

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Lutathera

學名：lutetium Lu-177 dotatate

事由：

1. 台灣諾華股份有限公司建議健保給付含 lutetium Lu-177 dotatate 成分藥品（如 Lutathera）用於治療成人無法手術切除或轉移性之胰臟神經內分泌腫瘤，並建議訂有給付規定，包括腫瘤分化成度良好（G1 及 G2）、經體抑素類似物治療後疾病仍持續進展、需檢附體抑素受體（somatostatin receptor）陽性報告等。
2. 衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心協助就本案更新療效證據，以供後續研議參考。
3. 另依自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見更新評估報告。

完成時間：民國 113 年 04 月 11 日

評估結論

1. 主要醫療科技評估組織建議

有關主要醫療科技評估組織就本案藥品之給付建議與理由，摘要如後表。

加拿大 CADTH	2022 年 10 月公告，建議有條件給付 lutetium Lu-177 dotatate 於治療手術無法切除或轉移性、分化良好、體抑素受體陽性的 Pan-NETs 成年病人，且除非有禁忌症或不耐受，須經體抑素類似物治療後仍惡化者，給付條件包含：降低價格，以及各省要有能製備 lutetium Lu-177 dotatate 的設施。
澳洲 MSAC	截至 2023 年 11 月 21 日止，查獲一澳洲廠商申請 ¹⁷⁷ Lutetium(nca) Octreotate 用於治療進展性神經內分泌瘤以及其他高體抑素受體表現腫瘤，惟仍在審議中，未訂正式報告發布日期。
英國 NICE	2018 年 8 月公告，在符合商業協議的條件下，建議給付 lutetium Lu-177 dotatate 用於治療無法手術切除或轉移性、進展性且分化良好(G1 或 G2)的體抑素受體陽性之 GEP-NETs 成人病人。
CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。	

2. 療效評估

建議者提供之新事證為 2 項單組回溯性研究與 1 項文獻回顧。綜合所有證據，lutetium Lu-177 dotatate 用於治療胰內分泌腫瘤（Pan-NETs）之臨床試驗主要為 1 項尚未正式發表（研討會摘要）之 OCLURANDOM 試驗。此試驗納入體抑素受體陽性、前一年內疾病惡化之 Pan-NETs 病人，比較 lutetium Lu-177 dotatate 與 sunitinib 在 12 個月時之無惡化存活比例。結果顯示，兩組第 12 個月的無惡化存活比例分別為 80.5%（90%信賴區間 67.5 to 89.9） vs. 42%（90%信賴區間 29.1 to 55.5）；第三級以上不良事件、疲勞、血球減少、高血壓等不良事件發生比例皆為 lutetium Lu-177 dotatate

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

較低。本報告仍未能獲得較為穩健之相對性證據，各項回溯性研究僅可視為補充性證據。

3. 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補不足之處，本報告自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，摘要彙整如下。

