

**Utlåtande**

**LUTATHERA**

## Lutathera

Förslag till beslut för Skånes universitetssjukvård

### Bakgrund

#### Läkemedlet

Lutathera® är ett läkemedel som består av Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ - isotop) kopplad till en peptid (DOTATATE) som binder med hög affinitet till receptorn för somatostatin som uttrycks i neuroendokrina tumörer (NET). Den kliniska effekten medieras genom att betastrålning från isotopen leder till lokal celledöd i tumören.  $^{177}\text{Lu}$  avger också svag gammastrålning som kan användas för att visualisera distributionen av radiofarmakot i kroppen/tumören och för dosimetri (mätning av den frigjorda strålningen i vävnad).

Lutathera® ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) har i "NETTER-1 studien", en multicenter, fas III RCT, visat på goda behandlingsresultat vilket medförde EMA och FDA godkännande för preparatet 2017 (1,2).

Ägaren av Lutathera® är Advanced Accelerator Applications (AAA) som i Sverige företräds av SAM Nordic läkemedel.

#### Behandlingsrekommendation

I det svenska vårdprogrammet för NET-tumörer utgångna från mag-tarmkanalen (GE-NET) eller pankreas (P-NET), samlingsbegrepp (GEP-NET) är  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE rekommenderad terapi för patienter som inte kan åtgärdas kirurgiskt eller har metastaserad sjukdom. Tumörerna skall ha ett högt uttryck av receptorn för somatostatin vilket kan identifieras genom scintigrafi eller PET-CT (3).

Svårighetsgraden bedöms som mycket hög då tillståndet är fortskridande och åtgärden gör stor nytta på individnivå.

#### Användning på SUS

Ärligen aktualiseras cirka 10 nya NET-patienter vid SUS för behandling med  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. På sjukhuset finns drygt 10 års klinisk erfarenhet av att behandla NET med "in-house" tillverkat  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Sedan 2011 ges behandling inom ramen för en klinisk fas II studie ("ILUMINET"-studien) i vilken terapin individuellt optimeras genom dosimetri (4). Studien med 100 inkluderade patienter är färdigrekryterad men alla patienter har ännu inte fullbordat behandlingscyklerna. Aktuellt status (2018-06-27) är att fem patienter är under pågående behandling och beräknas behöva sammanlagt 15 till 20 behandlingar (5).

#### Forskning på SUS

Dosimetri är en forskningsspecialitet inom SUS. I ILUMINET-studien används detaljerad dosimetri på alla patienter för att individualisera behandlingen med  $^{177}\text{Lu}$ -isotop. Därigenom optimeras behandlingen individuellt så att maximal antitumöreffekt erhålles med ett minimum av skada på andra organ, framför allt njurar.

En publicerad interim analys från ILUMINET-studien visar att individualisering av terapi baserat på dosimetri är en säker metod som möjliggör att patienter kan erhålla fler behandlingscykler än de fyra med vardera 7,4 GBq som är rekommenderad standardbehandling (6).

Erfarenheten på SUS är att behandling med Lutetium tolereras mycket väl av patienterna, vilket också har rapporterats från andra behandlingscentra (7).

### Ekonomi

Kostnaderna för nuvarande "in-house" <sup>177</sup>Lu-konjugat på SUS är cirka 30 000 kr per behandling. För Lutathera® är verksamhetens prisuppgift från SAM Nordic läkemedel 145 000 kr per behandling och listpriset har angetts till 200 000 kr per behandling, vilket också är det pris som finns med i TLV:s underlag.

I TLV:s kostnads analys förekommer maximalt fyra behandlingscykler per patient.

I SUS dosimetrstyrda behandlingsmodell varierar antalet cykler från 3 till 8.

Uppskattningsvis 75% av patienterna har i interims analysen fått mer än 4 behandlingscykler (6). Erfarenheterna från ILUMINET-studien gör att standardbehandling på SUS framöver blir fyra behandlingar men med dosimetri. Om tumören i ett senare skede kommer att progrediera finns det utrymme för ytterligare behandlingar utifrån varje patients dosimetriska resultat. Detta är den mest skonsamma och effektiva behandling för NET och maximerar patientnyttan.

### Beslutsprocess i Sverige

- TLV publicerade (2018-06-14) en hälsoekonomisk analys av Lutathera® för neuroendokrina tumörer utgångna från mag-tarmkanalen (GE-NET) eller pankreas (P-NET) (8). Analysen vilar på medicinska estimat från i huvudsak NETTER-1 studien med endast GE-NET-patienter och en icke randomiserad fas I/II- studie utan kontroller på patienter med P-NET. Neuroendokrina tumörer utgångna från andra organ saknas i materialet. Sammanfattningsvis är TLV:s bedömning att: "ännu så länge har effektfördel endast visats för Lutathera (i kombination med Sandostatin LAR 30 mg) jämfört med högdos Sandostatin LAR vid GE-NET". Den hälsoekonomiska bedömningen är att Lutathera vid GE-NET innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 800 000 till 1 400 000 kronor jämfört med högdos Sandostatin LAR. Osäkerheterna i resultaten bedöms som mycket höga.
- NT-rådet förväntas i slutet av augusti 2018 ge rekommendationer till landstingen om användningen av Lutathera och fram till dess behövs ett vägledande beslut för SUS om användning av <sup>177</sup>LU-konjugat vid NET.

### Nominerande

Anna Sundlöv Bitr. överläkare. VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik

#### Verksamhetschef

Silke Engelholm, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik

### Beredning

Beredning är gjord inom HTA Skåne (SF, ML) och baseras på nomineringsunderlaget för Lutathera plus information från mejlväxling mellan intressenter inom SUS och RS läkemedelschef. Direkta kontakter har skett mellan nomineranden (AS) och HTA Skåne (SF & ML).

De vetenskapliga underlaget från TLV är aktuellt och har använts samt kompletterats med referenser relevanta för behandlingsmodellen med dosimetri på SUS.

Lutathera har även diskuterats vid HTA Skånes veckomöten.

Någon ytterligare systematisk litteratursökning har inte bedömts som nödvändig.

Projektplats: [LÄNK](#)

## För SUS föreslås att:

- De fem patienter som inkluderats i ILUMINET-studien på SUS fullföljer behandlingen med "in house" tillverkat <sup>177</sup>Lu- DOTATATE i enlighet med studieprotokollet. Finansiering som för övriga i studien inkluderade patienter.
- Nya patienter med GI-NET och P-NET och med indikation enligt de svenska rekommendationerna erhåller behandling med Lutathera® på SUS efter att NT-rådet fattat beslut om ordnat införande.
  - Finansiering sker som klinikläkemedel efter upphandling enligt policy av Region Skånes läkemedelsenhet.
- Om NT-rådets beslut fördröjs bör nya patienter med GE-NET och P-NET och med indikation enligt de svenska rekommendationerna erbjudas behandling med Lutathera® på SUS efter särskild prisförhandling med företaget.
  - Som alternativ i väntan på NT-rådets beslut kan remiss av patienter till Uppsala<sup>1</sup> eller Köpenhamn övervägas för att där ges behandling med Lutathera®.
- Om NT-rådet beslutar om ordnat införande bör SUS fortsätta att erbjuda behandling med <sup>177</sup>Lu-konjugat till samtliga NET-patienter som bedöms kunna svara på behandling, oberoende av primärtumörens ursprung.

Datum:

2018 02 20

.....  
Ingemar Petersson, forskningschef

Prof Ingemar Petersson  
Forskningschef  
Skånes Universitetssjukvård

---

<sup>1</sup> \* Uppsala har särskilt avtal med företaget om leverans av Lutathera men begränsad kapacitet.

---

## Referenser

1. Strosberg, Jonathan, Ghassan El-Haddad, Edward Wolin, Andrew Hendifar, James Yao, Beth Chasen, Erik Mitra, m.fl. 2017. "Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors". *New England Journal of Medicine* 376 (2): 125–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.
2. Mitra, Erik S. 2018. "Neuroendocrine Tumor Therapy: 177 Lu-DOTATATE". *American Journal of Roentgenology*, juni, 1–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19953>.
3. Regionala cancercentrum i samverkan. 2015. "Nationellt vårdprogram neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)". [Länk](#)
4. "A Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety of 177Lu-DOTA-TATE Based on Kidney-Dosimetry in Patients With Disseminated Neuroendocrine Tumors (ILUMINET)" [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01456078]  
Jan Tennvall (prof.emeritus) är registrerad PI för studien och studieledare är Dr. Anna Sundlöv SUS, VO Hematologi, onkologi och Strålningsfysik. Forskningsetiska tillstånd för verksamheten finns enligt studieledaren.
5. Sundblad A. 2018-06-27. Mejl communication.
6. Sundlöv, Anna, Katarina Sjögreen-Gleisner, Johanna Svensson, Michael Ljungberg, Tomas Olsson, Peter Bernhardt, och Jan Tennvall. 2017. "Individualised 177Lu-DOTATATE Treatment of Neuroendocrine Tumours Based on Kidney Dosimetry". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44 (9): 1480–89. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>.
7. Plante, Arnaud, Eric Baudin, Christine Do Cao, Olivia Hentic, Olivier Dubreuil, Eric Terreboune, Victoire Granger, Denis Smith, Catherine Lombard-Bohas, och Thomas Walter. 2018. "Patient-Reported Tolerance in Treatments Approved in Neuroendocrine Tumors: A National Survey from the French Group of Endocrine Tumors". *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 42 (2): 153–59. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.10.003>.
8. TLV. 2018. "Underlag för beslut i landstingen. Lutathera (lutetium 177 LU-oxodotretid)." Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). [Länk](#)