

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## LUTATHERA (OXODOTREÓTIDO DE LUTÉCIO)

*Lutathera é indicado para o tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/12/2021

---

Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/12/2021

#### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): *Oxodotreótido de lutécio (177Lu)*

Nome do medicamento: *Lutathera*

Apresentação: *1 unidade de 25 ml, Solução para perfusão, 370 MBq/ml, n.º registo 5729330.*

Titular da AIM: Advanced Accelerator Applications

#### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

##### INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

*Tratamento, em adultos, dos seguintes tumores neuroendócrinos (TNE) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos:*

- TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), em doentes elegíveis para tratamento com octreotido e com administração concomitante com octreotido mensal de 30mg;*
- TNE pancreáticos, em doentes não elegíveis para tratamento com octreotido.*

##### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lutathera (Oxodotreótido de lutécio) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.*

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Nos TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), em doentes elegíveis para tratamento com octreotido, o Lutathera apresenta sugestão de benefício adicional não quantificável, com administração concomitante de octreotido mensal 30mg, face ao comparador octreotido 60 mg. No entanto, observam-se algumas preocupações de segurança, particularmente ao nível dos efeitos adversos hematológicos.

Nos TNE pancreáticos, em doentes não elegíveis para tratamento com octreotido, o Lutathera apresenta sugestão de superioridade face a everolimus e sunitinib.

### RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

Nos TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), em doentes elegíveis para tratamento com octreotido, por não ter sido possível avaliar a eficácia do Lutathera em monoterapia, restringindo-se a sua utilização com administração concomitante de octreotido 30 mg mensal.

Nos TNE pancreáticos, em doentes elegíveis para tratamento com octreotido, por não existirem dados.

Nos doentes TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), não elegíveis para tratamento com octreotido, com sugestão de comparabilidade face a everolimus, por solicitação de arquivamento, pelo Titular de AIM, da indicação/subpopulação.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

A avaliação económica prosseguiu nas indicações onde se concluiu existir benefício adicional ou superioridade. Decorrente da avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do Lutathera no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) englobam um grupo heterogéneo de tumores com diferentes características e diferentes prognósticos, constituindo aproximadamente 2% de todos os cancros do sistema digestivo. Podem ser divididos em dois subgrupos: os tumores neuroendócrinos gastrointestinais (GI-NET) e os pancreáticos (P-NET), correspondendo este último grupo a cerca de 12% de todos os GEP-NET. De todos os GI-NET os mais frequentemente diagnosticados são do jejuno-íleo e cólon proximal<sup>1</sup>.

A incidência anual é de 1-2 por 100 000 e tem vindo a aumentar nas últimas três décadas. Podem surgir em todas as idades, com uma maior incidência a partir dos 50 anos e no sexo masculino.

Os GEP-NET têm origem em diferentes células neuroendócrinas do sistema gastroenteropancreático. Uma característica distintiva deste grupo de tumores é a sua capacidade de sintetizar, armazenar e secretar uma grande variedade de moléculas metabolicamente ativas, péptidos e aminas, causando diversas manifestações clínicas.

As taxas de proliferação celular são também diferentes de entre os GEP-NET, pelo que o fenótipo tumoral pode variar da indolência à elevada invasibilidade e capacidade de metastizar para outros órgãos.

O diagnóstico destes tumores, pela variabilidade mencionada, e pelo facto de condicionarem manifestações às vezes subclínicas, permanece um desafio. Muito frequentemente o diagnóstico é feito em estágio de doença avançada, e muitos destes doentes têm doença metastizada à apresentação (cerca de 40-50%). Comumente metastizam para o peritoneu e fígado, e, raramente para o osso.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Existem várias terapêuticas disponíveis para o tratamento destes tumores, representando a cirurgia o único tratamento curativo. No entanto, apenas 20% dos doentes apresentam tumores ressecáveis.

No caso dos doentes com doença primária não ressecável ou com doença metastática, não candidatos a cirurgia curativa, podem ser consideradas técnicas extrativas para redução de carga tumoral e secreção hormonal. As opções terapêuticas sistémicas incluem análogos da somatostatina, quimioterapia, terapêutica alvo (everolimus, sunitinib) e terapêutica com radionuclídeos dirigida a recetores de peptídeos.

As taxas de sobrevivência são dependentes da classificação histopatológica da OMS e do estágio da doença. Considerando o subtipo mais frequente dos GEP-NET, a taxa de sobrevivência aos 5 anos, em doença avançada, é inferior a 50%.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A designação química do medicamento é Lutécio (177Lu)-N-[(4,7,10-Tricarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododec-1-il)acetil]-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-tirosil-D-triptofanil-L-lisil-L-treoninil-L-cisteinil-L-treonina-cíclico(2-7)-dissulfureto.

O oxodotreótido de lutécio é um radiofármaco, consistindo num peptídeo análogo à somatostatina, marcado com lutécio-177, com a capacidade de se ligar aos recetores da somatostatina e induzir a morte celular, por efeito rádico.

O lutécio-177 possui uma semivida de 6,71 dias e energia máxima e média de 421 e 133 keV, respetivamente, capaz de interagir, por fenómenos físico-químicos, com as células expostas, produzindo lesão ou mesmo morte celular.

A dose recomendada de oxodotreótido de lutécio é de 7.4 GBq (200 mCi), em administração endovenosa, a cada 8 semanas, num total de 4 ciclos. No estudo fase 3 (Netter-1), está indicada a sua administração em conjunto com octreotido de longa duração de ação, na dose de 30 mg, em administração intramuscular, a cada 4 semanas, para controlo de sintomas.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Atualmente, na prática clínica, está preconizada, neste contexto clínico, a utilização de octreotido de longa duração de ação, em alta dose, de 60 mg, com administração intramuscular, a cada 4 semanas.

Ainda em GEP-NET G1 e num subgrupo de G2 (índice Ki67 até 10%) do intestino médio, pâncreas ou de origem desconhecida, quando se tenha excluído o intestino posterior, em doentes adultos com doença localmente avançada inoperável ou metastática pode ser utilizado um análogo da somatostatina, a lanreotida na dose recomendada de 120 mg (administração s.c.) a cada 28 dias.

Num subgrupo de GEP-NET, nomeadamente em tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos, em adultos com progressão da doença pode ser utilizado sunitinib na dose oral recomendada de 37,5 mg, tomada uma vez por dia, sem um período de repouso programado.

Terapêuticas baseadas na via mTOR têm sido utilizadas no tratamento destes tumores. O everolimus (10 mg/dia) foi utilizado em ensaios não controlados de fase 2, associado ou não a terapêutica com octreotido em pNET com resultados não conclusivos em termos de PFS (Progression Free Survival). A monoterapia com everolimus (10 mg/dia) foi utilizada num ensaio controlado com placebo em formas avançadas de pNET e avaliação de PFS. O everolimus tem aprovação para o tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos, bem diferenciados, não funcionantes com doença irressecável, localmente avançada ou doença metastática.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do oxodotreótido de lutécio no “tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.”

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação do oxodotreótido de lutécio.

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos	Oxodotreótido de lutécio	Octreotido de longa duração de ação e alta dose, em monoterapia  Lanreotida na dose de 120 mg, a cada 28 dias	Utilização corrente na prática clínica
2	Doentes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos, e não elegíveis para tratamento com Octreotido ou Lanreotida	Oxodotreótido de lutécio	Sunitinib, na dose oral recomendada de 37,5 mg/dia  Everolimus, na dose de 10mg/dia, em monoterapia	Utilização na prática clínica

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela II - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Sobrevivência Global	Crítico
Sobrevivência Livre de Progressão	Importante

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Taxa de Resposta (parcial e completa)	Importante
Benefício clínico (controlo de sintomas) por escala validada	Crítico
Qualidade de vida por escala validada	Crítico
<b><i>Medidas de Segurança</i></b>	
Desenvolvimento de síndrome mielodisplásico e leucemia aguda	Crítico
Toxicidade hematológica $\geq$ G3	Importante
Toxicidade renal $\geq$ G3	Importante
Crises neuroendócrinas agudas	Importante
Hepatotoxicidade $\geq$ G3	Importante
Número de eventos adversos	Importante
Número de eventos adversos graves	Crítico
Interrupção de tratamento por eventos adversos	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

1. Ensaio clínico de fase III NETTER-1
2. Estudo de fase I-II ERASMUS
3. Estudo fase I-II de Bodei *et al.*,2011
4. Estudo fase II de Delpassand *et al.*,2014
5. Estudo fase II de Paganelli *et al.*,2014
6. Estudo fase II de Sansovini *et al.*,2013,2016
7. Comparação indireta ajustada por *matching* com everolimus e sunitinib nos P-NET
8. Comparação indireta ajustada por *matching* com everolimus nos GI-NET

### Estudos excluídos na avaliação:

- **Estudos 2-6:** estudos de fase I/II, de braço único, que não permitem avaliação comparativa com os comparadores selecionados na matriz de avaliação inicial.