- (1) 本次收集到 5 筆病友意見，經去除重複、未提供相關內容後，共納入 2 筆分別由台灣神經內分泌腫瘤病友關懷協會與癌症希望基金會提供之經彙整病友意見。前者透過訪談、焦點團體、問卷等方式收集數十位病友意見；後者則透過問卷方式收集到 9 位病人意見。整體來說，大多數病人年齡介於 30 至 68 歲。
- (2) 綜合兩個病友團體提供之意見，共有 4 位病人曾經使用過本品，其中 2 位是於國外接受治療，1 位病友稱腫瘤位置於胰臟，另 3 位則未說明。1 位病友稱接受 1 個療程，並認為接受治療後症狀改善，腫瘤縮小；1 位病友稱腫瘤位置為胰臟，並完成所有療程，且表示腫瘤未成長，並認為精神、體力、食慾皆有提升或改善、生活品質提高，且無先前治療之副作用。另 2 位病友則分別接受 9 個月與 4 個週期治療，並提及可控制腫瘤與症狀，且幾乎無副作用。4 位病友皆表示治療費用昂貴，負擔沉重。
- (3) 病友表示神經內分泌腫瘤目前治療方式包含標靶治療、手術切除等；標靶治療選擇包含 everolimus、neratinib、octreotide、irinotecan (Onivyde)、trifluridine/tipiracil 等。接受治療後會出現腹瀉、腹痛、頭痛、食慾不振等副作用；部份病友長期接受化療，而苦於相關副作用，認為毫無生活品質。部分病友認為治療有一定效果，亦有部分病友表示治療後腫瘤未縮小，而無法肯定治療有效；另有因治療後產生抗藥情形，而已無有效治療。
- (4) 在生活品質方面，病友表示罹病後記憶力衰退、睡眠品質不佳，進而影響工作與體力，進一步加重經濟壓力。神經內分泌腫瘤造成許多腸胃道症狀（如疼痛、反覆胃潰瘍與胃食道逆流、腹瀉、發燒、皮疹），進而影響生活品質。此外，手術切除治療後亦會導致營養吸收變差或高血糖。整體來說，疾病影響病人日常生活與工作，造成精神壓力。對照顧者而言，協助病人亦影響照顧者作息、工作、社交，以及情緒勞動。
- (5) 最多病友對於新治療的期待為延長存活、控制腫瘤大小、轉移，與減少醫療支出；另外也期待改善腹痛、頭痛，增加體力。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品Lutathera（主成分lutetium Lu-177 dotatate，以下簡稱本品）於2021年4月於我國取得藥品許可證，核准之適應症為「用於治療成人無法手術切除或轉移性，分化良好（G1及G2）且經體抑素類似物（somatostatin analogue）治療無效之體抑素受體（somatostatin receptor）陽性的胃腸道胰腺神經內分泌腫瘤（gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NETs）」。台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）於2021年5月、2022年2月、2023年5月三度向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出本品之給付建議，三次建議健保給付條件如表一。

表一 建議者三度建議健保給付條件（底線為與2021年5月建議的差別處）

2023年5月建議給付條件	2022年2月建議給付條件	2021年5月建議給付條件
1. 使用於治療成人無法手術切除或轉移性之 <u>胰臟神經內分泌腫瘤(Pan-NETs)</u> ，需同時符合下列條件： <ul style="list-style-type: none"> • 腫瘤分化程度為良好者(G1及G2)。 • 經體抑素類似物(somatostatin analogue)治療後，疾病仍持續進展者。 • 需附somatostatin receptor陽性報告。 2. 需經事前審查核准後使用，建議每8週一次共4劑。	1. 使用於治療成人無法手術切除或轉移性之胃腸道胰腺神經內分泌腫瘤(GEP-NETs)，需同時符合下列條件： <ul style="list-style-type: none"> • 腫瘤分化程度為良好者(G1及G2)。 • <u>經兩線以上治療(含體抑素類似物 somatostatin analogue)</u>後，疾病仍持續進展者。 • 需附somatostatin receptor陽性報告。 2. 需經事前審查核准後使用，建議每8週一次共4劑。	1. 使用於治療成人無法手術切除或轉移性之胃腸道胰腺神經內分泌腫瘤(GEP-NETs)，需同時符合下列條件： <ul style="list-style-type: none"> • 腫瘤分化程度為良好者(G1及G2)。 • 經體抑素類似物(somatostatin analogue)治療後，疾病仍持續進展者。 • 需附somatostatin receptor陽性報告。 2. 需經事前審查核准後使用，建議每8週一次共4劑。

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受健保署委託，分別於2021年8月4日、2022年3月24日、2023年6月13日各完成1份醫療科技評估報告。2023年8月健保署藥品專家諮詢會討論，認為本案藥品用於治療胰臟神經內分泌腫瘤的相對療效證據來自第二期臨床試驗OCLURANDOM，但未檢附此試驗之詳細資料及成果發表文獻，試驗病人族群是否符合目標族群仍有待確認，證據力不足，而在財務影響上，本案藥品之療程費用明顯高於參考品sunitinib及everolimus，且

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

需更多其他的配套醫療資源費用，在健保尚不具成本效益，故結論認為建議暫不納入給付。

本次，建議者向健保署提出本品用於胰臟神經內分泌腫瘤之療效新事證。健保署於2023年11月函請查驗中心對於建議者所提出的新臨床證據進行評估；基於先前已完成3份醫療科技評估報告，故本次以補充報告格式呈現建議者提出的新臨床證據，並彙整前幾次醫療科技評估報告內容，以供健保署後續研議參考。

