrwistość (4,8%). Najczęściej SAE w grupie oktreotydu LAR była progresja nowotworu złośliwego (4,5%), a następnie biegunka, ból brzucha, wymioty i niedrożność jelita cienkiego (po 1,8%).

Dodatkowe informacje na podstawie opinii ekspertów

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

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

Informacje na podstawie ChPL Lutathera

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

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

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

Tabela 41. Występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja MedDRA układów i narządów	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia, limfopenia, niedokrwistość, pancytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiani	zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	męczliwość

Opis wybranych działań niepożądanych

Działanie toksyczne na szpik kostny objawiające się jako odwracalne, przemijające zmniejszenie liczby krwinek dotyczące wszystkich linii komórek (cytopenia we wszystkich kombinacjach, tj. pancytopenia, bicytopenia, pojedyncze monocytopenie – niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia i trombocytopenia). Pomimo obserwowanego znacznego wybiórczego niedoboru komórek B, nie występuje zwiększenie częstości powikłań o charakterze zakaźnym po leczeniu z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe (PRRT). Po PRRT z użyciem produktu leczniczego Lutathera obserwowano przypadki nieodwracalnych chorób hematologicznych tj. stanów przednowotworowych i nowotworowych chorób krwi (odpowiednio zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych).

Szkodliwy wpływ na nerki Lutetu oksodotreotyd (177Lu) jest wydalany przez nerki. Długotrwały trend dotyczący postępującego pogarszania czynności filtracji kłębuszkowej wykazany w badaniach klinicznych potwierdza, że nefropatia związana z produktem leczniczym Lutathera jest przewlekłą chorobą nerek, która rozwija się w miesiącach i latach następujących po narażeniu na produkt leczniczy. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lutathera u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Lutathera jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Przełom hormonalny Przełom hormonalny związany z uwolnieniem substancji biologicznie czynnych (prawdopodobnie w związku z lizą neuroendokrynych komórek guza) obserwowano rzadko i ustępował po podjęciu odpowiedniego leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

Mielosupresja

Z uwagi na potencjalne wystąpienie działań niepożądanych należy kontrolować morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz do ustąpienia wszelkich ewentualnych działań toksycznych. Pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub teleradioterapię (obejmującą ponad 25% szpiku kostnego) mogą podlegać większemu ryzyku toksycznych działań hematologicznych podczas leczenia produktem Lutathera. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi przed rozpoczęciem leczenia (np. Hb < 4,9 mmol/l lub 8 g/dl), płytki krwi < 75 g/l lub 75 x 10³/mm³ lub leukocyty < 2 g/l lub 2000/mm³) (z wyjątkiem limfopenii).

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

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

Toksyczny wpływ na nerki

Ponieważ lutetu oksodotreotyd (177Lu) jest niemal wyłącznie usuwany przez nerki, konieczne jest jednoczesne podawanie roztworu aminokwasów zawierającego aminokwasy L-lizynę i L-argininę. Roztwór aminokwasów przyczyni się do zmniejszenia ponownego wchłaniania lutetu oksodotreotydu (177Lu) przez kanaliki proksymalne, powodując istotne zmniejszenie dawki promieniowania pochłoniętego przez nerki. Po podaniu zalecanego roztworu aminokwasów w infuzji trwającej 4 godziny, zgłaszano średnie zmniejszenie narażenia na promieniowanie jonizujące w nerkach wynoszące około 47%. Nie zaleca się zmniejszania ilości roztworu aminokwasów w przypadku dostosowania dawki produktu leczniczego Lutathera. Pacjentów należy zachęcić do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego podczas podawania aminokwasów i w godzinach po podaniu. Czynność nerek oznacza się za pomocą stężenia kreatyniny w surowicy i należy oceniać wyliczony klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i co najmniej przez pierwszy rok po leczeniu. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia lub z anomaliami morfologicznymi układu moczowego mogą podlegać większemu ryzyku działań toksycznych. Leczenie produktem Lutathera nie jest zalecane u pacjentów z klirensem kreatyniny < 40 ml/min (obliczonym za pomocą wzoru Cockcrofta Gaulta) na początku leczenia. Zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensem kreatyniny > 40 ml/min. U pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min należy także uwzględnić zwiększone ryzyko przemijającej hiperkaliemii z powodu podania roztworu aminokwasów. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów o ochronnym działaniu na nerki).

Toksyczne działania na wątrobę

Ponieważ u wielu pacjentów kierowanych do leczenia produktem leczniczym Lutathera występują przerzuty do wątroby, u pacjentów często mogą występować zmiany w parametrach biochemicznych czynności wątroby przed leczeniem. Pacjenci z przerzutami do wątroby lub istniejącymi wcześniej zaawansowanymi zaburzeniami czynności wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku działań toksycznych na wątrobę z powodu ekspozycji na promieniowanie. Dlatego zaleca się monitorowanie aktywności AlAT, AspAT oraz stężenia bilirubiny i albumin w surowicy podczas leczenia. Pacjenci z wyjściowymi zaburzeniami czynności wątroby i bilirubinemią całkowitą przekraczającą 3krotność górnej granicy normy lub albuminemią < 30 g/l i z wskaźnikiem protrombinowym zmniejszonym do < 70% powinni być leczeni produktem Lutathera wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Nudności i wymioty

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

Jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny

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

Neuroendokrynnny przełom hormonalny

Przełom związany z nadmiernym uwolnieniem hormonów lub substancji biologicznie czynnych może nastąpić po leczeniu produktem leczniczym Lutathera, dlatego w niektórych przypadkach należy brać pod uwagę obserwację

pacjentów (np. pacjentów z niedostateczną kontrolą farmakologiczną objawów) poprzez ich pozostanie w szpitalu przez noc. W niektórych przypadkach przełomów hormonalnych zalecane leczenie obejmuje: duże dawki podawanych dożylnie analogów somatostatyny, płynoterapię dożylną, kortykosteroidy i skorygowanie zaburzeń elektrolitowych u pacjentów z biegunką i (lub) wymiotami.

Zespół rozpadu guza

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

Zasady ochrony radiologicznej

Produkt leczniczy Lutathera powinien być zawsze podawany za pośrednictwem cewnika dożylnego umieszczonego w żyłę wyłącznie w tym celu. Prawidłową pozycję cewnika należy kontrolować przed i w trakcie infuzji. Pacjenci leczeni lutetu oksodotreotydem (177Lu) powinni być izolowani od innych osób podczas podawania i do czasu osiągnięcia limitów promieniowania określonych przez obowiązujące przepisy, zwykle w ciągu 45 godzin od podania produktu leczniczego. Lekarz medycyny nuklearnej powinien określić, kiedy pacjent może opuścić kontrolowany obszar szpitala, tj. kiedy narażenie na promieniowanie jonizujące osób trzecich nie przekracza limitów określonych w przepisach.

Po podaniu produktu leczniczego Lutathera pacjent powinien być zachęcany do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego. Pacjentom należy polecić wypijanie znacznych ilości wody (1 szklanka co godzinę) w dniu podania infuzji i w kolejnym dniu w celu ułatwienia usuwania. Ponadto należy zalecić pacjentowi codzienne wypróżnienia, a w razie potrzeby użycie środka o działaniu przeczyszczającym. Mocz i kał należy usuwać zgodnie z krajowymi zarządzeniami.

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

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

Zalecane pomiary w przypadku wynacznienia Należy nosić jednorazowe rękawice ochronne. Infuzję produktu leczniczego należy niezwłocznie przerwać i usunąć urządzenie do podawania (cewnik itp.). Należy poinformować lekarza medycyny nuklearnej i farmaceutę szpitalnego. Wszystkie materiały urządzeń do podawania powinny być zatrzymane w celu pomiaru aktywności resztkowej i aktywności rzeczywiście podanej oraz na koniec należy określić dawkę pochłoniętą.

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

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

Należy leczyć objawy, szczególnie stan zapalny i (lub) ból. Zależnie od sytuacji lekarz medycyny nuklearnej powinien poinformować pacjenta o ryzyku związanym z obrażeniami powstałymi w wyniku wynacznienia i przekazać wskazówki odnośnie potencjalnego leczenia i niezbędnej obserwacji. Obszar wynacznienia należy

monitorować do czasu wypisania pacjenta ze szpitala. Zależnie od nasilenia taki przypadek należy zgłosić jako działanie niepożądane.

Pacjenci z nietrzymaniem moczu

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

Pacjenci z przerzutami do mózgu

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

Wtórne nowotwory złośliwe

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

Inni pacjenci z czynnikami ryzyka

Pacjent zgłaszający się z którymkolwiek z wymienionych poniżej stanów jest bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych. Dlatego zaleca się częstsze monitorowanie tych pacjentów podczas leczenia. W przypadku wystąpienia działań toksycznych wymagających modyfikacji dawki.

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

Szczególne ostrzeżenia

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

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

Hiperkaliemia

U pacjentów otrzymujących argininę i lizynę może wystąpić przejściowe zwiększenie stężenia potasu w surowicy, które zazwyczaj powraca do normy w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji aminokwasów. Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed każdym leczeniem roztworami aminokwasów. W przypadku hiperkaliemii należy sprawdzić u pacjenta występowanie w wywiadzie hiperkaliemii i jednocześnie stosowane leki. Hiperkaliemię należy odpowiednio skorygować przed rozpoczęciem infuzji. W przypadku współistniejącej, klinicznie istotnej hiperkaliemii, przed rozpoczęciem infuzji aminokwasów konieczne jest wykonanie drugiego oznaczenia, które potwierdzi, że hiperkaliemia została skorygowana. Pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hiperkaliemii, np. duszności, osłabienia, drętwienia, bólu w klatce piersiowej i objawów ze strony serca (zaburzeń przewodzenia i arytmii serca). Przed wypisaniem pacjenta ze szpitala należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Podczas infuzji należy monitorować parametry życiowe, niezależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Należy pouczyć pacjentów, by w dniu infuzji pili dużą ilość wody (co najmniej 1 szklankę co godzinę), co poskutkuje odpowiednim nawodnieniem i ułatwi wydalanie nadmiaru potasu z surowicy. W przypadku, gdy objawy hiperkaliemii pojawią się podczas infuzji aminokwasów, należy zastosować odpowiednie środki korygujące. W razie wystąpienia ciężkich objawów hiperkaliemii należy rozważyć zakończenie infuzji roztworu aminokwasów, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści z ochronnego działania na nerki w porównaniu z ostrą hiperkaliemią.

