

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: LUTATHERA (177lutezio oxodotreotide)**

**Indicazione:** Lutathera è indicato in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<i>Commento: nel setting considerato esistono attualmente alternative terapeutiche in indicazione che hanno mostrato benefici in termini di PFS ma non di OS.</i>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<i>Commento: nell'analisi post-hoc dello studio registrativo principale (NETTER-1), per i GEP-NET dell'intestino medio la PFS mediana è risultata di 28.4 mesi nel braccio di trattamento con Lutathera® vs</i>		

<p>8.5 mesi nel braccio con octreotide LAR 60 mg (HR 0.214, 95%IC 0.139-0.331, <math>p &lt; 0.0001</math>). La mediana di Overall Survival (OS), endpoint secondario, non è stata ancora raggiunta con Lutathera® mentre è risultata di 27.4 mesi nel braccio con octreotide LAR, con un HR di 0.536 (95%IC 0.333-0.864, <math>p = 0.009</math>). Lo studio ERASMUS, con i limiti del disegno a singolo braccio, fornisce dati di efficacia sovrapponibili al NETTER-1 nella stessa popolazione e in tutti i GEP-NET, indipendentemente dalla sede primitiva. Pertanto, sebbene permangano importanti incertezze sul profilo di sicurezza a lungo termine, soprattutto in termini di tossicità ematologica (mielodisplasia, leucemia acuta), al farmaco viene riconosciuto un valore terapeutico aggiunto importante in ragione dell'evidente vantaggio di sopravvivenza.</p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
<p><b>Commento:</b> lo studio NETTER-1 è uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato con comparatore attivo (octreotide LAR ad alte dosi). Lo studio è stato condotto soltanto in pazienti con NET dell'intestino medio e non in tutti i GEP-NET e la comparazione è stata effettuata verso octreotide, che non rappresenta attualmente l'opzione terapeutica preferibile per la maggior parte dei pazienti. Sono stati, pertanto, applicati due punti di downgrading per validità esterna. Lo studio Erasmus, trial a singolo braccio, che ha arruolato tumori con elevata espressione di recettori per la somatostatina, è stato valutato solo come studio di supporto ma non considerato per la valutazione della qualità delle prove.</p>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<p><b>Riconoscimento dell'innovatività:</b>          Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività a fronte di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiunto entrambi importanti e di una qualità delle prove bassa (comunque accettabile trattandosi di malattia rara).</p>		

**Domanda:** Lutezio (177Lu) oxodotretotide + octreotide LAR 30 mg rispetto a octreotide LAR 60 mg per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.

**Setting:** Pazienti con GEP-NET ben differenziati (G1, G2), metastatici o non resecabili, positivi ai recettori per la somatostatina, in progressione con analoghi della somatostatina "freddi"

**Bibliografia:** EPAR EMA; Strosberg J et al., N Engl J Med 2017

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Lutezio (177Lu) oxodotretotide + octreotide LAR 30 mg	octreotide LAR 60 mg	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Progression Free Survival (PFS) in accordo con i criteri RECIST v.1.1) (valutato con: numero di pazienti con evento)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>a,b</sup>	non importante	nessuno	30/117 (25.6%)	78/114 (68.4%)	HR 0.214 (0.139 a 0.331)	47 meno per 100 (da 37 meno a 54 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Overall Survival (OS) (valutato con: numero di pazienti con evento)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>a,b</sup>	non importante	nessuno	28/117 (23.9%)	43/114 (37.7%)	HR 0.536 (0.333 a 0.864)	15 meno per 100 (da 4 meno a 23 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

#### Explanations

a. Nel trial sono stati inclusi soltanto pazienti con NET del piccolo intestino

b. Attualmente il comparatore è rappresentato principalmente da everolimus