二、療效評估

(一) 胰臟神經內分泌腫瘤指引

美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2023 年第 1 版與歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2020 年胰臟神經內分泌腫瘤的指引治療流程整理如表二及圖一。

表二 2023 年第一版 NCCN 建議局部復發或轉移胰臟神經內分泌腫瘤治療流程[1]

評估後情況	處置流程一	處置流程二
若可手術完全切除	手術切除原發部位與轉移處	監視病情
無症狀、低腫瘤負荷且病情穩定	<ul style="list-style-type: none"> • 監測生化指標，每 12 週至 12 個月安排多相 (multiphase)CT 或 MRI，需要時安排胸部 CT • 考慮 octreotide LAR 或 lanreotide 	若疾病惡化，參考下方路徑
有症狀或高腫瘤負荷或病情惡化	妥善控制症狀*	若疾病惡化，考慮 [‡] ： <ol style="list-style-type: none"> 1. 參加臨床試驗 2. 全身性治療選項 <ol style="list-style-type: none"> (1) 偏好治療 <ol style="list-style-type: none"> A. Everolimus (category 1) B. Sunitinib (category 1) C. Temozolomide + capecitabine D. Lutetium Lu-177 dotatate (在體抑素受體陽性且經 octreotide LAR 或 lanreotide 治療後惡化) (2) 其他建議治療 <ol style="list-style-type: none"> A. 化學治療[†] (3) 特定情況使用
	若疾病惡化，且還沒接受過 octreotide LAR 或 lanreotide，考慮 octreotide LAR 或 lanreotide	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

評估後情況	處置流程一	處置流程二
	考慮處置流程二的治療選擇	A. 若經標準劑量的 SSA 治療後惡化，可選擇更高劑量的 octreotide LAR 或 lanreotide B. 考慮 belzutifan 於 <i>VHL</i> 基因變異 3. 局部治療選項 (1) 放療合併化療 (2) 考慮肝臟標的療法 ¹ 於病灶主要在肝臟的疾病 (3) 緩和放療於有症狀的骨轉移或寡轉移疾病

縮寫：CT 為 computed tomography，電腦斷層掃描的縮寫；MRI 為 magnetic resonance imaging，磁共振造影的縮寫；SSA 為 somatostatin analogues，體抑素類似物的縮寫；VHL 為 Von Hippel-Lindau，逢希伯-林道的縮寫。

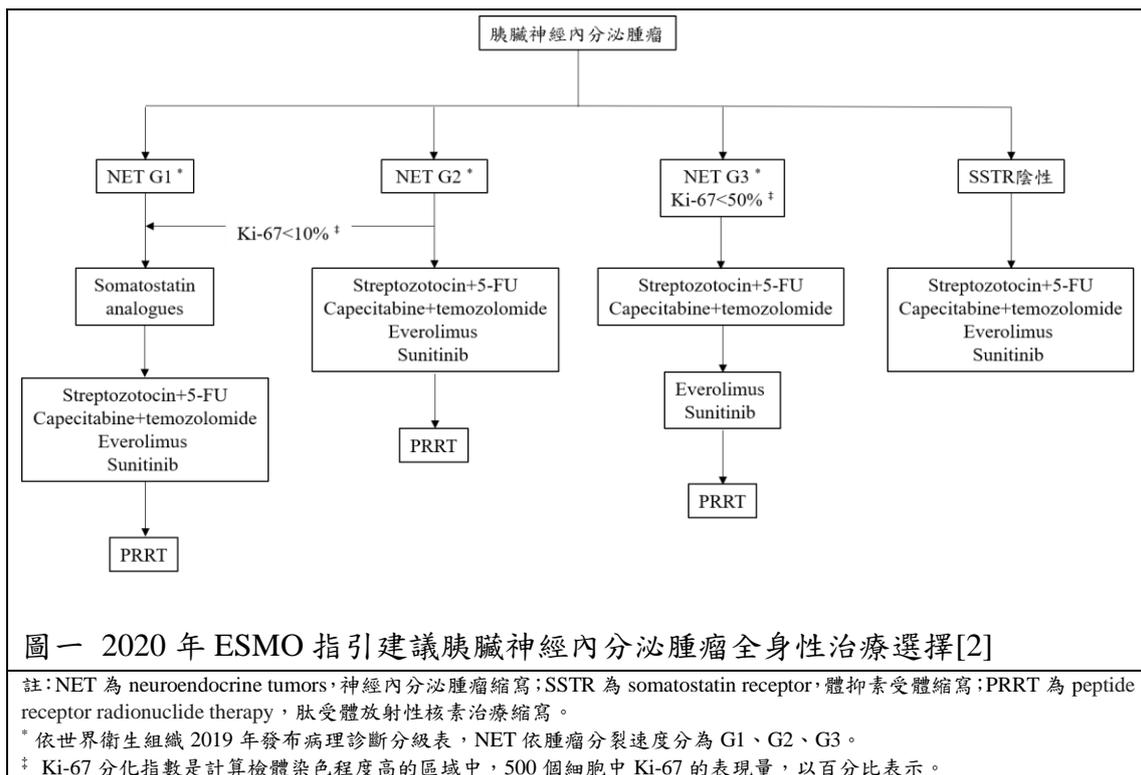
註：未標示的建議等級為 category 2A，表示基於較低品質的證據，且專家一致同意。

