

Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady RF LUTATHERA opatřením obecné povahy

1 PŘEDKLADATEL PODNĚTU A LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

Předkladatel: M.G.P. spol. s r.o., IČ: 42340586, Kvítková 1575, 760 01 Zlín

(dále jen „předkladatel podnětu“)

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
V10XX04	0222514	LUTATHERA	370MBQ/ML INF SOL 20,5 -25ML

(dále též „LUTATHERA“)

Léčivá látka: lutecium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotid

2 PŘEHLED PRŮBĚHU HODNOCENÍ PODNĚTU

Datum doručení podnětu	11. 9. 2019
Dotaz na odbornou společnost (<i>Česká onkologická společnost ČLS JEP</i>)	5. 12. 2019
Odpověď <i>České onkologické společnosti ČLS JEP</i> na dotaz	10. 12. 2019

3 HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

3.1 Charakteristika léčivého přípravku

Na peptidové receptory zaměřená radionuklidová terapie (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT*) ¹⁷⁷Lu oxodotreotidem podávaná ke kontinuální terapii analogy somatostatinového receptoru (přerušované pouze v souvislosti s aplikací ¹⁷⁷Lu oxodotreotidu).

3.2 Indikace a cílová populace

Posuzovaný léčivý přípravek je podle platného SPC¹ indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), pozitivních na somatostatinový receptor, u dospělých.

Indikace navržené předkladatelem podnětu odpovídají indikacím uvedeným v SPC¹ posuzovaného léčivého přípravku.

3.3 Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

3.3.1 Postavení přípravku v managementu léčby

Jelikož radiofarmakum Lutathera dosud nebylo v podmínkách české klinické praxe dostupné, v doporučení Modré knihy² není postavení této léčebné alternativy blíže specifikováno.

V posuzované indikaci léčby neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), jsou dle Modré knihy doporučována analoga somatostatinu, případně systémová chemoterapie.

V následné léčbě (tj. u pacientů s progresí onemocnění) je doporučován everolimus (který je hrazen pouze v indikaci pankreatických neuroendokrinních tumorů) či sunitinib (nehrazený).

Aktuální doporučení NCCN³ spatřují místo PRRT ¹⁷⁷Lu oxodotreotidem zejména v léčbě dobře diferencovaných pokročilých tumorů s pozitivitou somatostatinových receptorů, s progresí na terapii oktreotidem či lanreotidem, zejména těch vycházejících z oblasti středního střeva („midgut“).

Podle uvedených doporučení je nejvíce relevantním komparátorem léčba everolimem, ve vhodných případech nádorů jater přicházejí v úvahu lokoregionální přístupy (radio/chemo) embolizace, interferon alfa nebo cytotoxická chemoterapie jsou vyhrazeny pro situaci, kdy není možné použít jiné léčebné modalit. Pro českou klinickou praxi je everolimus relevantním komparátorem pouze u pankreatických NET (s ohledem na znění podmínek úhrady), v ostatních situacích je nutno provést šetření o užívaných alternativách léčby a o způsobu jejich úhrady (dle Modré knihy přichází v úvahu použití interferonu alfa 2b /LP Introna/, případně everolimu – např. pokud je hrazen cestou schválení revizním lékařem, či chemoterapie².

Relevantní pro toto hodnocení podnětu je i následující skutečnost konstatovaná v Modré knize k léčbě analogy somatostatinu: „Sandostatin LAR 30 mg: Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu (nepatří sem NET pankreatu)“ a „Somatuline Autogel 120 mg: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě a nejedná se o tumor pankreatu (tj. pouze u midgut tumorů).²

3.3.2 Identifikace relevantních komparátorů

S ohledem na znění terapeutických doporučení Modré knihy, 2019² i NCCN³, připadají teoreticky v úvahu (po progresi na samotném somatostatinovém analogu – viz NCCN) následující komparátorové terapie:

- everolimus (v české klin. praxi hrazen jen u pankreatických NET),
- interferon alfa 2b (hrazen „u neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu po selhání jiné systémové léčby, nebo u pacientů, pro které je jiná systémová léčba nevhodná“),
- cytotoxická chemoterapie (při nemožnosti ostatních alternativ – v Modré knize jsou uvedeny: streptozocin – není v ČR registrován, 5-fluorouracil – bez podmínek úhrady ale „off label“, dakarbazin – bez podmínek úhrady ale „off label“, doxorubicin – bez podmínek úhrady ale „off label“, kapecitabin – dle podmínek úhrady není v této indikaci hrazen, temozolomid - dle podmínek úhrady není v této indikaci hrazen), lokoregionální přístupy (u postižení jater).