Niewydolność serca

Ze względu na możliwe powikłania kliniczne związane z hiperwolemią należy zachować ostrożność stosując argininę i lizynę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca definiowaną jako niewydolność stopnia III lub stopnia IV w klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA – New York Heart Association). Pacjenci z ciężką niewydolnością serca definiowaną jako niewydolność stopnia III lub stopnia IV w klasyfikacji NYHA

powinni być leczeni wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka uwzględniając objętość i osmolalność roztworu aminokwasów.

Kwasica metaboliczna

Po podaniu złożonych roztworów aminokwasów według protokołów kompleksowego żywienia pozajelitowego (TPN) obserwowano występowanie kwasicy metabolicznej. Zmiany równowagi kwasowo-zasadowej zmieniają równowagę pomiędzy potasem zewnątrzkomórkowym i wewnątrzkomórkowym, a rozwój kwasicy może przebiegać z szybkim zwiększeniem stężenia potasu w osoczu.

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Wnioskodawca nie zidentyfikował dokumentów (w tym komunikaty, alerty i zmiany ulotek produktów leczniczych) dotyczących produktu leczniczego Lutathera.

4.3. Komentarz Agencji

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

Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie **NETTER-1** oraz jednoramienne badanie **ERASMUS**, które były badaniami rejestracyjnymi.

Badanie NETTER-1 jest wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem ze stratyfikacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego zawierającego 177Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq (200 mCi), podawanego dożylnie przez 30 minut co 8 tygodni, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC (ang. best supportive care) w postaci oktreotydu LAR (30 mg co 4 tygodnie) z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie). Populację badania, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita midgut,

Do analizy wnioskodawca włączył nierandomizowane, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte badanie I/II fazy **ERASMUS**, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 177Lu-DOTATATE u dorosłych pacjentów z GEP-NET i nie-GEP NET, z ekspresją receptorów somatostatyny. Wyniki uzyskane w ramach badania ERASMUS, we wnioskowanej populacji chorych przedstawiono w dokumencie EPAR

Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania NETTER-1 dla 46 miesięcznego okresu obserwacji, w populacji FAS (ang. Full Analysis Set) obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodną z intencją leczenia (ang. intent-to-treat analysis, ITT), w zakresie następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS), częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS), przeżycie całkowite OS (na podstawie abstraktu Strosberg 2018, dokument EPAR i ChPL Lutathera) oraz dla 35 miesięcznego okresu obserwacji w zakresie odpowiedzi na leczenie (na podstawie publikacji pełnotekstowej Strosberg 2017, EPAR oraz ChPL Lutathera).

Wyniki badania ERASMUS w populacji FAS z guzami neuroendokrynnymi midgut wywodzącymi się ze środkowej części prajelita przedstawiono na podstawie dokumentu EPAR i

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu NETTER-1 mediana PFS (pierwszorzędowy punkt końcowym) w analizie statystycznej FAS post-hoc, dla 46-miesięcznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej 177Lu-DOTATATE wyniosła 28,4 miesiące [95%CI: 28,4; NE], a w grupie kontrolnej wyniosła 8,5 miesiąca [95%CI: 5,8; 11,0], a różnice między grupami były istotne statystycznie $p < 0,0001$. Współczynnik ryzyka w populacji FAS dla 46-miesięcznego okresu obserwacji dla

leku Lutathera wyniósł HR=0,21 (95% CI: 0,14 - 0,33), $p < 0,0001$ wskazując na istotne statystycznie zmniejszenie o 79% ryzyka progresji lub śmierci pacjenta podczas leczenia lekiem Lutathera w porównaniu z oktreotydem LAR.

Częstość występowania progresji lub zgonu (zdarzeń PFS)

W badaniu NETTER-1 dla 46 miesięcznego okresu obserwacji, w populacji 231 pacjentów liczba zdarzeń PFS w grupie badanej wyniosła 30 (26%), natomiast w grupie kontrolnej 78 (69%).

Przeżycie całkowite OS

W badaniu NETTER-1 dla 46 miesięcznego okresu obserwacji liczba zgonów wyniosła 28 (23,9%) w ramieniu Lutathera i 43 (37,7%) w ramieniu oktreotydu LAR, nie osiągnięto mediany OS w grupie otrzymującej Lutathera, a w grupie oktreotydu LAR wynosiła 27,4 miesiąca, współczynnik ryzyka wyniósł HR=0,54 (0,33; 0,86], $p = 0,009$. Końcowa analiza współczynnika OS jest przewidywana po wystąpieniu kumulacji 158 zgonów.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu NETTER-1 na podstawie dokumentu EPAR, odsetki dla występowania ORR, wynoszą 15% w grupie przyjmującej 177Lu-DOTATATE i 4% w grupie HD OCT, $p < 0,05$. W dokumencie EPAR zamieszczono dodatkową analizę ORR związaną z oceną lokalnych badaczy. W populacji FAS, całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi (CR + PR) w ramieniu 177LU-DOTATATE+BSC wyniosła 16 (15,2%) spośród 102 pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej HD OCT 4 (4,0%) spośród 100 pacjentów dla których były dostępne wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Szansa wystąpienia odpowiedzi guza wynosi 4,46, $p = 0,0086$, uzyskane wyniki wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Jakość życia

W badaniu NETTER-1 w zakresie „pogorszenia” jakości życia (tj. obniżenia punktacji o ≥ 10 punktów w 100- punktowej skali względem wartości wyjściowych), czas do pogorszenia jakości życia TTD był istotnie statystycznie dłuższy w grupie 177Lu-DOTATATE + BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydem LAR w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia (ang. global health), funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w roli, ból, biegunka, postrzeganie własnego ciała (ang. body image), obawy związane z chorobą (ang. disease-related worries), zmęczenie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu NETTER-1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosujących ¹⁷⁷LuDOTATATE+BSC były nudności (59% pacjentów) oraz wymioty (47% pacjentów). Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (25% pacjentów) i bóle brzucha (26% pacjentów). Stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu z HD OCT zwiększa istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności, wymioty, zmęczenie lub astenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia, leukopenia, utrata apetytu, ból głowy oraz łysienie. Nie odnotowana różnica istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia (takich jak bóle brzucha, biegunka, rozstrzeń, obrzęki obwodowe, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, zawroty głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy (ang. flushing), kaszel oraz zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia).

W badaniu NETTER-1 w analizie dla 46 miesięcznego okresu obserwacji, w populacji FAS liczącej 231 osób, odnotowano 28 zgonów (24%) w grupie ¹⁷⁷LU-DOTATAE+BSC, natomiast 43 zgony (38%) w grupie HD OCT. Odnotowano, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej ¹⁷⁷LU-DOTATAE+BSC jest istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z ryzykiem zgonu w grupie kontrolnej. Na podstawie [redacted] u 278 odsetek zgonów u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wywodzące się ze środkowej części prajelita wyniósł 56% (157/278 pacjentów).

W badaniu NETTER-1 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 106 (95%) pacjentów w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC i u 95 (86%) pacjentów w grupie HD OCT. Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie SAE wystąpiły u 29 (26%) osób w grupie badanej i 26 (24%) w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane AE związane z leczeniem (w ocenie badacza), odnotowano u 95 (86%) w grupie badanej i 34 (31%) w grupie kontrolnej, u 10 (9%) pacjentów w grupie badanej i 1 (1%) pacjenta w grupie kontrolnej uznane zostały za ciężkie. Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania udziału w badaniu, wystąpiły u 7 (6%) pacjentów w grupie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE+BSC i 10 (9%) w grupie HD OCT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiło u 5 (5%) pacjentów w grupie badanej, w grupie kontrolnej u żadnego pacjenta. [redacted]

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce 177Lu-DOTATATE (Lutathera) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Populacja

Populację stanowili dorośli chorzy na nieoperacyjne i/lub przerzutowe guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzące się ze środkowego odcinka prajelita (midgut) w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (CUA)
- Analiza kosztów-efektywności (CEA)
- Analiza kosztów i konsekwencji (CCA)

Porównywane interwencje

Wnioskowana technologia to 177Lu-DOTATATE (Lu). Komparatorem dla wnioskowanej terapii jest najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu (HD LAN/HD OCT).

Perspektywa

Perspektyw płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta)

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od wnioskodawcy. W analizie do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej została przedstawiona poniżej.



Modelowanie wraz ze strukturą modelu, prawdopodobieństwem przejść między stanami w modelu, jakością życia i horyzontem czasowym opisano w AE wnioskodawcy w rozdz. 7.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność

Dane dotyczące skuteczności uzyskano na podstawie badania NETTER-1.



Wymodelowane krzywe OS i PFS dla 177Lu-DOTATATE vs. HD LAN/HD OCT w horyzoncie badania NETTER- 1, przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 7.2.

Charakterystyka pacjentów



Użyteczności stanów zdrowia



Przyjęte w analizie podstawowej wartości użyteczności zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w analizie podstawowej

Dawkowanie

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie 177Lu-Dotatate zgodne z ChPL, jako jednorazowa dawka 7 400 MBq z 8-tygodniowym odstępem pomiędzy każdym podaniem, a zalecany schemat leczenia obejmuje do 4 infuzji. W przypadku wystąpienia ciężkich lub nieakceptowalnych działań niepożądanych można czasowo przerwać podawanie leku, wydłużyć odstęp pomiędzy dawkami z 8 tygodni maksymalnie do 16 tygodni, zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie produktem Lutathera

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sandostatin LAR (oktreotyd długodziałający) założono, że w leczeniu chorych w rozważanej populacji docelowej, zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg podawana co 4 tygodnie, zaś w ramieniu technologii wnioskowanej oktreotyd długodziałający nie jest w ogóle stosowany.