* 症狀視功能性腫瘤類型而定。Gastrinoma 可使用 octreotide LAR 或 lanreotide，並使用高劑量 proton-pump inhibitors；Insulinoma 可使用飲食控制、diazoxide 以及 everolimus；Glucagonoma 可使用 octreotide LAR 或 lanreotide，並使用降血糖治療；VIPoma 可使用 octreotide LAR 或 lanreotide，並調整電解質異常與腹瀉。

† 若為功能性腫瘤可繼續併用 octreotide LAR 或 lanreotide；若為非功能性腫瘤應停用 octreotide LAR 或 lanreotide。

† 化療組和包含 5-Fu+ leucovorin+ oxaliplatin (FOLFOX)、capecitabine+ oxaliplatin (CAPEOX)。

¹ 肝臟直標的療法包含手術切除、肝動脈栓塞術、射頻燒灼術以及放療。



(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本報告重新比對我國藥品核准適應症、給付規定以及指引建議，認為本案藥品 lutetium Lu-177 dotatate 的合適療效參考品，如 2023 年 6 月 13 日完成的醫療科技評估報告所述，為 everolimus 以及 sunitinib，相關適應症及給付條件如表三。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表三 本案藥品與療效參考品相關資訊

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
V10XX04 ¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ - TYR ³ -Octreotate (本案藥品)	用於治療成人無法手術切除或轉移性，分化良好(G1及G2)且經體抑素類似物(somatostatin analogue)治療無效之體抑素受體(somatostatin receptor)陽性的胃腸道胰腺神經內分泌腫瘤(GEP-NETs)。	注射液劑	370 MBq/mL	建議收載中
L01EX01 Sunitinib	適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病人。	膠囊劑	12.5 、 25 、 50 mg/cap	進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件： (1) 符合 WHO 2010 分類方式之 G1 or G2 胰臟神經內分泌腫瘤。 (2) 於一年內影像檢查證實有明顯惡化者。 (3) 不可合併使用化學治療或相關標靶藥物。 (4) 經事前專案審查核准後使用，且需每3個月評估一次。
L01EG02 Everolimus	適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化(well-differentiated or moderately-differentiated)之胰臟神經內分泌腫瘤成人患者。	錠劑	5 mg/tab	1. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件： (1) 無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或WHO 2010年分類為G1、G2者。 (2) 為進展性腫瘤，即過去12個月影像檢查為持續惡化者(RECIST 定義為疾病惡化者)。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
				<p>(3) 不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。</p> <p>(4) 除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品與sunitinib不得轉換使用。</p> <p>2. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以3個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每3個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>3. 限每日最大劑量為10mg。</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三) 主要醫療科技組織評估報告

