



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatină (TNE-GEP)

Data depunerii dosarului

29.05.2024

Numărul dosarului

17508

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE
1.2. DC: Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: V10XX04
1.4. Data eliberării APP: 26 septembrie 2017
1.5. Deținătorul de APP: ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS - FRANTA
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică: concentrație, cale de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică

Soluție perfuzabilă

Concentrație

Un ml de soluție conține oxodotreotidă de lutețiu (177Lu) 370 MBq

Calea de administrare

Perfuzie intravenoasă

Mărimea ambalajului

Lutathera 370 MBq/ml sol. Perf. 370MBq/ml, Container din Pb x 1 fl. din sticlă incoloră, cod CIM W70196001

- 1.8. Preț conform aviz intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății nr. 20436/21.05.2024:

Medicament	Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	86886,71
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	86886,71

* Fiecare flacon conține un volum care variază de la 20,5 până la 25,0 ml de soluție, care corespunde unei activități de 7400 MBq la data și ora perfuziei.

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Lutathera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatină (TNE-GEP).

Doze și mod de administrare

Lutathera trebuie administrat numai de către persoane autorizate să manipuleze produse radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate și după evaluarea pacientului de către un medic calificat.

Doze adulți



Schema de tratament cu Lutathera recomandată adulților este compusă din 4 perfuzii a câte 7 400 MBq fiecare. Intervalul recomandat între fiecare administrare este de 8 săptămâni (± 1 săptămână).

Mod de administrare

Lutathera se administrează intravenos. Este un medicament radiofarmaceutic gata preparat, doar pentru o singură utilizare. Metoda gravitațională, metoda pompei peristaltice sau metoda pompei pentru seringă pot fi utilizate pentru administrarea dozei recomandate. Profesioniștii din domeniul sănătății pot utiliza alte metode considerate adecvate și sigure, în special atunci când este necesară reducerea dozei.

O soluție de aminoacizi care conține L-lizină și L-arginină trebuie administrată intravenos în decurs de 4 ore, în scopul protecției funcției renale. Perfuzia cu soluția de aminoacizi trebuie inițiată cu 30 de minute înainte de începerea perfuziei cu Lutathera. Metoda preferată de administrare este perfuzarea soluției de aminoacizi și Lutathera printr-un abord venos separat în fiecare dintre brațele pacientului.

Testele minime de laborator necesare înainte de fiecare perfuzie sunt:

- Hematologie [hemoglobină (Hb), număr de leucocite cu valori diferențiale, număr de trombocite]
- Funcția renală (creatinină și clearance-ul creatininei conform formulei Cockcroft-Gault)
- Funcția hepatică [alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST), albumină serică, raport normalizat internațional (INR) și bilirubină].

Procedura de administrare a soluției antiemetice, a soluției cu aminoacizi și a Lutathera

Substanțe administrate	Timp pornire (min)	Viteză de perfuzare (ml/oră)	Durată
Antiemetic	Minimum 30 minute înainte de administrarea soluției cu aminoacizi	Conform informațiilor de prescriere	Conform informațiilor de prescriere
Soluție de aminoacizi, fie preparată extemporaneu (1 l) fie disponibilă pe piață (1 l până la 2 l)	0	250–500 în funcție de volum	4 ore
Lutathera cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)	30	Până la 400	30 \pm 10 minute

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, deoarece din experiența clinică nu au fost identificate diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și cele ale pacienților mai tineri. Cu toate acestea, deoarece la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 70 de ani) a fost descris un risc crescut de apariție a hematotoxicității, se recomandă o monitorizare atentă, care să permită ajustarea promptă a dozei (DMT) la această populație.

Insuficiență hepatică



Este necesară o analiză atentă a activității care trebuie administrată la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece la acești pacienți este posibilă o expunere crescută la radiații. Pacienții cu insuficiență hepatică la momentul inițial, fie cu bilirubinemie totală >3 ori limita superioară a normalului sau cu albuminemie 1,5 trebuie tratați cu Lutathera numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată inițială.

Insuficiență renală

Se va acorda o atenție specială raportului beneficiu-risc la pacienții cu insuficiență renală, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații. Profilul farmacocinetic și de siguranță al oxodotreotidei de lutețiu (^{177}Lu) la pacienții cu insuficiență renală severă la momentul inițial (clearance-ul creatininei < ml/min conform formulei Cockcroft-Gault) sau boală renală în stadiu final nu a fost studiat, prin urmare tratamentul cu Lutathera la pacienții cu insuficiență renală, cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min este contraindicat. Acest medicament este eliminat în mod substanțial prin rinichi, funcția renală trebuie monitorizată mai frecvent în timpul tratamentului întrucât acești pacienți prezintă un risc mai mare de toxicitate.