Dle doporučení se jako nejvíce relevantní komparátor jeví terapie interferonem alfa 2b (LP Introna), pro indikaci gastrointestinálních NET.

Pro indikaci pankreatického NET je relevantním komparátorem everolimus (LP Afinitor).

3.4 Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

3.4.1 Komparativní účinnost a bezpečnost

Registrační studii přípravku LUTATHERA je randomizovaná kontrolovaná studie fáze III, NETTER-1 (Strosberg, 2017)⁴, ve které byl hodnocen přínos terapie ¹⁷⁷Lu oxodotreotidem přidané ke kontinuální terapii oktreotidem (v dávce 30 mg, jakožto podpurné léčbě), oproti samotnému oktreotidu ve dvojnásobné dávce 60 mg každé 4 týdny, a sice u pacientů s pokročilým diferencovaným NET středního střeva s expresí somatostatinových receptorů.

Charakteristiky pacientů a základní výstupy studie Ústav shrnuje v tabulkách níže:

	¹⁷⁷ Lu oxodotreotid + LAR oktreotid 30 mg (n=116)	LAR oktreotid 60 mg (n=113)	
Pouze pacienti s tumory středního střeva , inoperabilní onemocnění s progresí dle kritérií RECIST (na CT či MRI) během 3leté léčby oktreotidem LAR, s dobře diferencovanými nádory index Ki67≤20, pacienti v poměrně dobrém stavu výkonnosti (Karnofsky ≥ 60 , což odpovídá ECOG 0-2)			
	Mužů	54 %	47 %
	Žen	46 %	53 %
Věk v letech (průměr ± směrodat. odchylka)		63 (±9)	64 (±10)
Kontinent	USA	57 %	61 %
	EU	43 %	39 %
Medián času od diagnózy v letech		3,8	4,8
Lokalizace primárního tumoru:			
	Jejunum	5 %	8 %
	Ileum	74 %	73 %
	Tenké střevo, bez specifikace	9 %	11 %
	Appendix	1 %	2 %
	Pravostranná část kolon	3 %	1 %
	Střední střevo (bez specifikace)	8 %	6 %
Grading nádoru dle indexu Ki67:			
	Grade 1	66 %	72 %
	Grade 2	35 %	28 %
Výsledek scintigrafie somatostatinových receptorů (st. 2 odpovídá normální jaterní tkáni):			
	- stupeň 2	9 %	11 %
	- stupeň 3	29 %	30 %
	- stupeň 4	61 %	59 %
Sledované parametry			
Přežití bez progresse (PFS) – primární sledovaný parametr (medián v měs.) - odhad PFS ve 20 měsících		65,2 %	10,8 %
	Medián PFS	nedosažen	8,4 měs.
Četnost dosažení objektivní odpovědi, ORR		18 %	3 %
Aktualizace publikovaná dne 9. 9. 2018⁷			
Přežití bez progresse (PFS) – primární sledovaný parametr		28,4	8,5

(medián v měs.)	(28,4 – nedosaž.)	(5,8 – 11,0)
	HR: 0,214, 95 % CI 0,139-0,331, p <0,0001	
Celkové přežití (OS)- medián (měs.)	Nedosažen	27,4 měs.
	HR: 0,536	
Hodnocení kvality života spojené se zdravím HRQoL (dotazníky QLQC-30 a G.I.NET-21) ^{15,16}		
Doba do zhoršení (time-to-deterioration, TTD) HRQoL	HR: 0,406, p = 0,0006	
Oblasti HRQoL (QLQC-30 a G.I.NET-21):		
Fyzické funkce	HR: 0,518, p = 0,0147	
Fungování v rolích (<i>role functioning</i>)	HR: 0,580, p = 0,0298	
Únava	HR: 0,621, p = 0,0297	
Bolest	HR: 0,566, p = 0,0247	
Sledované parametry bezpečnosti (Strosberg, 2017) ⁴		
Ukončení terapie pro nežádoucí událost (NU)	6 %	9 %
NU stupně závažnosti ≥ 3		
- neutropenie	1 %	0 %
- trombocytopenie	2 %	0 %
- lymfopenie	9 %	0 %