於 2023 年 11 月 21 日以「lutetium」作為關鍵字，重新搜尋加拿大 CADTH、澳洲 MSAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC^a，與前一份報告相比，未查獲更新報告，於表四簡要呈現各主要醫療科技組織建議內容及理由。

表四 主要醫療科技評估組織給付建議與理由

加拿大 CADTH[3]	建議
	2022 年 10 月公告，建議有條件給付 lutetium Lu-177 dotatate 於治療手術無法切除或轉移性、分化良好、體抑素受體陽性的 Pan-NETs 成年病人，且除非有禁忌症或不耐受，須經體抑素類似物治療後仍惡化者，給付條件包含： <ul style="list-style-type: none"> • 降低價格。 • 各省要有能製備 lutetium Lu-177 dotatate 的設施。
加拿大 CADTH[3]	理由(針對 Pan-NETs)
	<ul style="list-style-type: none"> • 1 篇登錄資料研究與 3 篇觀察性研究結果顯示 lutetium Lu-177 dotatate 能延緩 Pan-NETs 的疾病惡化與延長存活期，並具有臨床意義。間接比較結果顯示 lutetium Lu-177 dotatate 相較於現有藥品可能延緩疾病惡化。 • 基於整體證據，pERC 認為 lutetium Lu-177 dotatate 符合部分病人重要的需求，如延緩疾病惡化。
澳洲 MSAC[4]	截至 2023 年 11 月 21 日止，查獲一澳洲廠商申請 ¹⁷⁷ Lutetium(nca) Octreotate 用於治療進展性神經內分泌瘤以及其他高體抑素受體表現腫瘤，惟仍在審議中，未訂正式報告發布日期。
英國 NICE[5]	建議
	2018年8月公告，在符合商業協議的條件下，建議給付lutetium Lu-177 dotatate用於治療無法手術切除或轉移性、進展性且分化良好(G1或G2)的體抑素受體陽性之GEP-NETs成人病人。
英國 NICE[5]	理由
	<ul style="list-style-type: none"> • Lutetium Lu-177 dotatate 用於治療胰臟神經內分泌瘤符合生命臨終標準，相較於 everolimus、sunitinib 及最佳支持性治療的 ICER 估計值落於 NICE 認為可接受的範圍內，故建議給付。 • Lutetium Lu-177 dotatate 用於治療胃腸道神經內分泌瘤不符合生命臨終標準(因餘命為 5 至 6 年)，但因 ICER 值落於 NICE 可接受範圍內，且胃腸道神經內分泌瘤的治療選擇有限，故建議給付。
蘇格蘭 SMC[6]	建議
	2018年7月公告，建議給付lutetium Lu-177 dotatate於治療無法切除/轉移性且已惡化之分化程度良好(G1或G2)體抑素受體陽性之

^a CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院的縮寫；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	GEP-NETs成人病人。
	理由
	<ul style="list-style-type: none"> • 根據 NETTER-1 試驗，中腸神經內分泌瘤病人使用 lutetium Lu-177 dotatate 相較於體抑素類似物能顯著延長無惡化存活期。 • 根據 ERASMUS 試驗，儘管前腸與後腸病人數少，歐洲藥物管理局認為其結果與中腸跟胰腺一致，足以支持療效。

(四)電子資料庫相關文獻

本報告於 2023 年 11 月 23 日，以下列 PICOS 做為搜尋條件，重新搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫，搜尋策略詳見附錄一。

Population	胰臟神經內分泌腫瘤
Intervention	Lutetium Lu-177 dotatate
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

