



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

05 1

5 610. 2020

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 29 su nuovi farmaci oncologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.29, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 14 maggio 2020, relativa al medicinale Lutezio (177Lu) oxodotreotide (Lutathera - Registered) per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA

la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;

VISTI

i propri decreti n. 28 del 15.2.2018 e n. 42 del 30.4.2020 relativi rispettivamente all'istituzione e al rinnovo del "Gruppo di Lavoro sui farmaci oncologici", nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) per la predisposizione e l'aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci oncologici da sottoporsi alla valutazione finale della suddetta CTRF;

ESAMINATA

la Raccomandazione *evidence-based* n.29, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 14.5.2020;

DATO ATTO

che con proprio decreto n. 36 del 9 aprile 2020 "Delega di funzioni al Vicedirettore dell'Area Sanità e Sociale, individuato con Deliberazione di Giunta regionale n. 407 del 31/3/2020, ai sensi dell'art. 9, c. 5 bis, della L.R. 31 dicembre 2012, n. 54 e s.m.i., e precisazioni in ordine all'esercizio di proprie funzioni" si è precisato che *al Vicedirettore dell'Area, ai sensi dell'art. 24, c. 2, della L.R. 54/2012, spettano in quanto tale le generali funzioni vicarie, in caso di assenza o temporaneo impedimento del Direttore Generale dell'Area.*

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 29, sul nuovo farmaco oncologico Lutezio (177Lu) oxodotreotide (Lutathera - Registered) - per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina - licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
3. di incaricare Azienda Zero - UOC HTA di aggiornare la tabella di confronto-costi da pubblicarsi nel sito della Regione del Veneto <http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based> a cura della Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi medici;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.





Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONE

LUTEZIO (¹⁷⁷Lu) OXODOTREOTIDE (LUTATHERA®)

Trattamento di tumori neuroendocrinogastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili ometastatici, positivi ai recettori per la somatostatina

Raccomandazione n. 29

Aggiornamento: maggio 2020

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 14 maggio 2020



Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 104/2019

Membri (votanti)

APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BASSAN FRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 7 Pedemontana
BELLOMETTI SIMONA AURELIA	Direttore Sanitario Azienda Zero- Regione del Veneto
CAVASIN FRANCESCO	Medico di Medicina Generale - SIMG
CONTE PIERFRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova-(Coordinatore)
COSTA ENRICO	UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DEL GIUDICE AUGUSTA	Rappresentante Associazione Noi e il cancro - Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FIGOLI FRANCO	Cure palliative e Governo Clinico dell'assistenza primaria - Azienda ULSS 7 Pedemontana
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE ROBERTO	Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica -Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica Azienda ULSS 3' Serenissima - Ospedale Dell'Angelo - Mestre - Venezia
PALOZZO ANGELO CLAUDIO	Direttore Farmacia Ospedaliera – IOV – IRCCS di Padova
PASINI FELICE	Responsabile Oncologia Medica - Ospedale Pederzoli - Peschiera del Garda (VR)
PERTILE PAOLO	Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche Università degli Studi di Verona
SAVA TEODORO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella - Camposampiero (PD)
SCROCCARO GIOVANNA	Direttore Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi Medici - Regione del Veneto
VENTURINI FRANCESCA	Coordinatore Dipartimento Funzionale Interaziendale Politiche del Farmaco – Azienda Ospedaliera di Padova
VICARIO GIOVANNI	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Distretto di Asolo (TV)
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova

Segreteria Scientifica

Alberto Bortolami –Rete Oncologica del Veneto-Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)

Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regione del Veneto

Oncologo Medico

Francesca Bergamo - UOC Oncologia Medica 1° IOV IRCCS Padova

Supporto Metodologico

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero

Chiara Poggiani– UOC HTA, Azienda Zero

Antonella Giorgia Becchetti - UOC HTA, Azienda Zero

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrfemail:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it>

ReteOncologica del Veneto

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi> email: rov@iov.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it



INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocatione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- A. una raccomandazione che terrà conto di:
 - A.1. criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
 - A.2. valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
 - A.3. *place in therapy*;
- B. la stima del numero dei pazienti.

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

(i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);

(ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.



A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della Determina n. 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*).

Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.



L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;
- principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m² (1,7 m² per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le

altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti:
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based>
<https://www.cruf.veneto.it/>

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione, attraverso la collaborazione della Rete Oncologica Veneta.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

- [1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA n. 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)
- [2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018
- [3].GRADE Series; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
- [4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009



INDICE

SCHEDA DEL FARMACO	7
Farmaco: Lutezio (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotide (Lutathera®)	8
1. ANALISI DELLE EVIDENZE	10
1.1 Inquadramento della patologia	10
1.2 Evidenze disponibili	11
Qualità delle evidenze	13
2. PLACE IN THERAPY	13
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3)	13
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)	16
3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI	16
METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI	18
BIBLIOGRAFIA	20

**SCIEDA DEL FARMACO**

Principio Attivo	Lutezio (177Lu) oxodotreotide (177Lu-DOTATATE)
Nome Commerciale	LUTATHERA®[1]
Ditta Produttrice	Advanced Accelerator Applications
ATC	V10XX04
Formulazione	Soluzione per infusione
Dosaggio	7.400 MBq
Categoria Terapeutica	Vari – Radiofarmaci terapeutici vari
Indicazione oggetto di valutazione	Tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina
Posologia	7.400 MBq q8w, ev (intervallo estendibile fino a max q16w in caso di tossicità modificante la dose) - prima di iniziare il trattamento con 177Lu-DOTATATE, deve essere confermata la sovraespressione dei recettori della somatostatina all'imaging recettoriale, mediante scintigrafia o tomografia ad emissione di positroni (PET), con punteggio di captazione tumorale ≥ 2 - come forma di protezione renale, è necessario somministrare una soluzione di amminoacidi per via endovenosa per la durata di 4 ore, a partire da 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione
Innovazione terapeutica	Innovatività (nel Fondo fino al 29.03.2022)
Farmaco orfano	Sì
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Centri individuati dalla Regione - Registro AIFA
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	370 Mbq/mL, 1 fl 20,5-25 mL - € 18.500,00 (una fiala garantisce l'infusione di 7.400 Mbq)
Ulteriori condizioni negoziali	Non applicazione delle riduzioni di Legge Sconto SSN alle Strutture
Registro AIFA	Criteri di eleggibilità: - età ≥ 18 anni; - grado tumorale G1, G2; - indice di proliferazione Ki67 $\leq 20\%$; - punteggio di captazione tumorale all'imaging recettoriale per la somatostatina (octreoscan e/o PET): 2,3,4; - progressione durante terapia con analogo della somatostatina "freddo"; - Karnofsky Performance Status ≥ 60 Criteri di esclusione: - precedente terapia radiorecettoriale; - precedente radioterapia a fasci esterni su $>25\%$ del midollo osseo; - grave insufficienza cardiaca, classe NYHA III o IV; - funzione ematologica compromessa (Hb < 8 g/dL, piastrine $< 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ o leucociti $< 2000/\text{mm}^3$ eccetto che per linfopenia); - insufficienza epatica con bilirubinemia totale $> 3 \times \text{ULN}$ o albuminemia < 30 g/L e PT ratio $< 70\%$; - clearance creatinina ≤ 29 mL/min.
Requisiti dei Centri somministratori, ai sensi della normativa sui radiofarmaci [2]	- Presenza della U.O. Medicina Nucleare presso il Presidio Ospedaliero; - Nulla osta (per un quantitativo di radioattività congruo con le dosi posologiche previste) alla detenzione, impiego e smaltimento del radionuclide ^{177}Lu; - Presenza di area di degenza protetta presso la U.O. di Medicina Nucleare o ad uso della U.O. Medicina Nucleare, comprendente il sistema di raccolta e monitoraggio degli effluenti per lo scarico dei rifiuti liquidi radioattivi collegato con il servizio igienico destinato agli utenti iniettati con radiofarmaci e alla doccia zona filtro; - Conformità alle Norme di Buona Preparazione (NBP) di Radiofarmaci per la Medicina Nucleare, FU ultima edizione, ove previsto

[1] GU n. 75 del 29 marzo 1919. [2] Normativa sui radiofarmaci: D.Lgs. n. 230 del 17/03/1995 e s.m.i.; Direttive EU 89/618/Euratom, Direttiva EU 90/641/Euratom, Direttiva EU 92/3/Euratom; Direttiva EU 96/29/Euratom; D.Lgs. n. 187 del 26/05/2000 e ss.mm.ii.; D.P.R. 14/01/1997 Norme di Buona preparazione radiofarmaci: Decreto Ministero della Salute 30/03/2005; Accordo 28 ottobre 2010 «Linee guida per l'applicazione delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare»; FU ultima Edizione



SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Farmaco: Lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide (Lutathera®)

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina (SSTR).

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017:
PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE:

Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVO FORTE**

Commento

Lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide (^{177}Lu -DOTATATE), associato alla terapia di supporto con analogo della somatostatina (SA), ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) vs SA ad alte dosi di 19,9 mesi, con riduzione del rischio di morte o progressione del 77% nei NET in sede *midgut* con sovraespressione di SSTR. GEP-NET in altre sedi sono stati oggetto di uno studio a singolo braccio, in cui i valori di PFS mediani sono stati in linea con quelli rilevati nello studio sui *midgut*.

^{177}Lu -DOTATATE è stato associato a eventi gastrointestinali frequenti. Eventi di particolare interesse rilevati riguardano: ematotossicità, nefrotossicità, cardiotoxicità e neoplasie ematologiche (es. mielodisplasie e leucemie) per le quali *follow-up* estesi servirebbero a definirne il rischio nel lungo termine.

^{177}Lu -DOTATATE ha un elevato impatto in termini sia di costo farmaco che di costi assistenziali/gestionali. Rispetto alle terapie tradizionali, orali, ^{177}Lu -DOTATATE deve infatti essere somministrato per via endovenosa in regime di degenza protetta, in soli Centri rispondenti ai requisiti previsti dalla normativa vigente in materia di radiofarmaci (vedi Scheda Farmaco a pag. 7).

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

I criteri del Registro AIFA identificano le caratteristiche dei GEP-NET eleggibili, specificando grado tumorale, indice di proliferazione e grado di espressione di SSTR, coerentemente a quanto previsto dall'indicazione in scheda tecnica di ^{177}Lu -DOTATATE, limitandone però l'utilizzo in pazienti con Karnofsky Performance Status ≥ 60 e specificando i criteri di esclusione sulla base dello stato di salute del paziente (vedi Scheda del Farmaco a pag. 7).

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

IMPORTANTE - Nel setting considerato esistono attualmente alternative terapeutiche in indicazione che hanno mostrato benefici in termini di PFS ma non di OS.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

IMPORTANTE - Nell'analisi post-hoc dello studio registrativo principale (NETTER-1), per i GEP-NET dell'intestino medio la PFS mediana è risultata di 28.4 mesi nel braccio di trattamento con Lutathera® vs 8.5 mesi nel braccio con octreotide LAR 60 mg (HR 0.214, 95%IC 0.139-0.331, $p < 0.0001$). La mediana di Overall Survival (OS), endpoint secondario, non è stata ancora raggiunta con Lutathera® mentre è risultata di 27.4 mesi nel braccio con octreotide LAR, con un HR di 0.536 (95%IC 0.333-0.864, $p = 0.009$). Lo studio ERASMUS, con i limiti del disegno a singolo braccio, fornisce dati di efficacia sovrapponibili al NETTER-1 nella stessa popolazione e in tutti i GEP-NET, indipendentemente dalla sede primitiva. Pertanto, sebbene permangano importanti incertezze sul profilo di sicurezza a lungo termine, soprattutto in termini di tossicità ematologica (mielodisplasia, leucemia acuta), al farmaco viene



riconosciuto un valore terapeutico aggiunto importante in ragione dell'evidente vantaggio di sopravvivenza.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione contenuta nel Report AIFA sull'innovatività)

BASSA -Lo studio NETTER-1 è uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato con comparatore attivo (octreotide LAR ad alte dosi). Lo studio è stato condotto soltanto in pazienti con NET dell'intestino medio e non in tutti i GEP-NET e la comparazione è stata effettuata verso octreotide, che non rappresenta attualmente l'opzione terapeutica preferibile per la maggior parte dei pazienti. Sono stati, pertanto, applicati due punti di downgrading per validità esterna. Lo studio Erasmus, trial a singolo braccio, che ha arruolato tumori con elevata espressione di recettori per la somatostatina, è stato valutato solo come studio di supporto ma non considerato per la valutazione della qualità delle prove.

A.3 Place in therapy

¹⁷⁷Lu-DOTATATE ha come target i GEP-NET avanzati/metastatici e progressivi, già trattati con SA freddi, purché sia accertata la positività agli SSTR. Nello stesso setting sono utilizzabili everolimus e sunitinib, entrambi indicati nei NET pancreatici progressivi, a prescindere dal precedente utilizzo di SA. In aggiunta, everolimus è rimborsato, ai sensi della L. 648/96, per il trattamento di NET gastrointestinali non funzionanti, in progressione, dopo trattamento con SA.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3)

NET pancreatici progressivi: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE non è stato oggetto di studi di confronto e nello studio a singolo braccio ERASMUS è stato associato ad una PFS mediana di 35,6 mesi in una coorte di pazienti con NET pancreatici progressivi dopo SA. In questo setting, everolimus e sunitinib avevano dimostrato superiorità vs placebo, con una PFS mediana, rispettivamente, di 11,0 mesi e 11,4 mesi.

NET gastrointestinali progressivi: negli studi disponibili, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE è stato associato ad una PFS di circa 28-29 mesi. L'unico studio di confronto (NETTER-1) è stato condotto in pazienti con NET in sede midgut (79% ileo) ad alto grado di espressione di SSTR, in cui ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, associato a terapia di supporto con SA, ha dimostrato superiorità vs SA ad alte dosi in termini di PFS (endpoint primario: +19,9 mesi; riduzione del rischio di morte o progressione del 77%), con riduzione del rischio di morte del 47% (dato non maturo) e prolungamento del tempo di deterioramento dello stato di salute. Everolimus, nei NET gastrointestinali, aveva dimostrato superiorità per PFS vs placebo, con una PFS mediana di 11,2 mesi nel sottogruppo trattato in precedenza con SA.

I più frequenti eventi avversi con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE sono stati: nausea, vomito, fatigue o astenia. Gli eventi avversi di speciale interesse rilevati e valutati in EPAR di EMA sono stati: ematossicità (principalmente citopenie); nefrotossicità; cardiotoxicità e, soprattutto nel lungo termine, insorgenza di neoplasie ematologiche secondarie (tra cui sindromi mielodisplastiche, linfoma e leucemia).

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)

L'elevato costo di ¹⁷⁷Lu-DOTATATE è compensato da alti valori di PFS, al confronto indiretto, rispetto ai farmaci tradizionali. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE è associato anche ad elevati costi assistenziali/gestionali, in quanto deve essere somministrato per via endovenosa in regime di degenza protetta, a differenza dei farmaci tradizionali che sono orali.

Considerando le diverse tipologie di NET, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ha prodotto il più alto valore di PFS nel sottogruppo di pazienti con NET pancreatici (con tutti i limiti del dato, derivante dallo studio a singolo braccio), pertanto il rapporto costo/efficacia in tale sottogruppo risulta tendenzialmente più basso rispetto a quello in tutti i GEP-NET.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Si stima che circa 40 pazienti/anno potrebbero essere potenzialmente eleggibili al nuovo radiofarmaco (Figura 1).



1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono rare, con un'incidenza in Italia di circa 4,15/100.000 nuovi casi/anno, con una sopravvivenza a 5 anni è del 63%. Circa il 22% dei casi alla diagnosi sono NEN gastroenteropancreatiche (GEP-NEN) ben differenziate¹.

Le GEP-NEN, secondo la classificazione OMS 2019^{2,3}, sono distinte in base alla caratterizzazione molecolare in:

- tumori neuroendocrini (GEP-NET), ben differenziati, con *pattern* morfologico organoide (a nidi, a trabecole o solido); sono classificati secondo il grado tumorale, basso (G1), intermedio (G2) o alto (G3), sulla base dell'attività proliferativa delle cellule neoplastiche definita da tasso mitotico e/o indice di proliferazione (Tabella 1);
- carcinomi neuroendocrini (NEC), scarsamente differenziati, con cellule a crescita diffusa; sono considerati per definizione di grado alto.

Negli studi clinici i NET sono spesso classificati a seconda della derivazione embrionale del tumore che ne determina la localizzazione anatomica, distinguendo tra *foregut* (stomaco, duodeno, pancreas e sedi diverse dal sistema gastrointestinale quali tratto respiratorio e timo), *midgut* (intestino tenue o piccolo intestino, cieco e colon destro) e *hindgut* (colon trasverso, sigmoide e retto)⁵. I NET a prognosi migliore sono quelli a livello di retto, piccolo intestino e colon; quelli a peggior prognosi sono quelli di stomaco e pancreas⁴.

I GEP-NET (Tabella 1) sono target dell'indicazione di Lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide e pertanto sono l'unica categoria di GEP-NEN oggetto di valutazione in questo documento.

Tabella 1. Classificazione OMS 2019 dei GEP-NET

	Differenziazione	Grado	Indice mitotico* (mitosi/10HPF o mitosi/2mm ²)	Indice di proliferazione Ki-67**	Note
NET G1	Ben differenziato	G1-basso	<2	<3%	Il grado finale è stabilito sulla base dell'indice (indice mitotico o di proliferazione) che identifica il più alto grado tumorale.
NET G2		G2-intermedio	2-20	3-20%	
NET G3		G3-alto	>20	>20%	

*L'indice mitotico è calcolato come numero di mitosi su 10 campi ad alto ingrandimento (HPF), con ingrandimento minimo 40X. La misurazione è effettuata su 50 campioni da 0,2 mm² (area totale di 10 mm²).

L'indice Ki-67, determinato per via immunoistochimica, esprime la % di cellule positive per ki-67, antigene espresso sulle cellule in fase proliferativa. **HPF: High Power Field (campi ad alto ingrandimento); **NET**: tumori neuroendocrini

I NET sono caratterizzati dall'espressione dei recettori della somatostatina (SSTR), che modulano la proliferazione e la sintesi proteica e regolano la secrezione ormonale. NET ben differenziati esprimono SSTR a livelli più alti rispetto ai tumori scarsamente differenziati. Gli SSTR sono un fattore prognostico positivo e predittivo di risposta agli analoghi della somatostatina^{2,5}.

I GEP-NET sono dotati di cellule in grado di produrre ormoni (es. insulina, gastrina, glucagone, etc.) caratteristici della sede di insorgenza del tumore. I GEP-NET secernenti ormoni in grado di causare segni e sintomi (sindrome carcinoide) sono detti funzionanti; in caso contrario sono detti non funzionanti^{1,5}.

Il trattamento elettivo per i GEP-NET sono gli analoghi freddi della somatostatina. I principali farmaci utilizzati nei GEP-NET avanzati, progressivi, nonostante trattamento con analoghi freddi della somatostatina, sono everolimus e sunitinib, farmaci che non hanno dimostrato vantaggi di sopravvivenza^{1,5}. A questi si aggiunge oggi ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.



1.2 Evidenze disponibili

¹⁷⁷Lu-DOTATATE è un analogo della somatostatina radiomarcato. Il peptide oxodotreotide conferisce alta affinità per i recettori della somatostatina sottotipo 2, sovraespressi sulle cellule tumorali, veicolando pertanto il radiofarmaco nelle cellule target. ¹⁷⁷Lu è un radionuclide a emissione β^- , con profondità massima di penetrazione nel tessuto di 2,2 mm (profondità media di penetrazione 0,67 mm), sufficiente per uccidere le cellule tumorali target, con limitato effetto su quelle normali vicine. L'emivita di ¹⁷⁷Lu è di 6,647 giorni⁶

Efficacia. Le evidenze disponibili derivano da uno studio (NETTER-1) randomizzato e controllato (RCT) condotto su pazienti con NET del *midgut* progressivi e da uno studio a singolo braccio (ERASMUS) su pazienti con NET *midgut*, *foregut* e *hindgut*.

NETTER-1 (Tabella 3). RCT di fase III in aperto^{6,7}, condotto in pazienti adulti (Karnofsky Performance Status ≥ 60), affetti da GEP-NET del *midgut*, positivo per gli SSTR, ben differenziato (ki-67 $\leq 20\%$), metastatico o localmente avanzato e inoperabile, in progressione di malattia, insorta durante terapia con octreotide LAR (20 o 30 mg, q3w o q4w) ed accertata entro 3 anni dalla randomizzazione. I pazienti dovevano avere adeguata funzionalità renale ed epatica. Erano esclusi i pazienti precedentemente trattati con terapia radio-recettoriale oppure che, nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione, avevano ricevuto chemioterapia o Octreotide LAR a dosaggio $>30\text{mg}$ o che erano stati sottoposti a chirurgia.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1; stratificazione secondo il grado di espressione dei recettori della somatostatina e in base alla durata della terapia con Octreotide LAR ≤ 6 mesi o >6 mesi) a ricevere ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (7.400 MBq q8w per massimo 4 dosi) in associazione a terapia di supporto (BSC) con Octreotide LAR (30 mg, q4w) oppure a ricevere Octreotide LAR ad alte dosi (60 mg q4w).

I pazienti trattati con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dovevano ricevere una miscela di aminoacidi a protezione renale.

Endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS; valutazione centrale e indipendente) nella popolazione *intention to treat* (ITT). **Endpoint** secondari erano la risposta complessiva (ORR) e la sopravvivenza globale (OS).

Sono stati randomizzati 229 pazienti (età mediata 63 anni) con diagnosi di NET G1 (69%) e G2 (31%) del *midgut* (74% ileo; circa 10% piccolo intestino non altrimenti specificato; digiuno, appendice, colon destro e altri *midgut* con sede non specificata, ciascuno $<10\%$), con espressione di SSTR di grado¹ 2 (circa 10%), 3 (circa 30%) e 4 (circa 60%). Il tempo mediano dalla diagnosi è stato di 3,8 mesi nel braccio sperimentale vs 4,8 mesi in quello placebo.

All'analisi primaria, la PFS è stata aumentata in modo statisticamente significativo da ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs controllo, con una riduzione del rischio di morte o progressione del 79% (HR 0,21; $p<0.0001$). La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs 8,4 mesi per il controllo. A questo *cut off*, il dato di OS non era maturo per condurre l'analisi ad *interim* prevista.

In una successiva analisi *post-hoc*⁶, la PFS mediana è risultata di 28,4 vs 8,5 mesi (HR=0,23; $p<0.0001$). L'OS mediana non era ancora raggiunta nel braccio ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs 27,4 mesi in quello di controllo, senza differenza statisticamente significativa (HR=0,459; $p=\text{ns}$).

L'analisi della qualità della vita, effettuata attraverso il questionario EORTC QLQ-C30 e il relativo modulo per i tumori neuroendocrini EORTC QLQ-GI.NET-21, ha mostrato un prolungamento del tempo al deterioramento mediano dello stato di salute globale di 22,7 mesi (28,8 vs 6,1 mesi HR 0,41; $p<0,001$)⁸.

¹ Secondo scala di Krenning, il grado di espressione SSTR varia da grado 0 (assenza di captazione tumorale) a grado 4 captazione tumorale molto alta.



ERASMUS. Studio fase I/II^{6,9}, in aperto, monocentrico, a singolo braccio condotto in 1.214 pazienti con GEP-NET, trattati con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (7.400 MBq q8w per massimo 4 dosi).

Sono stati analizzati 559 pazienti di origine olandese che presentavano NET del *midgut* (49,8%), pancreatici (35,3%) *hindgut* (4,7%) *foregut* (3,2%, esclusi sede pancreatica, polmonare, timo) e bronchiali (7,0%). Il 53% dei pazienti presentava malattia progressiva all'inclusione e la maggior parte presentava espressione SSTR di grado 3 (62,8%) o 4 (31,1%). PFS mediana e OS mediana sono state misurate in 360 pazienti dopo un *follow-up* mediano di oltre 40 mesi e sono risultate pari a, rispettivamente 28,5 mesi e 61,2 mesi. Il dettaglio dei dati di efficacia in pazienti con NET progressivi al basale è riportato in Tabella 3.

Sicurezza.

Nello studio NETTER-1^{6,8}, la frequenza di eventi avversi (¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs controllo) è stata pari a 95% vs 84% (p=0,01; Tabella 2). Gli eventi più frequenti sono stati nausea e vomito, che in oltre il 60% dei casi si sono risolti dopo la sospensione dell'infusione della miscela di aminoacidi, somministrata come protezione renale.

Gli eventi avversi di grado 3/4 durante il trattamento hanno avuto maggior incidenza con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs controllo (41% vs 33%) e quelli più frequenti con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs controllo sono stati: linfocitopenia (9% vs 0%); vomito (7% vs 1%); nausea (4% vs 2%); diarrea (3% vs 2%); neutropenia (2% vs 0%); trombocitopenia (2% vs 0%); leucopenia (1% vs 0%); dolore muscoloscheletrico (1% vs 0%); flushing (1% vs 0%).

Tabella 2. Eventi avversi di tutti i gradi più frequenti con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE rispetto al controllo e con frequenza >10%, nello studio NETTER-1

	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE, %	Octreotide LAR 60 mg, %		¹⁷⁷ Lu-DOTATATE, %	Octreotide LAR 60 mg, %
Tutti gli eventi*	95	84	Mal di testa°	16	5
Nausea**	59	12	Edema periferico	14	7
Vomito**	47	10	Anemia***	14	5
Fatigue o astenia	40	25	Flushing	13	9
Diarrea	29	19	Alopecia*	11	2
Dolore muscoloscheletrico	29	20	Tosse	11	5
Trombocitopenia**	25	1	Vertigini	11	5
Diminuzione dell'appetito***	18	8	Leucopenia°°	10	1
Linfopenia**	18	2	Neutropenia	5	1

*p=0,01 **p<0,001 ***p=0,04 °p=0,007 °°p=0,005

Nello studio NETTER-1, sono stati indagati post hoc i seguenti eventi di speciale interesse per il meccanismo d'azione di ¹⁷⁷Lu-DOTATATE⁶:

- ematotossicità: rilevate frequenti citopenie, in particolare leucopenia (44,6% vs 3,6%);
- neoplasie ematologiche secondarie: linfoma diffuso a cellule B larghe, citopenia refrattaria con displasia multilineare e citopenia refrattaria con displasia unilineare (un paziente per ciascun evento);
- nefrotossicità: aumentata frequenza di nefropatia indotta da radiazioni (33,9% vs 18,9%); disordini renali (17,9% vs 8,1%); tossicità acuta da radiazioni (10,7% vs 3,6%);
- cardiotoxicità: aumentata frequenza di aritmia (11,6% vs 8,1%); ipotensione (5,4% vs 1,8%); malattia coronarica e aterosclerosi (4,5% vs 1,8%).

Nello studio ERASMUS sono stati riportati casi di sindrome mielodisplastica (2%); leucemia acuta (0,1%); leucemia mieloide acuta (0,1%); leucemia mieloide cronica (0,1%); leucemia mielomonocitica cronica (0,1%). Il rischio di tali eventi aumenta nel lungo termine⁶.



Qualità delle evidenze

I principali limiti delle evidenze riguardano:

- la trasferibilità dell'RCT NETTER-1, a causa di: (i) arruolamento di un gruppo limitato di pazienti rispetto a quelli target dell'indicazione di ^{177}Lu -DOTATATE: sono stati arruolati solo pazienti con NET del *midgut* (intestino tenue, cieco e colon destro), escludendo pertanto NET coinvolgenti altre porzioni del tratto gastrointestinale, incluse nell'indicazione autorizzata e rimborsata; (ii) scelta del comparatore, che non costituisce la miglior opzione terapeutica; (iii) leggero sbilanciamento tra i due bracci in termini di tempo dalla diagnosi mediano (3,8 mesi nel braccio sperimentale vs 4,8 mesi in quello placebo).
- per lo studio ERASMUS: (i) il disegno dello studio (validità interna), in quanto a singolo braccio. Tale studio costituisce la principale evidenza su ^{177}Lu -DOTATATE nei GEP-NET in sedi del tratto gastrointestinali non *midgut*; (ii) la trasferibilità dei risultati: solo la metà dei pazienti analizzati presentava NET progressivi al basale, caratteristica prevista dall'indicazione di ^{177}Lu -DOTATATE.

2. PLACE IN THERAPY

I principali trattamenti indicati per i GEP-NET avanzati/metastatici e progressivi, sono:

- per i NET pancreatici: sunitinib ed everolimus, entrambi indicati (con Registro AIFA) a prescindere dall'utilizzo in precedenza di SA;
- per i NET gastrointestinali: everolimus, rimborsato ai sensi della L. 648/96 solo dopo trattamento con SA in NET non funzionanti.

^{177}Lu -DOTATATE si aggiunge come nuova opzione di trattamento ($\geq$ II linea) per tutti i GEP-NET progressivi, non resecabili o metastatici, la cui progressione sia iniziata durante terapia con SA freddi e con sovraespressione di SSTR.

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 3)

Considerando i criteri di inclusione degli studi, le evidenze su ^{177}Lu -DOTATATE sono trasferibili a pazienti con NET ben differenziati, di grado tumorale G1 o G2 definito per valori di $\text{Ki67} \leq 20\%$, avanzati/metastatici e in progressione nonostante terapia con analogo freddo della somatostatina. In entrambi gli studi su ^{177}Lu -DOTATATE, il tumore doveva essere positivo agli SSTR e oltre l'80% dei pazienti arruolati presentava i più alti livelli di espressione (grado 3 e 4).

Sunitinib ed everolimus sono stati studiati in pazienti con NET ben differenziati, di grado tumorale riconducibile a G1 o G2, avanzati/metastatici e progressivi, a prescindere dall'utilizzo in precedenza di SA;

Le popolazioni arruolate nei diversi studi sono eterogenee per sede di insorgenza del NET e tutti i pazienti potevano ricevere analoghi della somatostatina come terapia di supporto.

Tutti e tre i farmaci hanno dimostrato vantaggi di PFS e non di OS (Tabella 3).

Per i NET pancreatici, sulla base delle evidenze e dei confronti indiretti, si evidenzia quanto segue:

- everolimus e sunitinib hanno dimostrato superiorità vs placebo in termini di PFS, rispettivamente di 6,4 e 5,9 mesi, con riduzione del rischio di morte o progressione, rispettivamente, del 65% e del 58%;
- mancano studi di confronto per ^{177}Lu -DOTATATE; il valore mediano di PFS ottenuto nei pazienti trattati con ^{177}Lu -DOTATATE (35,6 mesi) è nettamente più alto rispetto a quello in pazienti trattati con everolimus (13,1 mesi) e sunitinib (11,4 mesi) nei rispettivi studi;
- il valore di PFS ottenuto con ^{177}Lu -DOTATATE nei NET pancreatici è tendenzialmente più alto di quello ottenuto nei GEP-NET totali o solo *midgut* (circa 28-29 mesi);

Per i NET gastrointestinali, sulla base delle evidenze e dei confronti indiretti, si evidenzia quanto segue:

- everolimus ha aumentato la PFS vs placebo in pazienti con NET gastrointestinali di 7,7 mesi con una riduzione del rischio di morte o progressione del 44%;



- l'unico studio di confronto su ^{177}Lu -DOTATATE è stato condotto in pazienti con NET *midgut* (74% ileo), in cui è stata dimostrata la superiorità vs SA ad alte dosi, in termini di PFS (19,9 mesi), con riduzione del rischio di morte o progressione del 77%, riduzione del rischio di morte del 47% (dato non maturo) e prolungamento del tempo di deterioramento dello stato di salute; il guadagno di efficacia è tendenzialmente migliore di quello riscontrato con everolimus nei NET gastrointestinali;
- i valori mediani di PFS rilevati nei pazienti trattati con ^{177}Lu -DOTATATE (29,8 mesi per tutti i GEP-NET e 28,4 per i *midgut*) sono nettamente più alti rispetto a quelli riscontrati in pazienti trattati con everolimus nello studio RADIANT-4 (11,20 mesi).

Tabella 3. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano per i GEP-NET non operabili o metastatici, progressivi

Evidenze														
Farmaco	Indicazione AIFA	Studio	NET studiato	Grado tumorale	Endpoint primario	Controllo	Analisi		OS mediana, mesi		PFS mediana, mesi		Note/Altri risultati	
							Farmaco	Controllo	Δ, HR, p	Farmaco	Controllo	Δ, HR, p		
177 Lu-DOTATATE 7.400 MBq q8w x4 infusioni	GEP-NET ben differenziato, G1 e G2, positivo per SSTR, non operabili o metastatici SA freddi	NETTER-1 ^{7,8} RCT in aperto	NETmidgut (73% ileo), avanzato/metastatico, progressivi dopo SA Grado espressione SSTR 3 o 4 nel 90%	G1, G2	PFS	Octreotide LAR alte dosi 60mg, q4w	NET midgut	NR	27,4	HR=0,536; p=0,0094	28,4	8,5	+19,9 HR=0,230; p<0,0001	Nel braccio Lu-177 DOTATATE tutti i pazienti ricevevano come BSC octreotide LAR 30mg q4w Prolungamento del tempo di deterioramento dello stato di salute.
							GEP-NET§	60,2	/	/	29,8	/	/	
							NET midgut§	49,0	/	/	28,4	/	/	
					PFS	/	NET pancreatici§	80,7	/	/	35,6	/	/	Possibile SA come BSC per tutti i pazienti
Everolimus 10 mg/die	NET pancreatico ben differenziato, non operabili o metastatici, in progressione di malattia (tutte le linee)	RADIANT-3 ^{11,12} RCT	NET pancreatico avanzato/metastatico, progressivo (tutte le linee)	G1, G2	PFS	Placebo	NET pancreatici (tutte le linee)	44,0	37,7	+6,3 HR 0,94; p=ns	11,0	4,6	+6,4 HR 0,35; p<0,001	Possibile SA come BSC per tutti i pazienti
							NET GI tutte le linee				13,1	5,4	+7,7 HR 0,56; (95% IC 0,37-0,84)	
							NET GI trattati in precedenza con SA	23,7*	16,5*	HR 0,64 p=ns	11,20	4,47	+6,73 HR: 0,54 (95% CI 0,32-0,89)	
Sunitinib 37,5 mg/die	NET pancreatico ben differenziato, non operabili o metastatici, in progressione di malattia (tutte le linee)	A6181111 ^{16,17,18} RCT	NET pancreatico avanzato/metastatico, progressivo (tutte le linee)	G1, G2	PFS	Placebo	NET pancreatici (tutte le linee)	38,6	29,1	+9,5 HR 0,73; p=ns	11,4	5,5	+5,9 HR 0,42 p<0,001;	Possibile SA come BSC per tutti i pazienti No differenze in qualità della vita

§E' stato riportato il dato relativo ai sottogruppi con tumore progressivo al basale. *Mediana non raggiunta; dato riferito al 25° percentile in tutti i pazienti dello studio (NET polmonare + gastrointestinale + sede non nota); G: grado tumorale; GEP-NET: NET gastroenteropancreatico; G1: gastrointestinale; HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; NET: tumore neuroendocrino; NR: non raggiunta; ns: non significativo; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; SA: analogo della somatostatina





2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 4)

¹⁷⁷Lu-DOTATATE ha un costo nettamente superiore rispetto a quello dei farmaci tradizionali. L'elevato costo è però associato ad un vantaggio di PFS maggiore rispetto a quanto ottenuto con le altre terapie. (Tabella 3).

Il costo di everolimus cambia a seconda del tipo di NET, in funzione dell'accordo negoziale vigente, specifico solo per l'indicazione in classe H (NET pancreatici).

¹⁷⁷Lu-DOTATATE, essendo un radiofarmaco, deve essere somministrato per via endovenosa in regime di ricovero (DRG 409) protetto, che comporta l'applicazione del corrispondente costo di ricovero per ogni infusione. Per contro, everolimus e sunitinib sono due farmaci orali, con impatto nullo sui costi di somministrazione.

Considerando le diverse tipologie di NET, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ha prodotto il più alto valore di PFS nel sottogruppo di pazienti con NET pancreatici (con tutti i limiti del dato, derivante dallo studio a singolo braccio), pertanto il rapporto costo/efficacia in tale sottogruppo risulta tendenzialmente più basso rispetto a quello in tutti i GEP-NET.

Tabella 4. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco, posologia	Posologia	Indicazione	Fondo	Costo* per ciclo di 8 settimane	N. cicli di 8 settimane	Analisi costo-efficacia		Costo/somministrazione per ogni ciclo**
						PFS, mesi	Costo / PFS	
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	7.400 MBq, ev, q8w (max 4 infusioni)	GEP-NET	Si (fino al 29.03.2022)	15.873	4°	GEP-NET	29,8	2.131
						NET midgut	28,4	2.236
						pNET	35,6	1.783
Everolimus	10 mg/die, os, a progressione	p-NET	no	5.415	4,9°°	11,0	2.394	0
		GI-NET (L. 648/96)	no	7.116	5,1°°	11,20	3.241	
Sunitinib	37,5 mg/die, os, a progressione	p-NET	no	4.810	2,5°°	11,4	1.054	0

*I costi dei farmaci sono calcolati considerando il prezzo ex-factory, al netto delle eventuali riduzioni di Legge, di eventuali sconti SSN negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali (MEA), ma al lordo IVA 10%. **Ogni somministrazione di ¹⁷⁷Lu-DOTATATE avverrà in regime di ricovero protetto (durata ricovero prevista >1 giorno), pertanto è stata considerata la corrispondente tariffa del DRG 409 "Radioterapia", di cui all'Allegato A alla DGR n. 1805/2011. Tale DRG deve essere applicato ad ogni ciclo. °Durata massima prevista da scheda tecnica. °°Somministrazione continua. Durata mediana da rispettivo studio clinico.

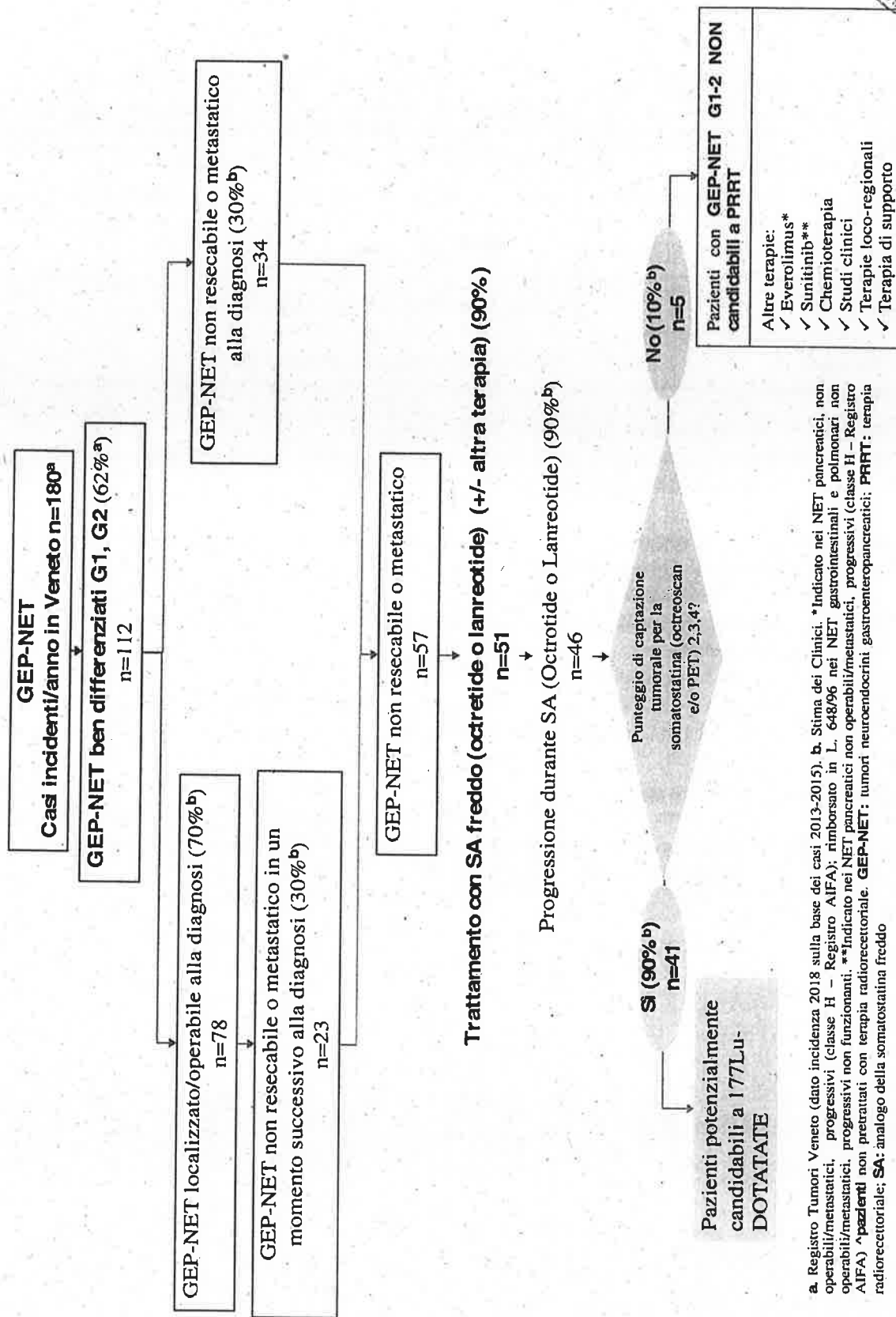
GEP-NET: tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici; GI-NET tumori neuroendocrini gastrointestinali; pNET: tumori neuroendocrini pancreatici; PFS: sopravvivenza libera da progressione;

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero di pazienti potenzialmente eleggibili a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ogni anno in Regione Veneto, è stata effettuata considerando i dati di incidenza del Registro Tumori Veneto.

Si stima che circa 40 pazienti/anno potrebbero essere potenzialmente eleggibili al nuovo radiofarmaco.

Figura 1. Place in therapy e stima del numero di pazienti potenzialmente eleggibili a ^{177}Lu -DOTATATE



^a Registro Tumori Veneto (dato incidenza 2018 sulla base dei casi 2013-2015). ^b Stima dei Clinici. *Indicato nei NET pancreatici, non operabili/metastatici, progressivi (classe H - Registro AIFA); rimborsato in L. 648/96 nei NET gastrointestinali e polmonari non operabili/metastatici, progressivi non funzionanti. **Indicato nei NET pancreatici non operabili/metastatici, progressivi (classe H - Registro AIFA) ^a pazienti non pretrattati con terapia radiorecettoriale. GEP-NET: tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici; PRRT: terapia radiorecettoriale; SA: analogo della somatostatina freddo





METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

1. Criteri PICOD di ricerca:

	177Lu-DOTATATE	Everolimus	Sunitinib
P (popolazione)	Pazienti adulti con GEP-NET ben differenziati non operabili/metastatici	Pazienti adulti con GEP-NET ben differenziati non operabili/metastatici	Pazienti adulti con NET pancreatici ben differenziati non operabili/metastatici
I (intervento)	177Lu-DOTATATE monoterapia	Everolimus monoterapia	Sunitinib monoterapia
C (controllo)	Placebo o altro farmaco già indicato		
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita		
D (disegno dello studio)	Studio randomizzato e controllato (RCT)		

2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* ed atte in lingua inglese.

3. Banche dati interrogate:

- Per la revisione degli studi clinici registrati:
ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>);
EU Clinical Trials Register - EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>);
- Per la revisione della letteratura:
PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
Embase via Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>);

4. Strategia di ricerca ed esiti:

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando il nome del principio attivo dei farmaci e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario MeSH. I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 5.

Data ultimo aggiornamento: maggio 2020.

Tabella 5. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati		Strategia di ricerca	Record totali (n)	Publizzazioni in esteso da PubMed o Embase	Studi selezionati (n)	Note
Lutezio 177		Condition or disease: neuroendocrine tumours Study type: Interventional studies (Clinical Trials) Intervention/treatment: Lu-177 OR 177Lu OR lutathera OR (lutetium 177)	42	2	NETTER-1 ^{7,8} (NCT01578239 2011-005049-11)	
EudraCT			7			
PubMed (nuovo sito)		(Lu-177 OR 177Lu OR lutathera OR (lutetium 177)) AND (neuroendocrine tumours)	572			
Embase via CochraneCENTRAL			50	1	ERASMUS ⁹	
Everolimus		Condition or disease: neuroendocrine tumours Study type: Interventional studies (Clinical Trials) Intervention/treatment: everolimus OR "SDZ RAD" OR "RAD, SDZ" OR "SDZ-RAD" OR "RAD 001" OR "001, RAD" OR "RAD001" OR Afinitor)	88	2	RADIANT-3 ^{11,12} (NCT00510068; 2006-006819-75)	
EudraCT			10			
PubMed (nuovo sito)		(everolimus OR "SDZ RAD" OR "RAD, SDZ" OR "SDZ-RAD" OR "RAD 001" OR "001, RAD" OR "RAD001" OR Afinitor) AND (neuroendocrine tumours) AND (study OR trial)	429	3	RADIANT-4 ^{13,14,15} (NCT01524783; 2011-002887-26)	
Embase via CochraneCENTRAL			101			
Sunitinib		Condition or disease: pancreatic neuroendocrine tumours Study type: Interventional studies (Clinical Trials) Intervention/treatment: Sunitinib OR Sutent OR "SU 11248" OR "SU011248" OR "SU 011248" OR "SU-011248" OR "SU11248" OR "SU-11248")	11			
EudraCT			4	3	AG181111 ^{16,17,18} (NCT00428597; 2006-004022-87)	
PubMed (nuovo sito)		(Sunitinib OR Sutent OR "SU 11248" OR "SU011248" OR "SU 011248" OR "SU-011248" OR "SU11248" OR "SU-11248") AND (pancreatic neuroendocrine tumours) AND (study OR trial)	218			
Embase via CochraneCENTRAL			28			





BIBLIOGRAFIA

- ¹ AIRTUM Working Group. I Tumori in Italia - Rapporto 2015 I tumori rari in Italia. Epidemiol Prev 40 (1) Suppl 2:1-120
- ² Linee guida AIOM Neoplasie Neuroendocrine – Ed. 2019
- ³ Nagtegaal D et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology 2020, 76, 182–188
- ⁴ Man D et al. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. Cancer Management and Research 2018; 10:5629–5638
- ⁵ Cives M et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer J Clin 2018; 68:471–487
- ⁶ Lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide. EPAR – 20.07.2017 EMA/506460/2017 Procedure No. EMEA/H/C/004123/0000
- ⁷ Strosberg J et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. NEJM 2017; 376(2):125–135
- ⁸ Strosberg J et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol. 2018;36(25):2578–2584
- ⁹ Brabander T et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res 2017;23(16):4617–4624.
- ¹⁰ Singh S et al. Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. Neuroendocrinology 2018;106:211–220
- ¹¹ Yao JC et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. NEJM 2011;364:514–23.
- ¹² James C et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. J Clin Oncol 34:3906–3913.
- ¹³ Yao JC et al. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016 March 05; 387(10022): 968–977
- ¹⁴ Pavel ME et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal and lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Oct;18(10):1411–1422
- ¹⁵ Singh S et al. Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. Neuroendocrinology 2018;106:211–220
- ¹⁶ Raymond E et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501–13.
- ¹⁷ Faivre S et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. Annals of Oncology 2017; 28: 339–343
- ¹⁸ Vinik A et al. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results from an International Phase III Trial. Target Oncology 2016; e11(6): 815–824