

Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af neuroendokrine tumorer under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. januar 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 205836 Offentliggjort: Februar 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	2
5 Lægemidler.....	4
6 Metode.....	5
7 Effekt og bivirkninger	6
8 Adherence	10
9 Håndtering af lægemidlerne	10
10 Værdier og præferencer.....	10
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	11
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	12
13 Kriterier for igangsætning af behandling	12
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	13
15 Kriterier for skift af behandling	13
16 Kriterier for seponering af behandling.....	13
17 Algoritme.....	13
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	13
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	13
20 Referencer	14
21 Fagudvalgets sammensætning.....	16
22 Ændringslog	16
23 Bilagsoversigt.....	16
Bilag 1 - Resultater på kritiske effektmål	17

1 Formål

Formålet med RADS' behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS' baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Anvend det rekommanderede af de to ligestillede lægemidler lanreotid ATG eller octreotid LAR til nydiagnosticerede patienter med tyndtarms NET og Ki67 \leq 10 % eller formodet tyndtarms NET og Ki67 \leq 10 %.
- Anvend lanreotid ATG til nydiagnosticerede patienter med pancreasNET og Ki67 \leq 10 %.

3 Forkortelser

ATG	Autogel
CgA	Chromogranin-A
GEP-NET	Gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer
LAR	Long-acting Release
NEC	Neuroendokrine carcinomer
NEN	Neuroendokrine neoplasier
NET	Neuroendokrine tumorer
PFS	Progressionsfri Overlevelse
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
SSA	Somatostatinanaloger
TTP	Tid Til Progression

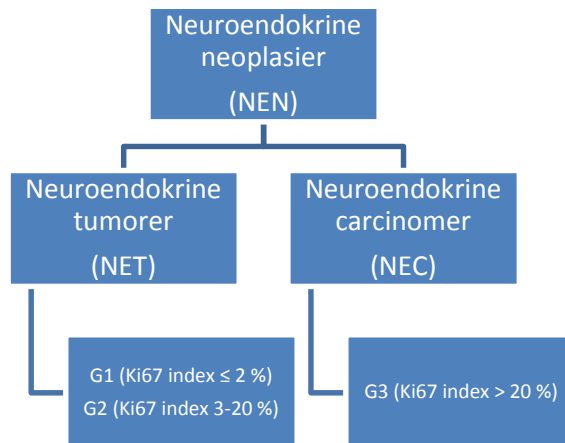
4 Baggrund

4.1 Introduktion

Neuroendokrine neoplasier (NEN) udgår fra neuroendokrine celler i mavetarmkanal og pankreas (ca. 75 %) eller lunger (ca. 25 %). Lokalisationen af primærtumor og dermed de stamcelletyper, som tumor opstår i, er afgørende for hele sygdomsbilledet og prognosen. 5-års overlevelsen er således i et amerikansk registerstudie 38 % ved pancreasNET og 68 % ved tyndtarmsNET [1]. Der er altså tale om en meget heterogen sygdomsgruppe. Tumorerne er dog kendetegnet ved at udtrykke de fælles neuroendokrine markører chromogranin A (CgA) og synaptofysin. Ca. 90 % er desuden kendetegnet ved at udtrykke somatostatinreceptorer, primært SST2-receptorer [2].

Neuroendokrine neoplasier inddeles i hhv. neuroendokrine tumorer (NET) og neuroendokrine carcinomer (NEC), afhængigt af proliferationsindex. Jo lavere index, jo mindre er vækstaktiviteten i neoplasien og jo højere er differentieringsgraden. Subgrupperne benævnes hhv. G1, G2 og G3 [2]. Figur 1 herunder viser denne inddeling.

Figur 1



Herudover inddeles NET også i "ikke-fungerende" eller "fungerende" afhængigt af, om de producerer et specifikt hormon, der giver anledning til særlige symptomer eller ej. Ca. 20 % af pancreasNET er fungerende, hvor symptomerne afhænger af det specifikke hormon. Ligeledes er ca. 30-50 % af tyndtarmsNET fungerende og medfører carcinoid syndrom. De fungerende tumorer benævnes efter det hormon, de producerer. Det er uafklaret, om det er af betydning for prognosen, om tumor er fungerende eller ej. I tabellen herunder er angivet tumortype, det udskilte hormon, lokalisation af tumor samt symptomer. Somatostatinanaloger (SSA) har effekt på de fleste af symptomerne via en generel påvirkning af hormonudskillelsen [2].

Tabel 1

Tumor type	Hypersekretion af	Lokalisation	Symptomer
Gastrinom	Gastrin	Duodenum, pancreas	Dyspepsi, reflux, mavesår, diarré
Insulinom	Insulin	Pancreas	Hypoglykæmi relaterede symptomer
Glucagonom	Glucagon	Pancreas	Diabetes, træthed, vægttab, stomatitis, hududslet
VIPom	VIP (Vasoaktivt Intestinal Peptid)	Pancreas	Alvorlig diarré, forskydelse i elektrolytbalancen og dehydrering
Somatostatinom	Somatostatin	Pancreas, (duodenum)	Diarré, diabetes, vægttab
Tyndtarms carcinoid	Serotonin Tachykininer	Ileum	Carcinoid syndrom (flushing, diarré, hjertesygdom og astmatisk vejrtrækning)

Carcinoid syndrom giver kun anledning til symptomer, når der er levermetastaser. Dette skyldes, at de frigjorte hormoner fra primærtumor i ileum nedbrydes i leveren ("first-pass metabolism"). Derimod vil der ved metastasering til leveren ses frigørelse af hormonerne fra levermetastaserne til det systemiske kredsløb, hvilket kan fremkalde ovennævnte carcinoid syndrom. Symptomerne til carcinoid syndrom forekommer med forskellig hyppighed (Tabel 2) [2].

Tabel 2

Carcinoid syndrom	Diarré	Flushing	Hjertelidelse	Astma-lignende symptomer
Hyppighed	90 %	90 %	<20 %	<10 %

Cirka 50-60 % af de patienter, der diagnosticeres med neuroendokrine neoplasier, har dissemineret sygdom ved diagnosen [3]. Lokal sygdom opereres, hvorimod dissemineret sygdom primært behandles medicinsk med systemisk kemoterapi og/eller SSA og i nogle tilfælde med cytoreducerende kirurgi (debulking). Fungerende tumorer behandles desuden med symptomlindrende lægemidler [2].

Patienter med NET kan lide af det arvelige syndrom Multipel endokrin neoplasi (MEN). MEN1 skyldes mutation i genet MEN1 og kan medføre hyperplasi eller adenomer i parathyreoidea, pancreaticoduodenale endokrine tumorer og pituitære adenomer samt hypersekretion af hormoner herfra. Derudover ses binyre- og carcinoid tumorer, der typisk er ikke-secernerende. Ved mistanke om MEN1-syndrom skal patienten arveligt udredes.

Patienterne bør behandles og kontrolleres på de højt specialiserede NET-centre i landet, der har ekspertisen og kan tilbyde alle relevante diagnostiske undersøgelser og behandlinger.

4.2 Patientgrundlag

NET er meget sjældne. Incidensen af NET er dog stigende, og de seneste danske tal fra NET-centre ved Rigshospitalet, OUH og Aarhus Universitetshospital tyder på en incidens på ca. 10/100.000 – formentlig pga. bedre diagnostiske muligheder i dag end tidligere. Der diagnosticeres således 550-600 nye tilfælde årligt i Danmark. Prævalensen er ligeledes stigende på grund af bedre overlevelse, ca. 38/100.000 i 2004 i et amerikansk studie [3]. Ca. 430 patienter i Danmark er i behandling med SSA på indikationen NET. Årligt forventes ca. 100 patienter at påbegynde behandling med SSA.

Baggrundsnotatet her beskæftiger sig udelukkende med gastroenteropankreatiske NET (GEP-NET), der som anført ovenfor udgør 75 % af alle NET. NET udgået fra tyndtarmen udgør ca. 17 % af alle NET, og pancreasNET udgør ca. 7 % [1].

Baggrundsnotatet omfatter alene nydiagnosticerede patienter, der skal behandles med de omhandlede lægemidler første gang.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende langtidsvirkende SSA

- lanreotid ATG (H01CB03)
- octreotid LAR (H01CB02)

Octreotid og lanreotid har sammenlignelig farmakodynamisk effekt, begge med høj bindings-

RADS Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer

affinitet til somatostatinreceptortype SSTR2, som især findes ved NET i gastrointestinalkanalen og pancreas, og moderat affinitet til SSTR5, som bl.a. medierer insulin sekretion fra pancreas beta-celler [4].

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

- Er der noget der taler imod at ligestille de to SSA til nydiagnosticerede patienter med tyndtarmsNET og Ki67 \leq 10 % eller formodet tyndtarmsNET og Ki67 \leq 10 %?
- Er der noget der taler imod at ligestille de to SSA til nydiagnosticerede patienter med pancreasNET og Ki67 \leq 10 %?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effekt- og bivirkningsmål

Populationer

- Nydiagnosticerede patienter med tyndtarmsNET og Ki67 \leq 10 % eller formodet tyndtarmsNET og Ki67 \leq 10 %
- Nydiagnosticerede patienter med pancreasNET og Ki67 \leq 10 %

Interventioner

- octreotid LAR
- lanreotid ATG

Komparatorer

- octreotid LAR
- lanreotid ATG

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

Lægemedlernes effekt og bivirkninger vurderes ud fra følgende kritiske effekt- og bivirkningsmål.

For alle NET-patienter er følgende kritiske effektmål:

- anti-tumoral effekt (forlængelse af tid til progression (TTP/PFS))
- bivirkninger (ophør med studiemedicin pga. bivirkninger)

For NET-patienter med fungerende tumorer er følgende desuden et kritisk effektmål:

- symptomlindrende effekt

Rationale for valg af de kritiske effekt- og bivirkningsmål

Den anti-tumorale effekt er kritisk, idet den belyser tiden til progression. Progression er forbundet med klinisk forværring.

Symptomlindrende effekt er kritisk for patienter med fungerende tumorer, fordi symptomerne medfører væsentlige gener for patienterne. I nogle tilfælde resulterer symptomerne også i indlæggelser og de kan være livstruende.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Ved udarbejdelsen af første baggrundsnotat (version 1.0) blev der søgt i PubMed for at finde relevante referencer. Der blev søgt på 1) octreotide + neuroendocrine og 2) lanreotide + neuroendocrine. Desuden blev der foretaget en gennemgang af referencelister i de senest publicerede original- og oversigtsartikler inden for området. Der blev her identificeret 90 mulige referencer. Der blev inkluderet én RCT (PROMID) [5] og én oversigtsartikel [6], der summerede en stor del af de fundne referencer (primært retrospektive opgørelser og prospektive opgørelser uden randomisering).

Gennem årene er anvendt forskellige præparationer og forskellige doseringer af de to SSA'er. Det drejer sig om octreotid og octreotid LAR samt lanreotid og lanreotid ATG. De tidligere undersøgelser er primært udført på de hurtigtvirkende formuleringer, og ikke de i dag anvendte depotpræparater. Data på alle formuleringer er dog medtaget, da formuleringen ikke vurderes at have indflydelse på de kliniske effekter.

Ved revurdering af baggrundsnotatet (version 2.0) blev søgningerne gentaget for den efterfølgende periode (dvs. 1. juli 2012 til medio september 2015). Der blev fundet 274 mulige referencer. Ved gennemgang af abstracts blev det vurderet, at kun et RCT (CLARINET) [7] var relevant i denne sammenhæng. Resten var primært små, ikke-randomiserede studier og lokale opgørelser.

Hovedarbejderne er således

- Rinke et al, 2009 (PROMID) [5]
- Modlin et al, 2010 [6]
- Caplin et al, 2014 (CLARINET) [7]

Sekundær litteratur

Der foreligger gennem årene tillige en række guidelines fra European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) publiceret i flere omgange i Neuroendocrinology, senest i 2012 [8-16], fra North-American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) publiceret i Pancreas [17-20], fra United Kingdom Neuroendocrine Tumor Society (UKINETS) publiceret i GUT [21,22] og fra the Nordic Neuroendocrine Tumor Group (NNTG) publiceret i 2004, 2010 og 2014 i Acta Oncologica [23,24,2].

7 Effekt og bivirkninger

7.1 Dokumentation vedr. effekt og bivirkninger

Herunder præsenteres dokumentationen vedr. effekt af og bivirkninger ved SSA'erne octreotid LAR og lanreotid ATG i behandlingen af neuroendokrine tumorer vurderet på henholdsvis:

- Anti-tumoral effekt
- Symptomlindrende effekt
- Seponeringskrævende bivirkninger

Anti-tumoral effekt

I et tysk prospektivt randomiseret placebokontrolleret multicenter fase III-studie (PROMID) [5], blev 85 behandlingsnaive patienter inkluderet. De havde alle dissemineret, fungerende og ikke-fungerende NET (Ki67 <2 %, svarende til G1) udgået fra tyndtarm eller med ukendt

primær tumor formentlig udgået fra tyndtarm. Det primære effektmål var tid til progression (TTP). Studiet var ikke designet til at vurdere overall survival.

Man fandt, at behandling med octreotid LAR 30 mg intramuskulært hver 4. uge forlængede TTP fra 6,0 til 14,3 måneder (HR=0,34, $p<0,0001$), i forhold til placebo. De bedste resultater kunne ses hos patienter med relativt beskedne tumorbyrde (<10 %). Der var ikke en signifikant forskel mellem fungerende og ikke-fungerende tumorer.

Studiet viser således en klar anti-tumoral effekt af octreotid LAR (højt evidensniveau).

Et nyligt publiceret tilsvarende prospektivt, randomiseret placebokontrolleret fase III-studie (CLARINET) [7] sammenlignede lanreotid ATG med placebo hos 204 inkluderede patienter med ikke-fungerende NET udgående fra tarm eller pancreas og med Ki67 ≤ 10 % (G1+G2 med Ki67 på 3-10 %). En relativt stor andel (45 %) havde pancreasNET. Ved inklusion i studiet havde 96 % radiologisk stabil og således relativt indolent sygdom. Det primære effektmål var også her tid til progression, dog i dette studie opgjort som progressionsfri overlevelse (PFS). Heller ikke dette studie var designet til at vurdere effekt på overlevelsen.

Man så hos de lanreotid-behandlede patienter signifikant længere PFS sammenlignet med de placebo-behandlede (PFS 18,0 måneder vs. medianen ikke nået efter 24 måneder, HR=0,47). I de prædefinerede subgruppeanalyser så man følgende resultater: TyndtarmsNET PFS 21,1 måneder vs. medianen ikke nået (HR=0,35, $p<0,009$) og for pancreasNET PFS 12,1 måneder vs. medianen ikke nået efter 24 måneder (HR=0,58, $p=0,06$). Samlet for alle patienter fandt man signifikant forbedret PFS hos patienter med både G1 (Ki67 ≤ 2 %, veldifferentierede tumorer) og G2 (Ki67 3-10 %, middelhøjtdifferentierede tumorer) og ved tumorer med både lav og høj tumorbyrde i leveren (<25 % vs. >25 %).

Studiet viser således en klar anti-tumoral effekt af lanreotid ATG (højt evidensniveau).

PROMID og CLARINET studierne er af flere årsager ikke direkte sammenlignelige. Patienterne i PROMID kunne have fungerende eller ikke-fungerende tumorer. Hvorvidt dette er af prognostisk betydning er uafklaret, og desuden er patienter med svært carcinoid syndrom ekskluderet fra PROMID. Derudover er der forskel på, om tumor er udgået eller sandsynligvis udgået fra tyndtarmen – som i PROMID – mens der i CLARINET også indgik 45 % med pancreasNET samt enkelte tumorer udgået fra rectum og colon (7 %) eller fra ukendte eller andre lokaliseringer (13 %). Man kan derfor ikke direkte sammenligne resultaterne fra de overordnede studiepopulationer. NET udgået fra hhv. tyndtarm og pancreas har desuden forskellige sygdomsforløb og prognose og er overordnet to forskellige sygdomstyper udgået fra forskellige celletyper, men med fælles neuroendokrine træk. Patienterne i CLARINET havde kendt og stabil sygdom ved inklusion og havde tidligere været i behandling med bl.a. kemoterapi. Det er ukendt, om patienterne i PROMID havde stabil sygdom ved inklusion, men de var behandlingsnaive. I CLARINET kunne G2-tumorer også inkluderes modsat kun G1-tumorer i PROMID. Responseevaluering var endvidere forskellig, da PROMID-studiet evaluerede respons i henhold til WHO, modsat RECIST 1.0 i CLARINET. På trods af disse forskelle kunne man se en næsten ens HR for progression for patienter med tyndtarmsNET i de to studier, og for disse populationer er en sammenligning mere rimelig.

Tabellen her opridser ligheder og forskelle mellem de to studier [4].

Table 2 Phase III PROMID and CLARINET trials: main criteria for enrollment and tumor response assessment

Trial	Metastatic status	Primary tumor location				Grading		Functional status	SSTR expression	Criteria for response		Study design
	Unresectable/metastatic tumors	Midgut	Hindgut	pNETs	Unknown	G1	G2 ^a	Functional tumors allowed	Octreoscan uptake required	WHO	RECIST 1.0	Run-in phase
PROMID (n = 85)	✓	✓			✓	✓	^b	✓		✓		
CLARINET (n = 204)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓

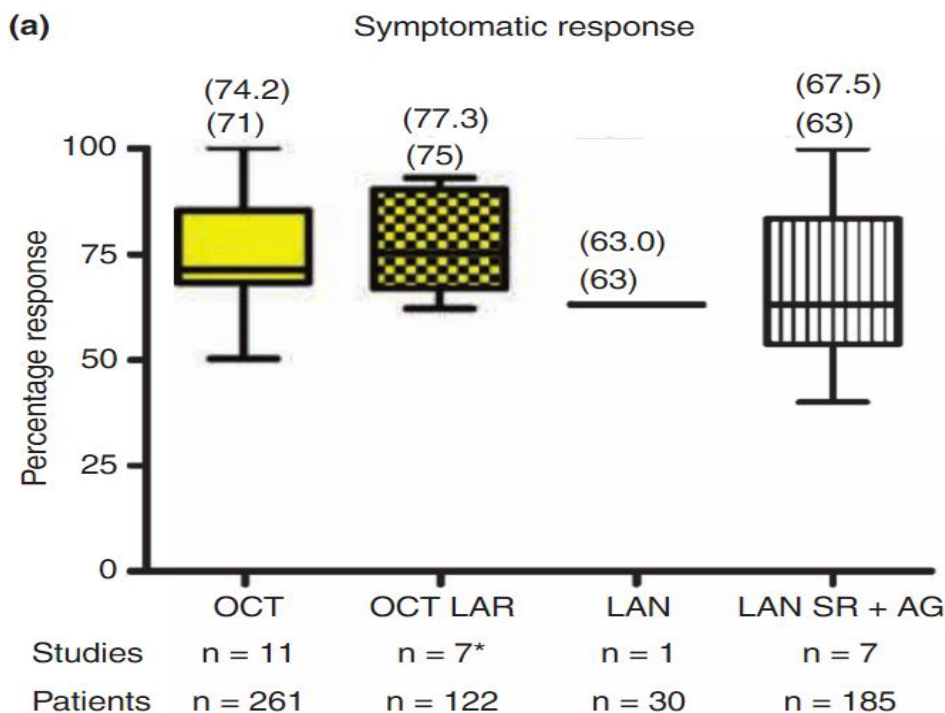
pNETs pancreatic neuroendocrine tumors, SSTR somatostatin receptor

^a Ki-67 up to 10 %

^b Only four patients with G2 tumors were enrolled

Symptomlindrende effekt

En pool analyse [6] af flere, oftest ikke-kontrollerede eller ikke-randomiserede, studier på et patientmateriale af fungerende tyndtarmsNET viser, at den symptomatiske effekt af octreotid LAR eller lanreotid ATG er af samme størrelsesorden (lavt evidensniveau).



Symptomatisk respons ved behandling med octreotid LAR er i analysen 74 % (range: 62–93 %) og med lanreotid ATG 68 % (range: 40–100 %).

Bivirkninger

I PROMID [5] ophørte 5 forsøgsdeltagere (6 %) med behandlingen grundet bivirkninger vs 0 i placebogruppen, mens 3 (3 %) ophørte i CLARINET [7], vs 3 (3%) i placebogruppen. Disse tal,

sammenholdt med den kliniske erfaring, giver ikke grund til at tro, at der er forskel i bivirkningsprofil eller -hyppighed for octreotid LAR og lanreotid ATG.

I klinikken er de fleste bivirkninger til SSA sjældne, milde og håndterbare. Bivirkningerne er: diarré/steatore, abdominal smerter/kramper, flatulens, opkastninger, smerter og noduli på injektionsstedet, hyperglykæmi/diabetes mellitus, bradycardi og over år udvikling af oftest symptomløse galdeblæresten. Der kan i enkelte tilfælde være invaliderende eller intolerable mavesmerter eller diarree. I meget sjældne tilfælde alvorlig bradycardi.

7.2 Delkonklusioner vedr. effekt og bivirkninger

Nedenfor redegøres for RADS' vurdering af de to lægemidlers effekt på de valgte effektmål for samtlige subpopulationer. Der redegøres for, hvorfor ekstrapolation i nogle tilfælde vurderes at være rimelig, og i andre ikke.

I tabellen herunder er summeret hvilke effektmål der er positiv dokumentation på for de enkelte subpopulationer og lægemidler, samt på hvilket evidensniveau.

Effektmål	Evidens-niveau	TyndtarmsNET fungerende		TyndtarmsNET ikke-fungerende		PancreasNET fungerende		PancreasNET ikke-fungerende	
		G1 Ki67 ≤2 %	G2 Ki67 3-10 %	G1 Ki67 ≤2 %	G2 Ki67 3-10 %	G1 Ki67 ≤2 %	G2 Ki67 3-10 %	G1 Ki67 ≤2 %	G2 Ki67 3-10 %
Anti-tumoral	Højt	Octreotid		Octreotid					
				Lanreotid	Lanreotid			Lanreotid	Lanreotid
Symptom-lindrende	Lavt	Octreotid							
		Lanreotid							

Anti-tumoral effekt ved tyndtarmsNET

Octreotid har dokumenteret effekt på både fungerende og ikke-fungerende tyndtarmsNET med Ki67 ≤2 %, men ikke i subpopulationen med Ki67 3-10 % (PROMID). Lanreotid har dokumenteret effekt på ikke-fungerende tyndtarmsNET med Ki67 0-10 %, men ikke på fungerende (CLARINET). I PROMID var der ikke forskel i effekten, når man sammenlignede fungerende tumorer med ikke-fungerende. Tilsvarende var der i CLARINET både anti-tumoral effekt i subgruppen med G1-tumorer og i subgruppen med G2-tumorer. Med baggrund i disse resultater finder RADS ikke holdepunkter for, at der skulle være forskel mellem de to lægemidlers anti-tumorale effekt ved tyndtarmsNET, uanset om tumor er fungerende eller ikke-fungerende og uanset om Ki67 ≤2 % eller Ki67 3-10 % (G1 eller G2).

Anti-tumoral effekt ved pancreasNET

For denne sygdom findes ingen publicerede data på højt evidensniveau for octreotid. Lanreotid har derimod dokumenteret effekt på ikke-fungerende pancreasNET med Ki67 0-10 %. Der var en HR for effekt på 0,58 og en p-værdi på 0,06; RADS finder, at resultaterne er klinisk betydningsfulde. Der foreligger ingen data på lanreotid ved fungerende pancreasNET. Som det var tilfældet ved tyndtarmsNET finder RADS ikke holdepunkter for, at der skulle være forskel mellem lanreotids anti-tumorale effekt ved pancreasNET, uanset om tumor er fungerende eller ikke-fungerende.

Effekten af lanreotid var markant forskellig mellem pancreas-subgruppen og tyndtarms-subgruppen i CLARINET (HR=0,58 hhv. HR=0,35). Dette kan formentlig forklares ved de to sygdommes forskellighed, der bunder i de stamceller, som tumor udspringer fra. Der foreligger således her data, der sandsynliggør, at ekstrapolation af resultaterne fra én tumortype til en anden ikke er rimelig. Vurderingen støttes af de meget forskellige prognoser for de to tumor-

typer, jvf. afsnit 4.1. RADS vurderes således, at kun lanreotid ATG har anti-tumoral effekt ved pancreasNET.

Symptomlindrende effekt ved tyndtarmsNET

For tyndtarmsNET vurderer RADS – vurderet på lavniveau evidens - at octreotid LAR og lanreotid ATG har effekt på hormon-udløste symptomer af samme størrelsesorden. For begge lægemidler er effekten dokumenteret hos patienter med carcinoid syndrom som følge af hormonfrigørelse fra levermetastaser udgået fra tyndtarmsNET.

Symptomlindrende effekt ved pancreasNET

For pancreasNET findes ingen data. Den kliniske erfaring er dog, at begge SSA har effekt på symptomer til pancreasNET, og de to alternativer vurderes at have effekt af samme størrelsesorden. Vurderingen støttes af fysiologiske rationaler, idet SSA generelt hæmmer hormonfrigørelse.

Bivirkninger

Bivirkningsprofilerne og bivirkningshyppighederne for octreotid LAR og lanreotid ATG vurderes at være sammenlignelige, baseret på resultaterne fra de to RCT og den kliniske erfaring.

8 Adherence

RADS vurderer, at adherence til de nævnte lægemidler generelt er høj, idet lægemidlerne hovedsageligt administreres på hospital eller hos praktiserende læge.

Der er således ingen adherencemæssige hensyn, der taler imod ligestilling.

9 Håndtering af lægemidlerne

Octreotid LAR findes som pulver til injektionsvæske, og skal tilberedes inden lægemidlet kan administreres. I den sammenhæng er der flere trin som sundhedspersonalet skal igennem [25].

Octreotid LAR administreres intramuskulært og lanreotid ATG administreres subcutant.

Overordnet vurderer RADS, at de praktiske håndteringsmæssige forskelle ikke er af en størrelsesorden, som skal have betydning i den samlede vurdering af de to SSA'er.

10 Værdier og præferencer

SSA'erne administreres hovedsageligt på hospitalet eller hos praktiserende læge. Nogle få procent af patienterne administrerer selv lanreotid ATG, som er godkendt til dette [26].

Et lille fase IV-studie med 26 deltagere (SAPHE) [27], der sammenligner lanreotid ATG selvadministration vs. hospitalsadministration viser, at hovedparten af patienterne foretrækker selv/partner administreret medicinering, uden at dette havde betydning på effekt eller komplikationer/bivirkninger. Resultatet afspejler formentlig, at de inkluderede udgjorde en selektiv del af populationen og tillægges pga. denne bias og det lave deltagerantal ikke afgørende værdi.

Præferencer for de to alternativer er desuden undersøgt i et studie med 124 patienter med akromegali [28]. Her blev patienter, der var biokemisk stabiliseret på octreotid LAR hver 4. uge, skiftet til ublindt behandling med lanreotid ATG hver 6. uge i 24 uger (fase I) og herefter til lanreotid ATG hver 4., 6. eller 8. uge (fase II). Det primære effektmål var andelen, der

RADS Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer

fortsat var biokemisk stabiliseret trods længere injektionsinterval. Patientpræference var et af flere sekundære endepunkter.

Efter begge faser var der signifikant flere patienter, der foretrak lanreotid ATG frem for octreotid ATG, også i gruppen med 4 ugers injektionsinterval (88 % vs. 9 % efter fase I, hhv. 92 % vs. 8 %, 78 % vs. 15 % og 77 % vs. 15 % efter fase II). Studiet her tillægges dog heller ikke den store værdi pga. væsentlig bias: Studiet er ublindt og de inkluderede patienter har formentlig været meget motiverede for præparatskift pga. gener ved brug af octreotid ATG. Desuden er studiet sponsoreret af firmaet der sælger lanreotid ATG.

Patientforeningen Netpa har udsendt et spørgeskema til sine medlemmer. Hovedparten af respondenterne giver udtryk for at

- de ikke har nogen foretrukken administrationsvej (under huden vs. i en muskel)
- det ikke er vigtigt, at der er mulighed for selv at lære at tage indsprøjtninger med SSA.

Overordnet finder RADS ikke, at der er belæg for at tillægge det ene præparat en fordel mht. patientpræferencer frem for det andet.

RADS lægger vægt på at

- der foreligger direkte dokumentation på højt evidensniveau for den anti-tumorale effekt, udført i en population med den specifikke lokalisation af primærtumor.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Herunder præsenteres RADS' konklusioner vedr. placeringen af lægemidlerne.

Nydiagnosticerede patienter med tyndtarms NET og Ki67 ≤ 10 % eller formodet tyndtarms NET og Ki67 ≤ 10 %

Anvend det rekommanderede af de to ligestillede lægemidler lanreotid ATG eller octreotid LAR. Begge alternativer har dokumenteret anti-tumoral effekt på højt evidensniveau ved tyndtarms NET. Ekstrapolation mellem fungerende/ikke-fungerende og G1/G2 vurderes at være rimelig. Desuden har begge alternativer dokumenteret symptomlindrende effekt hos fungerende NET på lavt evidensniveau. Samlet set vurderes effekt og bivirkningsbyrde/-hyppighed af de to alternativer at være af samme størrelsesorden, og ingen andre faktorer taler imod en ligestilling.

	Nydiagnosticerede patienter med tyndtarmsNET og Ki67 ≤ 10 % eller formodet tyndtarmsNET og Ki67 ≤ 10 %
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	lanreotid ATG 120 mg s.c. hver 28. dag (startdosis) <i>eller</i> octreotid LAR 30 mg i.m. hver 28. dag (startdosis)
Overvej (Svag anbefaling for)	N/A
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	N/A
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	N/A

RADS Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer

Nydiagnosticerede patienter med pancreasNET og Ki67 ≤ 10 %

Anvend lanreotid ATG. Kun lanreotid har klinisk betydende anti-tumoral effekt hos patienter med ikke-fungerende pancreasNET på højt evidensniveau. Der foreligger ingen data på fungerende pancreasNET men RADS vurderer, at lanreotid også har anti-tumoral effekt på fungerende pancreasNET.

Overvej octreotid LAR. Der er ikke dokumenteret anti-tumoral effekt af octreotid til denne population på højt evidensniveau og RADS vurderer ikke, at ekstrapolation mellem tyndtarmsdata og pancreasdata er rimelig.

Der er for ingen af alternativerne evidens på symptomlindrende effekt ved pancreasNET, men ud fra klinisk erfaring og fysiologiske rationaler vurderes begge at have effekt.

Bivirkningsbyrde/-hyppighed af de to alternativer vurderes at være af samme størrelsesorden.

	Nydiagnosticerede patienter med pancreasNET og Ki67 ≤ 10 %
Anvend som 1. valg til min. 95% af populationen (Stærk anbefaling for)	lanreotid ATG 120 mg s.c. hver 28. dag (startdosis)
Overvej (Svag anbefaling for)	octreotid LAR 30 mg i.m. hver 28. dag (startdosis)
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	N/A
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	N/A

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Nydiagnosticerede patienter med tyndtarmsNET eller formodet tyndtarmsNET og Ki67 0-10 %

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
lanreotid ATG	120 mg hver 28. dag	28 dage	120 mg
octreotid LAR	30 mg hver 28. dag	28 dage	30 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Behandling med SSA initieres hos nydiagnosticerede patienter med tyndtarmsNET eller formodet tyndtarmsNET og Ki67 < 10 % og hos nydiagnosticerede patienter med pancreasNET og Ki67 < 10 %.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten følges vha. scanninger, klinisk vurdering af effekt og bivirkninger og chromogranin A-målinger.

15 Kriterier for skift af behandling

Ved aftagende anti-tumoral effekt suppleres med eller skiftes til anden anti-tumoral behandling.

Ved manglende symptomatisk effekt øges dosis eller forkortes injektionsintervallet af SSA.

16 Kriterier for seponering af behandling

Ved grad 3-4 toksicitet, der i øvrigt ses meget sjældent, seponeres behandlingen.

17 Algoritme

Ikke relevant her

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der vil blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS anbefaler, at der sker en ny vurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlige indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet. Ny vurdering skal dog foretages senest 3 år efter offentliggørelse af dette baggrundsnotat.

20 Referencer

1. Lawrence B, Gustafsson B, Chan A et al. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cancers. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40:1-18.
2. Janson ET, Sorbye H, Welin S et al. Nordic guidelines 2014 for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica* 2014
3. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. 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.
4. Cives M & Strosberg J. The Expanding Role of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors. *Drugs* 2015; 75:847-58.
5. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63.
6. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88.
7. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *NEJM* 2014;371:224-33.
8. Plockinger U, Wiedenmann B, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):159-61.
9. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):209-13.
10. Kloppel G, Couvelard A, Perren A et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):162-6.
11. O'Toole D, Rindi G, Plockinger U et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with rare metastases from digestive neuroendocrine tumors: rationale and working framework. Introduction. *Neuroendocrinology* 2010;91(4):324-5.
12. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):120-34.
13. Caplin M, Sundin A, Nillson O et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):88-97.
14. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):157-76.
15. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G et al. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):71-3.
16. Pape UF, Perren A, Niederle B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):135-56.
17. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39(6):735-52.
18. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010;39(6):753-66.

19. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas* 2010;39(6):767-74.
20. Phan AT, Oberg K, Choi J et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010;39(6):784-98.
21. Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 Suppl 4:iv1-16.
22. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61(1):6-32.
23. Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004;43(7):626-36.
24. Janson ET, Sorbye H, Welin S et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010;49(6):740-56.
25. SPC Sandostatin LAR, tilgået oktober 2015
26. SPC Ipstyl Autogel, tilgået oktober 2015
27. Johanson VW, Abrahamson A, Calissendorff J et al. Randomized crossover study in patients with neuroendocrine tumors to assess patient preference for lanreotide Autogel given by either self/partner or health care professional. *Patient Preference and Adherence* 2012;6:8.
28. Neggers S, Pronin V, Balcere I et al. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: The LEAD study. *EJE* 2015;173:313-23.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Lene Weber Vestermark, overlæge Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Henning Grønbæk, professor, overlæge, ph.d. Region Midtjylland</p> <p>Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, professor, overlæge, dr.med. Region Syddanmark</p> <p>Benedicte Wilson, ledende overlæge Region Sjælland</p> <p>Ulrich Knigge, overlæge, dr.med. Region Hovedstaden</p> <p>Annette Friberg, områdechef, farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Torben Laursen, lektor, overlæge, ph.d., dr.med. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p>
-----------------------------------	--

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2013	Første vurdering af terapiområdet udarbejdet af fagudvalget vedr. neuroendokrine tumorer samt akromegali
2.0	27. januar 2016	Dette er 2. vurdering af terapiområdet, som nu er udarbejdet af et selvstændigt fagudvalg vedr. neuroendokrine tumorer

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Resultater på kritiske effektmål

Bilag 1 - Resultater på kritiske effektmål

Reference	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Tid til progression	Behandlingsophør pga. bivirkninger
PROMID (5)	Octreotid LAR	42	14,3 mdr.	5
	Placebo	43	6,0 mdr.	0
	Hazard ratio/ p-værdi		HR=0,34 (95 % CI: 0,20-0,59) P=0,000072	NA
CLARINET (7)	Lanreotid ATG	101	Not reached	3 (3 %)
	Placebo	103	18 mdr.	3 (3 %)
	Hazard ratio/p-værdi		HR=0,47 (95 % CI: 0,30-0,73) P<0,001	NA
CLARINET (7)	Lanreotid ATG	pancreasNET: 91 i alt	Not reached	
	Placebo		12,1 mdr.	
	Hazard ratio/p-værdi		HR = 0,58(95 % CI: 0,32-1,04) P= 0,06	
CLARINET (7)	Lanreotid ATG	tyndtarmsNET: 73 i alt	Not reached	
	Placebo		21,1 mdr.	
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		HR = 0,35(95 % CI: 0,16-0,80) P<0,009	