Výsledky studie NETTER-1 podle názoru Ústavu dokládají přínos léčby ¹⁷⁷Lu oxodotreotidem oproti samotnému somatostatinovému analogu, a to zejména v parametru přežití bez progresu. Přínos pro celkové přežití též hovoří ve prospěch hodnocené terapie, nicméně dosud nebylo konstatováno dosažení statistické významnosti zjištění.

Léčba ¹⁷⁷Lu oxodotreotidem není provázena výraznější toxicitou (z NU stupně závažnosti ≥ 3 je vhodné zmínit výskyt lymfopenie) a přináší s sebou pozitivní vliv na kvalitu života léčených pacientů.

3.4.2 Údaje z klinické praxe

Ústavu byla dále předkladatelem podnětu předložena analýza výsledků léčby PRRT ¹⁷⁷Lu oxodotreotidem u pacientů léčených v nizozemské klinické praxi (Erasmus Medical Center, Rotterdam), viz Brabander, 2017⁶. Studie hodnotila účinnost a bezpečnost podání přípravku LUTATHERA v monoterapii u pacientů s NET heterogenní etiologie, s pozitivitou somatostatinových receptorů.

Analýza účinnosti byla provedena na skupině 443 pacientů, bezpečnost byla hodnocena u 610 pacientů. Medián věku zařazených pacientů činil 59 let.

Pro analýzu účinnosti byly hodnoceny následující typy tumorů dle etiologie: bronchiální, pankreatický, NET předního střeva (jinde nezařazený), NET zadního střeva, NET středního střeva a NET neznámého původu.

Sledovanými parametry bylo dosažení objektivní odpovědi, přičemž v celé hodnocené skupině (443 pacientů) bylo popsáno ORR 29 %, stabilizace onemocnění (SD) u 43 % pacientů, k progresi (PD) jako k nejlepší odpovědi došlo u 12 % pacientů a u 5 % nebyla odpověď hodnotitelná.

U pacientů s NET středního střeva a pankreatu, u kterých byla léčba zahájena ve stavu progresu onemocnění, bylo dosaženo radiologicky potvrzené kontroly nad onemocněním (definované jako dosažení objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění) u 84 %, respektive 81 % pacientů.

U celkové hodnocené skupiny (n=443) dosahoval medián celkového přežití (OS) 63 měsíců a medián přežití bez progresu (PFS) 29 měsíců.

Pacienti s NET pankreatu dosahovali nejvyšších hodnot OS (medián 71 měs.).

Ve studii bylo identifikováno několik rizikových faktorů spojených s kratším OS – přítomnost jaterních či kostních metastáz při vstupu do studie, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy (ALP) (>120 IU/l) a rozsáhlé postižení dle hodnocení OctreoScanem.

V podskupině 610 pacientů, kteří byli léčeni dávkou \geq mCi (3,7 GBq) ^{177}Lu oxodotreotidu, bylo provedeno hodnocení bezpečnosti s následujícími výsledky:

Projevy toxicity stupně 3-4: celkem u 10 % pacientů

trombocytopenie – 5 % pac.

leukopenie – 5 % pac.

snížená hladina hemoglobinu – 4 % pac.

zvýšená hladina transamináz (ALT, AST) – 3 % pac.

Dlouhodobé nežádoucí účinky, které se projeví v období následného sledování:

myelodysplastický syndrom – 1,5 % pac.

akutní leukémie – 0,7 % pac.

S ohledem na nekomparativní charakter studie a heterogenitu zahrnutých indikací neumožňuje nizozemská studie kvantifikaci možného přínosu terapie přípravkem LUTATHERA u jednotlivých etiologií NET. Dokládá však profil bezpečnosti léčby pozorovaný v klinické praxi, který se jeví jako poměrně příznivý, v dlouhodobém horizontu je u pacientů nutno sledovat známky výskytu myelodysplastického syndromu či sekundární leukémie.⁶

3.4.3 Limitace klinické evidence

Limitace – bez zásadních limitací, je pouze nutné konstatovat nejistotu přínosu s ohledem na komparátor zvolený ve studii (zvýšená dávka somatostatinového analoga, na kterém již došlo k progresi onemocnění).

