

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer

Handelsnavn	Lutathera
Generisk navn	Lutetium Lu 177 dotatate (Lu-177-DOTATATE)
Firma	SAM Nordic
ATC kode	V10XX04
Virkningsmekanisme	Lu-177-DOTATATE er en radioaktivt-mærket somatostatin analog, som binder med høj specificitet til neuroendokrine tumorceller via somatostatin receptorer. Receptor-ligand-komplekset internaliseres, og tumorcellen/vævet bestråles lokalt via isotopens betahenfald.
Administration/dosis	Intravenøs infusion af 20,5-25,0 ml væske med en volumetrisk aktivitet på 370 MBq/ml som giver en akkumulativ dosis på 7.400 MBq per behandling. Behandling gives med et interval på 8-16 uger, og der gives 4 behandlinger i alt.
EMA Indikation	"Lutathera is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) in adults".
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	05.02.2018 06.02.2018 14010 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Lu-177-DOTATATE (Lutathera).....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Valg af effektmål.....	7
3.3.1	Kritiske effektmål.....	8
3.3.2	Vigtige effektmål.....	8
3.3.3	Mindre vigtige effektmål.....	10
4	Litteratursøgning.....	10
	Databaser for søgningen.....	10
	Søgetermer.....	10
	Kriterier for udvælgelse af litteratur.....	11
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser.....	12
7	Referencer.....	13
8	Bilag 1.....	14
	Fagudvalgets sammensætning.....	14

Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risiko reduktion
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationshastighed (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GEP-NET:	Gastro-entero-pankreatisk neuroendokrine tumorer
GI-NET:	Gastro-intestinal-NET (mavetarm-NET)
HR:	Hazard Ratio
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LA-SSA:	Langtidsvirkende somatostatin-analoger (<i>Long-acting somatostatin analogues</i>)
NEC:	Neuroendokrine karcinomer
NEN:	Neuroendokrine neoplasmer
NET:	Neuroendokrine tumorer
OR:	Odds Ratio
ORR:	Overordnet respons rate
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
P-NET:	Pancreatic-NET (bugspytkirtel-NET)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål)
PRRT:	Peptid Receptor Radionuklid Terapi (<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>)
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
SSTR:	Somatostatin-receptor
WHO:	<i>World Health Organization</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af Lu-177-DOTATATE med henblik på mulig standardbehandling til patienter med inoperable eller metastatiske, progressive, høj-differentierede (G1 og G2) gastro-entero-pankreatisk neuroendokrine tumorer (GEP-NET). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende Lu-177-DOTATATE modtaget d. 28.09.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem Lu-177-DOTATATE og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Neuroendokrine neoplasmer (NEN) udvikles i de hormonproducerende celler i kroppens neuroendokrine system. Da neuroendokrine celler findes mange steder i kroppen, kan neuroendokrine neoplasmer variere markant i deres biologi, kliniske symptomer, behandlingsrespons samt prognose, alt efter hvor de opstår. NEN lokaliseres oftest i mave-tarmkanalen og pankreas (ca. 75 %), ofte kaldt gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine neoplasmer (GEP-NEN), eller lungerne (ca. 25 %) [1,2]. NEN karakteriseres ved at udtrykke de fælles neuroendokrine markører chromogranin A og synaptofysin. Desuden udtrykker omkring 80-90 % af alle NEN somatostatin-receptorer (SSTR) [1,3].

NEN består af to subgrupper; neuroendokrine tumorer (NET) og neuroendokrine karcinomer (NEC). Disse klassificeres ifølge WHO efter deres proliferationsindex (Ki67-index) i grad 1 (NET), grad 2 (NET) eller grad 3 (NEC) (se tabel 1) [4,5]. Proliferationsindexet afspejler også tumorens differentieringsgrad; jo lavere den er, jo højere er differentieringsgraden. Derudover inddeles NET i "ikke-fungerende" eller "fungerende" afhængigt af deres hormonproduktion, som kan give specifikke symptomer [1].

Neuroendokrin neoplasmetype	Grad	Ki-67 Index	Antal mitoser (per 100 HPF)
Neuroendokrin tumor (karcinoid)	G1	≤2 %	<2
Neuroendokrin tumor	G2	3%-20 %	2-20
Neuroendokrin karcinom	G3	>20 %	>20

Tabel 1 Klassificering af NEN. Adapteret fra World Health Organization (WHO) 2010 klassifikation¹ [5].