### Estudos incluídos na avaliação:

#### Estudo NETTER-1<sup>2</sup>

##### *Desenho de estudo*

Estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, que comparou o tratamento com oxodotreótido de lutécio e octreotido na dose de 30mg com o tratamento com octreotido na dose de 60mg (monoterapia).

##### *Critérios de inclusão*

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Foram incluídos adultos com tumores NE do jejuno-íleo e colon proximal, inoperáveis, metastáticos ou localmente avançados, com progressão de doença durante tratamento com octreotido (20 a 30 mg, a cada 3 a 4 semanas, até 12 semanas antes da aleatorização). Os doentes incluídos tinham que ter uma *performance status* Karnofsky  $\geq$  60. Histologicamente tratavam-se de tumores bem diferenciados (ki67  $\leq$ 20) e com recetores de somatostatina presentes em todas as lesões alvo, lesões estas evidenciadas sem TAC ou RMN. O nível de expressão de recetores de somatostatina foi avaliado por cintigrafia, realizada antes da aleatorização. Não foram incluídos doentes com tumores NE pancreáticos.

Foram excluídos doentes com disfunção renal, hepática, anemia, trombocitopenia e leucopenia, bem como doentes tratados com octreotido com dose superior a 30 mg nas 12 semanas antes da aleatorização, e, doentes submetidos a terapêutica com radionuclídeos, dirigida a recetores de peptídeos em qualquer momento, cirurgia, terapêutica intra-arterial hepática ou quimioterapia, nas 12 semanas antes da aleatorização.

### ***Aleatorização e ocultação***

Os participantes foram aleatorizados num rácio de 1:1 para receber oxodotreótido de lutécio e melhores cuidados de suporte (incluindo octreotido 30mg de 4-4 semanas para controlo sintomático) ou para receber octreotido 60mg de 4-4 semanas (grupo de controlo).

A aleatorização foi realizada através de um esquema centralizado de blocos permutados de 4, estratificada pelo score mais elevado de *uptake* de somatostatina na cintigrafia e pela duração do tratamento prévio com dose constante de octreotido ( $\leq$ 6 meses ou  $>$ 6 meses).

Não é referida ocultação dos doentes nem dos clínicos. O *endpoint* primário foi avaliado por um painel de radiologistas que estava ocultado em relação aos braços de tratamento.

### ***Procedimentos***

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

O oxodotreótido de lutécio foi administrado numa perfusão de 30 minutos, na dose de 7.4 GBq (200 mCi), a cada 8 semanas, num total de 4 ciclos (dose cumulativa de 29.6GBq (800 mCi)), exceto se verificada toxicidade inaceitável ou progressão de doença. Para proteção renal, foi administrada concomitantemente, durante 4 horas e com início 30 minutos antes do início do radiofármaco, uma perfusão de aminoácidos. Estes doentes (116 doentes) receberam também tratamento de suporte com octreotido 30 mg intramuscular, a cada 24 horas após cada infusão de oxodotreótido de lutécio, e, mensalmente após completar dose cumulativa.

No grupo de controlo (113 doentes), foi administrado octreotido de longa ação e na dose de 60 mg, intramuscular, a cada 4 semanas.

Nos dois grupos de doentes, foi permitida realização de octreotido subcutâneo, de resgate, se sintomatologia hormonal relacionada com síndrome carcinoide.

### **Outcomes**

O *endpoint* primário foi sobrevivência livre de progressão (SLP): definido como tempo desde aleatorização até à progressão de doença (avaliada por revisão central independente) ou morte por qualquer causa.

Os *endpoints* secundários incluíram a taxa de resposta objetiva, a sobrevivência global, segurança e perfil de efeitos adversos.

### **Análise estatística**

A dimensão amostral foi calculada assumindo uma SLP mediana de 30 meses no grupo de tratamento e de 14 meses no grupo controlo, um poder estatístico de 90%, nível alfa de 5%. Foi estimado que seria necessária uma amostra de 124 participantes, e planeada uma análise do *endpoint* primário após um mínimo de 74 eventos de SLP.

No entanto, a amostra foi ajustada para 230 participantes de forma a permitir uma diferença estatisticamente e clinicamente relevante no *endpoint* mortalidade global. Este cálculo teve por base a premissa de que a sobrevida mediana seria de 50 meses no grupo de tratamento e de 32 meses no grupo de controlo, e assumiu um poder estatístico de

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

80% e um nível alfa de 5%. Foi prevista uma análise interina de sobrevivência aquando da análise da SLP. A análise final de sobrevivência foi planeada após 158 mortes ou 5 anos após a aleatorização do último participante (o que ocorrer primeiro).

As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados. A população de segurança incluiu os doentes que receberam pelo menos uma dose do fármaco em estudo.

As estimativas pontuais e respetivos intervalos de confiança (IC) a 95% para SLP e sobrevivência global foram estimados através do método de Kaplan-Meier. As taxas de resposta e respetivos *CI* foram comparadas através do teste exato de Fisher. As curvas de sobrevivência foram comparadas através do *log-rank test* não-estratificado e testadas contra a hipótese nula. Os *Hazard Ratios (HR)* foram estimados através de um modelo de Cox de riscos proporcionais não-estratificado.

## Resultados

### *Fluxo de doentes*

O estudo incluiu 229 doentes aleatorizados, 116 no grupo de tratamento e 113 no grupo controlo, dos quais 221 receberam pelo menos uma dose de tratamento (111 no grupo de tratamento e 110 no grupo de controlo). Não é claro qual a taxa de *follow-up* e não são descritos os métodos para lidar com os dados em falta.

A Figura 1 descreve o fluxo global de doentes.

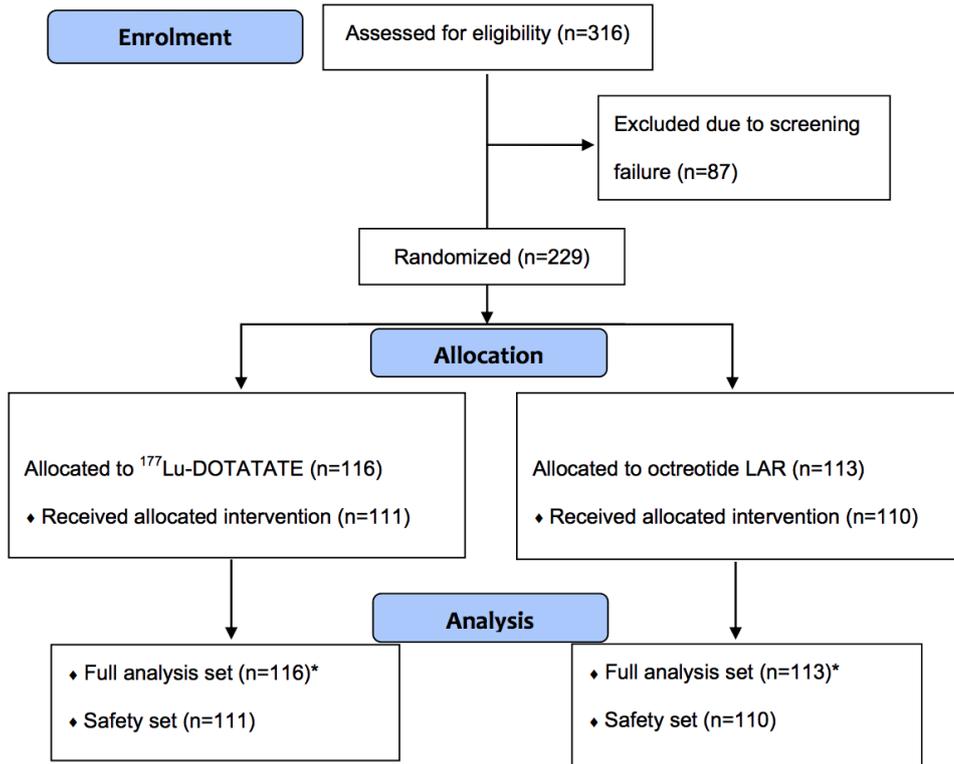


Figura 1 - Fluxo de doentes do ensaio NETTER-1 (fonte: extraído do material suplementar da referência 2).

### ***Características basais dos doentes***

As características clínicas dos doentes nos 2 grupos estavam equilibradas.