Copii și adolescenți

Lutathera nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația pentru tratamentul TNE GEP (excluzând neuroblastomul, neuroanglioblastomul și feocromocitomul).

Comisia Europeană (CE), prin decizia nr. C(2008)449/31.01.2008 a acordat inițial **desemnare orfană** pentru medicamentul „Lutețiu(^{177}Lu)-N-[(4,7,10-tricarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododec-1-il)acetil]-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-tirozil-D-triptofanil-L-lizil-L-treoninil-L-cisteinil-L-treonin-ciclic(2-7)disulfidă” pentru indicația „Tratamentul tumorilor neuroendocrine gastro-entero-pancreatice” pentru BioSynthema Global Operations B.V, p/a Faunalaan 79A, 3972 PP Driebergen-Rijsenburg, Nederland.

Ulterior, conform deciziei CE nr. 5424/27.09.2011, desemnarea orfană a fost transferată către Advanced Accelerator Applications.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI LUTETIUM (^{177}LU) OXODOTREOTIDE și DC Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Lutathera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatină (TNE-GEP)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

2. TUMORI NEUROENDOCRINE GASTRO-ENTERO-PANCREATICE - GENERALITĂȚI

Tumorile neuroendocrine (NET) sunt susceptibile să apară oriunde în organism, cele mai frecvente fiind cele din intestinul subțire, apendice, stomac, rect, pancreas, bronhii. Majoritatea tumorilor neuroendocrine sunt bine diferențiate, stadiul G1 și G2, adică cu un indice mitotic respectiv < 2 și între 2 și 20, și un factor Ki67 < 3% și între 3 și 20%, carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate reprezentând mai puțin de 20 % din tumorile neuroendocrine digestive.

Tumorile neuroendocrine sunt rare și reprezintă aproximativ 1% din cancerele digestive cu o incidență de 1,1/100.000 la bărbați și 0,9/100.000 la femei. Prevalența lor este ridicată, situându-se după cancerul colorectal datorită supraviețuirii îndelungate, variind de la 5 la 20 de ani.

Jumătate dintre tumorile neuroendocrine sunt diagnosticate în stadiul metastatic, în principal în ficat. Diagnosticul include explorări morfologice (imagistice), analize anatomo-patologice, examene biologice și căutarea unei predispoziții genetice. Factorii de prognostic slab sunt gradul scăzut de diferențiere, gradul histologic ridicat și prezența metastazelor.

Formele „funcționale” reprezintă aproximativ 20% din tumorile neuroendocrine digestive bine diferențiate și sunt responsabile de simptomele clinice (foarte variate în funcție de originea tumorii) legate de hiperproducția tumorală de peptide sau amine.

Managementul simptomelor funcționale (sindromul secretor) este esențial deoarece are un impact semnificativ asupra calității vieții, morbidității și mortalității pacienților. De exemplu, sindromul carcinoid, secundar hiperproducției de serotonină în tumorile intestinului subțire, se manifestă prin înroșire (eritematoasă difuză, purpurie, pruriginoasă etc.) și diaree.

Tratamentul de primă linie pentru aceste tumori este intervenția chirurgicală. Când acest lucru este imposibil (stadiul avansat sau metastatic), tratamentul diferă în funcție de originea și caracteristicile tumorii.

Când tumora devine progresivă și funcțională, tratamentul este inițiat sistematic în special în cazul metastazelor progresive, sau hipersecreției hormonale necontrolate în ciuda tratamentului simptomatic sau a unui volum tumoral mare.

Tratamentul de primă linie pentru aceste tumori este intervenția chirurgicală. Când acest lucru este imposibil (stadiul avansat sau metastatic), tratamentul diferă în funcție de originea și caracteristicile tumorii.

3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

NETTER-1

Studiul de fază III NETTER-1 a fost un studiu multicentric, stratificat, deschis, randomizat, controlat, în grupuri paralele, care a comparat tratamentul cu Lutathera (4 doze de 7 400 MBq, o doză la interval de 8 săptămâni [± 1 săptămână]) administrat concomitent cu o soluție de aminoacizi și cea mai bună îngrijire de susținere [octreotidă cu eliberare prelungită (LAR) 30 mg după fiecare doză de Lutathera și la intervale de 4 săptămâni de la finalizarea tratamentului cu Lutathera pentru controlul simptomelor, înlocuită cu octreotidă cu eliberare rapidă într-un interval de 4 săptămâni anterior administrării Lutathera] în tratamentul cu doză mare de octreotidă LAR (60 mg la interval de 4 săptămâni la pacienții cu tumori carcinoide de intestin mediu, pozitive pentru receptorii de somatostatină, inoperabile, progresive. Criteriul final principal de evaluare pentru studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii

(SFP), evaluat prin criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1), pe baza evaluării radiologice independente a comitetului de revizuire. Criteriile finale secundare privind eficacitatea au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO), supraviețuirea globală (SG), timpul până la progresia tumorii (TTP), siguranța și tolerabilitatea medicamentului și calitatea vieții și evaluarea stării de sănătate (HRQoL).

La data analizei primare 229 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Lutathera (n=116), fie octreotidă LAR în doză mare (n=113). Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost bine echilibrate între brațele de tratament, cu o vârstă medie de 64 de ani și 82,1 % persoane caucaziene din populația generală.

La momentul analizei primare SFP (data finală 24 iulie 2015), numărul de progresii ale bolii confirmate la nivel central sau de decese a fost de 21 de evenimente în cazul Lutathera și de 70 de evenimente în cazul octreotidă LAR în doză mare. SFP diferă semnificativ ($p < 0,0001$) între brațele de tratament. SFP mediană pentru brațul Lutathera nu a fost atinsă la data centralizării, în timp ce mediana SFP pentru octreotidă LAR în doză mare a fost de 8,5 luni. Reducerea relativă a riscului (RR) pentru brațul Lutathera comparativ cu brațul octreotidă LAR în doză mare a fost de 0,18 (ÎI 95 %: 0,11; 0,29), indicând reducerea cu 82 % a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului Lutathera.

La data limită pentru analiza statistică post-hoc (data centralizării 30 iunie 2016), incluzând doi pacienți randomizați suplimentari (N=231), numărul de progresii ale bolii confirmate la nivel central sau de decese a fost de 30 de evenimente în cazul Lutathera și de 78 de evenimente în cazul octreotidă LAR în doză mare. SFP diferă semnificativ ($p < 0,0001$) între brațele de tratament. SFP mediană pentru brațul Lutathera a fost de 28,4 luni, în timp ce SFP mediană pentru brațul octreotidă LAR în doză mare a fost de 8,5 luni. Rata de risc pentru brațul Lutathera comparativ cu brațul octreotidă LAR în doză mare a fost de 0,21 (ÎI 95 %: 0,14; 0,33), indicând reducerea cu 79% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului Lutathera.

SFP observate în studiul de fază III NETTER-1 la pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 24 iulie 2015 (set complet de analize [FAS], N = 229)

	Tratament	
	Lutathera și octreotidă LAR	Octreotidă LAR în doză mare
N	116	113
Pacienți cu evenimente	21	70
Pacienți monitorizați	95	43
Valoare mediană luni (ÎI 95 %)	Nu s-a atins	8,5 (5,8 ; 9,1)
Valoarea-p a testului Log-rank	<0,0001	
Rata de risc (ÎI 95 %)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: număr pacienți, ÎI: interval de încredere.

SFP observate în studiul de fază III NETTER-1 la pacienții cu tumori carcinoide progresive de intestin mediu – data limită 30 iunie 2016 [set complet de analize (FAS), N=231]

	Tratament	
	Lutathera și octreotidă LAR	Octreotidă LAR în doză mare
N	117	114
Pacienți cu evenimente	30	78
Pacienți monitorizați	87	36
Valoare mediană luni (ÎI 95 %)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Valoarea p a testului Log-rank	<0,0001	
Rata de risc (ÎI 95 %)	0,214 (0,139 ; 0,330)	

N: număr de pacienți, ÎI: interval de încredere.

La data analizei intermediare SG (data centralizării datelor 24 iulie 2015), au existat 17 decese în brațul în care s-a administrat Lutathera și 31 decese în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare, determinând o reducere a riscului relativ (RR) de 0,459 (ÎI 99,9915%: 0,140; 1,506) în favoarea brațului de tratament cu Lutathera. SG mediană nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Lutathera la data centralizării datelor, aceasta fiind de 27,4 luni în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare. SG intermediară nu a atins relevanță statistică. O actualizare efectuată la aproximativ un an mai târziu (data centralizării datelor 30 iunie 2016), care a inclus doi pacienți suplimentari, randomizați (N=231), a evidențiat o tendință similară, cu 28 decese în brațul în care s-a administrat Lutathera și 43 decese în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare, determinând un RR de 0,536 în favoarea brațului de tratament cu Lutathera. SG mediană tot nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Lutathera la data centralizării datelor, aceasta fiind de 27,4 luni în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare.

La data analizei finale a SG, care a avut loc la 5 ani de la data ultimului pacient care a fost randomizat (N=231, data centralizării datelor 18 ianuarie 2021), durata mediană de urmărire a fost de 76 luni în fiecare braț din studiu. Au existat 73 decese în brațul în care s-a administrat Lutathera (62,4%) și 69 decese în brațul în care s-a administrat octreotidă LAR (60,5%), determinând un RR de 0,84 (ÎI 95%: 0,60; 1,17; test Log-rank nestratificat p=0,3039, bilateral) în favoarea brațului în care s-a administrat Lutathera. SG mediană a fost prelungită cu o perioadă relevantă din punct de vedere clinic de 11,7 luni la pacienții randomizați în brațul de tratament cu Lutathera, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra octreotidă LAR în doză mare, cu o SG mediană de 48,0 luni (ÎI 95%: 37,4; 55,2), respectiv 36,3 luni (ÎI 95%: 25,9; 51,7). Rezultatele finale privind SG nu au avut relevanță statistică. În brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare, la 22,8% dintre pacienți s-a administrat ulterior terapie cu radioligand (inclusiv oxodotreotidă de lutețiu (177Lu)) în decurs de 24 luni de la randomizare iar la

36% dintre pacienți care au administrat terapie ulterioară cu radioliganzi până la data centralizării finale a datelor cu privire la SG, fapt care, împreună cu alți factori, este posibil să fi influențat SG în acest subset de pacienți.

În prezența riscurilor non-proporționale, a fost efectuată o analiză suplimentară a sensibilității (durată medie restricționată a supraviețuirii) la data analizei finale cu privire la SG pentru estimarea în continuare a efectului tratamentului. La 60 luni de la randomizare, beneficiul mediu cu privire la SG a fost cu 5,1 luni (ÎI 95%:-0,5, 10,7) mai mare în brațul de tratament cu Lutathera, comparativ cu brațul în care s-a administrat octreotidă LAR în doză mare.

SG după criteriul durată medie restricționată a supraviețuirii (DMRS) observată în studiul NETTER-1 de fază III la pacienții cu tumori intestinale carcinoide mediu progresive (FAS, N=231)

		Lutathera și octreotidă LAR N=117	Octreotidă LAR în doză mare N=114
24 luni	Decese, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	DMRS (ÎI 95%)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Diferență (ÎI 95%)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 luni	Decese, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	DMRS (ÎI 95%)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Diferență (ÎI 95%)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 luni	Decese, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	DMRS (ÎI 95%)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Diferență (ÎI 95%)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 luni	Decese, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	DMRS (ÎI 95%)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Diferență (ÎI 95%)	5,1 (-0,5; 10,7)	

A fost evaluată calitatea vieții (Health Related Quality of Life – HRQoL) utilizând Chestionarul privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30) (instrument generic) și modulul acestuia privind tumorile neuroendocrine (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Rezultatele indică o îmbunătățire generală a calității vieții din punct de vedere al sănătății la nivel global până în săptămâna 84, pentru pacienții din brațul de tratament cu Lutathera față de pacienții cărora li s-a administrat octreotidă LAR în doză mare.

ERASMUS

Studiul de fază I/II Erasmus a fost un studiu monocentric, deschis, cu un braț, conceput pentru a evalua eficacitatea Lutathera (4 doze a 7 400 MBq fiecare, o doză la fiecare 8 săptămâni) administrat concomitent cu soluție de aminoacizi la pacienții cu tumori pozitive pentru receptorii de somatostatina. Vârsta mediană a pacienților înrolați în studiu a fost de 59 ani. Majoritatea pacienților au fost olandezi (811), iar restul (403) rezidenți din diferite țări

europene și neeuropene. Analiza principală a inclus 811 pacienți olandezi cu diferite tipuri de tumori neuroendocrine pozitive pentru receptorii de somatostatină (TNE).

Cel mai bun răspuns, RRO și DR observate în studiul de fază I/II Erasmus în cazul pacienților olandezi cu TNE GEP și bronșice - (FAS, N=360)

Tip tumoră	N	RC		RP		BS		RRO		DR (luni)				
		n	%	n	%	N	%	n	%	ÎÎ 95 %	Median	ÎÎ 95 %		
Toate TNE*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 %	50 %	16,3	12,2	17,8
Bronșic	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 %	62 %	23,9	1,7	30,0
Pancreatic	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 %	69 %	16,3	12,1	21,8
Intestin proximal**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 %	85 %	22,3	0,0	38,0
Intestin mediu	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 %	41 %	15,3	10,5	17,7
Intestin distal	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 %	75 %	17,8	6,2	29,9

RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă; RRO = rată a răspunsului obiectiv (RC + RP); DR = durata răspunsului
 * Include intestinul proximal, intestinul mediu și intestinul distal; ** TNE ale intestinului proximal, altele decât cele bronșice și pancreatice

SFP și SG observate în studiul de fază I/II Erasmus în cazul pacienților olandezi cu TNE GEP și bronșice - (FAS, N=360)

	N	SFP Timp (luni)			SG Timp (luni)		
		Median	ÎÎ 95 %		Median	ÎÎ 95 %	
Toate TNE*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronșic	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreatic	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Intestin proximal **	12	43,9	10,9	ND	NA	21,3	ND
Intestin mediu	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Intestin distal	13	29,4	18,9	35,0	NA	ND	ND

SFP = supraviețuire fără progresia bolii; SG = supraviețuire globală; ND = nedetectat; NR = neatins
 * Include intestinul proximal, intestinul mediu și intestinul distal; ** TNE ale intestinului proximal altele decât cele bronșice și pancreatice

În studiul de fază I/II Erasmus, în timpul tratamentului cu Lutathera, 188 pacienți (52 %) au utilizat concomitent octreotidă LAR și 172 (48 %) nu au utilizat terapie concomitentă. Nu s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în SFP între subgrupul de pacienți care nu au utilizat octreotidă LAR [25,4 luni (ÎÎ 95 % 22,8; 30,6)] și subgrupul care a utilizat tratament concomitent cu octreotidă LAR [30,9 luni (ÎÎ 95 % 25,6; 34,8)] (p= 0,747).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lutathera la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul TNE-GEP (excluzând neuroblastomul, neuroganglioblastomul și feocromocitomul).

4. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE ȘI CALCULUL COSTULUI TERAPIEI CU TITLU INFORMATIV

Raport HAS

Reevaluare, raport adoptat de Comisia de transparență în data de 29 iunie 2022 pentru **rambursare numai în tratamentul tumorilor neuroendocrine intestinale** inoperabile sau metastatice, progresive, bine diferențiate care exprimă receptori de somatostatina la adulți: se menține beneficiul terapeutic important și beneficiu real (ASMR) moderat față de octreotid LP 60 mg în monoterapie, pentru tratamentul adulților cu tumori neuroendocrine intestinale inoperabile sau metastatice, progresive, bine diferențiate (G1 și G2) și care exprimă receptorii somatostatinei.

Există o nevoie medicală de medicamente care să-și demonstreze superioritatea față de terapiile convenționale în ceea ce privește supraviețuirea generală și calitatea vieții în TNE-GEP inoperabile, local avansate sau metastatice. Ca urmare, nevoia medicală poate fi considerată parțial acoperită.

Populație eligibilă: 460 de pacienți.

Comparatori - Ca parte a acestei reevaluări, comparatorii relevanți clinic sunt toate terapiile recomandate în tratamentul tumorilor neuroendocrine intestinale progresive, bine diferențiate (G1 și G2) care exprimă receptorii de somatostatina la adulți - medicamente: analogi de somatostatină (OCTREOTIDUM, LANREOTIDUM, EVEROLIMUS).

Comisia a reamintit că implementarea tratamentului cu LUTATHERA trebuie discutată în cadrul reuniunilor regionale de consultare multidisciplinară în cadrul rețelei naționale specifice tumorilor neuro-endocrine, Rețeaua națională de management al tumorilor neuroendocrine maligne rare sporadice și ereditare, certificată de Institutul Național de Cancer.

Managementul NET intestinale constă în managementul sindromului tumoral, dar și cel al sindromului secretor eventual asociat, care afectează semnificativ calitatea vieții și morbiditatea pacienților.

Ținând cont de datele actualizate din studiul NETTER-1, care nu evidențiază niciun nou semnal îngrijorător de siguranță, și în ciuda lipsei unui beneficiu demonstrat asupra supraviețuirii globale, radioterapia internă vectorizată cu LUTATHERA rămâne un tratament de linia a 2-a, după progresia bolii sub tratament cu octreotida.

Din cauza lipsei datelor comparative, locul Lutathera în comparație cu everolimus nu este cunoscut.

LUTATHERA trebuie administrat concomitent cu o soluție de aminoacizi hiperosmolară. Datorită secreției prelungite de serotonină din tumorile neuroendocrine, care este de natură să modifice valvele cardiace (reîngustarea

valvelor inimii drepte), administrarea concomitentă a acestei soluții poate duce la o supraîncărcare bruscă de apă și sare. ceea ce poate duce la decompensare acută pe această inimă alterată. Din acest motiv se recomandă efectuarea unei ecografii cardiace la pacienții cu sindrom carcinoid sau cu niveluri urinare crescute de 5HIAA (acid 5-hidroxiindolacetic, principalul catabolit al serotoninei) pentru a analiza starea valvelor cardiace.

Vă rugăm să rețineți că LUTATHERA este un medicament radiofarmaceutic care necesită respectarea regulilor de radioprotecție.

Concluziile Comisiei:

- Tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice, în special intestinale și metastatice, sunt boli grave care **pot pune viața în pericol**.
- LUTATHERA (177Lutetium oxodotreotide) este un medicament cu **intenție curativă**.
- Raportul eficacitate/efecte adverse este important.
- **Există alternative terapeutice**.
- Acesta este un tratament de prima sau a doua linie în NET intestinale metastatice, progresive, bine diferențiate (G1, G2) care exprimă receptorii de somatostatina.

Raport SMC

Raportul nr. 1337/18 din 8 iunie 2024: LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE (Lutathera) este acceptat pentru utilizare în NHS Scotland pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice pozitive pentru receptori de somatostatina, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), nerezecabile sau metastatice la adulți.

Într-un studiu deschis, de fază III, lutețiul (177Lu) oxodotreotida a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie în comparație cu o doză mare de analog al somatostatinei la pacienții cu tumori neuroendocrine progresive ale intestinului mediu.

Acest sfat ia în considerare opiniile de la o întâlnire de implicare a pacientului și a clinicianului.

Raport IQWiG – nu este disponibil pe site.

Decizie GBA

Din 19 octombrie 2017: a decis să accepte cererea companiei farmaceutice de scutire medicamentului său finit Lutathera de la evaluarea beneficiilor.

Raport NICE

Concluziile raportului din 29 august 2018 sunt: tratamentul cu LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE este recomandat, în cadrul autorizației de punere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice nerezecabile sau metastatice bine diferențiate (grad 1 sau 2) pozitive pentru receptori de somatostatina la pacienții adulți. Este recomandat doar dacă firma îl ofera conform aranjamentului comercial.



Calculul costului terapiei:

Conform RCP: Doza este de 4 perfuzii a câte 7 400 MBq fiecare. Intervalul recomandat între fiecare administrare este de 8 săptămâni (± 1 săptămână).

Cost tratament Lutathera: $4 \times 86.886,71 = 347.546,84$ lei/pacient.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE și DC Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația „Lutathera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatina (TNE-GEP)”, întrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare

medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc.

DETM face următoarele precizări și recomandări:

Medicamentul cu **DCI LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE** și **DC Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă** este medicament radiofarmaceutic. Acesta este definit conform prevederilor din Legea Nr. 95 Republicată*) din 14 aprilie 2006 privind reforma în domeniul sănătății actualizată astfel:

„medicament radiofarmaceutic - orice medicament care, atunci când este gata de folosire, conține încorporați, în scopuri medicale, unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi)”.

Recomandăm:

1. Decizia de includere în tratament a pacienților eligibili trebuie să facă obiectul unei ședințe de consultare **multidisciplinară** și trebuie să se bazeze pe o serie de examinări.
2. De avut în vedere impactul asupra organizării îngrijirii pacienților, ținând cont de procedurile de transport, depozitare, administrare a medicamentelor radiofarmaceutice, depozitare și eliminare a deșeurilor biologice radiofarmaceutice.

Deșeurile medicale radioactive sunt gestionate cu respectarea prevederilor Ordonanței Guvernului nr. 11/2003 privind gospodărirea în siguranță a deșeurilor radioactive, republicată, cu modificările ulterioare aprobată de Legea Nr. 320 din 8 iulie 2003 pentru aprobarea Ordonanței Guvernului nr. 11/2003 privind gestionarea combustibilului nuclear uzat și a deșeurilor radioactive, inclusiv depozitarea finală. Preluarea deșeurilor radioactive și medicale se realizează sub contract de către o companie autorizată, se efectuează cu vehicule speciale și licențiate. Deșeurile medicale colectate sunt livrate către Responsabilul cu Protecția Radiologică a societății comerciale cu care s-a încheiat contractul de preluare și distrugere deșeuri.

Pacienții sub tratament cu Lutathera trebuie să fie ținuti departe de alte persoane în timpul administrării și până la atingerea limitelor de emisie a radiațiilor prevăzute de legile aplicabile, de obicei în cele 4-5 ore după administrarea medicamentului. Profesionistul în domeniul sănătății trebuie să determine momentul când pacientul poate părăsi zona controlată a spitalului, adică atunci când expunerea terților la radiații nu depășește pragurile reglementate.

Pacienții trebuie încurajați să rămână hidratați și să urineze frecvent înaintea administrării, în ziua administrării și în ziua de după administrarea Lutathera. Urina și materiile fecale trebuie **eliminate în conformitate cu reglementările naționale.**

Înainte de externare, pacientul trebuie să fie **informat cu privire la regulile de radioprotecție** necesare pentru interacțiunea cu membrii familiei din aceeași locuință și cu publicul general și precauțiile generale pe care pacientul trebuie să le urmeze în timpul activităților zilnice după tratament pentru a reduce expunerea altor persoane la radiații.

Cu toate acestea, se recomandă ca atunci când se acordă îngrijiri sau se efectuează examinări standard, cu dispozitive medicale sau alte instrumente care intră în contact cu pielea (de exemplu electrocardiograma ([ECG]), să fie respectate **măsurile de protecție** de bază, cum ar fi purtarea mănușilor, instalarea materialului/electrodului înainte de începerea perfuziei radiofarmaceutice, schimbarea materialului/electrodului după măsurare și, eventual, monitorizarea radioactivității echipamentului după utilizare. Afecțiunile cauzate de expunerea la deșeurile radioactive sunt determinate de tipul de radionuclid, timpul și doza de expunere. Deșeurile radioactive sunt genotoxice, iar dacă doza de expunere la radiație este suficient de mare poate afecta și materialul genetic. Cazurile extreme la care nivelul de radiație este ridicat poate fi fatal pentru persoanele expuse. Pericolele generate de către deșeurile radioactive, care au activitate scăzută pot apărea prin contaminarea suprafețelor exterioare ale containerelor sau în urma manipulării/duratei necorespunzătoare a depozitării deșeurilor. Lucrătorii din domeniul medical asociat radiațiilor ionizante și personalul care este implicat în gestionarea deșeurilor radioactive sunt cei mai expuși riscului.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTIDE și DC Lutathera 370 MBq/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația „Lutathera este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice nerezecabile sau metastazate, progresive, bine diferențiate (G1 și G2), pozitive pentru receptori de somatostatina (TNE-GEP)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240125161629/anx_161629_ro.pdf)
2. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19449_LUTATHERA_R%C3%A9val_TNEintestinales_AvisD%C3%A9f_CT19449.pdf)
3. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3557/lutetium-177lu-oxodotreotide-lutathera-final-june-2018-for-website.pdf>)
4. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3152/2017-10_19_35a_Freistellung_Lutetium-177Lu-Oxodotreotid_F-003.pdf)



5. [Raport NICE \(https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565)
6. *LEGE Nr. 320 din 8 iulie 2003 pentru aprobarea Ordonanței Guvernului nr. 11/2003 privind gestionarea combustibilului nuclear uzat și a deșeurilor radioactive, inclusiv depozitarea finală*
7. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. 28.04.2023*
8. *LEGE Nr. 95 Republicată*) din 14 aprilie 2006 privind reforma în domeniul sănătății, actualizată în 04.07.2024*
- 9.

Raport finalizat în data de: 31.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu