



## Rekomendacja nr 58/2021

z dnia 2 czerwca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lutathera (Lutetium (177Lu) oxodotreotidi) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami: ewerolimusem i sunitynibem. W związku z powyższym

[redacted] na podstawie dwóch badań RCT (dla ewerolimusu - badanie RADIANT-3, dla sunitynibu - badanie Raymond 2011).

[redacted]

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera wnioskodawca przedstawił w oparciu o badanie jednoramienne ERASMUS (ChPL Lutathera,



EPAR Lutathera, [redacted] oraz retrospektywną analizę danych <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Zandee 2019).

Zgodnie z wynikami badania ERASMUS [redacted]

mediana PFS

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają farmakoterapię z zastosowaniem analogów somatostatyny (ang. somatostatine analogs, SSA - oktreatydu lub lanreotydu) w przypadku gdy dokonanie resekcji guza jest niewykonalne. Terapia radionuklidowa jest możliwa w przypadku progresji choroby po SSA oraz po wcześniejszym potwierdzeniu dodatniej ekspresji receptora somatostatyny (podtyp 2).

Zidentyfikowane zagraniczne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne - trzy rekomendacje są negatywne (kanadyjska z 2019, francuska z 2018 i irlandzka 2020), jedna pozytywna (szkocka z 2018), jedna pozytywna z ograniczeniami (angielska z 2018, pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi), natomiast szwedzka z 2018 r. wskazuje na bardzo dużą niepewność danych.

Zgodnie w wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie terapii lekiem Lutathera w miejsce terapii ewerolimusem lub sunitynibem wiąże się z [redacted]

[redacted] Dla porównania z ewerolimusem oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR), z perspektywy NFZ, oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Dla porównania z sunitynibem współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS.

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nie ma uzasadnienia tworzenia programu lekowego, w szczególności, gdy 4 krajowe ośrodki stosowały od dawna w tym wskazaniu leczenie radioizotopowe mają duże doświadczenie w prowadzeniu terapii. Według opinii Rady Przejrzystości Lutatera może być stosowana w ramach realizowanego dotychczas świadczenia gwarantowanego: leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w leczeniu szpitalnym, w ramach katalogu radioterapii „Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrylnych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że koszt stosowania wnioskowanej technologii jest [REDAKTOWANE] od kosztu refundowanej aktualnie terapii radioizotopowej.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach.

Niemniej, mając na względzie potrzebę zdrowotną, finansowanie wnioskowanej technologii wydaje się możliwe, ale jedynie pod warunkiem istotnego obniżenia ceny leku.

[REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lutathera (Lutetium (177Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE],

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

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

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe; ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP NENs) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokryny przewodu pokarmowego i trzustki.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki można podzielić na hormonalnie czynne (ang. functional pancreatis neuroendocrine tumours/neoplasms, F-pNET/pNEN) oraz hormonalnie nieczynne (ang. non-functional pancreatis neuroendocrine tumours/neoplasms, NF-pNET/pNEN). Guzy neuroendokrynne trzustki stanowią łącznie około 2–10% nowotworów tego narządu.

GEP NETs stanowią 70% wszystkich NET. Mogą wykazywać czynność hormonalną lub też mogą być jej pozbawione (guzy czynne i nieczynne hormonalnie). Tylko 33,8% przypadków GEP NETs wykazuje czynność hormonalną i przebiega z zespołem objawów klinicznych, a 4,4% przypadków współistnieje z zespołem wielogruczołowej predyspozycji do nowotworzenia (MEN). Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęściej występują rakowiaki (58%). Insulinoma stanowi 15%, gastrinoma 12%, VIP-oma (guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy) 1,4%, glukagonoma 1,2%, somatostatynoma 0,5% wszystkich guzów GEP. Warto zaznaczyć, że guzy neuroendokrynne klasyfikowane są jako choroby rzadkie, czyli schorzenia występujące u mniej niż 5 na 10 tys. osób.

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

Guzy neuroendokrynne trzustki to w przybliżeniu 30% wszystkich GEP NEN. Zapadalność na pNETs szacuje się na 0,32/100 tys. osób na rok. Wartość ta ulega stałemu zwiększeniu. Wśród wszystkich pNETs 60-90% to guzy hormonalnie nieczynne, które zazwyczaj diagnozuje się w zaawansowanych stadiach z powodu powolnego wzrostu i skąpych objawów.

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

## Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii medycznej przyjął ewerolimus oraz sunitynib, tj. substancje czynne dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokryny trzustki (icd-10 C25.4)”. Wybór komparatorów uznano za zasadny, zgodny z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.