As características basais dos doentes estão representadas na tabela III.

Tabela III - Características basais dos doentes (fonte: extraído da referência 2).

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Characteristic	<sup>177</sup> Lu-Dotatate Group (N = 116)	Control Group (N = 113)
Sex — no. (%)		
Male	63 (54)	53 (47)
Female	53 (46)	60 (53)
Age — yr	63±9	64±10
Body-mass index†	25±5	26±7
Median time since diagnosis — yr	3.8	4.8
Primary tumor site — no. (%)		
Ileum	86 (74)	82 (73)
Small intestine, not otherwise specified	11 (9)	12 (11)
Midgut, not otherwise specified	9 (8)	7 (6)
Jejunum	6 (5)	9 (8)
Right colon	3 (3)	1 (1)
Appendix	1 (1)	2 (2)
Site of metastasis — no. (%)		
Liver	97 (84)	94 (83)
Lymph nodes	77 (66)	65 (58)
Mesentery	17 (15)	8 (7)
Bone	13 (11)	12 (11)
Other	15 (13)	10 (9)
Peritoneum	7 (6)	10 (9)
Lungs	11 (9)	5 (4)
Ovaries	1 (1)	9 (8)
Somatostatin receptor scintigraphy, Krenning scale — no. (%)‡		
Grade 2	11 (9)	12 (11)
Grade 3	34 (29)	34 (30)
Grade 4	71 (61)	67 (59)

### Eficácia

À data da primeira análise interina, foram verificados 23 eventos de progressão ou morte para o grupo de intervenção e 68 eventos semelhantes para o grupo controlo (total de 91 eventos).

A taxa de SLP aos 20 meses foi de 65.2% (IC 95%: 50-76.8%) no grupo de oxodotreótido de lutécio e de 10.8% (IC 95%: 3.5-23%) no grupo de controlo.

A SLP mediana não foi alcançada no grupo de tratamento, sendo de 8.4 meses (IC 95%: 5.8-9.1) no grupo controlo. Verificou-se ainda uma redução de 79% de risco de progressão de doença ou morte no grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (HR 0.21; IC 95%: 0.13-0.33, p<0.001).

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Os benefícios com o radiofármaco verificaram-se independentemente dos fatores de estratificação e prognósticos (grau tumoral, sexo, níveis de marcadores tumorais e nível de fixação tumoral na cintigrafia).

Na análise interina primária da sobrevivência global (com 14 eventos no grupo de intervenção e 26 eventos no grupo controlo) verificou-se uma redução do risco de morte de 60%, a favor do grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (HR 0.40;  $p=0.004$ ).

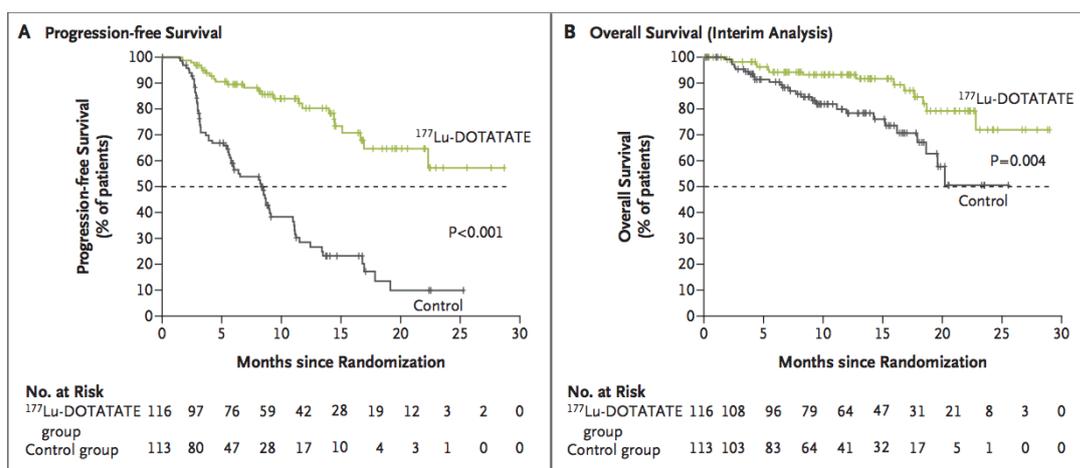


Figura 2 - Curvas de SLP e SG no ensaio NETTER-1 (fonte: extraído da referência 2).

Foi considerada a taxa de resposta como a soma de percentagem de doentes com resposta parcial ou completa, de acordo com critérios RECIST (avaliada por TAC ou RMN a cada 12 semanas, após data de aleatorização). A taxa de resposta objectiva foi de 18% no grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (correspondendo a 18 respostas) comparativamente a 3% no grupo controlo (3 respostas) ( $p<0.001$ ).

### Segurança

No global, 95% dos doentes no grupo de tratamento e 86% dos doentes no grupo de controlo apresentaram pelo menos 1 efeito adverso. Observaram-se efeitos adversos relacionados com o ensaio em 129 doentes, 95 (86%) no grupo de tratamento e 34 (31%) no grupo de controlo. Observaram-se efeitos adversos que levaram a interrupção precoce do tratamento em 7 participantes (6%) do grupo de tratamento e 10 doentes (9%) no grupo de controlo.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Tabela IV - Resumo dos efeitos adversos observados no ensaio NETTER-1 (fonte: extraído da referência 2).

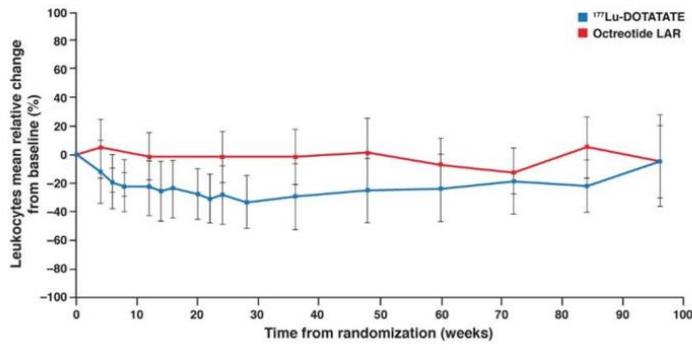
Event	<sup>177</sup> Lu-Dotatate Group (N=111)	Control Group (N=110)	P Value†
	number of patients (percent)		
<b>Adverse event</b>			
Any	106 (95)	95 (86)	0.02
Related to treatment	95 (86)	34 (31)	<0.001
<b>Serious adverse event</b>			
Any	29 (26)	26 (24)	0.76
Related to treatment	10 (9)	1 (1)	0.01
<b>Withdrawal from trial because of adverse event</b>			
Because of any adverse event	7 (6)	10 (9)	0.46
Because of adverse event related to treatment	5 (5)	0	0.06

Os efeitos adversos mais comuns no grupo de tratamento foram náuseas, vômitos, astenia, dor abdominal e diarreia.

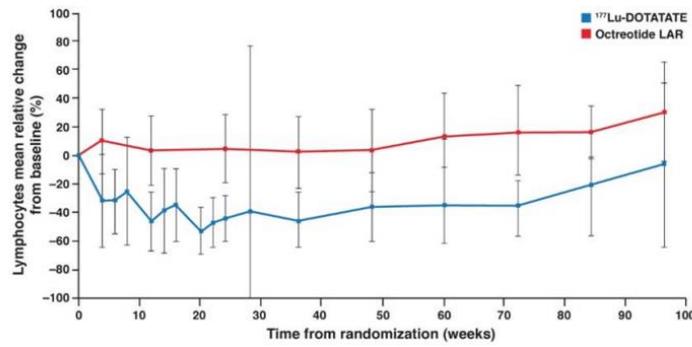
Os efeitos adversos hematológicos também foram mais frequentes no grupo de tratamento, comparativamente ao grupo controlo (trombocitopenia, anemia, linfopenia, leucopenia, embora estes efeitos sejam descritos como transitórios.

# Lutathera (oxodotreótidu de lutécio)

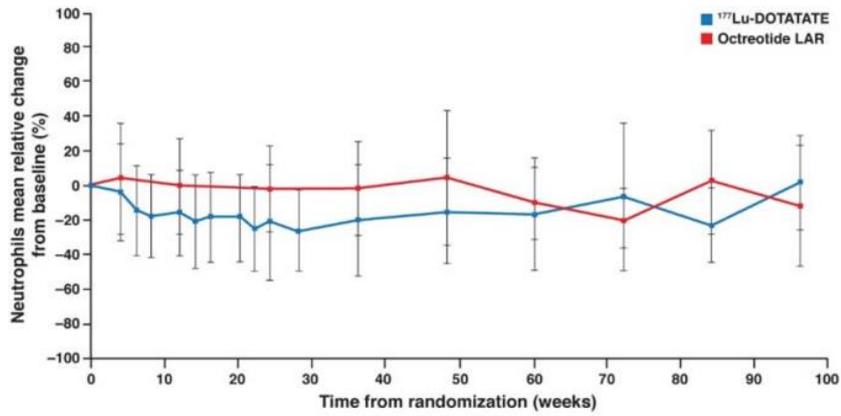
a.



b.



c.



d.