4 STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Úhrada (Kč)/balení, návrh předkladatele podnětu
0222514	Lutathera	370MBQ/ML INF SOL 20,5 - 25ML	582 659,36

Ústavem vypočtená úhrada je **582 694,38 Kč/aplikace**.

5 HODNOCENÍ NÁKLADŮ NA TERAPII

Předkladatel podnětu v předložených podkladech uvedl, že na základě údajů uvedených v EPAR (EMA/734748/2016 ze dne 13.10.2016) odhadl výskyt GEP-NET nádorů v ČR na 2,5–3,5/100 000 obyvatel, tedy zhruba na 300 pacientů ročně. K radionuklidové terapii je dle předkladatele podnětu vhodných 10 až 15 % pacientů (tj. 30 až 45 pacientů). Za účelem ověření předpokládaného počtu skutečně léčených pacientů Ústav oslovil Českou onkologickou společnost ČLS JEP (ČOS). Odborné stanovisko ČOS bylo Ústavu doručeno dne 10. 12. 2019 a odborná společnost v něm očekávaný počet léčených pacientů ve výši 30 - 45 pacientů ročně potvrdila. ČOS zároveň doplnila, že se jedná spíše o horní hranici odhadovaného počtu léčených pacientů.

V podkladech předložených předkladatelem podnětu je dále uvedeno, že dle SPC¹ přípravku se pacient v průměru podrobí 4 podáním radiofarmaka ¹⁷⁷Lu Lutathera ročně. Předkladatel podnětu tedy předpokládá 120 až 180 výkonů/rok. Tento odhad považuje Ústav za očekávatelný.

Ústav náklady na léčbu přípravkem LUTATHERA na základě výše uvedeného odhadu počtu léčených pacientů (30–45) a na základě úhrady navržené Ústavem (582 686,46 Kč/aplikace) očekává ve výši 69,9 mil. Kč až 104,9 mil. Kč za rok (2 330 746 Kč/pacient).

Jak již bylo uvedeno výše v části 3., mezi další možnosti léčby v současné době patří terapie interferonem alfa 2b (LP INTRONA) pro indikaci gastrointestinálních NET a dále everolimus (LP AFINITOR) pro indikaci pankreatického NET. Pro přehled Ústav uvádí odhadované náklady na tyto terapie.

V případě LP INTRONA Ústav na základě údajů uvedených NCCN předpokládá délku léčby na 15,4 měsíce (469 dní) a denní náklady dle SCAU191106 na 311,418 Kč (při dávkování 5 mil. j. 3 x týdně). Náklady na léčbu v tomto případě činí 146 055 Kč/pacient.

V případě LP AFINITOR Ústav na základě údajů uvedených NCCN předpokládá délku léčby na 16,4 měsíce (499 dní) a denní náklady dle SCAU161106 na 2 906 Kč (při dávkování 10 mg/den). Náklady na léčbu v tomto případě činí 1 450 094 Kč/pacient.

6 PODMÍNKY ÚHRADY

Návrh předkladatele podnětu:

„Terapie individuálně připravovaným radiofarmakem ^{177}Lu Oxodotreotid inf. je indikována u neresekovatelného nebo metastatického, progredujícího, dobře diferencovaného (grade 1 nebo grade 2) neuroendokrinního tumoru gastropankreatického origa (GEP-NET), který před podáním ^{177}Lu oxodotreotidu vykazuje přítomnost somatostatinových receptorů, potvrzenou příslušným radioizotopovým vyšetřením. Předpokladem ambulantního provedení je: KI (Karnofského skóre) nad 60, zachovalé renální funkce s hodnotou kreatininu nepřevyšující dvojnásobek horní hranice normy odpovídající věku pacienta, počet leukocytů ne méně než $2,0 \times 10^9/\text{l}$ a počet trombocytů ne méně než $75 \times 10^9/\text{l}$. Léčba je hrazena do progresse onemocnění, maximálně 6 podaných infuzí. Léčbu indikuje onkolog specializovaného centra + ve spolupráci s lékařem odbornosti nukleární medicíny.“