Protokollen beskæftiger sig fremadrettet kun med GEP-NET, da Lu-177-DOTATATE kun er godkendt til behandling deraf.

GEP-NET kan inddeles i to undergrupper: Gastro-intestinale NET (GI-NET), hvor tyndtarms-NET udgør ca. 17 % af alle NET [1] og pankreas-NET (P-NET), som udgør ca. 7 % af alle NET [1]. Denne inddeling er vigtig set i lyset af de mulige behandlingsmuligheder, der findes for GEP-NET. Antallet af nye tilfælde af GEP-NET er ifølge fagudvalget cirka 400 tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, hvilket formentlig

¹ I en kommende WHO klassifikation bliver G3 tumorer inddelt i G3-NET og G3-NEC.

skyldes bedre diagnosticering [4]. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008 [6]. Ifølge fagudvalget stemmer dette overens med den danske patientpopulation. Da GEP-NET er lavmaligne tumorer, som oftest vokser langsomt, og symptomerne herpå ligeledes forværres langsomt, opdages og behandles GEP-NET almindeligvis sent [7,8]. Omkring 50 % af patienterne har således metastaser i leveren ved tidspunktet for diagnose [6]. Sygdommen opdages typisk hos patienter, der er mellem 50-60 år gamle, men patienterne lever generelt i mange år til trods for metastasering [7], hvilket blandt andet er med til at forklare den høje prævalens. Dermed ligger 5-års overlevelsen på omkring 52 % [9].

2.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af GEP-NET er helbredelse når muligt, men oftest er målet at hæmme væksten og få kontrol over eventuelle symptomer [10]. Der findes en række behandlingsmuligheder for GEP-NET patienter. Da GEP-NET repræsenterer en heterogen gruppe af tumorer med forskellig tumorbiologi og behandlingsrespons, afhænger den behandling, der tilbydes og vælges, af tumortype, stadie, differentieringsgrad og symptomer [10]. I Danmark følger man ENETS konsensus guidelines for behandling af metastatisk NEN [4,11]. Nedenfor gennemgås hvilke behandlingsmuligheder, der findes i Danmark til GEP-NET patienter, der er kandidater til medicinsk behandling.

Den eneste kurative behandling af GEP-NET er kirurgisk fjernelse af lokal sygdom. For omkring 90-95 % af patienterne er det ifølge fagudvalget ikke muligt at fjerne tumorbyrden. I tilfælde heraf tilbydes patienterne som 1. valg medicinsk behandling i form af langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA). LA-SSA er den mest anvendte behandling, da den giver både anti-tumoral og symptomlindrende effekt. Ved manglende effekt af LA-SSA er der mulighed for at gå op i dosis, tilføje interferon alfa eller tilbyde systemisk kemoterapi afhængigt af Ki67 index. Hvis patienten oplever fortsat tumorprogression, overvejes følgende behandlinger afhængigt af tumortypen [1,4]:

- behandling med peptid receptor radionuklidterapi (PRRT)
- targeteret terapi (everolimus, sunitinib (kun til P-NET))
- systemisk kemoterapi afhængigt af sygdomsstadie og differentierings-grad (Ki-67 index)

Fagudvalget fremhæver, at den valgte behandling altid afspejler en individuel patientvurdering.

PRRT er en radionuklidbehandling, hvor en syntetisk SSTR-ligand mærkes med en isotop, som udsender betapartikler. Den radioaktive SSTR-ligand binder sig til SSTR, der udtrykkes hos mere end 80-90% af GEP-NET. Receptor-ligand-komplekset internaliseres, og tumorcellen/vævet bestråles lokalt via isotopens betahenfald [1,3]. I Danmark har PRRT i form af Y-90-DOTATOC, Lu-177-DOTATOC og Lu-177-DOTATATE fremstillet ved magistrel produktion været anvendt i behandlingen af GEP-NET gennem de seneste 10 år. Fagudvalget vurderer, at omkring 55-65 patienter om året er kandidater til PRRT behandling i Danmark.

2.2 Lu-177-DOTATATE (Lutathera)

Lu-177-DOTATATE med handelsnavnet Lutathera tilhører behandlingsformen PRRT og er det første registrerede PRRT lægemiddel. Lu-177-DOTATATE består af Lu-177 og peptid-chelatorkomplekset DOTA (0)-Tyr3-ocreoate, hvilket er en SSA, som binder med høj affinitet til SSTR2 receptoren på neuroendokrine tumorceller. Således bliver tumorcellerne målrettet bestrålet med et radioaktivt lægemiddel med en kort rækkevidde, så nærliggende væv ikke bliver påvirket af radioaktiviteten.

Lu-177-DOTATATE gives som en intravenøs infusion af 20,5-25,0 ml væske med en volumetrisk aktivitet på 370 MBq/ml, som giver en akkumulativ dosis på 7.400 MBq per behandling. Behandlingen gives med et interval på 8-16 uger, og der gives 4 behandlinger i alt. For nyrebeskyttelse gives samtidig et intravenøst aminosyrepræparat (Aminosyn II 10 % eller VAMIN-18) i minimum 4 timer med opstart 30 minutter før det radioaktive lægemiddel. Lu-177-DOTATATE er en add-on behandling, da patienterne samtidig modtager LA-SSA.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder Lu-177-DOTATATE sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling?

Population

Patienter med GI-NET, som har progredieret under LA-SSA behandling.

Intervention

Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA.

Komparator

Placebo i kombination med LA-SSA.

Effektmål

Se tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder Lu-177-DOTATATE sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med P-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling?

Population

Patienter med P-NET, som har progredieret under LA-SSA behandling.

Intervention

Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA.

Komparator

Placebo i kombination med LA-SSA.

Effektmål

Se tabel 2.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte tal)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	Median forskel på ≥ 6 måneder
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som oplever alvorlige bivirkninger	Forskel i 20 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Overlevelse Overall survival (OS)	Vigtig	Dødelighed	Median overlevelse i antal måneder	Median forskel på ≥ 6 måneder
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC QLQ-C30	Forskel i ændring fra baseline på > 5 point
			Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC QLQ-GI.NET21	Forskel i ændring fra baseline på > 5 point
Nedsat nyrefunktion	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever fald i eGFR (eller GFR) på mellem 10-30 %	Forskel i 20 %-point
			Andel patienter der oplever fald i eGFR (eller GFR) på > 30 %	Forskel i 20 %-point
Knoglemarvspåvirkning	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever længevarende (3-6 måneder) fald i hæmoglobin til under 5,5 mM, trombocytter under $100 \cdot 10^6$ /ml eller leukocytter under $2,0 \cdot 10^6$ /ml	Forskel i 20 %-point

Tabel 2 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. På baggrund af den indsendte foreløbige ansøgning formodes det, at den samlede kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE baseres på en tidshorisont på 24 måneder. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt for hvert effektmål.

For alle kritiske og vigtige effektmål finder fagudvalget, at det er relevant at undersøge, om de definerede mindste klinisk relevante forskelle opnås i henholdsvis den ene eller anden retning (enten til Lu-177-DOTATATE eller komparators fordel). Dette vil således afspejle henholdsvis en positiv eller negativ merværdi.

3.3.1 Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS defineres som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST) v1.1. [12] eller dødsfald. PFS er standard som primært effektmål for metastaserende kræft i de fleste randomiserede kliniske studier og er godkendt af EMA som et surrogatendepunkt for OS. Fagudvalget vurderer, at PFS er den bedste parameter for behandlingseffekt, hvorfor den fastsættes som kritisk. Fagudvalget finder, at en forbedring på ≥ 6 måneder på median PFS mellem Lu-177-DOTATATE og komparator er klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger defineres som *adverse reactions (AR)*, hvor det har været vurderet, at der er en kausal sammenhæng mellem lægemidlet og den uønskede hændelse (*adverse event (AE)*). For at kunne vurdere bivirkningerne forbundet med behandlingen med Lu-177-DOTATATE sammenlignet med komparator, ønsker fagudvalget data på andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (alle grad 3-5 *adverse reactions (AR)*). Fagudvalget betragter alvorlige bivirkninger som et kritisk effektmål for at kunne vurdere den kliniske merværdi for Lu-177-DOTATATE. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, er klinisk relevant. Fagudvalget fremhæver at nedsat nyrefunktion samt knoglemarvspåvirkning jf. tabel 2 ikke ønskes opgjort her, da disse indgår under effektmålene ”nedsat nyrefunktion” og ”knoglemarvspåvirkning” (se definition i afsnit 3.3.2).

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med på Lu-177-DOTATATE med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed samt tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresumeeet for lægemidlerne.

3.3.2 Vigtige effektmål

Overlevelse

Overlevelse betragtes som det optimale effektmål i onkologiske studier. Det defineres som tiden fra behandlingsstart til død uafhængigt af årsag, og på den måde belyser det patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Da 5-års overlevelsen for patienter med metastaserende GEP-NET er omtrent 52 % [9], betragtes det relevant at inddrage mortalitet som et kritisk effektmål. Fagudvalget fremhæver dog, at behandlingseffekten afspejles bedre i PFS, og derudover anser fagudvalget overlevelse som et vanskeligt effektparameter at vurdere pga. effekten af efterfølgende behandlinger. Overlevelse fastsættes derfor her som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forbedring på ≥ 6 måneder i median overlevelse mellem Lu-177-DOTATATE og komparator er klinisk relevant.

Livskvalitet - EORTC QLQ-C30 version 3.0

EORTC QLQ-C30 er et velvalideret sygdomsspecifikt spørgeskema, der anvendes til vurdering af kræftpatienters velvære. Spørgeskemaet indeholder 30 spørgsmål, der beskriver kræftpatienternes symptombyrde, funktionsstatus og livskvalitet. Det består af fem funktionsmål (fysisk, rolle (i stand til at udføre sædvanlige gøremål), emotionel, social og kognitiv), tre symptommål (træthed, smerte og kvalme), et "globalt" livskvalitetsmål og seks enkelsmål (dyspnø, mangel på appetit, søvnløshed, forstoppelse, diarré, og finansielle problemer) [13]. Alle målene rangeres på en skala fra 1-100. En høj score ved funktionsmålene og det overordnede livskvalitetsmål repræsenterer et højt niveau heri og er dermed fordelagtigt. En høj score på symptommålene og enkeltmålene repræsenterer ligeledes et højt niveau heri, hvilket dog er ufordelagtigt. I litteraturen er det fastsat, at en lille ændring på den samlede score er defineret som 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [14]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på > 5 point mellem Lu-177-DOTATATE og komparator som værende klinisk relevant.

Livskvalitet – EORTC QLQ-C30 GI.NET21

Det er muligt at supplere EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet med specifikke moduler, blandt andet QLQ-GI.NET21 modulet til vurdering af livskvalitet ved patienter med GI-NET. Dette modul er valideret og er nyttigt til vurdering af livskvalitet ved GI-NET og P-NET [15]. Modulet består af 21 elementer med et responsformat bestående af en 4-point Likert skala. Dette modul er således et sygdomsspecifikt spørgeskema. Respons på QLQ-30 samt QLQ-GI.NET21 bliver lineært transformeret til en 0-100 skala. Fagudvalget vurderer, at en forskel på > 5 point mellem Lu-177-DOTATATE og komparator, er klinisk relevant.

Nedsat nyrefunktion

Nyretoksicitet er en af de alvorligste bivirkninger forbundet med PRRT, især hos patienter med anden foreliggende risiko såsom høj alder, diabetes, forhøjet blodtryk, tidligere behandling med nefrotoksiske stoffer og i forvejen eksisterende nyresygdom. Toksiciteten skyldes, at det radioaktive stof bliver reabsorberet i nyretubuli eller i det extracellulære miljø. Desuden kan radiopeptiderne binde til SSTR2, som også udtrykkes i nyrerne [16]. Fagudvalget fremhæver, at en del af GEP-NET patienter, som er egnet til PRRT behandling, allerede har nyrefunktionstab som konsekvens af tidligere behandling/er. Derfor er nyrefunktion et vigtigt opmærksomhedspunkt for disse patienter. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever fald i eGFR (eller GFR) på > 10 %, er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker data opgjort som andel patienter, der oplever mellem 10-30 % fald i eGFR (eller GFR) og andel patienter, der oplever > 30 % fald i eGFR (eller GFR), for at kunne danne overblik over alvorligheden af den nedsatte nyrefunktion.