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

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

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

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Lutetu oksodotretyd (<sup>177</sup>Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet<sup>177</sup> (<sup>177</sup>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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lutathera jest on 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Przy czym,

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs),



Jakość życia:

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

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

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

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

#### Odpowiedź na leczenie

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

#### *Bezpieczeństwo*

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej technologii na podstawie badania jednoramiennego ERASMUS (ChPL Lutathera, EPAR Lutathera, [redacted] oraz z retrospektywnej analizy danych <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Zandee 2019).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

##### *Dodatkowe informacje na postawie opinii ekspertów*

W zakresie powikłań PRRT (jednak odległych) wskazane jest uwzględnienie publikacji Sonbol 2020 (na podstawie opinii eksperta klinicznego). 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.

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

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

##### *Porównanie po dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC)*

[Redacted text block]

*Informacje na podstawie ChPL*

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

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

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

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Olumiant na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)*

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera.

*Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

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

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Oszacowana przez Agencję cena zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR ([REDAKTOWANE]) wynosi z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANE] bez RSS.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W celu oceny opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi ( ) guzami neuroendokrynnymi trzustki, z chorobą o przebiegu postępującym, przeprowadzono porównanie z ewerolimusem oraz sunitynibem z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki analiz przeprowadzonych w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ, zatem odstąpiono od ich przedstawienia;
- horyzont czasowy: (dożywotni),
- uwzględnione koszty: leków, przepisania i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz premedykacji. Pozostałe kategorie kosztów (m. in. koszty kwalifikacji do programu lekowego) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych i tym samym nie uwzględniono ich w ocenianym modelu farmakoekonomicznym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii lekiem Lutathera w miejsce terapii ewerolimusem lub sunitynibem wiąże się z

Dla porównania z ewerolimusem oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR), z perspektywy NFZ, oszacowano na PLN/QALY z RSS i PLN/QALY bez RSS.

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

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto z perspektywy NFZ wynosi:



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

W związku z powyższymi wynikami analizy ekonomicznej należy interpretować z ostrożnością.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lutathera (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w ramach proponowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Ze względu na proponowany sposób finansowania oraz zidentyfikowane koszty różniące wyniki z obu perspektyw można uznać za praktycznie tożsame,
- horyzont czasowy: 2-letni horyzont czasowy (od września 2021 do końca sierpnia 2023 roku),
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji - [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lutathera we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje [redacted]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy.

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

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

### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy związane są z następującymi kwestiami:

- 
- 
- 

Mając na uwadze powyższe, oszacowania wnioskodawcy obarczone są niepewnością.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

W opiniach ekspertów klinicznych przedstawiono uwagi i propozycje zmian do zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji, badań przy kwalifikacji do leczenia, monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, czasu leczenia w programie oraz kryteriów wyłączenia, które szczegółowo zostały opisane w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Agencja nie zgłasza dodatkowych uwag do proponowanego programu lekowego.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Podsumowując, rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej umożliwi wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Lutathera.

## **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2021 (USA),
- European Society for Medical Oncology ESMO 2020 (Europa),
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Anglia),
- British Columbia Cancer BC Cancer 2018 (Kanada),
- Polish Network of Neuroendocrine Tumours PNNT 2017, PNNT 2017a (Polska),
- Singh 2017 (Kanada),
- European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016/2017 (Europa),
- Brazilian Gastrointestinal Tumour Group BGTG 2016 (Brazylia),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013 (Polska),
- Zaknun 2013 (IAEA International Atomic Energy Agency; EANM European Association of Nuclear Medicine; SNMMI Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Świat).

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

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

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

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

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi (G1 i G2) guzami neuroendokrynnymi z ekspresją receptorów somatostatyny, w tym:

1 pozytywną



- Scottish Medicines Consortium SMC 2018 (Szkocja)

1 pozytywną z ograniczeniami

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania),

3 negatywne

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2019 (Kanada),
- Haute Autorité de Santé HAS 2018 (Francja),
- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2020 (Irlandia).

1 wskazującą na bardzo dużą niepewność danych

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV 2018 (Szwecja)

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

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

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

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

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

Przeprowadzona przez szwedzką agencję TLV w 2018 roku ocena w zakresie ekonomiki zdrowia wskazuje, że niepewność danych jest bardzo duża. Wątpliwości dotyczą głównie efektu leku Lutathera w czasie i czasu trwania leczenia z zastosowaniem ewerolimusu oraz sunitynibu. Dodatkowe przyczyny dużej niepewności dotyczą dawkowania i jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Ocena dotyczyła zastosowania produktu leczniczego Lutathera w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki i przewodu pokarmowego (GEP NETs).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.956.2019.20.KK), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków: Lutathera (Lutetium (177Lu) oxodotreotidi), roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5-25 ml, kod EAN: 05909991350963, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotreotidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotreotidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.
2. Raport nr OT.4331.59.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lutathera (Lutetium (177Lu) oxodotreotidi) w ramach programu lekowego: »Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)«”; data ukończenia: 21.05.2019 r.