Stanovisko Ústavu:

Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: individuálně připravované radiofarmakum ^{177}Lu oxodotreotid je hrazen u inoperabilního či metastatického dobře diferencovaného (grade 1 nebo grade 2) neuroendokrinního tumoru gastropankreatického origa (GEP-NET) s progresí na léčbě analogy somatostatinu, který před podáním ^{177}Lu oxodotreotidu vykazuje přítomnost somatostatinových receptorů potvrzenou příslušným radioizotopovým vyšetřením. Úhrada je omezena na pacienty s dobrým stavem výkonnosti (Karnofského skóre nad 60 nebo ECOG 0-2) se zachovalou funkcí ledvin s hodnotou kreatininu nepřevyšující dvojnásobek horní hranice normy odpovídající věku pacienta, s počtem leukocytů ne méně než $2,0 \times 10$ na devátou/l a počtem trombocytů ne méně než 75×10 na devátou/l. Léčba je hrazena do progresse onemocnění či vyčerpání maximálního počtu 6 podaných infuzí, podle toho, co nastane dříve.

Odůvodnění:

Preskripční omezení – vykazovací limit:

V souladu se současnou praxí Ústav namísto účastníkem navrhované formulace „Léčbu indikuje onkolog specializovaného centra + ve spolupráci s lékařem odbornosti nukleární medicíny“, volí symbol S.

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Ústav volí formulaci „je hrazen“ namísto formulace „je indikován“, jelikož podmínky úhrady nejsou terapeutickým doporučením, ale vymezují situace, za kterých je posuzovaný přípravek hrazen ze zdravotního pojištění.

Jelikož základní registrační studií je studie NETTER-1, která hodnotila použití ¹⁷⁷Lu oxodotreotidu u cílové skupiny pacientů s neuroendokrinními tumory z oblasti středního střeva („midgut“), u kterých došlo k progresi na léčbě analogy somatostatinu („*Eligible patients were adults who had midgut neuroendocrine tumors that had metastasized or were locally advanced, that were inoperable, ... and that showed disease progression ... over the course of a maximum period of 3 years during treatment with octreotide LAR*“) i s ohledem na výsledky z klinické praxe (Brabander, 2017⁶) s nejdelším popsáním OS u pacientů s NET pankreatu, Ústav použil v souladu s návrhem předkladatele podnětu formulaci „*neuroendokrinního tumoru gastropankreatického origa (GEP- NET) s progresí na léčbě analogy somatostatinu*“. Ústav v indikačním omezení doplňuje specifikaci požadavku na stav výkonnosti pacienta doplněním hodnocení dle ECOG⁸ (viz Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores Dostupné na <https://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>) a navrhuje slovní formulaci „10 na devátou“.

Obdobně, k omezení úhrady terapie Ústav doplňuje formulaci „*podle toho, co nastane dříve*“, jelikož v případě progresu není účelné vyčerpat plný počet 6 hrazených infuzí (cyklů) terapie.

7 PŘÍLOHA 1: REFERENCE

1. SPC léčivých přípravků, dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Modrá kniha České onkologické společnosti. 24. vydání. Platnost od 1. 3. 2019. Dostupné na: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/18.pdf>
3. NCCN, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 1.2019
4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregini E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PubMed PMID: 28076709; PubMed Central PMCID: PMC5895095.
5. Cherny 2017 Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Taberero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vrise EGE. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 *Annals of Oncology* 0: 1-27, 2017.
6. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. 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 Aug 15;23(16):4617-4624. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743. Epub 2017 Apr 20. PubMed PMID: 28428192.
7. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, Baum RP, Hobday T, Hendifar A, Lopera Sierra M, Öberg K, Ruzniewski P, and Krenning E on behalf of the NETTER-1 study group. First Update on Overall Survival, Progression-Free Survival, and Time-to-Deterioration of Health-Related Quality of Life from the NETTER-1 Study: 177Lu-Dotatate vs High Dose Octreotide in Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors. Abstract 4099. Dostupné

na: <https://www.primeoncology.org/app/uploads/oncology-updates-chicago-2018-nets-strosberg-prime-oncology.pdf>

8. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores Dostupné na <https://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>