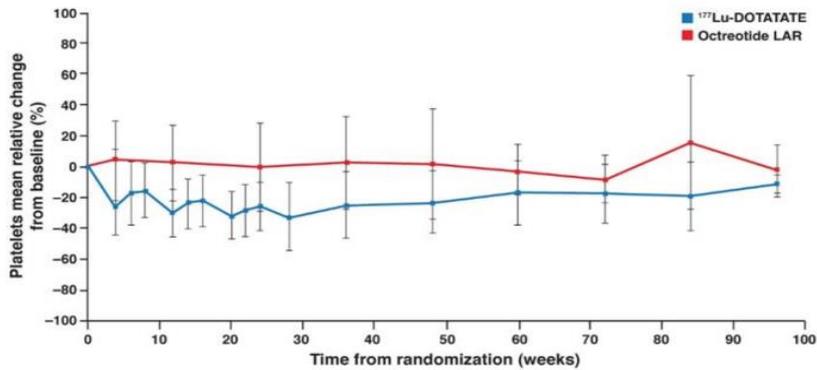


Figura 3 - 3a a 3d: alterações relativas dos parâmetros hematológicos desde o baseline durante o ensaio (fonte: extraído do material suplementar da referência 2).

O síndrome mielodisplásico é um efeito adverso de interesse especial, dado o risco a longo prazo de síndrome mielodisplásico ou leucemia aguda terem sido reportados em aproximadamente 2% dos doentes. Antes da data de *cut-off*, um doente no grupo de tratamento (0.9%) que tinha história de gamapatia monoclonal de significado indeterminado apresentou citopenias, classificadas através de biopsia medular como síndrome mielodisplásico possivelmente relacionado com o tratamento.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Tabela V - Efeitos adversos observados no ensaio NETTER-1 (fonte: extraído da referência 2).

Event	<sup>177</sup> Lu-Dotatate Group (N=111)		Control Group (N=110)		P Value†
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	
	<i>number of patients (percent)</i>				
<b>Any adverse event</b>	105 (95)	46 (41)	92 (84)	36 (33)	0.01
<b>Gastrointestinal disorders</b>					
Nausea	65 (59)	4 (4)	13 (12)	2 (2)	<0.001
Vomiting	52 (47)	8 (7)	11 (10)	1 (1)	<0.001
Abdominal pain	29 (26)	3 (3)	29 (26)	6 (5)	1.00
Diarrhea	32 (29)	3 (3)	21 (19)	2 (2)	0.11
Distension	14 (13)	0	15 (14)	0	0.84
<b>General disorders</b>					
Fatigue or asthenia	44 (40)	2 (2)	28 (25)	2 (2)	0.03
Edema peripheral	16 (14)	0	8 (7)	0	0.13
<b>Blood disorders</b>					
Thrombocytopenia	28 (25)	2 (2)	1 (1)	0	<0.001
Anemia	16 (14)	0	6 (5)	0	0.04
Lymphopenia	20 (18)	10 (9)	2 (2)	0	<0.001
Leukopenia	11 (10)	1 (1)	1 (1)	0	0.005
Neutropenia	6 (5)	1 (1)	1 (1)	0	0.12
<b>Musculoskeletal disorders</b>					
Musculoskeletal pain	32 (29)	2 (2)	22 (20)	1 (1)	0.16
<b>Nutrition disorders</b>					
Decreased appetite	20 (18)	0	9 (8)	3 (3)	0.04
<b>Nervous system disorders</b>					
Headache	18 (16)	0	5 (5)	0	0.007
Dizziness	12 (11)	0	6 (5)	0	0.22
<b>Vascular disorders</b>					
Flushing	14 (13)	1 (1)	10 (9)	0	0.52
<b>Skin disorders</b>					
Alopecia	12 (11)	0	2 (2)	0	0.01
<b>Respiratory disorders</b>					
Cough	12 (11)	0	6 (5)	0	0.22

### Comparação indireta ajustada por *matching* com everolimus e sunitinib nos P-NET<sup>3</sup>

#### Desenho de estudo

A empresa submeteu uma comparação indireta ajustada por *matching*<sup>3</sup> que teve por objetivo permitir a comparação do oxodotreótido de lutécio com o everolimus e o sunitinib no tratamento dos P-NET, uma vez que o estudo NETTER-1 não incluía doentes com NET pancreáticos.

#### Métodos

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Foi realizada uma revisão sistemática com a seguinte PICO:

Tabela VI - Pergunta PICO da revisão sistemática (fonte: referência 5)

PICOS elements	
<b>Population</b>	Adult patients with inoperable, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) <sup>†</sup>
<b>Intervention</b>	Lutathera® (177Lu-DOTATATE)
<b>Comparators</b>	<b>GI-NETs</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• SSAs (octreotide/lanreotide)</li><li>• Interferon*</li><li>• Everolimus*</li></ul> <b>P-NET</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• SSAs (octreotide/lanreotide)</li><li>• Everolimus*</li><li>• Sunitinib*</li><li>• Chemotherapy*</li><li>• IFN (as an add on to SSAs)</li></ul> *Any of the above used individually or in combination with SSAs
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• To be considered for ITC<ul style="list-style-type: none"><li>• Overall survival (OS)</li><li>• Progression free survival (PFS)</li><li>• Time to second objective disease progression (PFS2)</li><li>• Adverse events</li></ul></li><li>• Additional outcome to collect<ul style="list-style-type: none"><li>• Health related quality of life</li><li>• The presence/absence of additional outcomes</li></ul></li></ul>
<b>Study types</b>	Interventional studies (phase II to phase IV) Randomised studies

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: Medline (OvidSP), Medline In-Process Citations & Daily Update, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), NIH Clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Foi realizada uma pesquisa manual por lista de referências. Não é referida a pesquisa de fontes de literatura cinzenta.

A pesquisa foi feita por apenas um investigador. A avaliação de elegibilidade dos estudos foi realizada por dois investigadores.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por 3 ferramentas: a recomendada pelo NICE, a recomendada pelo Centre for Reviews and Dissemination, e a *Cochrane Collaboration risk of bias tool*.

Não são explicitados os métodos a utilizar na análise estatística dos dados encontrados.

## Resultados

O fluxograma da RS encontra-se na figura 4.

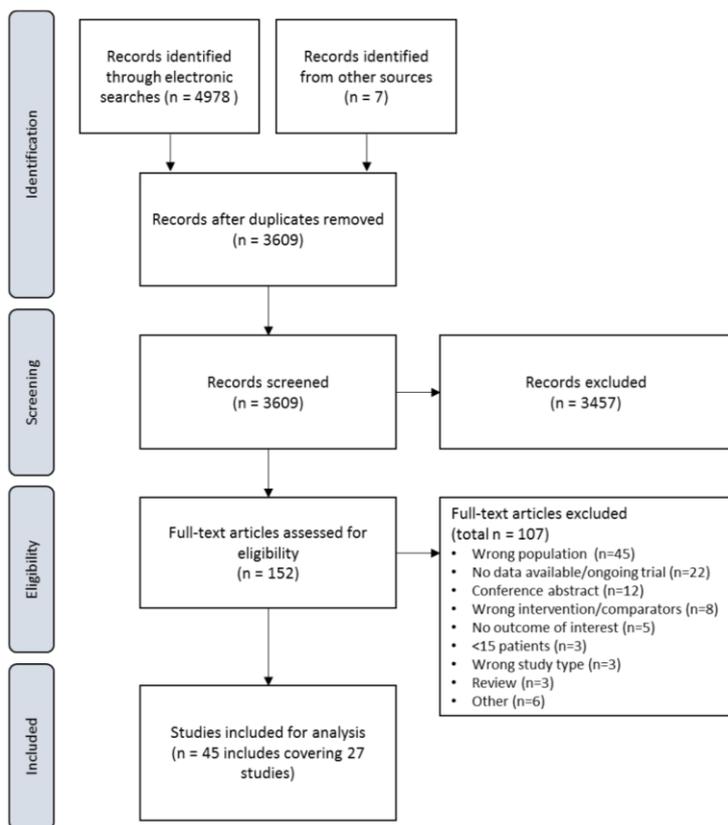


Figura 4 - Fluxograma da RS (fonte: referência 5).