Knoglemarvspåvirkning

Påvirkning af knoglemarven er en anden alvorlig bivirkning forbundet med PRRT behandling. Toksiciteten skyldes radioaktiv påvirkning. I de fleste tilfælde ses påvirkninger at være forbigående, mens enkelte har en længerevarende påvirkning. Ganske få patienter udvikler myelodysplastisk syndrom/leukæmi. Derfor er knoglemarvspåvirkning et vigtigt opmærksomhedspunkt for disse patienter. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever længerevarende (3-6 måneder efter PRRT behandling) knoglemarvspåvirkning (fald i hæmoglobin til under 5,5 mM, trombocytter under $100 \cdot 10^6$ /ml eller leukocytter under $2,0 \cdot 10^6$ /ml), er klinisk relevant.

3.3.3 Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

Uønskede hændelser (*adverse events (AE)*), alvorlige uønskede hændelser og død pga. uønskede hændelser:

Fagudvalget vurderer, at disse er mindre vigtige effektmål, da effektmålet *alvorlige bivirkninger* indgår som kritisk.

Overordnet responsrate (ORR)

ORR reflekterer, hvor godt tumorlæsionerne reagerer på behandlingen ved at skrumpne i størrelsen. ORR defineres som sum af delvis respons (minimum 30 % skrumpning af sum af target læsioner ifølge RECIST 1.1) og komplet respons (forsvinden af alle target læsioner ifølge RECIST 1.1). Fagudvalget fremhæver, at ORR er et mindre vigtigt effektmål, da denne information belyses ved det kritiske effektmål PFS.

Tid til tumor-progression (TTP)

TTP defineres som tiden fra randomisering indtil objektiv tumor progression. Effektmålet inkluderer alle patienter, der stopper behandlingen på grund af toksicitet, men ekskluderer de patienter, som dør uden registreret progression. Fagudvalget fremhæver, at TTP er et mindre vigtigt effektmål, da denne information belyses ved det kritiske effektmål PFS.

Clinical benefit rate (CBR)

CBR er en variant af ORR og betragtes derfor også som et mindre vigtigt effektmål. CBR defineres som den del af patienterne, der ikke har nogen progression 6 måneder fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil (ingen ændring) i sygdom i ≥ 24 uger). Fagudvalget fremhæver, at CBR er et mindre vigtigt effektmål, da denne information belyses ved det kritiske effektmål PFS.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMA's European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparator.

Søgetermer

Der skal søges efter studier, hvor lægemidlet er direkte sammenlignet med komparator. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[Lu-177-DOTATATE, Lutathera] Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[Neuroendokrine tumorer] Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
--	---	--

Tabel 3 Litteratursøgning

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst-artiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser

ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Som fremhævet i afsnit 2.1 har fagudvalget klinisk erfaring med magistrelt produceret Lu-177-DOTATATE, da det har været brugt til behandling af GEP-NET i Danmark siden 2009. Vurderingen af Lu-177-DOTATATE vil derfor, udover den videnskabelige evidenssammenligning, tage udgangspunkt i fagudvalgets erfaring med lægemidlet.

7 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer. 2016.
2. Kræftens Bekæmpelse. Om neuroendokrine tumorer (NET). 2016.
3. Mortensen J, Oturai P, Højgaard L, Knigge U, Hansen CP, Martín L, et al. Radionuklidbehandling af neuroendokrine tumorer. *Ugeskr Læger*. 2010;172(43):2950–3.
4. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1284–97.
5. Ilett E, Langer S, Olsen I, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics*. 2015;5(2):119–76.
6. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
7. Rigshospitalet Neuroendokrine Tumor Center. Patientinformation - Neuroendokrine svulster. København; 2012.
8. Schulze S, Hansen BL, Kjeldsen HC. Carcinoide svulster [internet]. *Lægehåndbogen*. 2015. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/carcinoide-svulster/>
9. Lepage C, Racht B, Coleman MP. Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;132(3):899–904.
10. Vigild P, Kjems E. Behandling af neuroendokrine tumorer (NET) [internet]. *Kræftens Bekæmpelse*. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/neuroendokrine-tumorer-net/behandling-net/>
11. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172–85.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
13. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels; 2001.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
15. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, et al. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2013;108(2):301–10.
16. Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med*. 2016;46(5):462–78.

8 Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroendokrine tumorer

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lene Weber Vestermark	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Charlotte Henneberg Holmboe	Region Nordjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell	Region Syddanmark
Benedicte Vibjerg Wilson	Region Sjælland
Henning Grønbæk	Region Midtjylland
Torben Laursen	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Friberg	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Peter Oturai	Dansk Endokrinologisk Selskab
Patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Agla Jael Fridriksdottir Tenna Bekker