

## Rekomendacja nr 59/2021

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 przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”**

**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 przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)” 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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lutathera przeprowadzono na podstawie badania RCT NETTER-1, porównującego leczenie Lutatherą (177 Lu-DOTATATE) z terapią dużymi dawkami oktreotydu LAR u pacjentów z przerzutowymi lub zaawansowanymi, nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi z środkowej części prajelita midgut, z ekspresją receptorów somatostatyny.

Zgodnie z wynikami badania NETTER-1 odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść leczenia preparatem radioizotopowym w porównaniu z terapią oktreotydem LAR zarówno w odniesieniu m.in. do przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosujących <sup>177</sup>LuDOTATATE+BSC były nudności (59% pacjentów) oraz wymioty (47% pacjentów).

Niemniej przedstawione wyniki dotyczą porównania z nierefundowanym w Polsce komparatorem - Sandostatinem LAR w dawce 60 mg, zatem nie przekładają się na warunki polskie.

W analizie klinicznej uwzględniono także wyniki badania jednoramiennego ERASMUS, mającego 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 [REDACTED]

Zgodnie z wynikami badania ERASMUS, [REDACTED]

Przy czym należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie badania z niższego poziomu wiarygodności ograniczone jest niepewnością.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT) zaleca się kwalifikowanie pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego GEP-NET (G1 i G2), z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w scyntygrafii. Większość wytycznych przewiduje możliwość zastosowania PRRT w 2 linii leczenia, a wskazaniem jest progresja po terapii analogami somatostatyny (SSA).

Zidentyfikowane zagraniczne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne - trzy rekomendacje są pozytywne (francuska z 2018, angielska z 2018, szkocka z 2018), jedna pozytywna z ograniczeniami (kanadyjska z 2019), jedna negatywna (irlandzka z 2020).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie terapii lekiem Lutathera w miejsce terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu [REDACTED] Oszacowany ICUR dla porównania 177Lu-DOTATATE vs terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu wyniósł: [REDACTED]

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

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [REDACTED]

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

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 Lutathera 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 neuroendokrynych - Dotatate znakowane Lu 177 7400 MBq - 5.07.01.0000047”.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że koszt stosowania wnioskowanej technologii jest [redacted] 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.

### **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 [redacted],

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

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 neuroendokryne 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 neuroendokryne (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 krętniczokątnicznej 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).

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 endokrynne wyrostka robaczkowego opisywane również u dzieci i młodzieży. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wieloogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako komparator w dla ocenianej technologii medycznej przyjął BSC w postaci wysokich dawek oktreotydu i lanreotydu. Wybór komparatora uznano za zasadny, zgodny z opiniami ekspertów i wytycznymi klinicznymi.

Ponadto, 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 NEUROENDOKRYNYCH - DOTATATE ZNAKOWANE LU 177 7400 MBQ" - 5.07.01.0000047.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Lutetu oksodotretyd (177Lu) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów dla somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Lutet177 (177Lu) jest radionuklidem emitującym promieniowanie  $\beta^-$  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 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.

### 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 przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono badanie:

- NETTER-1 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, III fazy, 2 ramienne, 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 neuroendokrynymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka przjelita midgut, Liczba pacjentów: 177Lu-DOTATATE (Lutathera)+BSC vs oktretyd LAR (HD OCT): Populacja FAS (ang. Full Analysis Set) – analiza wyników badania obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów; wyniki pacjentów analizuje się zgodnie z grupami, do których zostali przydzieleni (229 pacjentów): 116 vs 113, Populacja SAF (ang. Safety Set – analiza wyników badania złożona z wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego; wyniki pacjentów analizuje się w oparciu o otrzymywane leczenie) (223 pacjentów): 112 vs 111, Populacja PPS (ang. Per Protocol Set - uwzględniająca wszystkich pacjentów FAS, spełniających odpowiednie kryteria) (175 pacjentów): 90 vs 85.

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.

Ryzyko błędu systematycznego wg. zaleceń Cochrane oceniono jako wysokie w domenie zaślepienie pacjentów, w domenie zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe ryzyko oceniono jako niskie w przypadku oceny PFS i ORR, natomiast jako wysokie dla pozostałych ocenianych punktów końcowych. W pozostałych ocenianych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

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 [REDACTED]

### *Skuteczność*

Wyniki skuteczności przedstawiono na podstawie badania NETTER-1 oraz ERASMUS 2017 dla populacji FAS, jak również wyniki dla populacji PPS, dla następujących punktów końcowych:

#### 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 wynosił  $HR = 0,54$  (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 <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>LU-DOTATAE+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.

### Jakość życia

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

### Bezpieczeństwo

W badaniu NETTER-1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosujących <sup>177</sup>LuDOTATATE+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 <sup>177</sup>Lu-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 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 <sup>177</sup>LU-DOTATAE+BSC, natomiast 43 zgony (38%)

w grupie HD OCT. Odnotowano, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej <sup>177</sup>Lu-DOTATATE+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 <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>Lu-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.