Zgodnie z ChPL Sandostatin dawka oktreotydu krótkodziałającego posiadającego postać roztworu do wstrzykiwań wynosi 0,05 mg na dobę,

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Somatuline AUTOGEL podczas stosowania analogów somatostatyny, lanreotyd podawany jest w dawce wynoszącej 120 mg przyjmowanej co 28 dni, a w ramach analizy podstawowej założono dawkowanie w wysokości 120 mg co 4 tygodnie.

Dawkowanie i długość terapii zostały szczegółowo przedstawione w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.1.

Tabela 43. Wybrane parametry i założenia analizy podstawowej.

Substancja czynna	Jednorazowa dawka leku	Długość cyklu leczenia (dni)	Liczba podań w cyklu	Dawka na cykl leczenia (mg)	RDI
177Lu-DOTATATE	7400 MBq	28	1	7400 MBq (co drugi)	86,4%
Oktreotyd długodziałający	30 mg	28	1	30 mg	100,0%
Lanreotyd	120 mg	28	1	120 mg	100,0%
Oktreotyd krótkodziałający	0,05 mg	28	28	1,4 mg	100,0%

Uwzględnione koszty

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty premedykacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Ceny leków

Cena zbytu netto leku Lutathera wynosi [redacted] na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

[redacted] Charakterystykę kosztową leku Lutathera przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

Wartości poszczególnych cen leków (lanreotyd, oktreatyd długodziałający, oktreatyd krótkodziałający), zaprezentowano w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.1.2.

Tabela 44. Charakterystyka kosztowa leku Lutathera uwzględniona w analizie z RSS (zł)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Payback	Koszt NFZ
Lutathera (177 Lu- DOTATATE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.2

Koszty leków

Koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia wyznaczono w oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS.

Tabela 45. Koszty leków (zł)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.3;

W modelu kalkulacja kosztów poszczególnych leków odbywa się z uwzględnieniem bądź bez uwzględniania względnej intensywności dawki RDI (ang. relative dose intensity). Względna intensywność dawki jest miarą wyrażającą (w wartościach procentowych) rzeczywiste zużycie leku w stosunku do teoretycznego zużycia według dawek planowanych. [redacted]

Tabela 46. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (zł)

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej
Koszt 177Lu-DOTATATE (w cyklu) #	bez RSS	
	z RSS	
Koszt leków (w cyklu) #	HD LAN/HD OCT	

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.3;

Koszt podania leków

Koszt podania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wyznaczono zgodnie z Zarządzeniem nr 59/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2021 r. - leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Założono, że podanie leku dożylnie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE będzie się odbywało w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 486,72 zł. Koszt podania naliczany jest w ramieniu wnioskowanej technologii do momentu podawania aktywnego leczenia z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, a po tym okresie, przyjęto, że koszt podania będzie wynosił 0,00 zł.

Podanie wysokich dawek lanreotydu oraz oktroteotydu długodziałającego we wstrzyknięciu domięśniowym, rozliczane będzie w ramach świadczenia 5.30.00.0000011 W11 „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, którego koszt wynosi 44,00 zł.

Średnie koszty podania leków oszacowano w oparciu o koszt całkowity podania oraz częstotliwość podawania w cyklu. Koszt podania w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi podania w perspektywie wspólnej.

Tabela 47. Koszt podania leków na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

Technologia medyczna		Koszt podania (zł)
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	aktywna terapia lekiem	486,72
	po aktywnej terapii lekiem	0,00
HD LAN/HD OCT		44,00

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 8.1.3

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględniono zdarzenia niepożądane nudności wraz z częstotliwością ich występowania w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs HD LAN/HD OCT:

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania NETTER-1. Uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, dla których następnie określono koszt leczenia i wpływ na jakość życia. Zdarzenia niepożądane o nieistotnym wpływie na koszty i jakość życia wykluczono z analizy. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych został uwzględniony jednorazowo, wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.

W analizie założono, że w przypadku wystąpienia nudności, pacjenci będą przyjmować metoklopramid (dawka dobowo 30 mg zgodnie z zaleceniem Światowej Organizacji Zdrowia WHO⁸) przez maksymalnie 5 dni. Średni koszt terapii na cykl wynosi 0 zł w perspektywie NFZ oraz 4,35 zł w perspektywie wspólnej (AE Wnioskodawcy rozdz. 8.2.1).

W przypadku wystąpienia wymiotów, pacjenci będą przyjmować ondansetron (dawka dobowo 16 mg zgodnie z zaleceniem Światowej Organizacji Zdrowia WHO¹) przez maksymalnie 6 dni. Dane kosztowe ondansetronu (Ondansetron Bluefish) zaczerpnięte zostały z Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Na podstawie ChPL

⁸ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (dostęp: 07.05.2021 r.)

Ondansetron Bluefish przyjęto, iż leczenie trwa do 6 dni. Średni koszt terapii na cykl wynosi 44,58 zł w perspektywie NFZ oraz 49,59 zł w perspektywie wspólnej (AE Wnioskodawcy rozdz. 8.2.1).

Substancją stosowaną w leczeniu biegunki jest loperamid. Zgodnie z ChPL Loperamid WZF lek przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni. Dane kosztowe loperamidu (Loperamid WZF) zaczerpnięte zostały z Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Średni koszt terapii na cykl wynosi 1,26 zł w perspektywie NFZ oraz 2,52 zł w perspektywie wspólnej (AE Wnioskodawcy rozdz. 8.2.1).

W przypadku wystąpienia trombocytopenii założono, że koszt leczenia tego działania niepożądanego naliczany jest jednorazowo i zamyka się w cyklu leczenia, następnie zastosowane może być leczenie profilaktyczne, którego koszt jest pomijalny. Kosztu przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej wynosi 930 zł, uzyskano na podstawie Zarządzenie nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r. (leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii) Koszt hospitalizacji związanej z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych wynosi 1 195 zł na podstawie Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 marca 2021 r. (leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii) oraz Katalogu grup JGP. Koszt całkowity leczenia trombocytopenii z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 2 125,00 zł (AE Wnioskodawcy rozdz. 8.2.1).

Koszt leczenia leukopenii zamyka się w jednym cyklu, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny. Koszt hospitalizacji rozliczony zostanie w obrębie grupy JGP S07 w wysokości 417 zł lub jako wizyta ambulatoryjna w wysokości 108,16 zł na podstawie Zarządzenie nr 59/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2021 r. (leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego), (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Koszt leków stosowanych w leczeniu leukopenii ważonych udziałami poszczególnych substancji filgrastym (ChPL Accofil, ChPL Neupogen) wynosi z perspektywy płatnika publicznego 521,76 zł oraz perspektywy wspólnej 657,53 zł. Przyjęto, że leukopenia i limfopenia są zbliżonymi do siebie działaniami niepożądanymi, a koszt limfopenii równy jest kosztowi leukopenii. Koszt całkowity leczenia leukopenii z perspektywy płatnika publicznego 805,11 zł oraz perspektywy wspólnej 784,34 zł (AE Wnioskodawcy rozdz. 8.2.1).

Tabela 48. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu, jednorazowo uwzględniony w pierwszym cyklu (zł)

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt monitorowania dla wnioskowanej interwencji przyjęto wartość punktową taką samą jak w przypadku świadczenia

W przypadku chorych stosujących HD LAN/HD OCT, przyjęto koszt monitorowania zgodny ze świadczeniem 5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii wynoszący 1 622,40 zł. Koszt monitorowania w cyklu modelu dla 177Lu-DOTATATE wynosi natomiast dla HD LAN/HD OCT wynosi 124,37 zł.

Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego

Przyjęto, że koszt kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia 5.08.07.0000023 „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, którego koszt wynosi 338,00 zł.

Koszt premedykacji

W analizie uwzględniono dodatkowy koszt premedykacji w ramieniu 177Lu-DOTATATE. Zgodnie z ChPL Lutathera premedykację należy rozpocząć od podania produktu leczniczego o działaniu przeciwwymiotnym w postaci bolusa, a następnie chory powinien otrzymać roztwór aminokwasów. Roztwory aminokwasów nie są obecnie w Polsce refundowane w analizowanym wskazaniu, dlatego też jako koszt premedykacji

[Redacted text block]

Analizowane koszty zostały szczegółowe przedstawione w AE wnioskodawcy w rozdz. 8.

Dyskontowanie

Dyskontowanie efektów klinicznych uwzględniono przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% (AE Wnioskodawcy rozdział 7.5).

Założenia i dane wejściowe do modelu przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 9.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej - analiza kosztów-użyteczności CUA

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej preparatu 177Lu-DOTATATE, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Lutathera [zł]

*cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie Ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (155 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. Natomiast proponowana cena zbytu netto to [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości, przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 10.1 oraz 11.

Zdaniem Agencji rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3** ustawy o refundacji. Randomizowane badanie NETTER-1, opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy, przedstawia porównanie produktu leczniczego Lutathera z nier refundowanym komparatorem - Sandostatin LAR w dawce 60 mg co 4 tygodnie. (AWA rozdział „4.2.1.1.Wyniki analizy skuteczności”).

Oszacowana przez Agencję **cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora** wynosi z perspektywy NFZ: [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS i bez RSS w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS i bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż 177Lu-DOTATATE przy braku uwzględnienia RSS oraz z RSS w żadnym z analizowanych wariantów, za wyjątkiem wariantu uwzględniającego

Natomiast najwyższe spadki wartości ICUR względem wyników w scenariuszu podstawowym uzyskano przy uwzględnieniu:

W przypadku pozostałych parametrów zaobserwowano zmianę wartości współczynnika ICUR względem analizy podstawowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż 177Lu-DOTATATE, przy braku uwzględnienia RSS oraz z RSS

Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i szczegółowe wyniki analizy deterministycznej z perspektywy NFZ i wspólnej, znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 11.1.

