

Opinia nr 34/2018

z dnia 29 sierpnia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
¹⁷⁷Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) we wskazaniu:
niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego ¹⁷⁷Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) we wskazaniu: niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii.

Należy dodać, że Opinia Prezesa dotyczy wyłącznie wskazania: niejodochwytny, pęcherzykowy rak tarczycy, które jest węższym wskazaniem niż określone w zleceniu. Wskazanie zostało doprecyzowane na podstawie korespondencji z Ministerstwem Zdrowia.

Negatywna opinia Prezesa, związana jest z faktem, że w toku analizy klinicznej, w ramach predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości, odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej stosowanej w terapii niejodochwytnego, pęcherzykowego raka tarczycy. Do analizy włączono 2 opisy przypadków stosowania ¹⁷⁷Lu DOTATATE we wnioskowanym wskazaniu. Jeden nie dostarcza danych odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych, natomiast w przypadku drugiego, pomimo terapii pacjentka zmarła. Autorzy publikacji konkludują, że terapia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE może być efektywna u pacjentów z postępującym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy nie mają innych opcji terapeutycznych, jednak jako najbardziej odpowiednią populację do zastosowania tej terapii wskazują pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem tarczycy wywodzącym się z komórek Hürthle'a, po niepowodzeniu terapii radiojodem.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do stosowania wnioskowanej technologii medycznej w leczeniu niejodochwytnego, pęcherzykowego raka tarczycy.

Na podstawie wytycznych oraz opinii eksperta, jako technologię alternatywną wybrano lenwatynib.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego ¹⁷⁷Lu DOTATATE (¹⁷⁷Lu Oxodotreotide, roztwór) we wskazaniu: niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy (ICD-10 C 73) jest nowotworem, który może wywodzić się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (90% przypadków) - na ogół pierwotnie jodochwytne:
 - rak brodawkowaty;
 - rak pęcherzykowy.
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny) - zwykle niejodochwytny.
- z komórek C (okołopęcherzykowatych) wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty.

Zgodnie z informacjami pozyskanymi z Ministerstwa Zdrowia, wnioskowane wskazanie dotyczy raka z komórek pęcherzykowych tarczycy, zróżnicowanego, niejodochwytnego.

Aktywująca mutacja genu RAS może być pierwszym sygnałem predysponującym do rozwoju gruczolaka pęcherzykowego. Onkogen fuzyjny PAX8/PPAR γ bywa także związany ze złośliwym fenotypem guza pęcherzykowego tarczycy, ale znajduje się go również w łagodnych gruczolakach pęcherzykowych.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. r.ż.

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje ok. 20 000 osób.

Rokowanie w ramach zróżnicowanych nowotworów tarczycy jest wyraźnie lepsze u młodszych chorych, dlatego większość klasyfikacji klinicznych raka wprowadziło granicę wieku.

Alternatywne technologie medyczne

Większość wytycznych oraz ekspert kliniczny jako technologie alternatywne wskazują na inhibitory kinaz tyrozynowych: sorafenib oraz lenwatynib. NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network) w przypadku lenwatynibu wskazuje go jako opcję preferowaną, jednak ostateczna decyzja terapeutyczna powinna być zindywidualizowana pod kątem konkretnego pacjenta, w oparciu o prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz występowanie chorób współistniejących.

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz opinię eksperta, jako alternatywne technologie w niniejszym raporcie uwzględniono by lenwatynib oraz sorafenib. Jednakże, mając na uwadze art. 47f pkt.7 ust. 4) ustawy o świadczeniach, oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji z 2015 r. (Rekomendacja nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.) w odniesieniu do objęcia refundacją sorafenibu we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu lekowego, uznano, że sorafenib nie będzie stanowił właściwej technologii alternatywnej. Sorafenib jako technologia niefinansowana ze środków publicznych, wobec której wydano negatywną decyzję o objęciu refundacją, nie jest możliwa do sfinansowania ze środków publicznych dla pacjenta w ramach żadnego trybu, włączając w to ratunkowy dostęp do technologii lekowych.

Mając na uwadze powyższe, jak również charakter zlecenia MZ (zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), za technologię alternatywną należy uznać leczenie lenwatynibem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wnioskowana terapia izotopowa opiera się na założeniu, że izotopy o krótkim zasięgu promieniowania połączone z analogiem somatostatyny powinny dostarczać dawkę promieniowania do tkanek (w tym przypadku guzów) wykazujących wysokie powinowactwo do receptorów somatostatyny, wywołując w tym miejscu efekt cytotoksyczny. Czynnikiem cytotoksycznym w terapii izotopowej jest promieniowanie jonizujące, które poprzez uszkodzenie DNA komórek guza uniemożliwia ich dalszy podział lub prowadzi do ich śmierci.

Oceniana technologia medyczna składa się z radioaktywnego lutetu (radioizotop ^{177}Lu), który jest łączony z oktreatydem (analog somatostatyny) oraz chelatora DOTA, który łączy radioizotop z analogiem somatostatyny. Ośrodkiem przeprowadzającym w Polsce znakowanie analogów somatostatyny jest Instytut Energii Atomowej POLATOM w Świerku.

Ze względu na brak Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produktu znakowanego w Polsce, poniżej przedstawiono informacje na podstawie ChPL Lutathera, analogicznego produktu do wnioskowanego, zarejestrowanego w innych wskazaniach przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), którego nie można zastosować w warunkach polskich najprawdopodobniej ze względu na niską stabilność, a zatem i czas dostarczenia do produktu do Polski.

Lutetu oksodotretyd (^{177}Lu Dotatate) wykazuje duże powinowactwo do podtypu 2. receptorów somatostatyny (SST2). Wiąże się z komórkami nowotworowymi, które wykazują nadekspresję receptorów SST2. Radioizotop ^{177}Lu emituje promieniowanie β - o maksymalnym zakresie penetracji w tkankach wynoszącym 2,2 mm (średni zakres penetracji wynosi 0,67 mm), który jest wystarczający do zniszczenia docelowych komórek guza przy ograniczonym działaniu na sąsiednie zdrowe komórki.

Zarejestrowane wskazania do stosowania Lutathera to leczenie 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.

Wskazanie rejestracyjne nie obejmuje wskazania wnioskowanego.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jako dodatkowe dowody naukowe włączono jednak publikacje:

- Teunissen 2005 – seria 5 przypadków spośród, których u jednej pacjentki, w wieku 73- lat, zdiagnozowano raka tarczycy pęcherzykowego, który jest niejodochwytny, z nadekspresją receptora SST2;
- Oliván-Sasot 2017 – pojedynczy przypadek, 69-letnia kobieta ze zdiagnozowanym pęcherzykowym rakiem tarczycy.

Skuteczność kliniczna

Teunissen 2005

W przypadku pacjenta z rakiem pęcherzykowym odnotowano progresję choroby (pacjentka zmarła w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia). Dodatkowo odnotowano wzrost poziomu tyreoglobuliny.

Autorzy wskazują, że terapia 177Lu-DOTATATE może być efektywna u pacjentów z postępującym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy nie mają innych opcji terapeutycznych, jednak najbardziej odpowiednią populację do zastosowania tej terapii wskazują pacjenta z zdiagnozowanym HCTC (z rakiem tarczycy wywodzącym się z komórek Hürthle'a), po niepowodzeniu terapii radiojodem.

Oliván-Sasot 2017

Wyniki obrazowe całego ciała po czwartym cyklu leczenia 177Lu-DOTATATE wykazały zmniejszenie wielkości i intensywności wychwytu zmian w porównaniu ze skanem przeprowadzonym po pierwszym cyklu. Dodatkowo odnotowano spadek poziomu tyreoglobuliny w surowicy.

Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie produktu leczniczego Charakterystyki Produktu Leczniczego Lutathera.

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego oparto na połączonych danych pochodzących od pacjentów z badań klinicznych (pacjenci z badania III fazy NETTER-1 i pacjenci z badania I/II fazy Erasmus – w obu przypadkach populacja miała inne wskazania niż wnioskowana) oraz z programu zezwalającego na użycie leku przed jego zarejestrowaniem (ang. compassionate use).

W związku z działaniem toksycznym na szpik kostny produktu leczniczego Lutathera, większość 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%).

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.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości, które umożliwiłyby ocenę skuteczności stosowanej terapii we wskazaniu wymienionym we wniosku. Ponadto ocena bezpieczeństwa została oparta o dane dla produktu leczniczego Lutathera, a populacja włączona do badań, miała inne wskazania niż wnioskowane.

Efektywność technologii alternatywnych

Skuteczność oraz bezpieczeństwo lenwatynibu przedstawiono na podstawie danych pochodzących z ChPL Lenvima (lenwatynib), odnoszących się do badania SELECT – wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, liczba pacjentów: 392 ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie

jodem radioaktywnym spośród których u 33,9% zdiagnozowano raka pęcherzykowego; pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali placebo.

Skuteczność kliniczna

Statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji zostało wykazane u pacjentów leczonych lenwatynibem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Pozytywny wpływ leczenia na czas przeżycia bez progresji widoczny był we wszystkich podgrupach.

Obiektywny współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) w niezależnym badaniu radiologicznym był znacząco wyższy w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem (64,8%), niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (1,5%).

U czterech (1,5%) pacjentów leczonych lenwatynibem uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 165 pacjentów (63,2%) odpowiedź częściową, podczas kiedy w grupie pacjentów przyjmujących placebo nie uzyskano odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów, a u 2 pacjentów (1,5%) obserwowano odpowiedź częściową.

Analiza czasu całkowitego przeżycia była utrudniona przez fakt, że pacjenci w grupie przyjmującej placebo z potwierdzoną progresją choroby mieli możliwość przejścia do grupy leczonej lenwatynibem w badaniu otwartym.

Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w czasie całkowitego przeżycia w czasie pierwszej analizy skuteczności (HR=0,73; 95%CI: 0,50; 1,07)). Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta ani w grupie leczonej lenwatynibem, ani w grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy otrzymującej placebo.

Należy zauważyć (co zostało podkreślone w rekomendacji NCCN 2018), że w publikacji Brose 2017, wskazano, że w analizowanej podgrupie pacjentów, tj. ≥ 65 r.ż., odnotowano istotne statystycznie różnice, w odniesieniu do OS (całkowite przeżycie, ang. overall survival), między badanymi grupami (LEN vs PLC), na korzyść leczonej lenwatynibem HR=0,53 (95% CI: 0,31; 0,91).

Bezpieczeństwo

Najważniejszymi poważnymi działaniami niepożądanymi było zaburzenie czynności i niewydolność nerek (2,4%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%), niewydolność serca (0,7%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (0,2%), niewydolność wątroby (0,2%) oraz tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (epizod mózgowo-naczyniowy (1,1%), przemijający napad niedokrwienny (0,7%) oraz zawał mięśnia sercowego (0,9%)).

Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania leczenia lenwatynibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (wstępowały u $\geq 30\%$ pacjentów) są nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo – podeszwowej (32,7%).

Nadciśnienie i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatynibem. Większość działań niepożądanych stopnia 3. do 4. wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, z wyłączeniem biegunki, która występowała w czasie całego leczenia oraz zmniejszenia masy ciała, które miało tendencję do zwiększania się w czasie.

U 452 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zmniejszano dawkę lub przerywano leczenie u, odpowiednio, 63,1% i 19,5% pacjentów.

Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki ($\geq 5\%$ pacjentów) zalicza się nadciśnienie, proteinurię, biegunkę, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo - podeszwowej, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

ChPL produktu leczniczego Lutathera wskazuje, że o ile lekarz nie uzna, że korzyść kliniczna z leczenia przewyższa ewentualne ryzyko, to nie zaleca się rozpoczęcia leczenia w następujących przypadkach:

- Wcześniejsza radioterapia obejmująca zewnętrzne napromienianie wiązką obejmująca ponad 25% szpiku kostnego;
- Ciężka niewydolność krążenia, określona jako stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA;
- Niewydolność nerek z klirensem kreatyniny < 50 ml/min;
- Zaburzenia czynności hematologicznych z Hb $< 4,9$ mmol/l (8 g/dL), płytkami < 75 G/l (75×10^3 /mm³) lub liczbą leukocytów < 2 G/L ($2\ 000$ /mm³) (z wyjątkiem limfopenii);
- Zaburzenia czynności nerek z całkowitą bilirubinemią > 3 krotność górnej granicy normy lub albuminemią < 30 g/l i zmniejszeniem współczynnika protrombinowego $< 70\%$;
- Pacjenci z negatywnymi lub mieszanymi zmianami trzewnymi pod względem obecności receptorów dla somatostatyny (wskaźnik wychwyty guza < 2) zgodnie z wynikami obrazowana w kierunku receptora somatostatyny.

Ekspert kliniczny wskazuje na możliwy korzystny efekt terapii, ale również na fakt, że leczenie jest obciążone ryzykiem powikłań hematologicznych i nefrologicznych, co w przyszłości może uniemożliwić zastosowania innych metod leczenia systemowego. Ponadto wskazuje, na brak badań III fazy, jasno sformułowanych wskazań oraz czynników prognostycznych.

Poza produktem leczniczym Lutathera niezarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu, brak jest innych produktów gotowych do podania pacjentowi.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt netto 1 cyklu (dawka 7,4 GBq) leczenia określono we wniosku na ██████ zł natomiast całej terapii (2 cykle - 16 tygodni) wyniesie ██████ zł.

Na podstawie danych uzyskanych z POLATOM sumaryczny koszt znakowania oszacowano na ██████ zł netto. Koszt brutto wyniesie ██████ zł. Należy mieć na uwadze, że do całkowitego kosztu zostanie doliczony koszt transportu, który może dochodzić do ██████ zł netto. Łączny koszt 2 cykli wyliczony na podstawie danych POLATOM wyniesie od ██████ zł do ██████ zł brutto.

Koszt 16 tyg. terapii lekiem Lenvima (lenwantynib) w dawce 24 mg dziennie, mógłby wynieść 59-72 tys. zł dla leków zamawianych z zagranicy, 84 tys. na podstawie ofert aptek internetowych, 216 tys. na podstawie informacji o kosztach terapii dla pacjentów oraz 241 tys. zł na podstawie cennika podmiotu odpowiedzialnego.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak wiarygodnych danych odnoszących się do liczby chorych z wnioskowanym wskazaniem, nie było możliwości oceny wpływu na budżet płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczących postępowania terapeutycznego we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73):

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2018 (USA);
- Jarzęb 2018 (Polska) – zbiorcza rekomendacja Towarzystw Naukowych;
- Polska Unia Onkologii – PUO 2013 (Polska);
- European Society for Medical Oncology – ESMO 2012 (Europa).

Wytyczne nie odnoszą się do wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu. Część wytycznych wskazuje na leczenie przede wszystkim inhibitorami kinaz tyrozynowych: sorafenib oraz lenwatynib. NCCN wskazuje jednak na konieczność zindywidualizowania terapii pod kątem pacjenta. Dodatkowo wskazano na możliwość włączenia pacjenta do badań klinicznych oraz na zastosowanie radioterapii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3146.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 177Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) we wskazaniu: niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 229/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku 177Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) we wskazaniu: nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.