#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

##### *Dodatkowe informacje na podstawie opinii ekspertów*

Według opinii eksperta klinicznego, w zakresie powikłań PRRT (jednak odległych) wskazane jest uwzględnienie publikacji Sonbol 2020. 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.

##### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Olumiant do najczęściej zgłaszanych działań 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%).

*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:

- 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. Choć mediana PFS nie została osiągnięta, wyniki wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść grupy otrzymującej Lutathera (177Lu-DOTATATE+BSC) w porównaniu z grupą oktreotydu LAR. Zaktualizowana analiza post-hoc potwierdziła, że PFS uległ istotnej statystycznie i klinicznie poprawie po zastosowaniu leku Lutathera w porównaniu z oktreotydem 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 zaktualizowanych analiz PFS zapewniło potwierdzenie wpływu na PFS obserwowanego w analizie pierwotnej i zapewniło 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 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).

**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 komparatorem w opinii Agencji zachodzą okoliczności 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 - Sandostatyn LAR w dawce 60 mg co 4 tygodnie.

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

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **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.*

Celem analizy ekonomicznej (AE) jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego 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, w ramach proponowanego

programu lekowego. Jako komparator przyjęto najlepszą terapię wspomagającą w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu (HD LAN/HD OCT). Zastosowano: analizę użyteczności kosztów (CUA), analizę kosztów-efektywności (CEA) oraz analizę kosztów i konsekwencji (CCA), przy czym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla CUA.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy: [REDACTED],
- uwzględnione koszty: leków, przepisania i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz premedykacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie 177Lu-DOTATATE w miejsce terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu [REDACTED]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) dla porównania 177Lu-DOTATATE vs terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu wyniósł:

[REDACTED]

Wartości ICUR bez RSS i z RSS znajdują się [REDACTED] progu opłacalności (155 514 zł/QALY)<sup>1</sup>, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego 177Lu-DOTATATE [REDACTED].

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa cena zbytu netto wynosi:

[REDACTED]

Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

[REDACTED]

<sup>1</sup> Próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z następującymi aspektami:

- Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem.
- W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania z analizy ekonomicznej.

Jako główne źródło danych dla skuteczności wybrano badanie NETTER-1. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Zgodnie z założeniem wnioskodawcy modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu [REDAKTOWANE] 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 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.

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 (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, w ramach proponowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Założono, że wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami uzyskanymi z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów,
- horyzont czasowy: 2-letni (wrzesień 2021 – sierpień 2023 rok),
- 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]

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

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono 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.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy związane są z następującymi kwestiami:

[redacted]

Mając na uwadze powyższe, wyniki analizy 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 umożliwia 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:

- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych PSGN 2017 (Polska),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013 (Polska),
- European Society for Medical Oncology ESMO 2020 (Europa),
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Anglia),

- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018 (USA),
- North American Neuroendocrine Tumor Society NANETS 2017 (USA),
- European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016/2017 (Europa).

Podsumowując, według odnalezionych wytycznych, do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny PRRT (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy) 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 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Wytyczne NCCN 2018 wymieniają <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (ang. lutetium Lu 177-dotatate), do leczenia nowotworów neuroendokryno-żółtkowo-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 <sup>177</sup>Lu-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 (<sup>177</sup>Lu). W wytycznych polskich PSGN 2017 i PTOK 2013 wymieniono zastosowanie DOTATATE (DOTA-Tyr3-oktreotydu, DOTA-Tyr3-oktreotate znakowanych izotopami lutetu <sup>177</sup>Lu), 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 <sup>177</sup>Lu względem SSA znakowanego itrem-90 (90Y) ze względu na znacznie mniejszą toksyczność dla nerek i możliwość wykonania scyntygrafii, a tym samym dozymetrii.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii, w tym:

3 pozytywne

- Haute Autorité de Santé HAS 2018 (Francja),
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania)
- Scottish Medicines Consortium SMC 2018 (Szkocja),

1 pozytywną z ograniczeniami

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2019 (Kanada),

1 negatywną

- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2020 (Irlandia).

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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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.

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2019 wydano zalecenie refundacji  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate (Lutathera) w porównaniu z oktreotydem LAR dla populacji pacjentów z NET wywodzącego się z jelita środkowego. Komitet pERC podkreślił, że oszacowanie opłacalności  $^{177}\text{Lu}$ -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  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate i że długoterminowe korzyści ze stosowania  $^{177}\text{Lu}$ -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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) w badaniach klinicznych.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.957.2019.24.KK), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Lutathera (Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotidi), 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)”, 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 59/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotretotidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Lutathera (lutetium oxodotretotidi) w ramach programu lekowego „Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)”.
2. Raport nr OT.4331.60.2019 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lutathera (Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotidi) w ramach programu lekowego »Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT)«”; data ukończenia: 20.05.2019 r.