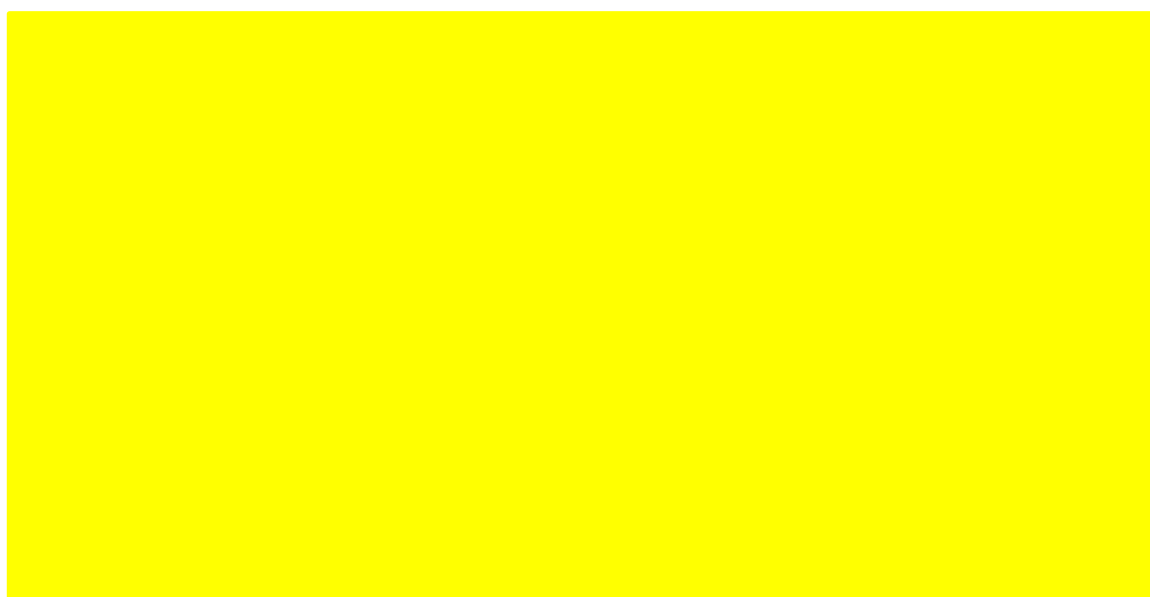
Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Dla rozkładów parametrów przeprowadzono 5 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 12.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5 000 symulacji.



Wykres 11. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Wykres 12. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS

Szczegółowy wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 12.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	<p>[redacted] Modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu [redacted] pacjentów w ramieniu chorych leczonych 177Lu-DOTATATE.</p> <p>W badaniu NETTER-1 będącym głównym źródłem danych o skuteczności klinicznej (OS, PFS) mediana wieku wynosiła 64 miesiąca w populacji FAS i 63,5 mies. w populacji SAF w grupie stosującej wnioskowaną technologię. [redacted]</p> <p>Przy braku długoterminowych danych klinicznych, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania NETTER-1. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone bardzo znaczną niepewnością.</p> <p>[redacted]</p> <p>Patrz rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	<p>[redacted]</p> <p>Patrz rozdz. 5.3.1. „Ocena danych wejściowych do modelu”.</p>
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia według wnioskodawcy (AE wnioskodawcy rozdz. 14):

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością.

- W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem (Analiza kliniczna).”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz dodatkowo analizy kosztów-efektywności (CEA) i analizy kosztów i konsekwencji (CCA).

Komparatory

W analizie ekonomicznej jako główne źródło danych dla skuteczności wybrano badanie NETTER-1. W badaniu NETTER-1 wnioskowaną technologię stosowano łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC w postaci oktreotydu LAR 30 mg porównano z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR 60 mg. Zgodnie z ChPL Sandostatin LAR (oktreotyd długodziałający) dawka oktreotydu wynosi 30 mg co 4 tygodnie.

(AE wnioskodawcy w rozdz. 8.1).

Szczegółowa ocena wyboru komparatorów została przedstawiona w rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

Horyzont

W analizie przyjęto Modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu pacjentów w ramieniu chorych leczonych 177Lu-DOTATATE. Przy braku długoterminowych danych klinicznych, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania NETTER-1, co powoduje, że wyniki analizy mogą być obarczone znaczną niepewnością. Ponadto także analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy

zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania.

Analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego NETTER-1.

Model

Opisany model w analizach wnioskodawcy w poprawny sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz jest dostosowany do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Opis modelu przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy, natomiast ograniczenia w rozdz. 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.

Czas leczenia w programie

We wnioskowanym programie lekowym i nie ma zapisów odnośnie ponownego leczenia. W rekomendacji NICE 2018 Komisja wskazała, że nie jest właściwe uwzględnienie ponownego leczenia lutetem po progresji choroby przy rozważaniu klinicznej i ekonomicznej opłacalności stosowania lutetu. Zgodnie z polskimi wytycznymi PSGN 2017 w przypadku progresji po dobrym efekcie leczenia radioizotopowego i braku innych metod terapeutycznych można rozważyć ponowne leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny PRRT.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis ograniczeń do części klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.1.3.2 i 4.1.4 niniejszego opracowania.

Użyteczność

W dokumencie NICE 2018 Komisja wskazała, że pojawiły się nowe dane z badania NETTER-1, które wykazały statystycznie istotną poprawę jakości życia lutetu w porównaniu z oktreotydem. Firma stwierdziła, że nie korzystała z tych danych, ponieważ model opiera się głównie na danych dotyczących efektywności z badania ERASMUS.

Skuteczność

W ramach analizy klinicznej, wyniki skuteczności przedstawiono na podstawie badania NETTER-1 oraz ERASMUS. Na podstawie randomizowanego badania NETTER-1 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii 177Lu-DOTATATE stosowanej łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC w postaci oktreotydu LAR 30 mg w porównaniu z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR 60 mg. Przedstawiono także wyniki badania ERASMUS, które jest nierandomizowanym, jednoramiennym, otwartym badaniem, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 177Lu-DOTATATE u dorosłych pacjentów z GEP-NET i nie-GEP NET, z ekspresją receptorów somatostatyny.

W analizie ekonomicznej jako główne źródło danych dla skuteczności wybrano badanie NETTER-1.

(AE wnioskodawcy rozdz. 8.1). Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2013 skuteczność najczęściej stosowanych analogów somatostatyny lanreotydu i oktreotydu jest porównywalna.

RDI

Model daje możliwość kalkulacji kosztów poszczególnych leków z uwzględnieniem bądź bez uwzględniania względnej intensywności dawki.

W rekomendacji NICE 2018 Komisja zgodziła się, że intensywność dawki powinna opierać się na badaniu źródłowym i stwierdzono, że względna intensywność dawki oparta na badaniu ERASMUS jest bardziej odpowiednia. Zwrócono uwagę, że oszacowanie intensywności dawki dla lutetu w modelu firmy opierało się na badaniu NETTER-1 zamiast na badaniu ERASMUS, który jest badaniem źródłowym dla danych skuteczności lutetu wykorzystywanych w porównaniach pośrednich NET przewodu pokarmowego. Grupa oceniająca wyjaśniła, że to potencjalnie przeszacowało opłacalność lutetu, ponieważ intensywność dawki wzrosła z 86,4% do pomiędzy 94,4% a 97,8%. Stwierdzono jednak, że po wprowadzeniu do modelu danych z badania ERASMUS intensywność dawki zmniejszyła się do około 86% - 88%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i konwergencji.

Walidację wewnętrzną wykonano w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu i sprawdzenie czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM (AE wnioskodawcy rozdz. 13.1).

Walidację konwergencji, która polegała na porównaniu modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne Mujica-Mota 2018 oraz NICE 2018, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. (AE wnioskodawcy rozdz. 13.2).

Wyniki wnioskodawcy w ramach walidacji (AE wnioskodawcy rozdz.13.2):

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca wykonał porównanie modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.



5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Kalkulację urzędowej ceny zbytu dla produktu Lutathera na podstawie art. 13 ust 3 ustawy refundacyjnej (skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej) przedstawiono w rozdziale 5.2.2.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce 177Lu-DOTATATE (Lutathera) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności i analizę kosztów konsekwencji.

W analizie ekonomicznej jako główne źródło danych dla skuteczności wybrano badanie NETTER-1. [redacted]

Modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu [redacted] pacjentów w ramieniu chorych leczonych 177Lu-DOTATATE. Przy braku długoterminowych danych klinicznych, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania NETTER-1, co powoduje, że wyniki analizy mogą być obciążone znaczną niepewnością. Ponadto także dożywni horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania. Analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego NETTER-1.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie 177Lu-DOTATATE w miejsce terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania 177Lu-DOTATATE vs terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu wyniósł: [redacted]

[redacted] Wartości ICUR bez RSS i z RSS znajdują się [redacted] progu opłacalności (155 514 zł/QALY)¹¹ o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego 177Lu- DOTATATE [redacted]

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem – brak obliczeń dla art. 13. Randomizowane badanie NETTER-1, opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy, przedstawia porównanie produktu leczniczego Lutathera z nier refundowanym komparatorem - Sandostatin LAR w dawce 60 mg co 4 tygodnie.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż 177Lu-DOTATATE przy braku uwzględnienia RSS oraz z RSS [redacted] w żadnym z analizowanych wariantów, za wyjątkiem wariantu uwzględniającego [redacted]

¹¹ Próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów zaobserwowano zmianę wartości współczynnika ICUR [REDACTED] względem analizy podstawowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż 177Lu-DOTATATE, przy braku uwzględnienia RSS oraz z RSS [REDACTED]

Przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy. [REDACTED]

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany OS w ramieniu Lu-Dotatate), ekstrapolacja wyników skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania NETTER-1.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów). Założono, że wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Grupa limitowa

Wnioskuje się o finansowanie leku w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Podstawą limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Lutathera 370 MBq/ml w związku z tym, że będzie to jedyny lek w tej grupie limitowej, więc będzie on wyznaczać limit.

