

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Lutathera 370 MBq/ml 20,5 ml infuzinis tirpalas

Lutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidas

STV-47

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	SAM Nordic
1.2	Registracijos data	2017 m. rugsėjo 26 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	Teikiama (-os) kompensuoti registruota (-os) vaistinio preparato indikacija (-os), TLK kodas	Nerezekuojamų ar metastazavusių, progresuojančių, gerai diferencijuotų (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiamų gastroenteropankreatinių neuroendokrininių navikų (GEP-NEN) gydymas. TLK-10 klasifikacijoje nėra atskiro kodo, nurodančio neuroendokrininius navikus; GEP- NEN sergantys pacientai koduojami atsižvelgiant į naviko lokalizaciją: GI-NEN

		atvejams priskiriami C15-C20, P-NEN atvejams – C25 kodai, GEP-NEN gali būti koduojami pagal antrinę ligą – C79.
1.6	Teikiamos skyrimo sąlygos	Vaizdiniais tyrimais (scintigrafija, pozitronų emisijos tomografija) patvirtinta didelė somatostatino receptorių raiška ir kaupimasis GEP-NEN audinyje („mažiausiai toks pat, kaip normalus kaupimasis kepenyse, kaupimosi navike balas ≥ 2 “).
1.7	Palyginamasis gydymas	Oktreotidas, kasos NEN (P-NEN) papildomai - everolimuzas, sunitinibas.

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

ST agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmaekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2018 m. rugpjūčio 29 d.	¹⁷⁷ Lu oksodotreotidas rekomenduojamas progresuojančių pankreatinių ir gastroentero-neuroendokrininių navikų (P-NEN ir GE-NEN) gydymui.	Rekomenduojama kompensuoti su konfidencialiu komerciniu susitarimu.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2019 m. rugpjūčio 19 d.; 2022 m. spalio 17 d.	¹⁷⁷ Lu oksodotreotidas rekomenduojamas: 1. Progresuojančių, nerezekuojamų, somatostatino receptoriams teigiamų vidurinės vamzdelio dalies (angl. <i>midgut</i>) gastroentero-neuroendokrininių navikų (GE-NEN) gydymui ➤ Skyrimo sąlygos: 1. Gera paciento funkcinė būklė; 2. Ligos progresavimas skiriant somatostatino analogus. ➤ Nutraukimo sąlygos:	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą.

		<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasireiškė netoleruojamas vaistinio preparato toksinis poveikis; 2. Skiriant vaistinį preparatą, patvirtintas ligos progresavimas; 3. Pasiiekta maksimali vaistinio preparato dozė. <ol style="list-style-type: none"> 2. Progresuojančių, nerezekuojamų, gerai diferencijuotų somatostatino receptoriams teigiamų kasos neuroendokrinių navikų (P-NEN) gydymui <ul style="list-style-type: none"> ➤ Skyrimo sąlygos: <ol style="list-style-type: none"> 1. ligos progresavimas skiriant somatostatino analogus; 2. somatostatino analogai netoleruojami / kontraindikuotini. ➤ Nutraukimo sąlygos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pasireiškė netoleruojamas vaistinio preparato toksinis poveikis; 2. Skiriant vaistinį preparatą, patvirtintas ligos progresavimas. 	
<p>Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. vasario 7 d.</p>	<p>Netiesioginio palyginimo baigtys yra labai neapibrėžtos ir negalima daryti išvados apie lutecio (¹⁷⁷Lu) oksidotretido efektyvumą gerinant bendrą išgyvenamumą tarp pacientų, kuriems nustatyti GEP-NEN, lyginant su everolimuzu ir sunitinibu. Dėl šios priežasties NCPE rekomenduoja atmesti lutecio (¹⁷⁷Lu) oksidotretido kompensavimo paraišką.</p>	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Gastroenteropankreatiniai neuroendokrinių navikai (GEP-NEN) – iš neuroendokrinių ląstelių susiformavę plaučių arba virškinamojo trakto navikai. Pagal anominę klasifikaciją šie navikai grupuojami į pradinės (angl. *foregut*) – apatinės kvėpavimo sistemos dalies, užkrūčio liaukos, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir kasos, – vidurinės (angl. *midgut*) – plonosios žarnos, aklosios žarnos ir dešinėsios storosios žarnos dalies, – bei galinės (angl. *hindgut*) – skersinės, riestinės ir tiesiosios žarnos, – vamzdelio dalies navikus. GEP-NEN taip pat grupuojami pagal funkcinį aktyvumą (funkcinius, t.y. gaminančius hormonus ir kitas biologiškai aktyvias medžiagas, kurios sukelia simptomus, bei nefunkcinius, t.y. neatpalaiduojantys pakankamo biologiškai aktyvių medžiagų kiekio, todėl besimptomiai) ir diferenciacijos laipsnį (gerai diferencijuotus – mažo ar

vidutinio piktybiškumo, G1 – G2 – ir prastai diferencijuoti – didelio piktybiškumo, G3). Dauguma NEN yra nefunkciniai, gerai diferencijuoti ir lėtai augantys navikai, kuriems būdinga somatostatinių receptorių raiška. Europos vaistų agentūra GEP-NEN priskiria retoms ligoms. Vidutinė gyvenimo trukmė, nustačius žarnyno (GE-) NEN yra apytiksliai 56 mėnesiai, kasos (P-) NEN – 24 mėnesiai, išplitusių NEN atvejais – 12 mėnesių. Paraiškoje pateikta informacija dėl vaistinio preparato Lutecio (^{177}Lu) oksodotretido, skirto nerezekuojamų ar metastazavusių, progresuojančių, gerai diferencijuotų (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiamų gastroenteropankreatinių neuroendokrinių navikų (GEP-NEN) gydymui.

ESMO (angl. *European Society for Medical Oncology*) gairėse NEN, kai yra karcinoido sindromas, gydomo strategija parenkama nustačius somatostatino receptorių raišką naviko ląstelėse. Jei somatostatino receptorių raiška navikui nebūdinga, galima taikyti sisteminį gydymą interferonu ir vietines chemospindulines ar fizikines gydymo metodikas esant neišplitusiam navikiniam procesui. Nustačius somatostatino receptorių raišką naviko ląstelėse, gydymas pradedamas somatostatino analogais (SSA) lanreotidu ar oktretotidu. Nepasiekus efektyvios simptomų kontrolės ar procesui progresuojant, galima pereiti antros – didinti SSA dozes arba papildomai skirti telotristatą arba interferoną, – ir trečios pakopos gydymą – peptidų receptorių radionuklidinę terapiją (^{177}Lu , toliau PRRT) arba vietines chemofizikines metodikas. Nepasiekus terapinio efekto, gairėse siūloma skirti everolimuzą arba pasireotidą pagal neregistruotą indikaciją.

Nesant karcinoido sindromo, GEP-NEN gydymas priklauso nuo naviko lokalizacijos. Mažo ir vidutinio piktybiškumo (G1 – G2) lėtai augančius plonosios žarnos somatostatino receptoriams teigiamus navikus rekomenduojama pradėti gydyti SSA, nepasiekus efekto – PRRT arba everolimuzu. Gerai diferencijuotų P-NEN strategija priklauso nuo jų piktybiškumo laipsnio ir naviko augimo greičio. Esant mažo piktybiškumo (G1) navikui arba lėtam jo augimui, pirmos eilės gydymas yra SSA, antros eilės – streptozotocino ir 5-fluoruracilo ar kapecitabino ir temozolomido deriniai, everolimuzas arba sunitinibas, trečios eilės – PRRT. Vidutinio piktybiškumo (G2) atveju schema išlieka panaši, tačiau nebeskiriami SSA ir pradedama nuo minėto antros pakopos gydymo.

Šiuo metu Lietuvoje GEP-NEN gydymą reglamentuojančio dokumento nėra, tačiau SSA (oktretotidas ir lanreotidas; skiriami gydytojų chemoterapeutų konsiliumo sprendimu pacientams, kurių ECOG ≤ 2 , tik histologiškai patvirtinus neuroendokrinių naviką; TLK10 – AM kodai: C16–C20, C25, C37, C73, C74, C78, C80), everolimuzas (TLK10 – AM kodas: C25) ir sunitinibas (TLK10 – AM kodai: C15–C20, C25) yra įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Vaistiniai preparatai yra apmokami iš PSDF lėšų ir skiriami numatytam pacientų pogrupiui gydyti, todėl laikytina, kad tai yra Lietuvos klinikinėje praktikoje taikomas gydymo metodas.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktą klinikinį tyrimą NETTER-1. NETTER-1 tyrime įrodyta, jog pacientams, kuriems buvo nustatyti progresuojantys, histologiškai verifikuoti, gerai diferencijuoti, somatostatino receptoriams teigiami, nerezekuojami ar metastazavę vidurinės (angl. *midgut*) – plonosios žarnos, aklosios žarnos ir dešinėsios storosios žarnos dalies – vamzdelio dalies NEN, gydymą oktretotidu papildžius, lyginant su padidintomis oktretotido dozėmis: skiriant ^{177}Lu oksodotretidą ir mažesnės oktretotido dozes, pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 79% mažesnė nei skiriant padidintas oktretotido (RS=0,21 [95% PI 0,13 – 0,33], $p<0,001$).

Vertinant svarbiausias NETTER-1 tyrimo antrines vertinamąsias baigtis, pacientų mirties nuo bet kokios priežasties rizika tarpinėje buvo 51% mažesnė (RS=0,49 [95% PI 0,30–0,80], $p=0,0033$)

skiriant ^{177}Lu oksodotreotidą. Pareiškėjas paraiškos vertinimo laikotarpiu pateikė NETTER-1 galutinius bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenis. Pacientų mirties nuo bet kokios priežasties rizika galutinėje analizėje tarp ^{177}Lu oksodotreotidą ir oktreetido grupių nesiskyrė (RS=0,73 [95% PI 0,40–1,34]). BI mediana ^{177}Lu oksodotreotido grupėje buvo 48,0 mėnesiai (95% PI 37,4 – 55,2), oktreetido – 36,3 mėnesiai (95% PI 25,9 – 51,7). Įvertinus ligos epidemiologinius (GEP-NEN priskiriami retoms ligoms, išplitusių NEN atvejais išgyvenamumas yra 12 mėnesių) ir klinikinius (nustatytas statistiškai reikšmingas IBLP prailgėjimas, pirminėje ir antrinėje tarpinėse BI analizėse nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė mirties rizika, galutinėje BI analizėje – 11,7 mėnesių ilgesnė BI mediana skiriant ^{177}Lu oksodotreotidą ir palaikomašias SSA dozes, lyginant su didesnėmis SSA dozėmis) duomenis, šis skirtumas traktuojamas kaip kliniškai reikšmingas, nors statistinis reikšmingumas nebuvo pasiektas.

Vertinant naviko objektyvų atsaką į gydymą, skiriant ^{177}Lu oksodotreotidą dalinis ar pilnas atsakas nustatytas šešis kartus dažniau nei vartojant padidintas oktreetido dozes ($p<0,001$). Atsako trukmė taip pat buvo ilgesnė ^{177}Lu oksodotreotido grupėje (atitinkamai $6,38\pm 5,24$ ir $1,65\pm 1,16$ mėnesiai). Pacientų gyvenimo kokybė tarp ^{177}Lu oksodotreotido ir oktreetido grupių iš statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Analizuojant specifinius rodiklius, skiriant ^{177}Lu oksodotreotidą pacientams lėčiau stiprėjo nuovargis (RS 0,62; $p=0,0297$), skausmas (RS 0,57; $p=0,0247$), su liga susijęs nerimas (RS 0,57; $p=0,0176$), nepasitenkinimas savo išvaizda (RS 0,43; $p=0,0058$). Bendros sveikatos būklės blogėjimo mediana ^{177}Lu oksodotreotido ir oktreetido grupėse buvo atitinkamai 28,8 ir 6,1 mėnesiai, fizinio funkcionalumo – 25,2 ir 11,5 mėnesių.

Bendrų ($p=0,02$) ir su gydymu susijusių ($p<0,001$) nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis skiriant ^{177}Lu oksodotreotidą, lyginant su oktreetidu. Vertinant sunkaus laipsnio nepageidaujamus reiškinius, jų daugiau pasireiškė taip pat ^{177}Lu oksodotreotido grupėje (atitinkamai 9% ir 1% pacientų; $p=0,01$). Dėl nepageidaujamų reiškinių tyrimo nutraukimo dažnis tarp grupių nesiskyrė. Dažniausi vaistinio preparato nepageidaujami reiškiniai buvo pykinimas ir vėmimas, tačiau apie du trečdaliai atvejų buvo susieti su skiriamomis aminorūgštimis, nes praėjo iškart užbaigus infuziją. Kiti dažni nepageidaujami reiškiniai buvo nuovargis arba silpnumas, pilvo skausmas, viduriavimas. Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta.

Netiesioginis palyginimas

Pareiškėjas nepateikė tiesioginio efektyvumo palyginimo su everolimuzu ir sunitinibu gydant pacientus, kuriems nustatytas P-NEN, tačiau atliko netiesioginę koreguotą palyginamąją (angl. *matching adjusted indirect comparison*) analizę su geriausiu palaikomuoju gydymu (somatostatino analogais) kontroliuojamų klinikinių tyrimų (RADIANT-3, RADIANT-4, NCT00428597) ir ilgalaikės stebėsenos tyrimų (ERASMUS) rezultatais.

ERASMUS tyrime ^{177}Lu oksodotreotidu gydomų pacientų IBLP mediana nesiskyrė tarpusavyje ir nuo visų vamzdelių dalių NEN: visų vamzdelių dalių NEN IBLP mediana buvo 29 mėnesiai (95% PI 26–33), vidurinės vamzdelio dalies – 30 mėnesių, P-NEN – 30 mėnesių. BI mediana vidurinės vamzdelio dalies NEN pogrupyje buvo 60 mėnesių (95% PI 52 – 68), P-NEN – 71 mėnėsis (95% PI 56 – 86), visoje analizuotoje populiacijoje – 63 mėnesiai (95% PI 55–72).

Netiesioginio palyginimo analizėje, esant P-NEN, ligos progresavimo rizika skiriant ^{177}Lu oksodotreotidą buvo atitinkamai 53% (0,47 [95% PI 0,25 – 0,88]) ir 50% (0,50 [95% PI 0,29 – 0,84]) mažesnė, mirties nuo bet kokios priežasties – atitinkamai 48% (0,52 [95% 0,34 – 0,79]) ir 39% mažesnė, lyginant su sunitinibu bei everolimuzu.

Atlikus detalųjį vertinimą, įvertinus tyrimo (ERASMUS) metodikos trūkumus, netiesioginio palyginimo analizėje įtrauktų pacientų populiacijų demografinių ir klinikinių charakteristikų

skirtumus, nuspręsta, kad netiesioginio palyginimo tyrimų duomenys netinkami vertinti. Pareiškėjas pateikė atsakymus į esminius prieštaravimus, tačiau, turėdamas galimybę, papildomų duomenų nepateikė. Tarnybos naujai atliktoje klinikinių duomenų apžvalgoje nustatyta, kad atsirado papildomų įrodymų dėl ankstesnio gydymo ¹⁷⁷Lu oksodotreotidu naudosis pacientams, sergantiems P-NEN (NETTER-R). NETTER-R tyrimo rezultatai iš esmės atkartojė ERASMUS tyrimo rezultatus: skiriant ¹⁷⁷Lu oksodotreotidą, IBLP mediana esant P-NEN (blogesnės prognozės navikai) buvo 24,8 mėnesiai (95% PI 17,5 – 34,5), BI mediana – 41,4 mėnesiai (95% PI 28,6 – 50,2), t.y. tik 6,6 mėnesiais trumpesnė nei esant vidurinės vamzdelio dalies navikams (geresnės prognozės navikai).

Įvertinus ligos epidemiologinius (GEP-NEN priskiriami retoms ligoms, išplitusių NEN atvejais išgyvenamumas yra 12 mėnesių) ir klinikinius (pacientai, kuriems nustatyti nerezekuojami ar metastazavę, progresuojantys, gerai diferencijuoti, somatostatino receptoriams teigiami kasos NEN, skiriant ¹⁷⁷Lu oksodotreotidą išgyvena ~30 mėnesių ilgiau nei prognozuojama ir tik 6 mėnesiai mažiau nei vidurinės vamzdelio dalies NEN) duomenis bei Pareiškėjo atsakymuose į esminius paraiškos prieštaravimus pateiktus argumentus (ribotos gydymo pasirinkimo galimybės, mažas pacientų skaičius, dažnai vėlavai nustatoma diagnozė, dėl ko susiduriama su įtraukimo į retų ligų klinikinius tyrimus, įskaitant atitiktą įtraukimo ir neįtraukimo kriterijams), nutarta, kad šie duomenys gali būti traktuojami kaip kliniškai reikšmingi. Pažymėtina, kad platus, realiomis sąlygomis visame pasaulyje surinktų pacientų duomenų rinkinys tyrime ERASMUS patvirtino gerai kontroliuojamo tyrimo NETTER-1 rezultatus. Kasos NEN sergančių pacientų rezultatai tyrimo ERASMUS duomenų rinkinyje buvo panašūs, todėl laikoma, kad jų pakanka kasos neuroendokrininio naviko indikacijos pagrįstumui įrodyti

Privalumai ir trūkumai

Jei vaistinis preparatas būtų įrašytas į kompensavimo sąrašus, gydymo šiuo vaistiniu preparatu taikymas klinikinėje praktikoje galėtų turėti privalumų ir trūkumų medicininėms paslaugoms ar pacientams.

Privalumai. Pacientams ir medicinos paslaugoms – veiksmingas vaistas siaurai pacientų populiacijai, kuriai gydymo alternatyvos yra ribotos.

Trūkumai. Pacientams – nepageidaujamo vaisinio preparato poveikio rizika (toksinis inkstų pažeidimas ir mieloproliferacinės ligos). Medicinos paslaugoms – šį vaistinį preparatą gali skirti tik asmenys įgalioti dirbti su radiofarmaciniais vaistiniais preparatais tam skirtoje klinikinėje aplinkoje.

Praktinės problemos pacientui ar jo globėjui: specifinės vaistinio preparato skyrimo sąlygos, sukelia papildomą naštą pacientui ir jo globėjams dėl papildomo poreikio vykti į tretinio lygio gydymo įstaigą.

3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjas siekia, kad vaistinis preparatas lutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidas (Lutathera) būtų kompensuojamas indikacijai „Gdyti nerezekuojamus arba metastazavusius, progresuojančius, gerai diferencijuotus (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiamus gastroenteropankreatinius neuroendokrininius navikus (GEP-NEN) suaugusiesiems“. Ekonominėje analizėje įtraukti ir išskirti trys pogrupiai pacientų, kuriems nustatyti: 1) vidurinės virškinamojo trakto dalies NEN (angl. *midgut GE-NEN*); 2) virškinimo trakto (**GE-NEN**) ir 3) kasos (**P-NEN**) neuroendokrininiai navikai.

Klinikiniuose tyrimuose įtraukta populiacija, Tarnybos vertinimu yra heterogeniška ir pilnai neatitinka Pareiškėjo teikiamos indikacijos populiacijos. Tarnyba siūlė siaurinti indikaciją pacientų

pogrūpiui „nerezekuojamų ar metastazavusių, progresuojančių, gerai diferencijuotų (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiamų vidurinės – plonosios žarnos, aklosios žarnos ir dešinėsios storosios žarnos – vamzdelio dalies neuroendokrinių navikų gydymas, kai gydant padidintomis SSA dozėmis nustatomas ligos progresavimas" (TLK-10-AM kodai: C17, C18.0-18.4), remiantis NETTER-1 (tiesioginio palyginimo duomenys) klinikinio tyrimo duomenimis, kur buvo įtrauktas šis pacientų pogrupis.

Pažymėtina, kad GE-NEN ir P-NEN pogrupių analizei pateikti duomenys heterogeniški ir pasižymi dideliais neapibrėžtumais: klinikinių tyrimų duomenys be kontrolinės grupės (nėra aiškus KNA taikomas tikrasis efekto dydis), taikyti netiesioginiai palyginimai, heterogeniškos populiacijos ir kt. Pareiškėjui pateikus atsakymus susijusius su klinikinių duomenų pagrindimu P-NEN pacientų pogrupio analizei remiantis ERASMUS klinikinio tyrimo duomenimis bei atnaujinus KNA įtraukiant pacientų lygmens Lutecio (¹⁷⁷Lu) oksidotretotido duomenis iš Netter-R klinikinio tyrimo, laikoma, kad P-NEN klinikiniai duomenys pasižymi neapibrėžtumais, tačiau yra pakankami P-NEN pacientų pogrupio analizei. Atitinkamai, KNA atlikta vidurinės vamzdelio dalies GE-NEN ir P-NEN pogrupiams. Klinikinių tyrimų rezultatai plačiau aprašomi protokolo klinikinėje dalyje.

Farmakoeconominiėje analizėje taikomas padalintos kohortos išgyvenamumo (angl. *partitioned survival model*) trijų sveikatos būklių modeliavimas, išskiriant sveikatos būkles: 1) be ligos progreso; 2) po ligos progreso; 3) mirties. Modeliavimas priimtinas ir tinkamas. Įprastinėje atvejo analizėje taikoma 20 m. laiko perspektyva. Atsižvelgiant į ligos išgyvenamumo prognozes, laikoma, kad laikotarpis apims pacientų viso gyvenimo laiko perspektyvą ir yra pakankamas sveikatai sukuriama naudai ir patiriamiesiems kaštams užfiksuoti. Pareiškėjas įtraukė vaistinių preparatų skyrimo ir administravimo, stebėjimo, gyvenimo pabaigos (paliatyvios pagalbos) ir su nepageidaujamais reiškiniais susijusius gydymo kaštus, apskaičiuotus iš mokėtojo (PSDF biudžeto įtakos) perspektyvos pagal 2023 m. I ketv. kainyno ir sveikatos priežiūros paslaugų įkainius. Taikytas 3,5 proc. metinis diskontavimas. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Kitos KNA taikomos prielaidos plačiau aprašytos vertinimo protokole.

Siekiant identifikuoti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės įverčius Pareiškėjas atliko sistemine literatūros apžvalgą ir įprastinėje atvejo analizėje taiko gyvenimo kokybės koeficientus įtrauktus iš literatūros šaltinių (Swinburn et al, 2012). Atsižvelgiant, kad gyvenimo kokybė vertinta pagrindiniame Netter-1 klinikiniame tyrime, Taryba įprastinėje atvejo analizėje vidurinės vamzdelio dalies NEN pacientų pogrupio analizėje taiko Netter-1 klinikinio tyrimo metu nustatytus gyvenimo kokybės koeficientus sveikatos būklėje iki ligos progreso (po ligos progreso – nenustatyta) bei Erasmus klinikinio tyrimo gyvenimo kokybės koeficientus progresavusios ligos būklėje, kuriame vertinti virškinamojo trakto NEN (GE-NEN) populiacijos gyvenimo kokybės įverčiai. Kasos NEN pogrupiui – Erasmus klinikinio tyrimo metu nustatytus gyvenimo kokybės įverčius, kadangi Netter-R klinikinio tyrimo pacientų gyvenimo kokybė nevertinta.

Lutathera skiriant pacientams, kuriems nustatyti nerezekuojami ar metastazavę, progresuojantys, gerai diferencijuoti (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiami **vidurinės – plonosios žarnos, aklosios žarnos ir dešinėsios storosios žarnos – vamzdelio dalies gastroentero ir pankretiniai neuroendokrinių navikai**, kai gydant padidintomis SSA dozėmis nustatomas ligos progresavimas, viso gyvenimo laiko perspektyvoje (20 m.) apskaičiuotas ICER koeficientas nė vienu atveju (lyginant su oktretotidu, everolimuzu ir sunitinibu) neatitinka referencinės kaštų naudingumo vertės ir viršija sunkiai ligos naštai taikomą referencinės kaštų naudingumo vertės slenkstį (>100 020 Eur.). Pagal MTC analizės duomenis sunitinibas sukuria daugiau QALYS ir kaštai mažesni (dominuojantis).

Apibendrinant, kad P-NEN pacientų pogrupio klinikiniai duomenys pasižymi dideliais neapibrėžtumais, Tarnybos vertinimu vidurinės vamzdelio dalies NEN pacientų pogrupio kaštų analizės duomenys yra patikimiausi, tačiau apskaičiuotas ICER neatitinka referencinės kaštų naudingumo vertės ir yra laikoma, kad gydymas Lutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidu Lietuvoje lyginant su kompensuojamais vaistiniais preparatais kaštų prasme nėra efektyvus.

Lentelė 3.1. Kaštų analizės rezultatai pagal pogrupius

<i>Vidurinės vamzdelio dalies GE-NEN pogrupis</i>						
<i>Pacientų lygmens duomenų analizė</i>	<i>Lutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidas</i>	<i>Oktreotidas LAR</i>				
Viso (bendrieji kaštai):	*****	*****				
Kaštų skirtumas:		*****				
<i>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</i>	*****	*****				
QALYs skirtumas:		*****				
Rezultatai						
ICER už LY		*****				
ICER už QALY		*****				
<i>Kasos (P-NEN) pogrupis</i>						
<i>Kaštai</i>	<i>Lutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidas</i>	<i>Oktreotidas</i>	<i>Everolimuzas</i>		<i>Sunitinibas</i>	
		<i>MTC</i>	<i>MTC</i>	<i>MAIC</i>	<i>MTC</i>	<i>MAIC</i>
Viso (bendrieji kaštai):	*****	*****	*****	*****	*****	*****
Kaštų skirtumas:		*****	*****	*****	*****	*****
<i>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</i>	*****	*****	*****	*****	*****	*****
<i>QALY skirtumas</i>		*****	*****	*****	*****	*****
Rezultatai						
ICER už LY		*****	*****	*****	*****	*****
ICER už QALY		*****	*****	*****	*****	*****
Referencinė kaštų naudingumo vertė		***** Eur. (***** Eur.*5)				

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	

<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1 neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 32.2. įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika. <input type="checkbox"/> 33.1. nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika.
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui	<input checked="" type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje; <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikacijos dalį „nerezekuojamų ar metastazavusių, progresuojančių, gerai diferencijuotų (G1 ir G2), somatostatinio receptoriams teigiamų **vidurinės** – plonosios žarnos, aklosios žarnos ir dešinėsios storosios žarnos – **vamzdelio dalies ir kasos neuroendokrininių navikų**, kai gydant padidintomis SSA dozėmis nustatomas ligos progresavimas (TLK-10-AM kodai: C17, C18.0-18.4, C25)“ gydymui su skyrimo sąlygomis, netaikant PGS dėl vertinimo išvadų, nurodytų 33.3 papunktyje „siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje“.

Papildomas siūlymas

Tarnyba, remiantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu, Komisijai teikia papildomas pastabas ir pasiūlymus, susijusius su Paraiškos vertinimu. Atsižvelgiant, kad pagal klinikinius duomenis Lutecio (^{177}Lu) oksodotretotido nustatytas palyginamasis efektyvumas yra didesnis, klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą lyginant su įprasta klinicine praktika, rekomenduojama kompensuoti vaistinių preparatą pagal dalį indikacijos (pacientams, kuriems nustatyti vidurinės vamzdelio dalies ir kasos neuroendokrininiai navikai, gydymui) su sąlyga, kad Lutecio (^{177}Lu) oksodotretotido Lietuvai taikoma kaina neviršytų sunkiai ligos naštai taikomo referencinės kaštų naudingumo vertės slenkščio, apskaičiuojant pagal vidurinės vamzdelio dalies gastroentero neuroendokrininių navikų ICER atitiktį referencinės kaštų naudingumo vertei.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Nerezekuojamų ar metastazavusių, progresuojančių, gerai diferencijuotų (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiamų gastroenteropankreatinių neuroendokrininių navikų (GEP-NEN) gydymas.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos:

1. Histologiškai patvirtintas vidurinės vamzdelio dalies (toliau GE-NEN) arba kasos (toliau P-NEN) neuroendokrininis navikas;
2. Gera pacientų funkcinė būklė (ECOG \leq 2);
3. Vaizdiniais tyrimais (scintigrafija, pozitronų emisijos tomografija) patvirtinta didelė somatostatino receptorių raiška ir kaupimasis GEP-NEN audinyje („mažiausiai toks pat, kaip normalus kaupimasis kepenyse, kaupimosi navike balas \geq 2“).
4. GE-NEN (turi atitikti abu kriterijus):
 - a. Gerai (G1) arba vidutiniškai (G2 ir Ki67<10%) diferencijuoti navikai: skiriant pirmos pakopos (didesnės somatostatino analogų dozės) gydymą, išlieka ligos progresavimas;
 - b. Naviko anatominė lokalizacija atitinka vidurinės vamzdelio dalies navikus, t.y. plonosios žarnos, aklosios žarnos, dešinėsios storosios žarnos dalies iki blužnies linkio.

5. P-NEN (turi atitikti bent **vieną** kriterijų):
 - a. Gerai (G1) diferencijuoti navikai: skiriant pirmos (somatostatino analogus) ir antros pakopos (everolimuzą, sunitinibą) gydymą, išlieka ligos progresavimas;
 - b. Vidutiniškai (G2) diferencijuoti navikai: skiriant pirmos eilės gydymą (everolimuzą, sunitinibą), išlieka ligos progresavimas.
6. Gydymą skiria specializuotą onkologinę pagalbą teikiančioje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje dirbantis gydytojas onkologas chemoterapeutas ar gydytojas onkologas radioterapeutas.