Com base nos estudos encontrados, é referido que foram eleitas *Mixed Treatment Comparisons* (MTCs) como o método preferencial de comparação indireta, dados que foram submetidos ao NICE. No entanto, após submissão, o NICE terá comunicado que as premissas assumidas pela MTCs eram demasiado exigentes, considerando que G-NETs e P-NETs teriam uma resposta semelhante.

Por indicação do NICE, a empresa terá feito uma segunda comparação indireta utilizando o estudo ERASMUS (braço único) através de uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC). Realça-se que foram encontrados na RS 1 ensaio clínico e 7 estudos observacionais com o fármaco em estudo.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Apenas 4 estudos mediam os *outcomes* pretendidos: ERASMUS, RADIANT-3, NCT00428597 e CLARINET. O estudo CLARINET foi excluído dado apenas 4% dos participantes apresentar doença progressiva. Foram utilizados os braços de tratamento do estudo RADIANT-3 e do NCT00428597 para comparação indireta como everolimus e o sunitinib.

Trial	Intervention(s) of interest	OS data?	PFS data?
ERASMUS	Lutathera	Patient-level	Patient-level
RADIANT-3	Everolimus & BSC	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier
NCT00428597	Sunitinib & BSC	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier

Figura 5 - Estudos elegíveis para a MAIC (fonte: referência 3).

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos na análise os doentes que correspondiam aos critério de inclusão e exclusão do ensaio comparador, o ERASMUS, em relação às co-variáveis identificadas como potenciais fatores de prognóstico ou modificadores de efeito: idade, sexo, ECOG, envolvimento de órgãos, tempo desde o diagnóstico, tempo desde a progressão da doença até à aleatorização, funcionalidade tumoral, tratamento prévio.

Os critérios de inclusão para o estudo ERASMUS eram: presença de recetores de somatostatina identificada nos primeiros 6 meses de tratamento, esperança de vida superior a 12 semanas, Karnofsky performance score de 50 ou mais, creatinina  $\leq$  150 micromol/L, concentração de hemoglobina  $\geq$  5.5 mol/L, albumina sérica  $>$  30g/L e bilirrubina  $<$  3x o limite superior do normal. Os critérios de exclusão eram: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia nos 3 meses prévios ao estudo, metástases cerebrais não tratadas nos 6 meses prévios, insuficiência cardíaca congestiva, mulheres grávidas, doentes sob tratamento com análogos da somatostatina de semivida curta, doença médica, psiquiátrica ou cirúrgica não controlada apesar de terapêutica e doentes potencialmente curáveis com cirurgia.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Os critérios de inclusão para o ensaio RADIANT-3 eram: idade  $\geq 18$  anos, P-NET irressecável ou metastático e documentação radiológica de progressão da doença nos 12 meses antes da aleatorização, performance status WHO  $\leq 2$  e presença de doença mensurável (critérios RECIST 1.0), função medular, hepática e renal adequadas, glicemia e ficha lipídica controladas. Os critérios de exclusão eram embolização artéria hepática prévia nos 6 meses prévios, crioablação ou ablação por radiofrequência de metástases hepáticas nos 2 meses prévios, doença médica grave não controlada, terapêutica prévia com inibidor da mTOR ou tratamento atual prolongado com corticoides ou outros imunossupressores.

O ensaio NCT00428597 incluiu doentes com P-NETs avançados ou metastáticos, com doença progressiva documentada (critérios RECIST) nos 12 meses prévios, performance status WHO  $\leq 2$ , e função medular, hepática e renal adequadas. Foram excluídos os doentes com tumores pouco diferenciados, tromboembolismo pulmonar ou paragem cardíaca nos últimos 12 meses, tratamento prévio com inibidores VEGF ou da tirosina quinase, arritmias cardíacas ou prolongamento do QT, metástases cerebrais sintomáticas ou função ventricular esquerda de 50% ou menos.

Foi realizada uma avaliação das covariáveis identificadas por 2 peritos no tratamento de GEP-NETs como fatores de prognóstico relevantes.

## Lutathera (oxodotretóido de lutécio)

	ERASMUS	RADIANT-3	RADIANT-3	NCT00428597
	Lutathera	Everolimus	BSC	Sunitinib
N	62	207	203	86
Age mean, median (range) years	58.45, 58.5 (33-81)	NA, 58 (23-87)	NA, 57 (20-82)	NA, 56 (25-84)
Sex	Male: 28 (45%) Female: 34 (55%)	Male: 110 (53%) Female: 97 (47%)	Male: 117 (58%) Female: 86 (42%)	Male: 42 (49%) Female: 44 (51%)
ECOG performance status	0: 48 (77%) 1: 13 (21%) 2: 1 (1%)	0: 139 (67%) 1: 62 (30%) 2: 6 (3%)	0: 133 (66%) 1: 64 (32%) 2: 6 (3%)	0: 53 (62%) 1: 33 (38%) 2: 0 (0%)
Organ involved	Liver: 28 (45%) Kidneys: 34 (55%)	Liver: 190 (92%) Pancreas: 92 (44%) Lymph nodes: 68 (33%) Lung: 28 (14%) Bone: 13 (6%)	Liver: 187 (92%) Pancreas: 84 (41%) Lymph nodes: 73 (36%) Lung: 30 (15%) Bone: 29 (14%)	NA
Time from initial diagnosis	≤ 6 months: 11 (18%) >6 months to ≤2 yrs: 25 (40%) >2 yrs to ≤5 yrs: 15 (24%) >5 yrs: 10 (16%) NR: 1 (1%) Median: 1.24 years (0.37-30.78)	≤ 6 months: 24 (12%) >6 months to ≤2 yrs: 65 (31%) >2 yrs to ≤5 yrs: 54 (26%) >5 yrs: 64 (31%)	≤ 6 months: 33 (16%) >6 months to ≤2 yrs: 43 (21%) >2 yrs to ≤5 yrs: 81 (40%) >5 yrs: 46 (23%)	Median: 2.4 years (0.1-25.6)
Time from disease progression to randomisation	≤1 month: 1 (2%) >1 mo to ≤2 mo: 0 (0%) >2 mo to ≤3 mo: 3 (5%) >3 mo to ≤12 mo: 26 (42%) >12 months: 26 (42%) NR: 6 (10%)	≤1 month: 73 (35%) >1 mo to ≤2 mo: 43 (21%) >2 mo to ≤3 mo: 30 (14%) >3 mo to ≤12 mo: 58 (28%) >12 months: 3 (1%)	≤1 month: 61 (30%) >1 mo to ≤2 mo: 53 (26%) >2 mo to ≤3 mo: 29 (14%) >3 mo to ≤12 mo: 54 (27%) >12 months: 1 (<1%)	NA
Tumour functionality <sup>3</sup>	Gastrinoma: 2 (3%) Glucagonoma: 5 (8%) Insulinoma: 3 (5%) VIPoma: 2 (3%) Carcinoid: 1 (2%) Nonfunctioning: 30 (48%)	NA	NA	Gastrinoma: 9 (10%) Glucagonoma: 3 (3%) Insulinoma: 2 (2%) VIPoma: 0 (0%) Somatostatinoma: 1 (1%) Other/unknown: 29 (34%) Nonfunctioning: 42 (49%)
Previous treatment	Surgery: 28 (45%) Radiation therapy: 2 (3%) Chemoembolisation: 8 (13%)	Radiotherapy: 23% Chemotherapy: 50% Somatostatin analogue therapy: 49%	Radiotherapy: 20% Chemotherapy: 50% Somatostatin analogue therapy: 50%	Surgery: 76 (88%) Radiation therapy: 9 (10%) Chemoembolisation: 7 (8%) Radiofrequency ablation: 3 (3%) Percutaneous ethanol injection: 1 (1%) Somatostatin analogues: 30 (35%)

Figura 6 - Covariáveis identificadas por 2 peritos como factores de prognóstico relevantes (fonte: referência 5)

A análises das covariáveis analisadas indicava uma sobreposição razoável entre as populações dos estudos, com exceção do tempo da progressão até à aleatorização e do estado tumoral (*tumor status*).

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Foi realizada uma avaliação estatística da relação entre as covariáveis identificadas e os *outcomes* avaliados (PFS e OS).

Tabela VII - Valores *p* das covariáveis analisadas (fonte: referência 5).