相較於前次報告，此次搜尋未獲更新的療效證據，於此簡要整理前次報告中提及的 OCLURANDOM 試驗[7]以及觀察性研究資訊，以表五、表六呈現。

表五 OCLURANDOM 試驗資訊

研究設計	多中心、隨機、開放性二期臨床試驗
目的	探討 lutetium Lu-177 dotatate 於進展性 Pan-NETs 的療效
試驗族群	體抑素受體陽性、前一年內疾病惡化的Pan-NETs病人
實驗組	Lutetium Lu-177 dotatate每8周給予7.4十億貝克(GBq)，共4次
對照組	Sunitinib每日37.5 mg
主要療效指標	第 12 個月的無惡化存活比例 (實驗組 vs. 對照組) 80.5% (90%CI 67.5 to 89.9) vs. 42% (90%CI 29.1 to 55.5) *
次要療效指標	無惡化存活期中位數 (實驗組 vs. 對照組) 20.7 月 (90%CI 17.2 to 23.7) vs. 11 月 (90%CI 8.8 to 12.4)
安全性指標	第三級以上不良事件 (實驗組 vs. 對照組) 44% vs. 60%
	疲勞 (實驗組 vs. 對照組) 7% vs. 12%
	血球減少 (實驗組 vs. 對照組) 12% vs. 24%
	高血壓 (實驗組 vs. 對照組) 12% vs. 19%
* 根據臨床試驗Fleming design，若sunitinib組第12個月的PFS≥35%，則lutetium組第12個月時若40人中有≥19人未發生疾病惡化或死亡則會認定lutetium有療效(lutetium組第12個月有33人未發生疾病惡化或死亡)。	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表六 觀察性研究資訊

研究名稱或作者 (發表年份)	研究設計	病人收納期間	Lu-177 病人數	Pan-NETs 病人納入條件*	療效指標
NETTER-R (2022)[8]	多國多中心 回溯性研究	未報告	110	手術無法切除或轉移性、 分化良好、體抑素受體陽 性	<ul style="list-style-type: none"> • 客觀反應率：40.3% • PFS 中位數 (n=62)：24.8 個月 • OS 中位數：41.4 個月 • 至疾病惡化時間中位數：29.5 個月
ERASMUS (2017)[9]	單中心回溯 性研究	2000/1 至 2015/1	133	前腸、中腸、後腸、胰臟 及呼吸道等原發部位之 NET病人	(僅呈現 Pan-NETs) <ul style="list-style-type: none"> • 客觀反應率：55% • PFS 中位數：30 個月 • OS 中位數：71 個月 • 至疾病惡化時間中位數：31 個月
Fröss-Baron et al. (2021)[10]	單中心回溯 性研究	2005/11 至 2014/11	102	手術無法切除或轉移性、 先前接受過化學治療	<ul style="list-style-type: none"> • 客觀反應率：49% • PFS 中位數：24 個月 • OS 中位數：42 個月
Marinova et al. (2018)[11]	單中心回溯 性研究	2007 至 2015	68	手術無法切除或轉移性、 ECOG PS 0 至 2 分、施打 完預計的療程、最後一次 給藥後追蹤至少 3 個月	治療前與最後一次給藥後 3 個月生活品 質分數 [‡] (僅呈現具統計顯著改善結果) <ul style="list-style-type: none"> • 整體健康狀態：58.2 vs. 69.3 • 社交功能：63.9 vs. 70.9 • 疲勞：42.4 vs. 32.0 • 食慾不振：25.7 vs. 11.6
Zandee et al. (2019)[12]	單中心回溯 性研究	2000 至 2017/6	34	功能性、接受至少 4 次以 上的療程	<ul style="list-style-type: none"> • 客觀反應率：58.8% • PFS 中位數：18.1 個月 治療前與最後一次給藥後 3 個月生活品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

研究名稱或作者 (發表年份)	研究設計	病人收納期間	Lu-177 病人數	Pan-NETs 病人納入條件*	療效指標
					質分數 [‡] (僅呈現具統計顯著改善結果) <ul style="list-style-type: none"> • 整體健康狀態：61.7 vs. 79.5 • 生理功能：79.7 vs. 90.0 • 角色功能：62.7 vs. 90.2 • 心理功能：74.1 vs. 84.5 • 社交功能：77.3 vs. 85.6 • 疲勞：27.3 vs. 17.2
<p>註：PFS 為 progression free survival，無惡化存活期縮寫；OS 為 overall survival，整體存活期縮寫。</p> <p>*除了 ERASMUS 外，其餘研究均僅納入 Pan-NETs 病人。</p> <p>‡整體健康狀態與功能性分數越高表示越好、症狀分數越高表示越嚴重。</p>					

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(五) 建議者提供之資料

本次建議者提供 3 篇療效文獻，1 篇為 Fröss-Baron 等人的觀察性研究，儘管已於前次報告提及，但為此次建議者檢附的重要療效證據，於此再次呈現；1 篇為 Mitjavila 等人的觀察性研究，於此詳細呈現；1 篇為 Ramage 等人的文獻回顧，由於作者並未說明文獻搜尋策略及方式，於此不呈現。建議者未進行系統性文獻回顧，因此無法得知建議者提供研究是否即為完整可得之觀察性研究實證。

1. Fröss-Baron et al. [10]

本研究為瑞典的單中心回溯性研究，旨在探討 lutetium Lu-177 dotatate 用於 Pan-NETs 的療效及安全性。病人收納期間為 2005 至 2014 年，納入條件為無法手術切除或轉移性、先前接受過化學治療、體抑素受體陽性 (Krenning score 3 或 4^b)，並接受每 6 至 8 周一一次，每次 7.4 GBq 的 lutetium Lu-177 dotatate。

共納入 102 位病人，G1 及 G2 腫瘤共 78 人 (76.4%)、接受過體抑素類似物治療者共 58 人 (56.9%)。研究追蹤期間有 44 位病人 (43.1%) 接受 4 劑以上的 lutetium Lu-177 dotatate，追蹤時間中位數為 34 個月。

療效結果的部分，PFS 中位數為 24 個月 (95% CI 17 to 28)、OS 中位數為 42 個月 (95% CI 29 to 61)、腫瘤客觀反應率為 49%、至反應出現時間中位數為 14.8 個月。

安全性的部分，11 位 (10.8%) 發生三級以上骨髓不良事件，包括 1 位 (1%) 急性白血病，且有 18 位 (17.6%) 因骨髓不良事件停止治療。沒有病人發生三級以上腎臟不良事件。

2. Mitjavila et al.[13]

本研究為西班牙的登錄資料^c研究，旨在描述 lutetium Lu-177 dotatate 於不同部位神經內分泌腫瘤的療效及安全性。病人收納期間為 2014 至 2022 年，納入條件為無法手術切除或轉移性、體抑素受體陽性 (Krenning score 2 以上)、接受至少一次 lutetium Lu-177 dotatate、追蹤時間超過 3 個月。

此研究共納入 562 位神經內分泌腫瘤病人，其中有 182 位 Pan-NETs 病人。在 Pan-NETs 病人中，G1 及 G2 腫瘤共 154 人 (84.6%)、接受過體抑素類似物治療者

^b 依體抑素核醫掃描 (somatostatin receptor scintigraphy) 的結果，用於分級神經內分泌腫瘤的體抑素受體攝取強度 (uptake intensity)，範圍介於 0 至 4，越高分攝取強度越強。

^c SEPTRALU 為西班牙國家級的 PRRT 登錄資料，有接受 Novartis 資助建立。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

共168人 (92.3%)。全體病人在研究追蹤期間有90%完成療程，其中有94%的病人接受4劑lutetium Lu-177 dotatate^d，追蹤時間中位數為21.2個月。

療效結果的部分，158名Pan-NETs病人中，PFS中位數為19.8個月(95%CI 16.8 to 28.1)、OS中位數為34.2個月(95%CI 30.4 to 未達到)、腫瘤部分反應率為41.8%(66人)、完全反應率為0.6%(1人)。

安全性的部分，所有病人的所有等級藥物相關不良事件發生率前五名依序為噁心(30.4%)、血液毒性(29.8%)、嘔吐(19.5%)、虛弱(13.0%)、脫髮(7.2%)，三級以上血液毒性發生比例為4.7%。

(六) 療效評估小結

在Fröss-Baron等人的研究中，病人均接受過化療，且僅56.9%接受過體抑素類似物治療，與本次建議者設定之目標族群特性有一定差異，且有43.1%病人接受4劑以上的lutetium Lu-177 dotatate，療效結果應難以外推至本案藥品目標族群。在Mitjavila等人的研究中，有92.3%病人接受過體抑素類似物治療，與本次建議者設定之目標族群較為相似，惟追蹤時間中位數僅21.2個月，療效結果應尚未成熟。本次建議者檢附2篇觀察性研究，均未有對照組，難以補足相對療效證據，但2篇研究的PFS中位數分別為24個月及19.8個月，大致與OCLURANDOM中lutetium Lu-177 dotatate組的20.7個月相似；然而試驗納入病人特徵與觀察性研究仍有差異，屬於單純(naïve)間接比較，未經任何校正，解讀時需留意。

本報告認為，在本案藥品給付考量上，有兩點需要審慎考慮。第一，不論是OCLURANDOM、ERASMUS或是本次建議者檢附的觀察性研究，病人的體抑素受陽性結果均以體抑素核醫掃描來判斷，而非免疫組織化學染色，然而目前健保未給付相關檢驗費用；第二，本案藥品需搭配的氨基酸溶液(如仿單建議^e、或我國已上市的品項Lysakare[衛部藥輸字第028153號])，目前健保沒有給付合適的替代品項，亦無法透過全靜脈營養注射液調配而成，因此病人可能需自費檢查及使用搭配的氨基酸溶液。

^d 完成療程與接受4劑lutetium Lu-177 dotatate的病人比例為所有神經內分泌腫瘤病人的比例，作者並未單獨呈現Pan-NETs病人中完成療程與接受4劑lutetium Lu-177 dotatate的比例。

^e 仿單建議的氨基酸溶液規格為左旋離胺酸18至25克之間、左旋精胺酸18至25克之間、容積1至2升、滲透壓小於1200mOsm/L。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1. editor. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Published 2023. Accessed Nov. 22, 2023.
2. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(7): 844-860.
3. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Lutetium Oxodotreotide (Lutathera). editor. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0284%20Lutathera%20-CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>. Published 2022. Accessed May 06, 2023.
4. 1744 – 177Lutetium(nca) Octreotate treatment for advanced neuroendocrine and other high somatostatin receptor expressing tumours. editor. Medical Service Advisory Committee. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1744-public>. Published 2023. Accessed Nov. 23, 2023.
5. Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. editor. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565>. Published 2018. Accessed May 06, 2023.
6. Medicines advice - lutetium (177Lu) oxodotreotide 370MBq/mL solution for infusion (Lutathera[®]) [SMC ID:1337/18]. editor. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3557/lutetium-177lu-oxodotreotide-lutathera-final-june-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed May 06, 2023.
7. Baudin E, Walter TA, Beron A, et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lutetium-Octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: Results of the OCLURANDOM trial.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Annals of Oncology* 2022; 33: S954.
8. Clement D, Navalkissoor S, Srirajaskanthan R, et al. Efficacy and safety of (177)Lu-DOTATATE in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours: data from the NETTER-R international, retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49(10): 3529-3537.
 9. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23(16): 4617-4624.
 10. Fröss-Baron K, Garske-Roman U, Welin S, et al. 177Lu-DOTATATE Therapy of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors Heavily Pretreated with Chemotherapy: Analysis of Outcome, Safety, and Their Determinants. *Neuroendocrinology* 2021; 111(4): 330-343.
 11. Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, et al. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(1): 38-46.
 12. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(4): 1336-1344.
 13. Mitjavila M, Jimenez-Fonseca P, Belló P, et al. Efficacy of [(177)Lu]Lu-DOTATATE in metastatic neuroendocrine neoplasms of different locations: data from the SEPTRALU study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50(8): 2486-2500.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 療效文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字	篇數
Pubmed	2023/11/23	#1 ("lutetium"[MeSH Terms] OR "lutetium"[All Fields]) AND ("neuroendocrin"[All Fields] OR "neuroendocrinal"[All Fields] OR "neuroendocrines"[All Fields] OR "neurosecretory systems"[MeSH Terms] OR ("neurosecretory"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "neurosecretory systems"[All Fields] OR "neuroendocrine"[All Fields]) AND ("pancrea"[All Fields] OR "pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields])	33
		#2 #1 AND Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	1
Embase	2023/11/23	#1 ('lutetium'/exp OR lutetium) AND neuroendocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas)	726
		#2 #1 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	43
Cochrane library	2023/11/23	#1 (lutetium) AND (neuroendocrine) AND (pancreas) (Word variations have been searched)	11