Horyzont czasowy

2-lata (wrzesień 2021 – sierpień 2023 rok)

Porównywane scenariusze

- scenariusz istniejący – stosowana jest najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu (HD LAN/HD OCT, ang. high dose lenreotide, high dose octreotide), a produkt Lutathera nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.
- scenariusz nowy – założono, że produkt Lutathera będzie finansowany w populacji docelowej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Udziały w rynku

(BIA Wnioskodawcy rozdział 2.5.4.1 oraz 6).

Tabela 55. Udziały w rynku

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

Analiza wrażliwości

Wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości). Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

[Redacted text block]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych [Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły oszacowania liczby pacjentów, znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.5.

Charakterystyki pacjentów

[Redacted text block]

Koszty

Kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach Analizy ekonomicznej. Uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków;

¹² Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr: OT.4352.2.2016 dla produktu Somatuline Autogel we wskazaniu: Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (BIP nr [055/2016](#))

- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty premedykacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

Średnie koszty roczne ponoszone na lek Lutathera w terapii ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Koszty ponoszone w terapii za pomocą 177Lu-DOTATATE u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (zł), perspektywa NFZ, (wariant bez RSS / z RSS)

Tabela 57. Koszty ponoszone na lek Lutathera w terapii za pomocą 177Lu-DOTATATE u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (zł), perspektywa NFZ, (wariant bez RSS / z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii HD LAN/HD OCT u chorych w populacji docelowej.

Tabela 58. Koszty ponoszone w terapii komparatorem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (zł), perspektywa NFZ

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Szczegółowy opis w/w kosztów oraz pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie został przedstawiony w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 2.6 oraz w rozdz. 5.1.2 niniejszej analizie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant prawdopodobny [zł]

	Wariant 1		Wariant 2	
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2
Wariant 1				
Wariant 2				
Wariant 3				

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.8.2;

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet z perspektywy NFZ wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego z perspektywy NFZ związane wyłącznie z ceną leku Lutathera wyniosą w wariantcie prawdopodobnym

Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawione zostały w modelu.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych literaturowych i danych wnioskodawcy. Do oszacowań wielkości populacji docelowej wnioskodawca nie wykorzystał opinii ekspertów. Dla oszacowania populacji docelowej przeprowadzono analizę wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2020 do końca grudnia 2021 roku. <u>Uzasadnienie wnioskodawcy:</u> „Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. Ponadto, obecnie we wnioskowanym wskazaniu chorzy otrzymują wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu, w związku z czym lek Lutathera powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku.” (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.2).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted] Uzasadnienie wnioskodawcy: „(...) [redacted] [redacted] (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.5.4.1 oraz 6).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Patrz. rozdz. 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C17.0-17.9 i C18.0-18.4, którym zrealizowano procedurę z katalogu świadczeń radioterapii, przedstawiono w rozdz. 3.3. niniejszej analizy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją wynosi [redacted] opakowań w 1 roku oraz [redacted] opakowań w 2 roku refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	<u>Uzasadnienie wnioskodawcy:</u> „Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Lutathera nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Objęcie refundacją 177Lu-DOTATATE może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Lutathera do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.” (BIA Wnioskodawcy rozdział 8.1).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 3.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach BIA zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Komparatory

W analizie nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA.

(BIA Wnioskodawcy 2.6.1).

Populacja

Obecna liczba pacjentów z dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT), kwalifikujących się do leczenia w Polsce, w opinii prof. dr hab. n. med. Jarzab wynosi w opinii 4725 chorych, w opinii prof. dr hab. Andrzej Lewińskiego wynosi 8000 chorych. Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi ok. 500-600 (w opinii prof. dr hab. n. med. Jarzab wynosi w opinii 664 chorych, w opinii prof. dr hab. Andrzej Lewińskiego wynosi 600, w opinii prof. dr hab. Kunikowskiej i prof. dr hab. n. med. Królickiego wynosi 500-600 chorych).

Udziały w rynku

Zdaniem ankietowanych ekspertów prof. dr hab. Kunikowskiej, prof. dr hab. n. med. Królickiego obecnie stosowaną technologią jest m.in. terapia radiozotopowa [177Lu] Lu- DOTATATE i jest to aktualnie technologia najskuteczniejsza stosowana u 20-30% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii będzie stosowana u 30-40%. Jedynie w opinii prof. dr hab. n. med. Jarzab odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 1,5%, a wartość ta znacznie odbiega od oszacowań pozostałych ekspertów.

Koszty

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawca dokonał na podstawie oszacowań analizy ekonomicznej, dlatego też kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2. dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Uwzględniono koszt leków, koszt związany kosztem leków, przepisania i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz kosztu premedykacji.

Dawkowanie

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego produktu leczniczego Lutathera. Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Lutathera nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 ustawy o refundacji analitycy Agencji uznają za zasadne utworzenie nowej grupy limitowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy (BIA wnioskodawcy rozdz. 6):

„Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z:

- „W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od września 2021 do końca sierpnia 2021 roku), ponieważ w przypadku programów lekowych, w których występują ściśle określone reguły leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać w okresie pierwszych dwóch lat trwania programu.”
- „Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz kosztu premedykacji.”
- „W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.”
- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej (...). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Lutathera 370 MBq/ml w związku z tym, że będzie to jedyny lek w tej grupie limitowej, więc będzie on wyznaczać limit. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu są obciążone niepewnością i mają największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy w wyniku przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdz. 2.7. oraz w poniżej tabeli.

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

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku 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.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet z perspektywy NFZ wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Inkrementalne wydatki płatnika publicznego z perspektywy NFZ związane wyłącznie z ceną leku Lutathera wyniosą w wariantcie prawdopodobnym [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikiem uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Obecna liczba pacjentów z dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka prąjelita (MIDGUT), kwalifikujących się do leczenia w Polsce, w opinii prof. dr hab. n. med. Jarzab wynosi w opinii 4725 chorych, w opinii prof. dr hab. Andrzej Lewińskiego wynosi 8000 chorych. Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi ok. 500-600 (w opinii prof. dr hab. n. med. Jarzab wynosi w opinii 664 chorych, w opinii prof. dr hab. Andrzej Lewińskiego wynosi 600, w opinii prof. dr hab. Kunikowskiej i prof. dr hab. n. med. Królickiego wynosi 500-600 chorych).

Zdaniem ankietowanych ekspertów prof. dr hab. Kunikowskiej, prof. dr hab. n. med. Królickiego obecnie stosowaną technologią jest m.in. terapia radiozotopowa [177Lu] Lu- DOTATATE i jest to aktualnie technologia najskuteczniejsza stosowana u 20-30% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii będzie stosowana u 30-40%. Jedyne w opinii prof. dr hab. n. med. Jarzab odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 1,5%, a wartość ta znacznie odbiega od oszacowań pozostałych ekspertów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Lutathera (177Lu- DOTATATE) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny, w ramach programu lekowego.”

Proponowane rozwiązanie przedstawiono w Analizie Racjonalizacyjnej Wnioskodawcy w rozdz. 3.

Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego z RSS oraz bez RSS [zł].

Parametr	z RSS	Bez RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej - łączne oszczędności NFZ*		
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)		
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej z uwzględnieniem proponowanych oszczędności		

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Tabela 65. Uwagi ekspertów klinicznych do proponowanego programu lekowego

Część programu	Prof. Dr hab. n. med. Leszek Królicki Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny nuklearnej	Dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny nuklearnej	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Kryteria kwalifikacji	Badaniem kwalifikacyjnym do leczenia – ze względu na większą czułość oraz stosowania tego samego ligandu diagnostycznego – powinno być badanie PET/CT z [68Ga] Ga-DOTATATE, a nie badanie scyntygraficzne (badanie scyntygraficzne może być stosowane w celach diagnostycznych, ale nie do kwalifikacji do leczenia). Wykazana powinna być zwiększona ekspresja receptorów somatostatyn w tkance guza oraz wszystkich stwierdzonych przerzutach. Brak zmian o typie z „mis-match” wykazujących zwiększone gromadzenie [18F] F-FDG w badaniu PET/CT, a nie wykazującymi w tych ogniskach zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu PET/CT z [68Ga] Ga-DOTATATE.	Badaniem kwalifikacyjnym do leczenia ze względu na większą czułość oraz zastosowania tego samego ligandu diagnostycznego powinno być badanie PET/CT z [68Ga] Ga-DOTATATE, a nie badanie scyntygraficzne. Wykazana powinna być zwiększona ekspresja receptorów somatostatyn w tkance guza oraz wszystkich stwierdzonych przerzutach. Brak zmian o typie z „mis-match” wykazujących zwiększone gromadzenie w badaniu PET/CT z [18F] F-FDG, a nie wykazującymi w tych ogniskach zwiększonej ekspresji receptorów somatostatynowych w badaniu PET/CT z [68Ga] Ga-DOTATATE.	Pkt. 3 warunkiem kwalifikacji do leczenia izotopowego powinna być obecność wychwytu we wszystkich ogniskach nowotworowych – guzie pierwotnym jak i w przerzutach. Ten warunek powinien być czytelniej sformułowany w programie lekowym.	U pacjentów z zespołem Gilberta usunięcie wymogu związanego ze stężeniem bilirubiny. Proponuję wprowadzenie zastrzeżenia dotyczącego pacjentów stosujących leki przeciwkrzepilwe wpływające na współczynnik protrombinowy. Proponuję sprecyzowanie progowej dawki pochłoniętej dla której obszar szpiku należy wliczyć do części objętej polem napromieniania z zewnątrz.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) metodą PET/CT z [68Ga] Ga-DOTATATE. Badanie PET/CT [18F] F-FDG	SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) metodą PET/CT z [68Ga] Ga-DOTATATE. Badanie PET/CT [18F] F-FDG	Brak uwag	Proponuję wprowadzenie zapisu umożliwiającego stosowanie analogów somatostatyn u pacjentów z nowotworami czynnymi hormonalnie w trakcie leczenia z zachowaniem ≥ 4 tygodniowego odstępu pomiędzy ostatnią dawką analogu a podaniem radiofarmaceutyku.
Monitorowanie leczenia	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag	U pacjentów z zespołem Gilberta usunięcie wymogu związanego ze stężeniem bilirubiny. Proponuję uściślenie, czy „hipoalbuminemia < 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%” to jeden warunek – równoczesne zajęcie obu sytuacji, czy dwa odrębne warunki. Proponuję

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

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych stosowania Lutathera (177Lu-DOTATATE) we wskazaniu w ramach programu lekowego "Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)", przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.03.2021 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2018, NICE 2018, SMC 2018), 1 rekomendację warunkowo pozytywną CADTH 2019 i 1 rekomendację negatywną NCPE 2020.

W rekomendacji pozytywnej HAS 2018 zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lutathera i wskazuje na istotną korzyść kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatyny oraz umiarkowaną poprawę kliniczną w porównaniu z podawaniem samego oktreotydu CR 60 mg. W rekomendacji pozytywnej NICE 2018, opierając się na szacunkach ICER i ograniczonych dostępnych opcjach leczenia, rekomenduje się lutetu oksodotreotyd (177Lu) do leczenia NET żołądkowo-jelitowych z dodatnim receptorem somatostatyny u osób z postępującą chorobą. W rekomendacji SMC 2018 po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów, komitet zaakceptował produkt Lutathera do użytku w NHS Scotland.

Dodatkowo odnalezione przez wnioskodawcę rekomendacje norweskie (Beslutningsforum for nye metoder) rekomendują 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

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2019 wydano zalecenie refundacji 177Lu-Dotatate (Lutathera) w porównaniu z oktreotydem LAR dla populacji pacjentów z NET wywodzącego się z jelita środkowego. Komitet pERC podkreślił, że oszacowanie opłacalności 177Lu-Dotatate jest bardzo niepewne, a jego stosowanie nie może być uznane za efektywne kosztowo oraz wymagana jest znaczna obniżka ceny, aby poprawić efektywność kosztową do akceptowalnego poziomu. Komitet pERC wskazał, że nie można ocenić alternatywnego czasu trwania efektów leczenia 177Lu-Dotatate i że długoterminowe korzyści ze stosowania 177Lu-Dotatate są wysoce niepewne.

W rekomendacji negatywnej NCPE 2020 zwrócono uwagę na niepewność i niską wiarygodność co do oszacowania ICER, a wątpliwość budziło prawdopodobnej oczekiwanej względnej skuteczności i opłacalności lutetu oksodotreotydu (177Lu) w badaniach klinicznych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 66. Rekomendacje refundacyjne dla Lutathera (177Lu-DOTATATE)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2020 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych	<p>NCPE nie rekomenduje finansowania lutetu oksodotretydem (177Lu) (Lutathera) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych. Zalecenia wydano po dokonaniu oceny przedłożonej przez wnioskodawcę.</p> <p>Wyniki analizy NCPE wskazują, że w populacji NET wywodzące się z midgut wartość ICER dla produktu leczniczego Lutathera względem oktreytydu LAR 60 mg wynosi € 26,830 na QALY, w populacji GI-NET wynosi € 34,012 na QALY. Wnioskodawca przedstawił, że w populacji NET wywodzące się z midgut wartość ICER dla produktu leczniczego Lutathera względem oktreytydu LAR 60 mg wynosi € 40,035 na QALY, w populacji GI-NET wynosi € 33,810 na QALY. Wytoczne NCPE wskazują na niepewność i niską wiarygodność co do oszacowani ICER, a wątpliwość budzi czy prawdziwe jest odzwierciedlenie prawdopodobnej oczekiwanej względnej skuteczności i opłacalności (177Lu) lutetu oksodotretydu (177Lu) w badaniach klinicznych.</p> <p>Leczenie lutetu oksodotretydem (177Lu) wiąże się z dodatkowymi kosztami, w tym koszt jednoczesnego podawania roztworu aminokwasów i terapii przeciwwymiotnej oraz ekspertyza specjalisty medycyny nuklearnej. Koszt nie obejmuje jednoczesnego stosowania oktreytydu. Grupa NCPE szacuje, że po uwzględnieniu tych dodatkowych kosztów wpływ na pięcioletni budżet netto wzrasta do 20,7 mln euro, natomiast zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy kwota ta wynosi 17,5 mln euro.</p>
CADTH 2019 (Kanada)	Leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wywodzącym się z jelita środkowego midgut NET, z ekspresją receptorów somatostatyny, u których była progresja choroby po leczeniu analogami somatostatyny,.	<p>Komitet pERC wydał warunkowe zalecenie refundacji 177Lu-Dotatate (Lutathera) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wywodzącym się z jelita środkowego midgut NET, z ekspresją receptorów somatostatyny (SSR+), u których była progresja choroby po leczeniu analogami somatostatyny, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu • kwestia poprawy oszacowań wpływu na budżet • możliwość posiadania infrastruktury do wdrożenia leczenia 177Lu-Dotatate. <p>Komitet podkreślił, że oszacowanie opłacalności 177Lu-Dotatate jest bardzo niepewne, a jego stosowanie nie może być uznane za efektywne kosztowo oraz wymagana jest znaczna obniżka ceny, aby poprawić efektywność kosztową do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Komitet pERC rozważał opłacalność 177Lu-Dotatate w porównaniu z oktreytydem LAR dla populacji pacjentów z NET wywodzącego się z jelita środkowego, na podstawie przedłożonej oceny ekonomicznej i ponownej analizy dostarczonej przez Panel EGP (ang. Economic Guidance Panel). Komitet pERC stwierdził, że trudno jest oszacować przyrostowy współczynnik ICER dla tej populacji pacjentów. Zauważył także, że oszacowania ICER na podstawie dolnej granicy nie można uznać za efektywne kosztowo i że nie można oszacować górnej granicy ICER ze względu na niepewność danych porównawczych dotyczących skuteczności. Komitet pERC wskazał, że Panel EGP nie był w stanie ocenić alternatywnego czasu trwania efektów leczenia 177Lu-Dotatate i że długoterminowe korzyści ze stosowania 177Lu-Dotatate są wysoce niepewne. Komitet zwrócił uwagę, że czynniki, które w największym stopniu wpłynęły na wzrost kosztów, to koszty leków, koszty administracyjne i horyzont czasowy. Czynniki, które najbardziej wpłynęły na przyrostowy efekt kliniczny, są horyzont czasowy i użyteczność po progresji. Ogólnie, pERC zgodził się z oszacowaniami ponownej analizy EGP dla dolnej granicy ICER i stwierdził, że przy przedstawionej cenie produkt 177Lu-Dotatate nie może być uznany za efektywny kosztowo i że konieczna byłaby znaczna obniżka ceny, aby poprawić opłacalność do akceptowalnego poziomu. Komitet uznał, że szacunki efektywności kosztowej są bardzo niepewne.</p> <p>Komitet pERC podkreślił, że przedstawiony wpływ na budżet został znacznie zaniżony i może być znacznie wyższy w związku z wysoką ceną terapii i liczbą włączonych pacjentów do terapii. Podmiot przekazujący informacje znacznie zaniżył udział 177 Lu-Dotatate w rynku. Komitet pERC zauważył, że biorąc pod uwagę klinicznie znaczące korzyści obserwowane w przypadku 177Lu-Dotatate, zapotrzebowanie odnośnie tego leku byłoby znacznie większe, co prowadziłoby do wypierania innych dostępnych schematów terapeutycznych. Komitet wskazał, że ogólnie potencjalny wpływ 177Lu-Dotatate na budżet byłby istotny.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych</p>	<p>NICE rekomenduje stosowanie lutetu oksodotreotydu (177Lu) (Lutathera) w leczeniu populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych.</p> <p>Komitet ocenił opłacalność stosowania lutetu oksodotreotydu (177Lu) w porównaniu z ewerolimusem oraz najlepszym leczeniem wspomagającym NET przewodu pokarmowego. Uwzględniając fakt, że ewerolimus jest zarejestrowany jedynie w leczeniu NET nieczynnych hormonalnie, <u>jako najbardziej odpowiedni komparator wskazano najlepszą terapię wspomagającą.</u></p> <p>Komisja uznała, że lutetu oksodotreotydu (177Lu) nie spełnia kryteriów końca życia dla NET żołądkowo-jelitowych. <u>Jednakże</u> najbardziej prawdopodobna wartość ICER dla lutetu oksodotreotydu (177Lu) przy porównaniu go do najlepszej terapii wspomagającej wynosi poniżej £30 000 za QALY. Komitet uznał, że możliwości leczenia tej grupy pacjentów są ograniczone, szczególnie dla osób z czynnymi hormonalnie (ang. functional) NET. Komisja opierając się na szacunkach ICER i ograniczonych dostępnych opcjach leczenia, rekomenduje lutetu oksodotreotydu (177Lu) do leczenia NET żołądkowo-jelitowych z dodatnim receptorem somatostatynowy u osób z postępującą chorobą.</p>
<p>SMC 2018 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych</p>	<p>SMC zaleca stosowanie produktu leczniczego Lutathera w leczeniu populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatynowych.</p> <p>W analizie użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis), populację GEP-NET podzielono na pacjentów z żołądkowo-jelitowym GI-NET, u których porównano lek Lutathera z BSC. Warto zauważyć, że BSC odzwierciedlało stosowanie oktreotydu. Horyzont czasowy zastosowany w modelu obejmował 20 lat.</p> <p>Wyniki analizy wskazują, że ICER dla produktu leczniczego Lutathera względem BSC wynosi £26,830.</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów, Komitet zaakceptował Lutathera do użytku w NHS Scotland.</p>
<p>HAS 2018 (Francja)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych</p>	<p>HAS zaleca stosowanie produktu leczniczego Lutathera i wskazuje na istotną korzyść kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującymi ekspresję receptorów somatostatynowy oraz umiarkowaną poprawę kliniczną w porównaniu z podawaniem samego oktreotydu CR 60 mg.</p> <p>W rekomendacji wskazano na niewystarczający poziom dowodów, aby uzasadnić refundację produktu leczniczego Lutathera w przypadku dobrze zróżnicowanych (G1 i G2), postępujących, nieoperacyjnych lub przerzutowych GEP NET z ekspresją receptorów somatostatynowy.</p>
<p>Beslutningsforum for nye metoder (Norwegia)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, postępującym, dobrze zróżnicowanym (stopnia G1 lub G2) guzów neuroendokrynnych żołądka i jelit i trzustki GEP NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych</p>	<p>„Beslutningsforum for nye metoder 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.” (APD Wnioskodawcy)</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem, znak PLR.4600.957.2019.24.KK (data wpływu do AOTMiT 23.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku produktu leczniczego:

- Lutathera (lutet oksodotretyd, 177Lu) roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5 - 25 ml, kod EAN: 05909991350963

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.11.2019 r. znak pisma OT.4331.60.2019.TI.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 29.11.2019 r., pismem znak PLR.4600.957.2019.29.MG Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, zawiesił postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Dnia 20.04.2021 r., pismem znak PLR.4600.957.2019.32.MG Minister Zdrowia, na żądanie wnioskodawcy, podjął postępowanie w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanego leku. Uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2021 r.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2021 r. pismem z dnia 26.04.2021 r. Produkt Lutathera jest wnioskowany do stosowania zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego "Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)". Zgodnie z ChPL 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.

Na podstawie EPAR, produkt Lutathera został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w dniu 31 stycznia 2008 r. (EU/ 3/07/523) we wskazaniu leczenie guzów neuroendokrynnych żołądka, jelit i trzustki. Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP) po zakończeniu przeglądu ocenił, że w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy Lutathera zalecił utrzymanie oznaczenia leku sierocego.

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe GEP-NEN, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych.

Nowotwory neuroendokrynnego (NEN, neuroendocrine neoplasms) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (midgut), jelito cienkie stanowi, po trzustce, i jelicie grubym najczęstsze miejsce ich występowania.

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczo-kątniczej i często dają one przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne i uzależnione od oceny stopnia zaawansowania (staging, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (grading, na podstawie wartości Ki-67).

Pięcioletnie przeżycie uzyskuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium I i II, 97,1% w stadium III oraz 84,8% w stadium IV. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3. W opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku zajęcia miejscowego, 55% zaś przy obecności przerzutów odległych. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał komparator BSC w postaci wysokich dawek oktrotetydu i lanreotydu. Wybór ten jest poprawny, zgodny z opiniami ekspertów i wytycznymi klinicznymi.

Zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ za pierwszą połowę 2020 roku oraz aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ u pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi (w tym u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10: C25.4, C17.0-C17.9, C18.0-C18.4) stosowane było leczenie znakowanymi

radioizotopowo analogami somatostatyny (dotatate znakowane LU 177 – 7400 MBq), w ramach m. in. świadczenia „LECZENIE ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY NIEOPERACYJNYCH GUZÓW NEUROENDOKRYLNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ” - 5.07.01.0000047. Agencja nie posiada bardziej aktualnych danych odnoszących się do realizacji powyższego świadczenia. Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję świadczenie to wykonywane jest aktualnie jedynie w ramach kontynuacji wcześniej rozpoczętej terapii za zgodą komisji bioetycznej, a nowi pacjenci nie są do niego kwalifikowani. „Produktem aktualnie stosowanym do leczenia izotopowego na terenie Polski jest preparat [177Lu]Lu-DOTA-TATE (kod: DOT-Lu) dystrybuowany przez Ośrodek Radioizotopów POLATOM, ul. A. Sołtana 7, 05-400 Otwock” - prof. dr hab. n med. Barbara Jarząb. Dodatkowo w Polsce pacjenci mogą być włączani do badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną 177Lu-DOTATATE, m. in. badanie COMPETE oraz projekty Agencji Badań Medycznych (2019/ABM/01/00077, 2020/ABM/01/00009).

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

Skuteczność kliniczna

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

Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie NETTER-1 oraz nierandomizowane badanie ERASMUS, które były badaniami rejestracyjnymi.

Badanie NETTER-1 jest wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem ze stratyfikacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego zawierającego 177Lu-DOTATATE w dawce 7,4 GBq (200 mCi), podawanego dożylnie przez 30 minut co 8 tygodni, stosowanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym BSC (ang. best supportive care) w postaci oktreotydu LAR (30 mg co 4 tygodnie) z terapią wysokimi dawkami oktreotydu LAR (60 mg co 4 tygodnie). Populację badania, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita midgut,

Do analizy wnioskodawca włączył nierandomizowane, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte badanie I/II fazy ERASMUS, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 177Lu-DOTATATE u dorosłych pacjentów z GEP-NET i nie-GEP NET, z ekspresją receptorów somatostatyny. Wyniki uzyskane w ramach badania ERASMUS, we wnioskowanej populacji chorych przedstawiono w dokumencie EPAR

Wyniki badania NETTER-1

W badaniu NETTER-1 dla 46-miesięcznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej 177Lu-DOTATATE wyniosła 28,4 miesiące, a w grupie kontrolnej wyniosła 8,5 miesiąca, różnice między grupami były istotne statystycznie $p < 0,0001$. Współczynnik ryzyka w populacji FAS dla 46-miesięcznego okresu obserwacji dla leku Lutathera wyniósł $HR = 0,21$ (95% CI: 0,14 - 0,33), $p < 0,0001$ wskazując na istotne statystycznie zmniejszenie o 79% ryzyka progresji lub śmierci pacjenta podczas leczenia lekiem Lutathera w porównaniu z oktreotydem LAR. Dla 46 miesięcznego okresu obserwacji liczba zgonów wyniosła 28 (23,9%) w ramieniu Lutathera i 43 (37,7%) w ramieniu oktreotydu LAR, nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego OS w grupie otrzymującej Lutathera, a w grupie oktreotydu LAR wynosiła 27,4 miesiąca, współczynnik ryzyka wynosił $HR = 0,54$ (0,33; 0,86), a różnice między grupami były istotne statystycznie $p = 0,009$. Dla 35 mies. okresu obserwacji zamieszczono dodatkową analizę związaną z oceną lokalnych badaczy całkowitego odsetka odpowiedzi ORR (całkowita liczba pełnych i częściowych odpowiedzi CR + PR) w ramieniu 177LU-DOTATAE+BSC wynosiła 16/102 (15,2%) pacjentów,

natomiast w grupie kontrolnej HD OCT 4/100 (4,0%) pacjentów, szansa wystąpienia odpowiedzi guza wynosiła 4,46, $p=0,0086$, uzyskane wyniki wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Analiza jakości życia pacjentów przyjmujących 177Lu-DOTATATE wykazała, że czas do pogorszenia jakości życia, stanowiący punkt końcowy badania, był istotnie statystycznie dłuższy w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu do grupy leczonej oktreotydem LAR w domenach takich jak: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne i czynnościowe, biegunka, postrzeganie własnego ciała, objawy związane z chorobą, zmęczenie.

Wyniki badania ERASMUS

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu NETTER-1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosujących 177LuDOTATATE+BSC były nudności (59% pacjentów) oraz wymioty (47% pacjentów). Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (25% pacjentów) i bóle brzucha (26% pacjentów). Stosowanie 177Lu-DOTATATE+BSC w porównaniu z HD OCT zwiększa istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności, wymioty, zmęczenie lub astenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia, leukopenia, utrata apetytu, ból głowy oraz łysienie. Nie odnotowana różnica istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia (takich jak bóle brzucha, biegunka, rozstrzeń, obrzęki obwodowe, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, zawroty głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy (ang. flushing), kaszel oraz zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia).

W badaniu NETTER-1 w analizie dla 46 miesięcznego okresu obserwacji, w populacji FAS liczącej 231 osób, odnotowano 28 zgonów (24%) w grupie 177LU-DOTATAE+BSC, natomiast 43 zgony (38%) w grupie HD OCT. Odnotowano, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej 177LU-DOTATAE+BSC jest istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z ryzykiem zgonu w grupie kontrolnej. Na podstawie [redacted] u 278 odsetek zgonów u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wywodzące się ze środkowej części prajelita wyniósł 56% (157/278 pacjentów).

W badaniu NETTER-1 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 106 (95%) pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC i u 95 (86%) pacjentów w grupie HD OCT. Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie SAE wystąpiły u 29 (26%) osób w grupie badanej i 26 (24%) w grupie kontrolnej. Zdarzenia niepożądane AE związane z leczeniem (w ocenie badacza), odnotowano u 95 (86%) w grupie badanej i 34 (31%) w grupie kontrolnej, u 10 (9%) pacjentów w grupie badanej i 1 (1%) pacjenta w grupie kontrolnej uznane zostały za ciężkie. Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania udziału w badaniu, wystąpiły u 7 (6%) pacjentów w grupie 177Lu-DOTATATE+BSC i 10 (9%) w grupie HD OCT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiło u 5 (5%) pacjentów w grupie badanej, w grupie kontrolnej u żadnego pacjenta. [redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce 177Lu-DOTATATE (Lutathera) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka przjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności i analizę kosztów konsekwencji.

W analizie ekonomicznej jako główne źródło danych dla skuteczności wybrano badanie NETTER-1.

Modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu [REDAKTOWANO] pacjentów w ramieniu chorych leczonych 177Lu-DOTATATE. Przy braku długoterminowych danych klinicznych, wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania NETTER-1, co powoduje, że wyniki analizy mogą być obciążone znaczną niepewnością. Ponadto także dożywotni horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania. Analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego NETTER-1.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie 177Lu-DOTATATE w miejsce terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu [REDAKTOWANO]. Oszacowany ICUR dla porównania 177Lu-DOTATATE vs terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu wyniósł: [REDAKTOWANO].

Wartości ICUR bez RSS i z RSS znajdują się [REDAKTOWANO] proggu opłacalności (155 514 zł/QALY)¹³ o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego 177Lu-DOTATATE [REDAKTOWANO].

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem – brak obliczeń dla art. 13. Randomizowane badanie NETTER-1, opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy, przedstawia porównanie produktu leczniczego Lutathera z nier refundowanym komparatorem - Sandostatin LAR w dawce 60 mg co 4 tygodnie.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż 177Lu-DOTATATE przy braku uwzględnienia RSS oraz z RSS [REDAKTOWANO] w żadnym z analizowanych wariantów, za wyjątkiem wariantu uwzględniającego [REDAKTOWANO].

W przypadku pozostałych parametrów zaobserwowano zmianę wartości współczynnika ICUR [REDAKTOWANO] względem analizy podstawowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż 177Lu-DOTATATE, przy braku uwzględnienia RSS oraz z RSS [REDAKTOWANO].

¹³ Próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł

Przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy.

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany OS w ramieniu Lu-Dotatate), ekstrapolacja wyników skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania NETTER-1.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku 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.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet z perspektywy NFZ wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego z perspektywy NFZ związane wyłącznie z ceną leku Lutathera wyniosą w wariancie prawdopodobnym

Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame wynikom uzyskanym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Obecna liczba pacjentów z dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzący się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT), kwalifikujących się do leczenia w Polsce, w opinii prof. dr hab. n. med. Jarząb wynosi w opinii 4725 chorych, w opinii prof. dr hab. Andrzej Lewińskiego wynosi 8000 chorych. Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi ok. 500-600 (w opinii prof. dr hab. n. med. Jarząb wynosi w opinii 664 chorych, w opinii prof. dr hab. Andrzej Lewińskiego wynosi 600, w opinii prof. dr hab. Kunikowskiej i prof. dr hab. n. med. Królickiego wynosi 500-600 chorych).

Zdaniem ankietowanych ekspertów prof. dr hab. Kunikowskiej, prof. dr hab. n. med. Królickiego obecnie stosowaną technologią jest m.in. terapia radiozotopowa [177Lu] Lu- DOTATATE i jest to aktualnie technologia najskuteczniejsza stosowana u 20-30% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii będzie stosowana u 30-40%. Jedynie w opinii prof. dr hab. n. med. Jarząb odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 1,5%, a wartość ta znacznie odbiega od oszacowań pozostałych ekspertów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego znajdują się w rozdziale 8 niniejszej analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2018, NICE 2018, SMC 2018), 1 rekomendację warunkowo pozytywną CADTH 2019 i 1 rekomendację negatywną NCPE 2020.

W rekomendacji pozytywnej HAS 2018 zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lutathera i wskazuje na istotną korzyść kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym, dobrze zróżnicowanym (G1 lub G2) GEP NET wykazującym ekspresję receptorów somatostatyny oraz umiarkowaną poprawę kliniczną w porównaniu z podawaniem samego oktreotydu CR 60 mg. W rekomendacji pozytywnej NICE 2018, opierając się na szacunkach ICER i ograniczonych dostępnych opcjach leczenia, rekomenduje się lutetu oksodotretyd (177Lu) do leczenia NET żołądkowo-jelitowych z dodatnim receptorem somatostatyny u osób z postępującą chorobą. W rekomendacji SMC 2018 po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów, komitet zaakceptował produkt Lutathera do użytku w NHS Scotland.

Dodatkowo odnalezione przez wnioskodawcę rekomendacje norweskie (Beslutningsforum for nye metoder) rekomendują 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

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2019 wydano zalecenie refundacji 177Lu-Dotatate (Lutathera) w porównaniu z oktreotydem LAR dla populacji pacjentów z NET wywodzącego się z jelita środkowego. Komitet pERC podkreślił, że oszacowanie opłacalności 177Lu-Dotatate jest bardzo niepewne, a jego stosowanie nie może być uznane za efektywne kosztowo oraz wymagana jest znaczna obniżka ceny, aby poprawić efektywność kosztową do akceptowalnego poziomu. Komitet pERC wskazał, że nie można ocenić alternatywnego czasu trwania efektów leczenia 177Lu-Dotatate i że długoterminowe korzyści ze stosowania 177Lu-Dotatate są wysoce niepewne.

W rekomendacji negatywnej NCPE 2020 zwrócono uwagę na niepewność i niską wiarygodność co do oszacowania ICER, a wątpliwość budziło prawdopodobnej oczekiwanej względnej skuteczności i opłacalności lutetu oksodotretydu (177Lu) w badaniach klinicznych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej w zakresie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia	TAK	Patrz. rozdz. 3.6 3.6.Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie zawiera informacji dotyczącej typu hipotezy badawczej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).	TAK	Zaktualizowana wersja raportu została uzupełniona o brakującą informację dotyczącą typu hipotezy badawczej.
W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia): <ul style="list-style-type: none"> horyzontu czasowego analizy ekonomicznej zgodnego z horyzontem badania klinicznego NETTER-1; uwzględnienia RSS dla komparatorów. 	NIE	Analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego NETTER-1 oraz nie uwzględnienia RSS dla komparatorów. Patrz. rozdz. 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy
Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).	NIE	Patrz rozdz. 5.3.4. Obliczenia własne Agencji.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

- Analiza problemu decyzyjnego: nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA w kwestiach dotyczących dawkowania
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów (nie testowano horyzontu czasowego analizy ekonomicznej zgodnego z horyzontem badania klinicznego NETTER-1, uwzględnienia RSS dla komparatorów).
- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Erasmus 2017	Erasmus MC Clinical Study Report, 31.05.2017
Strosberg 2018	Strosberg J., et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine tumors Treated With (177)Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(25): 2578-2584.
Strosberg 2017	Strosberg J. et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors." <i>N Engl J Med</i> 2017; 376(2): 125-135.
Strosberg 2018	Strosberg J, Hendifar A, Yao JC, et al. (2018, October) Impact of Liver Tumor Burden on Therapeutic Effect of 177LuDOTATATE Treatment: Analysis of Progression-Free Survival, Safety and Quality of Life in NETTER-1. Poster prezentowany podczas konferencji ESMO 2018, Munich, Germany. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Impact-of-liver-tumor-burden-on-therapeutic-effect-of-177Lu-Dotatate-treatment-in-NETTER-1-study
Strosberg 2018	Strosberg J. et al. Overall survival, progression-free survival, and quality of life updates from the NETTER-1 study: 177Lu dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. <i>Neuroendocrinology</i> 2018; 106: 260. https://www.enets.org/overall-survival-progression-free-survival-and-quality-of-life-updates-from-the-netter-1-study-177lu-dotatate-vs-high-dose-octreotide-in-progressive-midgut-neuroendocrine-tumors.html https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4099
Strosberg 2018	Strosberg J. et al. Clinical outcomes in patients with baseline renal dysfunction in the NETTER-1 study: 177Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 4102-4102. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4102

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2019	Final Recommendation for Lutetium Lu 177 Dotatate (Lutathera) for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours pERC Meeting: May 16, 2019; pERC Reconsideration Meeting: July 18, 2019. 2019 pCODR PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW
ENETS 2016	ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Sit. 2016 S. Karger AG, Basel 0028–3835/16/1032–0172\$39.50/0
ENETS 2017	ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. received: December 12, 2016 Accepted after revision: April 6, 2017 P ublished online: April 13, 2017. <i>Neuroendocrinology</i> 2017;105:295–309 D OI: 10.1159/000475526
ESMO 2020	Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Volume 31 - Issue 7 – 2020. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304
HAS 2018	LUTATHERA (177Lutetium oxodotretyd), radiopharmaceutical. French National Authority for Health 2019
NANETS 2017	The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. <i>Pancreas</i> • Volume 46, Number 6, July 2017
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2.2018 — May 4, 2018
NCPE 2020	Cost-effectiveness of lutetium (177Lu) oxodotretyd (Lutathera) for the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (Grade 1 and Grade 2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) in adults. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> February 2020
NICE 2018	The National Institute for Health and Care Excellence. Lutetium (177Lu) oxodotretyd for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. Technology appraisal guidance Published: 29 August 2018
PSGN 2017	Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). <i>Endokrynologia Polska</i> Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017 ISSN 0423–104X. <i>Endokrynologia Polska</i> Tom/Volume 68; Numer/Number 2/2017 ISSN 0423–104X
PSGN 2017	Nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych).
PTOK 2013	Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego.
SMC 2018	Lutetium (177Lu) oxodotretyd 370MBq/mL solution for infusion (Lutathera®) SMC No 1337/18. Scottish Medicines Consortium Published 9 July 2018.

Pozostałe publikacje

Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr: OT.4352.2.2016 ChPL Lutathera	Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr: OT.4352.2.2016 dla produktu Somatuline Autogel we wskazaniu: Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (BIP nr 055/2016)
EPAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera 20 July 2017 EMA/506460/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report LUTATHERA International non-proprietary name: lutetium (177Lu) oxodotreotide Procedure No. EMEA/H/C/004123/0000
Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r.	Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
Szczeklik 2021	strona https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1 . (dostęp. 17.03.2020 r.)
Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 marca 2021 r.	Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r.	Zarządzenie nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r.	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r.	Zarządzenie nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

15. Załączniki

- Zał. 1. 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. [REDACTED], Warszawa, 26.04.2021 r.
- Zał. 2. Lutathera (177Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny Analiza kliniczna. Wersja 1.1., [REDACTED]. Warszawa, 26.04.2021 r.
- Zał. 3. 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 ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 26.04.2021 r.
- Zał. 4. 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 wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 26.04.2021 r.
- Zał. 5. 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 racjonalizacyjna, Wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 26.04.2021 r.
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”