Covariate	ERASMUS (PFS)	ERASMUS (OS)	Included in PFS	Included in OS
	P-value	P-value		
Age mean, median (range) years	<0.001	<0.01	X	X
Sex	0.83	0.54		
ECOG performance status	<0.05	<0.01	X	X
Organ involved	0.53	0.27		
Time from initial diagnosis	0.30	0.33		
Time from disease progression to randomisation	0.73	0.76		
Tumour functionality	0.99	0.57		
Previous chemotherapy	0.19	<0.001	X	X
Previous radiotherapy	0.25	<0.001	X	X
Previous surgery	0.54	0.70		

### Matching

Observou-se uma sobreposição significativa na maioria das covariáveis identificadas; no entanto, o estado tumoral e o tempo desde a progressão até à aleatorização apresentavam diferenças importantes entre os estudos. Foram utilizadas para o *matching* as covariáveis com interação significativa com a OS (tabela VII).

O estudo ERASMUS reportava *scores* de *performance* de Karnofsky, enquanto o estudo RADIANT-3 e o NCT00428597 reportavam o *status* ECOG. Os *scores* de Karnofsky foram mapeados para a escala ECOG, com um *score* de Karnofsky de 100 a corresponder a um ECOG de 0.9, um *score* de Karnofsky de 80 a corresponder a ECOG 1, e um *score* de Karnofsky de 70 e 60 a corresponder a ECOG 2.

### Outcomes

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Os outcomes escolhidos foram: sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Foi assumido que a definição de progressão era semelhante entre os estudos. O estudo RADIANT-3 utilizou a avaliação pelo investigador de acordo com os critérios RECIST 1.0 e o estudo NCT00428597 não especificava quais os critérios RECIST adotados.

### **Comparação indireta**

Foi realizada uma comparação indireta ajustada com *matching*, que é uma forma de comparação indireta ajustada à população que utiliza dados individuais dos ensaios de um tratamento e os emparelha com dados basais agregados reportados nos estudos dos comparadores. Esta comparação indireta ajustada seguiu as orientações sugeridas por Phillippo et al. e as recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Para as comparações em que estava disponível uma curva de Kaplan-Meier, foram extraídos dados ao nível dos doentes e estimado o erro-padrão através de um '*sandwich estimator*'.

Foram atribuídos pesos aos dados individuais, de forma a que as médias (variáveis contínuas) e frequências (variáveis categóricas) das covariáveis ficassem equilibradas nos dois estudos incluídos em cada comparação.

Inicialmente foram incluídas as covariáveis estatisticamente significativas a um nível de 20%. Se a dimensão amostral efetiva fosse reduzida (<75% da população inicial), eram excluídas covariáveis sem significância estatística aos 10%.

Uma MAIC não ancorada, como a utilizada na presente análise, assume que os *outcomes* podem ser previstos através do tratamento, fatores de prognóstico e modificadores de efeito, o que é uma premissa forte. As *guidelines* do NICE sugerem estimar o viés relacionado com covariáveis em falta, o que não foi possível neste caso por falta de estudos que permitissem a comparação da variância.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

As dimensões amostrais efetivas após o *matching* encontram-se nas tabelas IX e X. O tamanho amostral do estudo ERASMUS foi bastante reduzido com este método.

Tabela VIII - Dimensões amostrais efetivas do estudo ERASMUS após *matching* (everolimus) (fonte: referência 3).

Covariate	Result	ERASMUS (pre-match)	ERASMUS (post-match)	RADIANT-3 (everolimus)
	N	62	62 (17)	207
<b>Age</b>	Mean	58.45	58.00	58
<b>ECOG</b>	0	0.77	0.67	0.67
	1 or 2	0.23	0.33	0.33
<b>Previous radiotherapy</b>	Yes	0.03	0.23	0.23
	No	0.97	0.77	0.77
	Unknown	0.00	0.00	0.00
<b>Previous chemotherapy</b>	Yes	0.13	0.50	0.50
	No	0.87	0.50	0.50
	Unknown	0.00	0.00	0.00
<b>Weights</b>	Mean	-	1.00	-
	Range	-	0.39 – 12.23	-
	No. of patients with near 0 weight	-	0	-

Tabela IX - Dimensões amostrais efetivas do estudo ERASMUS após *matching* (sunitinib) (fonte: referência 3).

Covariate	Result	ERASMUS (pre-match)	ERASMUS (post-match)	NCT00428597 (Sunitinib)
	N	62	62 (31)	86
<b>Age</b>	Mean	58.45	56.04	56
<b>ECOG</b>	0	0.77	0.62	0.62
	1 or 2	0.23	0.38	0.38
<b>Previous radiotherapy</b>	Yes	0.03	0.09	0.10
	No	0.97	0.91	0.90
	Unknown	0.00	0.00	0.00
<b>Previous chemotherapy</b>	Yes	0.13	0.09	0.08
	No	0.87	0.91	0.92
	Unknown	0.00	0.00	0.00

Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

<b>Weights</b>	Mean	-	1.00	-
	Range	-	0.00 – 5.32	-
	No. of patients with near 0 weight	-	6	-

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Na tabela XI encontra-se os *hazard ratios* (HR) estimados através da MAIC.

Tabela X - HRs estimados pela MAIC (fonte: referência 3).

Comparator	Hazard ratio PFS [95% CI]	Hazard ratio OS [95% CI]
Lutathera versus. NCT00428597 (Sunitinib)	0.47 [0.25, 0.88]	0.50 [0.29, 0.84]
Lutathera versus. NCT00428597 (BSC)	0.12 [0.07, 0.21]	0.33 [0.20, 0.56]
Lutathera versus. RADIANT-3 (everolimus)	0.52 [0.34, 0.79]	0.61 [0.39, 0.98]
Lutathera versus. RADIANT-3 (BSC)	0.21 [0.13, 0.32]	0.56 [0.36, 0.90]

## Comparação indireta ajustada por *matching* com everolimus nos GI-NET<sup>4</sup>

### Desenho de estudo

A empresa submeteu uma comparação indireta ajustada por *matching*<sup>4</sup> que teve por objetivo permitir a comparação do oxodotreótido de lutécio com o everolimus e o sunitinib no tratamento dos GI-NET.

### Métodos

Esta comparação teve por base a revisão sistemática descrita no ponto anterior.

Relativamente ao fármaco em estudo, a única opção para informar a MAIC era o estudo ERASMUS. Para o comparador everolimus, foi identificado o ensaio RADIANT-4.

Trial	Intervention(s) of interest	OS data?	PFS data?	OS data?
ERASMUS		Lutathera	IPD	IPD
RADIANT-4 (GI NET subgroup)	(Singh et al. 2016)	Everolimus & BSC	KM	NA

Figura 7 - Estudos elegíveis para a MAIC (fonte: referência 4).

### CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Foram incluídos na análise os doentes que correspondiam aos critérios de inclusão e exclusão do ensaio comparador, o ERASMUS, em relação às covariáveis identificadas como potenciais fatores de prognóstico ou modificadores de efeito: idade, sexo, ECOG, carga tumoral, tratamento prévio.

Os critérios de inclusão para o estudo ERASMUS eram: presença de recetores de somatostatina identificada nos primeiros 6 meses de tratamento, esperança de vida superior a 12 semanas, Karnofsky

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

performance score de 50 ou mais, creatinina  $\leq$  150 micromol/L, concentração de hemoglobina  $\geq$  5.5 mol/L, albumina sérica  $>$  30g/L e bilirrubina  $<$  3x o limite superior do normal. Os critérios de exclusão eram: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia nos 3 meses prévios ao estudo, metástases cerebrais não tratadas nos 6 meses prévios, insuficiência cardíaca congestiva, mulheres grávidas, doentes sob tratamento com análogos da somatostatina de semivida curta, doença médica, psiquiátrica ou cirúrgica não controlada apesar de terapêutica e doentes potencialmente curáveis com cirurgia.

Não são descritos os critérios de inclusão do ensaio RADIANT-4.

### Matching

Observou-se uma sobreposição significativa na maioria das covariáveis identificadas, à exceção do status ECOG.

O estudo ERASMUS reportava scores de performance de Karnofsky, enquanto o estudo RADIANT-4 reportava o status ECOG. Os scores de Karnofsky foram mapeados para a escala ECOG, com um score de Karnofsky de 100 a corresponder a um ECOG de 0.9, um score de Karnofsky de 80 a corresponder a ECOG 1, e um score de Karnofsky de 70 e 60 a corresponder a ECOG 2.

A análise univariada para investigar a relação entre as covariáveis e os *outcomes* escolhidos encontra-se na tabela XI.

Tabela XI - Análise univariada (fonte: referência 4).

Covariate	P-value	
	ERASMUS (PFS)	ERASMUS (OS)
Age mean, median (range) years	0.858	0.012
Sex	0.117	0.966
ECOG performance status	0.078	0.003
Tumour burden	0.885	0.213
Previous chemotherapy	0.081	0.024
Previous radiotherapy	0.818	0.921
Previous surgery	0.975	0.263

### Outcomes

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Os *outcomes* escolhidos foram: sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Foi assumido que a definição de progressão era semelhante entre os estudos. O estudo RADIANT-4 utilizou a avaliação pelo investigador de acordo com os critérios RECIST 1.0.

### *Comparação indireta*

Foi realizada uma comparação indireta ajustada com *matching*, que é uma forma de comparação indireta ajustada à população que utiliza dados individuais dos ensaios de um tratamento e os emparelha com dados basais agregados reportados nos estudos dos comparadores. Esta comparação indireta ajustada seguiu as orientações sugeridas por Phillippo et al. e as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

Para as comparações em que estava disponível uma curva de *Kaplan-Meier*, foram extraídos dados ao nível dos doentes e estimado o erro-padrão através de um '*sandwich estimator*'.

Foram atribuídos pesos aos dados individuais, de forma a que as médias (variáveis contínuas) e frequências (variáveis categóricas) das covariáveis ficassem equilibradas nos dois estudos incluídos em cada comparação.

Inicialmente foram incluídas as covariáveis estatisticamente significativas a um nível de 20%. Se a dimensão amostral efetiva fosse reduzida (<75% da população inicial), eram excluídas covariáveis sem significância estatística aos 10%.

Uma MAIC não ancorada, como a utilizada na presente análise, assume que os *outcomes* podem ser previstos através do tratamento, fatores de prognóstico e modificadores de efeito, o que é uma premissa forte. As *guidelines* do NICE sugerem estimar o viés relacionado com covariáveis em falta, o que não foi possível neste caso por falta de estudos que permitissem a comparação da variância.

As dimensões amostrais efetivas após o *matching* encontram-se nas tabelas XII e XIII. O tamanho amostral do estudo ERASMUS foi bastante reduzido com este método.

## Lutathera (oxodotreóido de lutécio)

Tabela XIV - Dimensões amostrais efetivas do estudo ERASMUS após matching (sobrevida livre de progressão) (fonte: referência 4).

		ERASMUS (pre match)	ERASMUS (post match)	RADIANT-4 (G-NET subgroup)
		Lutathera	Lutathera	Everolimus
N	<b>N</b> Effective sample size:	202	202 62	118
Sex	<b>Male</b> <b>Female</b>	54% 46%	41% 59%	41% 59%
ECOG performance status	<b>0</b> <b>1</b>	70% 30%	75% 25%	75% 25%
Previous chemotherapy	<b>Yes</b> <b>No</b>	4% 96%	19% 81%	19% 81%
Weights <sup>1</sup>	<b>Mean</b> <b>Range</b>		1.03 (0.25-13.81)	

Tabela XV - Dimensões amostrais efetivas do estudo ERASMUS após matching (sobrevida global) (fonte: referência 4).

		ERASMUS (pre match)	ERASMUS (post match)	RADIANT-4 (G-NET subgroup)
		Lutathera	Lutathera	Everolimus
N	<b>N</b> Effective sample size:	202	202 66	118
Age	<b>Mean (median)</b>	61 (61)	63	NA (63)
ECOG performance status	<b>0</b> <b>1</b>	70% 30%	75% 25%	75% 25%
Previous chemotherapy	<b>Yes</b> <b>No</b>	4% 96%	19% 81%	19% 81%
Weights	<b>Mean</b> <b>Range</b>		1.00 (0.04-11.19)	

Na tabela XVI encontra-se os *hazard ratios* (HR) estimados através da MAIC. É referido que os dados de OS do RADIANT-4 não estão publicamente disponíveis pelo que não foi possível a comparação desse *outcome*.

Tabela XVII - HRs estimados através da MAIC (fonte: referência 4).

Comparator	Hazard ratio PFS [95% CI]
<b>Lutathera (reweighted ERASMUS) vs. Everolimus (RADIANT 4 GI NET subgroup)</b>	0.72 [0.51, 1.04]
<b>Lutathera (reweighted ERASMUS) vs. BSC (RADIANT 4 GI NET subgroup)</b>	0.68 [0.43, 1.07]

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Sobrevida global

No ensaio NETTER-1, a análise interina primária da sobrevivência global (com 14 eventos no grupo de intervenção e 26 eventos no grupo controlo) mostrou **uma redução do risco de morte de 60%, a favor do grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (HR 0.40; p=0.004), comparativamente ao grupo sob octreotido.**

A comparação indireta submetida pela empresa sobre o tratamento de P-NET demonstrou um **aumento significativo da sobrevida global do oxodotreótido de lutécio face ao sunitinib (HR 0.50; IC 95% 0.29-0.84) e face ao everolimus (HR 0.61; IC 95% 0.39-0.98).**

Não foi submetida evidência que permita avaliar este *outcome* na população de doentes com GI-NET.

### Sobrevivência Livre de Progressão

No ensaio NETTER-1, a taxa de SLP aos 20 meses foi de 65.2% (IC 95%: 50-76.8%) no grupo de oxodotreótido de lutécio e de 10.8% (IC 95%: 3.5-23%) no grupo de controlo. Verificou-se uma **redução de 79% de risco de progressão de doença ou morte no grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio face ao octreotido (HR 0.21; IC 95%: 0.13-0.33, p<0.001).**

A comparação indireta submetida pela empresa sobre o tratamento de P-NET demonstrou um **aumento significativo da sobrevida livre de progressão do oxodotreótido de lutécio face ao sunitinib (HR 0.47; IC 95% 0.25-0.88) e face ao everolimus (HR 0.52; IC 95% 0.34-0.79).**

A comparação indireta referente ao tratamento dos GI-NET não demonstrou diferenças significativas em relação ao everolimus (HR 0.68; IC 95% 0.43-1.07). Não existem dados comparativos face ao sunitinib nesta população.

### Taxa de Resposta (parcial e completa)

No ensaio NETTER-1, a taxa de resposta objetiva foi de 18% no grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (correspondendo a 18 respostas) comparativamente a 3% no grupo controlo (3 respostas) (p<0.001).

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Não foi submetida evidência comparativa com sunitinib ou everolimus que permita avaliar este *outcome*.

### **Benefício clínico (controlo de sintomas) por escala validada**

Não foi submetida evidência comparativa que permita avaliar este *outcome*.

### **Qualidade de vida**

Não foi submetida evidência comparativa que permita avaliar este *outcome*.

### **Desenvolvimento de síndrome mielodisplásico e leucemia aguda**

No ensaio NETTER-1, um doente no grupo de tratamento (0.9%) que tinha história de gamapatia monoclonal de significado indeterminado apresentou citopenias, classificadas através de biopsia medular como síndrome mielodisplásico possivelmente relacionado com o tratamento.

### **Toxicidade hematológica, renal e hepática $\geq$ G3**

No ensaio NETTER-1, os efeitos adversos hematológicos foram mais frequentes (com significância estatística) no grupo de tratamento, comparativamente ao grupo controlo (trombocitopenia, anemia, linfopenia, leucopenia), embora estes efeitos sejam descritos como transitórios.

Não se verificou toxicidade renal acrescida.

### **Crises neuroendócrinas agudas**

Não foi submetida evidência comparativa que permita avaliar este *outcome*.

### **Frequência de eventos adversos e efeitos adversos graves**

No ensaio NETTER-1, 95% dos doentes no grupo de tratamento e 86% dos doentes no grupo de controlo apresentaram pelo menos 1 efeito adverso. Observaram-se efeitos adversos relacionados com o ensaio em 129 doentes, 95 (86%) no grupo de tratamento e 34 (31%) no grupo de controlo. Observaram-se efeitos adversos graves em 29 doentes no grupo de tratamento (29%) e 26 doentes (24%) no grupo de controlo, sendo que estes foram considerados relacionados com o tratamento em 10 doentes (9%) no grupo de tratamento e em 1 doente (1%) no grupo controlo.

### **Interrupção de tratamento por eventos adversos**

No ensaio NETTER-1, observaram-se efeitos adversos que levaram a interrupção precoce do tratamento em 7 participantes (6%) do grupo de tratamento e 10 doentes (9%) no grupo de controlo.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como moderada (OS e PFS) a muito baixa (EA graves e interrupção por EAs) para a comparação com octreotido.

*Tabela XVIII - Avaliação da qualidade da evidência segundo a metodologia GRADE - Oxodotreótido de lutécio Vs. octreotido. 1- braço de tratamento inclui octreotido 30mg.*

<i>Outcomes</i>	Risco de viés	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Sobrevida global	Baixo	Sim <sup>1</sup>	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Sobrevida livre de progressão	Baixo	Sim <sup>1</sup>	Não	NA	Moderada	crítico	1 RCT
Eventos adversos graves	Moderado	Sim <sup>1</sup>	Não	NA	Muito baixa	crítico	1 RCT
Interrupção por efeitos adversos	Moderado	Sim <sup>1</sup>	Não	NA	Muito baixa	crítico	1 RCT

A qualidade da evidência foi classificada muito baixa para a comparação com o sunitinib e everolimus (MAIC).

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do oxodotreótido de lutécio no ‘tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.’

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

Os estudos relevantes para a avaliação comparativa são o ensaio NETTER-1 e as duas comparações indiretas ajustadas por *matching* submetidas pela empresa, uma vez que permitem a avaliação comparativa com os comparadores selecionados na matriz inicial de avaliação.

O estudo NETTER-1 apresenta as seguintes limitações: inclui no braço de tratamento a administração de octreotido 30mg, o que não permite uma comparação *head-to-head* do oxodotreótido de lutécio com o octreotido em alta dose (braço controlo) e conduz a uma provável sobrestimação do efeito do oxodotreótido de lutécio nos resultados do ensaio. Além disso, o NETTER-1 não inclui doentes com TNE pancreáticos, não permitindo retirar conclusões sobre esta população.

Neste ensaio, a análise interina primária da sobrevivência global mostrou uma redução do risco de morte de 60%, a favor do grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (HR 0.40; p=0.004), comparativamente ao grupo sob octreotido, bem como um aumento na taxa de SLP aos 20 meses - 65.2% (IC 95%: 50-76.8%) no grupo de oxodotreótido de lutécio e de 10.8% (IC 95%: 3.5-23%) no grupo de controlo.

No entanto, verificou-se um perfil de segurança do menos favorável do oxodotreótido de lutécio face ao octreotido. No ensaio NETTER-1, observou-se um aumento da taxa global de efeitos adversos (95% dos doentes no grupo de tratamento vs. 86% dos doentes no grupo de controlo), dos efeitos adversos relacionados com o ensaio (95 (86%) no grupo de tratamento e 34 (31%) no grupo de controlo) e efeitos adversos graves relacionados com o tratamento (10 doentes (9%) no grupo de tratamento e em 1 doente (1%) no grupo controlo).

Verificou-se também um perfil desfavorável do oxodotreótido de lutécio em relação aos efeitos adversos hematológicos (maior frequência de trombocitopenia, anemia, linfopenia, leucopenia), embora estes efeitos sejam descritos como transitórios.

As comparações indiretas submetidas apresentam limitações metodológicas graves que comprometem a confiança nos resultados apresentados, dado serem comparações não ancoradas e não apresentarem uma estimativa do viés relacionado com covariáveis em falta. Além disso, a ausência de dados comparativos de segurança não permite retirar conclusões sobre o perfil de risco-benefício deste fármaco relativamente sunitinib e ao everolimus nesta indicação.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do oxodotreótido de lutécio no *'tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) positivos para o recetor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.'*

O tratamento com oxodotreótido de lutécio (incluindo administrações mensais de octreotido 30mg) apresenta indicação de benefício adicional não quantificável em relação à monoterapia com octreotido em doentes com TNE do jejuno-íleo e colon proximal. No entanto, observam-se algumas preocupações de segurança, particularmente aos níveis dos efeitos adversos hematológicos.

Relativamente à comparação com everolimus no subgrupo de doentes com TNE gastrointestinais a MAIC é sugestiva de comparabilidade na PFS, não havendo dados de sobrevida global ou de segurança.

Relativamente ao subgrupo de doentes com TNE pancreáticos, apenas existe sugestão de superioridade face ao everolimus e sunitinib, embora a nossa confiança seja muito reduzida dadas as limitações metodológicas da mesma, ausência de dados de segurança e a ampla dimensão dos intervalos de confiança.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Um ensaio aleatorizado e controlado (NETTER-1) que comparou o tratamento com oxodotreótido de lutécio e octreotido na dose de 30mg com o tratamento com octreotido na dose de 60mg (monoterapia) em doentes com TNE do jejuno-íleo e cólon proximal, demonstrou uma redução do risco de morte de 60%, a favor do grupo de doentes tratados com oxodotreótido de lutécio (HR 0.40; p=0.004), bem como um aumento na taxa de SLP aos 20 meses - 65.2% (IC 95%: 50-76.8%) no grupo de oxodotreótido de lutécio e de 10.8% (IC 95%: 3.5-23%) no grupo de controlo.
- No entanto, observou-se um aumento da taxa global de efeitos adversos, efeitos adversos relacionados com o ensaio e efeitos adversos graves relacionados com o tratamento no grupo sob oxodotreótido de lutécio. Verificou-se ainda um aumento dos efeitos adversos hematológicos (maior frequência de trombocitopenia, anemia, linfopenia, leucopenia) no grupo sob oxodotreótido de lutécio, embora estes efeitos sejam descritos como transitórios.

## Lutathera (oxodotreótido de lutécio)

- Uma MAIC realizada no subgrupo de doentes com TNE pancreáticos, com graves limitações metodológicas, apresentou um aumento na SG do oxodotreótido de lutécio face ao sunitinib e ao everolimus, sem dados de segurança comparativos.
- Uma MAIC realizada no subgrupo de doentes com TNE gastrointestinais, com graves limitações metodológicas, apresentou resultados de PFS sobreponíveis do oxodotreótido de lutécio face ao everolimus, sem dados de segurança comparativos.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização do oxodotreótido de lutécio no tratamento em adultos de tumores neuroendócrinos pancreáticos (P-NET) e para o tratamento em adultos de tumores neuroendócrinos gastrointestinais (GI-NET, em combinação com octreotido 30mg), positivos para o recetor da somatostatina, não operáveis ou metastáticos, progressivos, bem diferenciados (G1 e G2), na perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS). No caso de P-NET não elegíveis para octreotido, o everolimus e o sunitinib foram incluídos como comparadores; no caso de GI-NET elegíveis para octreotido, o comparador foi o octreotido 60mg.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com 3 estádios por partição: pré-progressão, pós-progressão e morte, com base num horizonte temporal de 20 anos, extrapolando os dados dos ensaios clínicos.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base em opinião de peritos clínicos e nos ensaios, sendo os mesmos valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do oxodotreótido de lutécio, na indicação GI-NET elegíveis para octreotido em combinação com octreotido (30mg), comparado com octreotido (60 mg), e na indicação P-NET não elegíveis para octreotido, comparado com everolimus e sunitinib.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 11. Conclusões

O medicamento Lutathera (Oxodotreótido de lutécio) apresentou, nos TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), em doentes elegíveis para tratamento com octreotido, sugestão de benefício adicional não quantificável, com administração concomitante de octreotido mensal 30mg, face ao comparador octreotido 60 mg. Observam-se, no entanto, algumas preocupações de segurança, particularmente ao nível dos efeitos adversos hematológicos.

Nos TNE pancreáticos, em doentes não elegíveis para tratamento com octreotido, o Lutathera apresentou sugestão de superioridade face a everolimus e sunitinib.

Existe restrição ao financiamento nas subpopulações de:

- TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), em doentes elegíveis para tratamento com octreotido, em monoterapia, por não ter sido possível avaliar a eficácia do Lutathera sem administração concomitante de octreotido 30 mg mensal;
- TNE pancreáticos, em doentes elegíveis para tratamento com octreotido, por não existirem dados.
- TNE gastrointestinais (jejuno-íleo e cólon proximal), não elegíveis para tratamento com octreotido, por solicitação de arquivamento do pedido de avaliação de financiamento nesta indicação/subpopulação.

Assim, de acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

- 12.1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (oxodotreótido de lutécio). INFARMED IP. 21 de agosto de 2018.
- 12.2. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, *et al.* “Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors.” *New Engl J Med.* 2017;376(2):125–35.
- 12.3. PHMR. A population adjusted indirect comparison of Lutathera versus everolimus and sunitinib for treatment of pancreatic neuroendocrine tumours (P-NETs). 2017.
- 12.4. PHMR. A population adjusted indirect comparison of Lutathera versus everolimus and sunitinib for treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours (GI-NETs). 2018.
- 12.5. PHMR. Systematic literature review and matching adjusted indirect comparison of clinical outcomes associated with Lutathera® compared to relevant comparators for patients with inoperable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET)