

Lutathera (lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid) för behandling av GEP-NET

NT-rådets yttrande till landstingen 2018-09-18

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att Lutathera kan användas vid GEP-NET
- att teckna det nationellt framtagna avtalet om prisreduktion

Tillståndets svårighetsgrad anses **hög**

Åtgärdens effektstorlek är **liten till måttlig**

Tillståndet är **vanligt**

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är **låg till måttlig**

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är **låg**

TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen vid GI-NET är högdos oktreotid LAR (Sandostatin LAR 60 mg/mån) eller everolimus (Afinitor) och vid P-NET everolimus eller sunitinib (Sutent). Enligt TLV:s bedömning har endast en effektfördel visats för Lutathera (i kombination med Sandostatin LAR 30 mg) jämfört med högdos Sandostatin LAR vid GI-NET.

TLV värderar kostnaden per QALY för Lutathera (i kombination med Sandostatin LAR 30 mg) jämfört med högdos Sandostatin LAR vid GI-NET till mellan 800 000 och 1 400 000 kronor.

TLV:s kostnadsminimeringsanalyser visar att Lutathera har en högre total behandlingsskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET. Däremot indikerar resultaten att Lutathera har en lägre total behandlingsskostnad än Afinitor och Sutent vid behandling av patienter med P-NET.

NT-rådet har i dialog med företaget erhållit en rabatt på priset för Lutahera som gör att det i en sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer kan betraktas som kostnadseffektivt.

Om läkemedlet

Lutathera innehåller den radioaktiva substansen lutetium(¹⁷⁷Lu)oxodotreotid och är ett cancerläkemedel för behandling av GEP-NET (gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer). NET står för neuroendokrina tumörer och GEP-NET är ett samlingsbegrepp för NET i magtarmkanalen (GI-NET) och NET i bukspottkörteln (P-NET). Lutathera binder till somatostatinreceptorpositiva tumörceller och dödar dessa under avgivande av β -strålning.

Fullständig indikation:

Lutathera är avsett för behandling av inoperabla eller metastaserande, progredierande, väl differentierade (G1 och G2), somatostatinreceptorpositiva gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) hos vuxna.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2017-09-26.

Lutathera är ett rekvisitionsläkemedel och ges som infusion. Rekommenderad behandlingsregim med Lutathera hos vuxna består av 4 infusioner på 7 400 MBq vardera (7 400 MBq motsvarar den totala mängden radioaktivitet per endosflaska av Lutathera). Infusionerna ska ges långsamt under 30 minuter. Rekommenderat intervall mellan varje administreringstillfälle är 8 veckor vilket kan förlängas till upp till 16 veckor vid svåra biverkningar. I syfte att skydda njurarna måste en aminosyralösning administreras intravenöst under 4 timmar.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

Medianöverlevnaden är cirka 56 månader vid GI-NET och cirka 24 månader vid P-NET.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som liten till måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

Den kliniska fas III-studien NETTER-1 vid GI-NET visade på en signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad när Lutathera i kombination med oktreotid LAR i ordinär dos (Sandostatin LAR 30 mg/mån) jämfördes med högdos oktreotid LAR (median PFS 28 månader vs 9 månader). Effekten av Lutathera vid P-NET har dokumenterats i en öppen och okontrollerad fas I/II-studie (Erasmus).

Netter-1

Lutathera har studerats i en randomiserad, kontrollerad och öppen fas III-studie på 229 patienter med inoperabla, metastaserande, väl differentierade och progredierade G1/G2 tumörer (GI-NET). Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd enligt RECIST 1.1-kriterier. Studien startade i september 2012. Vid den första dataanalysen i juli 2015 noterades 21 PFS-händelser i interventionsarmen jämfört med 70 händelser i kontrollgruppen. Behandling med

Lutathera innebar en signifikant riskreduktion för PFS-händelser (HR 0,18; 95% KI 0,11–0,29; $p < 0,0001$). Median PFS var då inte uppnådd i interventionsarmen och var 8,5 månader i kontrollgruppen. En senare dataanalys utförd i juni 2016 visade att median PFS i interventionsarmen var 28,4 månader.

Erasmus (subgrupp 133 patienter med P-NET)

Studiens primära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR) bedömd enligt RECIST 1.1-kriterier. Median-ORR var 61 procent (fullständig respons 5 procent och partiell respons 56 procent).

Indirekt jämförelse

För att jämföra Lutathera med everolimus och sunitinib har företaget genomfört en indirekt jämförelse. Det råder stora osäkerheter när det gäller resultaten av de indirekta jämförelserna. Konfidensintervallen runt punkttestimaten är vida, vilket indikerar att resultaten måste tolkas med försiktighet. TLV bedömer därför att effektfördelen av Lutathera inte bevisats jämfört med everolimus eller sunitinib.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är låg till måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

Tillförlitligheten är måttlig för GI-NET och låg för P-NET.

Marknadsgodkännande av Lutathera bygger dels på en randomiserad, kontrollerad och öppen fas III-studie (NETTER-1) vid GI-NET och dels på en icke randomiserad och icke kontrollerad fas I/II-studie (Erasmus) vid P-NET. När det gäller resultaten av de indirekta jämförelserna av Lutathera med everolimus och sunitinib råder stora osäkerheter.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Prevalensen av NET är ca 35 personer per 100 000 invånare per år. GEP-NET står enligt Nationella vårdprogrammet för ca 61 % av fallen vilket innebär en prevalens på ca 2 200 personer i Sverige. Incidensen av NET är ca 5 personer per 100 000 invånare per år vilket innebär en incidens av GEP-NET på ca 300 personer i Sverige. Siffrorna kan dock vara osäkra då specifik ICD-klassificering saknas.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

TLV bedömer att de mest relevanta jämförelsealternativen vid GI-NET är högdos oktreotid LAR (Sandostatin LAR 60 mg/mån) eller everolimus (Afinitor) och vid P-NET everolimus eller sunitinib (Sutent). Enligt TLV:s bedömning har endast en effektfördel visats för Lutathera (i kombination med Sandostatin LAR 30 mg) jämfört med högdos Sandostatin LAR vid GI-NET. TLV:s bedömning utifrån nuvarande tillgänglig dokumentation är att kombinationsbehandling med Lutathera vid GI-NET innebär en kostnad per vunnet QALY på mellan 800 000 och 1 400 000 kronor jämfört med högdos Sandostatin LAR.

För att jämföra Lutathera med everolimus och sunitinib har företaget genomfört en indirekt jämförelse. TLV bedömer att någon effektskillnad av Lutathera inte visats jämfört med everolimus eller sunitinib och utgår därför från jämförbar effekt mellan behandlingarna. TLV har därför genomfört kostnadsminimeringsanalyser för dessa jämförelser.

Kostnadsminimeringsanalyserna visar att Lutathera har en högre total behandlingskostnad än Afinitor vid behandling av patienter med GI-NET. Resultaten indikerar dock att Lutathera har en lägre

total behandlingsskostnad än Afinitor och Sutent vid behandling av P-NET. Enligt TLV:s bedömning är det sannolikt att den modellerade progressionsfria överlevnaden vid P-NET överskattats. Detta har en stor inverkan på resultaten eftersom det i modellen antas att behandling med Afinitor och Sutent pågår till progression.

NT-rådet har i dialog med företaget erhållit en rabatt på priset för Lutathera som gör att det i en sammanvägd bedömning kan betraktas som kostnadseffektivt.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

TLV anser att osäkerheterna i resultaten är mycket höga. Osäkerheterna återfinns främst i Lutatheras effekt över tid samt i behandlingsduration av Afinitor och Sutent. Ytterligare osäkerheter berör dosjustering samt hälsorelaterad livskvalitet. TLV:s analyser visar att dessa parametrar har en betydande inverkan på resultatet.

Uppföljningsplan

Registrering i cancerläkemedelsregistret bör ske så snart Lutathera är infört i registret.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

Pivotala studier

[Netter-1](#)

[Erasmus](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.