

Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af neuroendokrine tumorer og akromegali forårsaget af hypofysetumor under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	25. april 2013	Dok. nr.: 122042 Dato: 20130430 Version: 1.0

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren; herunder at definere hvilke lægemidler og hvilke doser, der anses for ækvivalente.
Formålet med dette baggrundsnotat er at sikre transparens i forhold til beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer.

2 Baggrund

Neuroendokrine tumorer (NET) udgår fra neuroendokrine celler i mavetarmkanal og pankreas (ca. 75%) eller lunger (25%).

Neuroendokrine tumorer er kendetegnet ved at udtrykke fælles neuroendokrine markører (chromogranin A og synaptofysin). Gastroentero-pankreatiske tumorer inddeles efter WHO klassifikation 2010 efter Ki67 proliferationsindeks i Grade 1 (G1) (Ki67 < 2%); G2 (Ki67 2-20%) og G3 (Ki67 > 20%). G1 og G2 har en rimelig prognose og udgør ca. 80% af alle NET. Disseminerede G1 og G2 NET udgået fra tyndtarm og med Ki67 < 5-10% behandles med somatostatinanaloger evt. i kombination med interferon-alpha. Disseminerede G2 NET med Ki67 > 5-10% samt disseminerede pankreatiske NET (uanset Ki67 index) behandles med systemisk kemoterapi (streptozotocin + 5-FU eller temozolomid +/- capecitabin). Ved disseminerede G2 NET udgået fra tyndtarm er der en uafklaret gråzone mht. behandlingsvalg ved Ki67 mellem 5-10%.

Patienter med G3 tumorer (ca. 20%) har oftest dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet, har en dårlig prognose og behandles oftest med systemisk kemoterapi (etoposid + carbo-/cisplatin).

Neuroendokrine tumorer inddeles i "ikke-fungerende" eller "fungerende" afhængig af, om de producerer et specifikt hormon, der giver anledning til et karakteristisk syndrom eller ej. De

fungerende tumorer benævnes efter det hormon, de producerer (gastrinom, insulinom, glucagonom, somatostatinom, VIPom). NET i tyndtarmen danner bl.a. serotonin, der er årsag til carcinoid syndrom, der består af flushing, diarré, hjertesygdom og astmatisk vejrtrækning. Dette syndrom ses oftest ved levermetastaser fra tyndtarms NET og er det hyppigst forekommende syndrom ved NET. Hormonproducerende, fungerende NET ses langt overvejende hos patienter med G1 og G2 tumorer og sjældent hos patienter med G3 tumorer. Det skal anføres, at NET er sjældne, hvorfor de kun bør behandles og kontrolleres på de højt specialiserede NET-centre i landet, der har ekspertisen og kan tilbyde alle relevante diagnostiske undersøgelser og behandlinger.

3 Patientgrundlag

NET er sjældne, idet der diagnosticeres færre end 400 nye tilfælde årligt i Danmark. Incidensen af NET er stigende og de seneste tal tyder på en incidens på ca. 7-8/100.000 (danske tal fra NET-centre ved Rigshospitalet og Århus Universitetshospital). Prævalensen er ligeledes stigende på grund af bedre overlevelse, ca. 38/100.000 i 2004 i et amerikansk studie¹. 50-60% af NET patienter har dissemineret sygdom ved diagnosen.

Cirka 235 patienter i Danmark er i behandling med somatostatinanaloger på indikationen NET. Årligt forventes 60-80 patienter at påbegynde behandling med somatostatinanaloger. Behandlingsvejledningen omfatter alene patienter med neuroendokrine tumorer udgået fra tyndtarm/coecum, der skal behandles med de langtidsvirkende somatostatinanaloger (SSA) første gang og ikke allerede velbehandlede NET patienter.

4 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

Langtidsvirkende somatostatinanaloger

lanreotid ATG (H01CB03)
octreotid LAR (H01CB02)

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden²⁻⁵, som beskrevet i rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regjerner.dk).

5.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er søgt i PubMed for at finde relevante referencer. Ved søgning på 1) octreotide + neuroendocrine, 2) lanreotide + neuroendocrine og 3) gennemgang af referencelister i de senest publicerede original og oversigtsartikler inden for området blev ca. 90 relevante referencer identificeret. Doubletter blev sorteret fra, ligesom artikler på andre sprog end engelsk er fjernet.

Der er for langt hovedparten af studierne tale om retrospektive opgørelser, prospektive opgørelser uden randomisering og oversigtsartikler, hvorfor den samlede evidens på området må betragtes som værende lav. Samlet er der tale om et heterogent patientmateriale af NET, dog med overvægt af NET udgået fra tyndtarmen (carcinoider).

Der foreligger gennem de sidste 20 år en del oversigtsartikler, som opsummerer virkningen af somatostatinanalogerne. De ældre oversigtsartikler er sorteret fra.

Der foreligger gennem årene tillige også en række guidelines-rapporter fra European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) publiceret i flere omgange i "Neuroendocrinology"⁶⁻¹⁴, North-American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) publiceret i "Pancreas, 2010, 2011"¹⁵⁻¹⁸, fra det Britiske Neuroendokrine Tumor Society (UKINETS) publiceret i "GUT, 2005, 2012"

^{19, 20}, og fra the Nordic Neuroendocrine Tumor Group (NNTG) publiceret i 2004 og 2010 i "Acta Oncologica" ²¹⁻²³. Fra NNTG er en opdatering af guidelines undervejs.

Der fandtes få prospektive, randomiserede undersøgelser, og ingen hvor der er en direkte sammenligning af effekten af de to somatostatinanaloger, hverken på symptomatisk eller antitumoral effekt. Gennem årene er anvendt forskellige præparationer og forskellige doseringer af de to somatostatinanaloger. Det drejer sig om octreotid og octreotid LAR samt lanreotid og lanreotid ATG. De randomiserede 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.

Hovedarbejderne er følgende:

- Modlin et al., Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2010;31:169-188 ²⁴
- Strosberg & Kvols, World Journal of Gastroenterology 2010;28:2963-70 ²⁵
- Sideris et al., The Oncologist 2012;17:747-55 ²⁶
- Pavel et al., ENETS guidelines, Neuroendocrinology 2011;95:157-176 ¹²
- Rinke et al., Journal of Clinical Oncology 2009;27:765-63 ²⁷
- Faiss et al., Journal of Clinical Oncology 2003;21:2699-96 ²⁸
- Kölby et al., Br J Surg 2003;90:687-693 ²⁹
- Arnold et al.; Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:761-71 ³⁰
- Bajetta et al. Cancer 2006;107:2474-81 ³¹
- Bianchi et al. Journal of Endocrinological Investigations, 2011;34:692-7 ³²
- Palazzo et al. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2012 ³³
- Öberg et al. Ann. Oncol, 23:viii:24-30, 2012 ³⁴
- Khan et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:235-42 ³⁵
- Toumpanakis et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:733-40 ³⁶
- Pavel et al. Lancet 2011;378:2005-12 ³⁷

5.2 Kritiske effektmål

Lægemidlernes effekt vurderes ud fra følgende kritiske effektmål

- anti-sekretorisk effekt, vurderet på symptomatisk og biokemisk respons
- anti-tumoral effekt, vurderet på progressionsfri overlevelse (PFS)

Behandling med somatostatinanaloger hæmmer frigørelsen af hormoner fra neuroendokrine tyndtarmstumorer og metastaser derfra, hvorved de reducerer eller stort set ophæver symptomerne i form af diarré og flushing ved carcinoid syndrom og formentlig hæmmer udviklingen af carcinoid hjertesygdom.

Det biokemiske respons vurderes ved bestemmelse af plasma chromogranin A (CgA), der er en generel markør for NET. Ændringer i plasma CgA reflekterer således ændringer i tumorbyrde og -adfærd. Tilsvarende vil ændringer i niveauet af tumorspecifikke metabolitter i døgnurin (5-hydroxy-indol-acetic-acid (5-HIAA)) reflektere ændringer i tumoradfærd. Generelt set betragtes plasma CgA som den bedste markør.

Biokemisk respons anvendes i monitorering af effekt af behandlingen med somatostatinanaloger og andre behandlinger af NET, idet ændringer i det biokemiske respons ofte forudgår de ændringer i tumoradfærd og -størrelse, der ses ved billeddiagnostiske undersøgelser som CT, MRI og octreotidscintigrafi ³⁸.

I henhold til den amerikanske database "Surveillance, Epidemiology, and End Results" (SEER), hvor mere end 34.000 NET-patienter er registrerede, fandtes, at median overlevelsen mere end fordobledes i perioden 1988-2004 i forhold til perioden 1973 - 1987 (39 vs. 18 måneder) for disseminerede tyndtarms NET¹. Dette kan have mange forklaringer, men det skal nævnes, at den første somatostatinanalog (octreotid) blev godkendt til symptomatisk behandling af NET i 1987, og efterfølgende blev lanreotid godkendt på samme indikation. Hvis somatostatin-analogerne har betydning for den forbedrede overlevelse, kan det delvist skyldes præparaternes anti-sekretoriske effekt, idet de hormonrelaterede symptomer kan være dødsårsag ved dissemineret NET. Det kan dog ikke udelukkes, at den forlængede overlevelse er delvist forårsaget af en eventuel anti-tumoral effekt af præparaterne. Fagudvalget finder det afgørende, at der er dokumenteret virkning på begge effektparametre.

6 Lægemiddelvurdering

6.1 Litteraturgennemgang

Herunder præsenteres effekten af somatostatinanalogerne octreotid LAR og lanreotid ATG i behandlingen af neuroendokrine tumorer vurderet på (hvilke) af følgende parametre:

- Anti-sekretorisk effekt (symptomatisk og biokemisk respons)
- Anti-tumoral effekt (progressionsfri overlevelse - PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) er et surrogat for "Overall Survival" (OS), men PFS anvendes i stigende grad som primært endepunkt i vurderinger over NET, da OS oftest kræver mange års follow up. Desuden er OS en vanskelig parameter at anvende ved NET, da patienterne ved progression modtager en række andre effektive behandlinger før endepunkt. Der vil således være mange confoundere ved anvendelse af OS som primært endepunkt i vurdering af somatostatin analogernes anti-tumorale effekt.

Anti-sekretorisk effekt

Cirka 25-40% af NET er frigørelse, dvs. de danner og frigør til blodet hormoner, som giver anledning til specifikke hormonrelaterede symptomer (syndromer). De hyppigste er anført i Tabel 1.

Tabel 1

Tumortype	Hypersekretion af	Lokalisation	Symptomer
Gastrinom	Gastrin	Duodenum, pankreas	Dyspepsi, reflux, mavesår, diarré
Insulinom	Insulin	Pankreas	Hypoglykæmi relaterede symptomer
Glucagonom	Glucagon	Pankreas	Diabetes, træthed, vægttab, stomatitis, hududslæt
VIPom	VIP (vasoaktivt intestinal peptid)	Pankreas	Voldsom diarré, forskydelser i elektrolytbalancen og dehydrering
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, (duodenum)	Diarré, diabetes, vægttab
Tyndtarms-carcinoid	Serotonin Tachykininer	Tyndtarm	Carcinoid syndrom

Neuroendokrine tumorer udviklet i tyndtarmen (carcinoider) forårsager lokale symptomer med smerter i abdomen og evt. aflukning af tarmen der forårsager ileus (tarmslyng). Lokaliserede tumorer i tyndtarmen giver ikke anledning til carcinoid syndrom, da de fra tumor frigjorte

hormoner (tabel 1) nedbrydes i leveren ("first-pass metabolism"). Derimod vil, ved metastasering til leveren, ses frigørelse af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne til det systemiske kredsløb, hvilket kan/vil fremkalde "carcinoid syndrom", som består af diarré, flushing (rødmen og varmfølelse i ansigt og på overkrop), højresidig hjerteinsufficiens (ardannelse i hjerteklapper) og astma-lignende symptomer (Tabel 2).

Hypigheden af carcinoid syndrom hos patienter med levermetastaser fra carcinoid tumor er anført i Tabel 2.

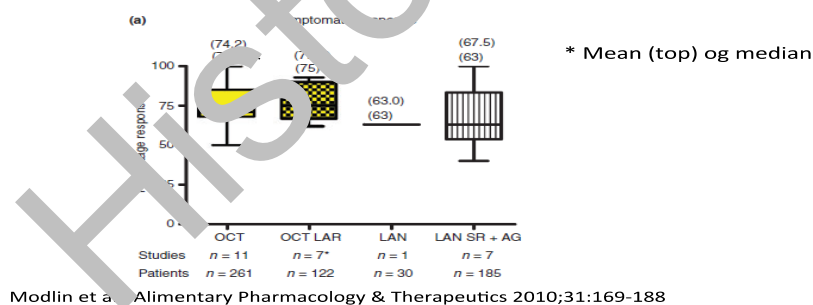
Tabel 2

Carcinoid syndrom	Diarré	Flushing	Hjertelidelse	Astma-lign. sympt.
Hypighed	90%	90%	<20%	<10%

Flere oftest ikke-kontrollerede eller ikke-randomiserede studier af lavt evidensniveau viser, at der ikke er signifikant forskel på den symptomatiske effekt af octreotid eller lanreotid hvad angår diarré og flushing (Figur 1)²⁴.

Figur 1

Effekt af somatostatin analoger på hormon-inducerede symptomer



De fleste studier inkluderet i denne oversigtsartikel er baseret på undersøgelser hos patienter med carcinoid syndrom sfa. metastaserende tyndtarms NET

Der er ingen significant forskel på symptomatisk effekt af octreotid og lanreotid

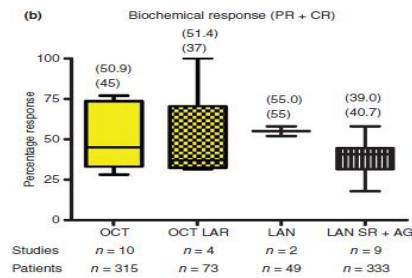
Frekvensen af symptomatisk respons ved behandling med octreotid LAR er 74% (range: 62–93%) og med lanreotid ATG 68% (range: 40–100%). Det er beskrevet, at der ved behandlingssvigt af den ene somatostatinanalog kan være behandlingseffekt ved skift til den anden somatostatinanalog^{35, 39}

Biokemisk respons

Flere oftest ikke-kontrollerede eller ikke-randomiserede studier af lavt evidensniveau viser, at der ikke er signifikant forskel på effekten af octreotid eller lanreotid på biokemiske markører (Figur 2)²⁴.

Figur 2

Effekt af somatostatin analoger på respons af biokemiske markører



Modlin et al., Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2011; 31:119-188

Effekt af somatostatin analoger på respons af biokemiske markører

Biokemisk respons ved behandling med octreotid LAR ses hos 51% (range: 32-100%) og med lanreotid 39% (range: 18-58%)²⁴. I et italiensk fase III studie (lanreotid vs. lanreotid ATG) fandtes det biokemiske respons ved behandling med lanreotid ATG at være 55%³¹.

Anti-tumoral effekt

Flere oftest ikke-kontrollerede eller ikke-randomiserede studier af lavt evidensniveau har vist, at stabilisering af tumorvækst (SD) sås ved behandling med octreotid hos 51%, med octreotid LAR hos 68%, med lanreotid hos 76% og med lanreotid ATG hos 62% (Figur 3).

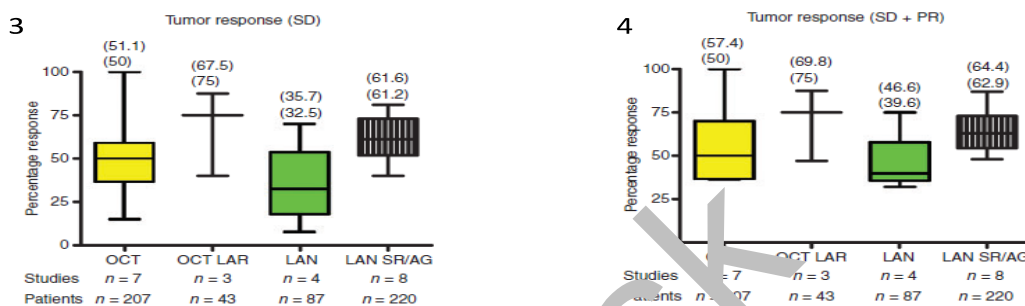
Tumorreduktion (partielt respons (PR) vurderet ved CT-RECIST) sås i gennemsnit hos mindre end 10% af patienterne (Figur 4)²⁴. I et italiensk studie der sammenlignede lanreotid og lanreotid ATG fandtes ingen forskel mht. kontrol af tumorprogression (66% vs. 68%)³¹.

I studierne havde kun ca. 50% progressiv sygdom ved behandlingsstart. Derfor, og fordi tyndtarms NET oftest er langsomt voksende, kan stabilisering af tumorvækst være en vanskelig parameter at anvende som surrogat for anti-tumoral effekt.

I to større retrospektive og ikke-randomiserede opgørelser fandtes progressionsfri overlevelse (PFS) på 72% efter 3 år og 57% efter 5 år hos 108 patienter med tyndtarms NET behandlet med octreotid LAR³⁶ og PFS på 75% efter 3 år og 59% efter 5 år hos 69 patienter med tyndtarms NET behandlet med lanreotid ATG³⁵. I begge studier var sygdomsstatus i form af stabil sygdom eller tumorprogression ukendt for næsten alle patienterne ved behandlingsstart. Desuden fik en del af patienterne også anden behandling end somatostatinanaloger i forløbet, og ingen af studierne var kontrollerede for confoundere pga. manglende randomisering.

Figur 3 og 4

Effekt af somatostatin analoger på tumor respons
Opnåelse af stabil sygdom (c) eller stabil sygdom + tumor reduktion (d)



Der er ingen signifikant forskel i tumor respons af somatostatin analoger

I tre randomiserede prospektive studier med aktivt virkende somatostatinanaloger (octreotid og lanreotid) fandtes, at kombineret behandling med interferon-alpha + octreotid eller interferon-alpha + lanreotid ikke havde signifikant supplerende effekt på overlevelse i forhold til behandling med octreotid eller lanreotid alene hos patienter med dissemineret NET af forskellig oprindelse²⁸⁻³⁰.

I et nyligt tysk, prospektivt, randomiseret, placebokontrolleret, multi-center fase III studie (PROMID; Evidenskv. liten nøj) af 85 behandlingsnaive patienter med veldifferentieret dissemineret NET udgået fra ileum (midgut) eller med ukendt primær tumor, formentlig udgået fra ileum, fandtes, at behandling med octreotid LAR 30 mg i.m. hver 4. uge i forhold til placebo forlængede tiden til tumorprogression fra 6,0 måneder (95% konfidensinterval 3,7-9,4 mdr.) til 14,3 måneder (95% konfidensinterval 11-28,9 mdr.) ($p < 0.0001$)²⁷. Bedst resultat opnåedes hos patienter med relativ beskeden tumorbyrde. Tumorrespons efter 6 måneder er anført i Tabel 3.

Tabel 3

Behandling	n	CR + PR*	SD*
Octreotid LAR	42	2% (1/42)	67% (28/42)
Placebo	43	2% (1/43)	37% (16/43)

*CR: komplet respons; PR: partielt respons; SD: stabil sygdom

Dette prospektive, randomiserede og placebokontrollerede studie viser således en klar anti-tumoral effekt af octreotid LAR. I begge grupper kunne patienterne have fungerende (carcinoid syndrom) eller ikke-fungerende tumorer. Studiet blev afbrudt før tid, da der ved interim-analyse fandtes signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper. Dette forklarer det relativt begrænsede antal af inkluderede patienter. Det primære endepunkt var tid til tumorprogression, og studiet var ikke designet til at vurdere overall survival.

Den fundne PFS på 14,3 måneder i PROMID studiet understøttes og bekræftes i et andet prospektivt, randomiseret fase III studie (RADIANT-2), hvor octreotid LAR 30 mg hver 4. uge (+ placebo) blev givet i den ene behandlingsarm³⁷. Her fandtes hos 113 patienter med progredierende tyndtarms NET en PFS på 14 måneder (artiklens Figur 3), hvilket er i overensstemmelse med PROMID studiet²⁷

I det prospektive, randomiserede og placebokontrollerede CLARINET studie, der minder om PROMID studiet, sammenligner man lanreotid ATG med placebo hos patienter med ikke-fungerende NET udgående fra tarm eller pankreas. CLARINET studiet er netop afsluttet med hensyn til inklusion af patienter og med 12 måneders follow-up. Data er således indsamlet og forventes præsenteret på ESMO september 2013.

PROMID og CLARINET studierne er ikke direkte sammenlignelige, idet patienterne i det første studie kunne have fungerende eller ikke-fungerende tumorer udgået eller sandsynligvis udgået fra ileum (midgut), mens der i det andet studie kun indgik patienter med ikke-fungerende tumorer, som kunne være lokaliseret i tarm eller pankreas.

Bivirkninger

Der er ikke fundet signifikante forskelle i bivirkningsprofilerne for octreotid LAR og lanreotid ATG. Bivirkninger ses i øvrigt meget sjældent ved behandlingen med de to analoger, og inkluderer: diarré/steatore, abdominalsmerter/kramper, flatulens, opkastninger, smerter og noduli på injektionsstedet, hyperglykæmi/diabetes mellitus, bradykardi og over år udvikling af oftest symptomløse galdeblæresten.

Konklusion

- Bivirkningsprofilerne og bivirkningshyppighederne for octreotid LAR og lanreotid ATG er sammenlignelige.
- Anti-sekretorisk effekt: Octreotid LAR og lanreotid ATG har stort set samme effekt på hormon-udløsningssymptomer. For begge analoger er effekten bedst undersøgt hos patienter med carcinoid syndrom som følge af hormonfrigørelse fra levermetastaser udgået fra tyndtarms NET.
- Biokemisk respons på behandling med octreotid LAR og lanreotid ATG er sammenlignelig.
- Anti-tumoral effekt: Såvel octreotid LAR som lanreotid ATG har i flere ikke-kontrollerede og ikke-randomiserede studier vist at kunne stabilisere tumorvækst, men kun sjældent (<10%) at kunne reducere tumorbyrden. Til dato er kun publiceret en enkelt randomiseret, prospektiv fase III undersøgelse, der klart og signifikant viser en anti-tumoral effekt af octreotid LAR (PROMID). Den fundne PFS på 14,3 måneder er bekræftet i et nyere, randomiseret, fase III studie, hvor der fandtes en PFS på 14 måneder³⁷. Resultaterne fra en tilsvarende undersøgelse for lanreotid ATG foreligger endnu ikke (CLARINET), men resultaterne forventes præsenteret på ESMO i september 2013.
- På den foreliggende evidens, rekommanderer Fagudvalget octreotid LAR til patienter med tyndtarms NET. Dette er på linje med ENETS konsensus-guidelines¹², der på side 167 anfører: "Based on these results, the use of SSA, especially octreotide-LAR, is recommended for antiproliferative purposes in functioning and non-functioning midgut tumors", og på side 162 anfører: "There is a higher level of evidence for the use of

octreotide compared to lanreotide in midgut NET, since placebo-controlled data for lanreotide are not yet available and dose selection is not validated for lanreotide either”.

- Det er vigtigt for behandlere af NET at have begge somatostatinanaloger til rådighed, primært mht. symptomkontrol, da denne er af betydning for patientens livskvalitet.

6.2 Værdier og præferencer vedr. lægemiddelalternativerne

Fagudvalget finder det afgørende, at der er dokumenteret virkning på begge effektparametre, og at der foreligger direkte dokumentation i form af et prospektivt fase III studie, der dokumenterer anti-tumoral effekt ²⁷.

6.3 Compliance/convenience

Somatostatinanalogerne administreres hovedsageligt på hospitalet. Nogle patienter er dog selvadministrerende.

Et nyligt fase III studie, SAPHE studiet, der sammenligner octreotid ATG selvadministration vs. hospitalsadministration viser, at en stor gruppe af patienter kan trække selv-/partneradministreret medicinering uden at dette havde betydning på effekt eller komplikationer/bivirkninger ⁴⁰. Denne fordel mener Fagudvalget er af mindre betydning sammenlignet med octreotid LAR's dokumenterede anti-tumorale effekt.

Fagudvalget anerkender, at den relativt komplicerede blandingprocedure forbundet med octreotid LAR samt det faktum, at injektionen skal gives intramuskulært, medfører, at administrationen skal foretages af sundhedsfagligt personale og ikke ved selvadministration. Hos enkelte svært overvægtige patienter er det ikke muligt at administrere lægemidler intramuskulært. For disse ca. 10% af patienterne frembyder lanreotid ATG en afgørende fordel pga. sit device og den subkutane administrationsvej.

6.4 Patientsikkerhed

På baggrund af en struktureret gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter vurderer Fagudvalget, at de patientsikkerhedsmæssige risici er minimale og ens for de to somatostatinanaloger.

6.5 Direkte lægemiddelrelaterede omkostninger

Fagudvalget finder ikke, at der er betydende forskel i ressourceforbruget relateret til de forskellige SSA'er.

7 Konklusion vedr. lægemidlerne

Lægemidlerne skønnes at have ligeværdig effekt hvad angår behandling af NET-symptomer, og begge præparater har anti-tumoral effekt, idet de kan inducere sygdomsrespons (tumorskrumpning) hos en mindre fraktion af patienterne (<10%).

I forhold til anti-tumoral effekt målt ved forlænget PFS, som Fagudvalget betragter som den afgørende parameter, foreligger endnu ingen data for lanreotid ATG i fase III-undersøgelser, mens der var signifikant effekt af octreotid LAR i en fase III-undersøgelse af høj kvalitet. Den fundne PFS på 14 måneder er senere bekræftet i en anden fase III-undersøgelse.

Fagudvalget rekommanderer som 1. linjebehandling til patienter med neuroendokrine tumorer udgået fra tyndtarm/coecum (mid-gut):

- 30 mg octreotid LAR i.m. hver 28. dag (startdosis)

8 Behandlingskriterier

Behandlingsvejledningen omfatter helt overvejende ikke-radikalt resektable NET udgået fra tyndtarm. Anti-sekretorisk behandling med somatostatinanaloger bør initieres hos alle patienter med fungerende (hormon symptomgivende) NET. Disse patienter udgør en delmængde af patientgruppen nævnt nedenfor.

Anti-tumoral behandling med somatostatinanaloger bør initieres hos patienter med fungerende og ikke-fungerende tyndtarms NET i WHO-klassifikationsgrupperne G1 og G2. For G2 dog kun patienter med tumorer med Ki67<5-10%.

9 Dosisjustering

Ved aftagende symptomatisk effekt øges dosis med 10 mg for octreotid LAR og med 30 mg for lanreotid ATG. Dosisøgning med octreotid LAR op til 60 mg kan have symptomatisk effekt, men der foreligger ingen evidensbaserede studier. Symptomatisk effekt ved dosisøgning med lanreotid ATG over 120 mg er ukendt.

10 Skiftekræterier

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

Ved manglende symptomatisk effekt efter optitrering eller uønsket og persisterende bivirkninger ved octreotid LAR kan man forsøge lanreotid ATG (30 mg octreotid LAR ~ 90-120 mg lanreotid ATG).

11 Seponeringskriterier

Ved grad 3-4 toksisitet, der i øvrigt ses meget sjældent, seponeres behandlingen. Det kan i enkelte tilfælde være invaliderende eller intolérable mavesmerter eller diarré. I meget sjældne tilfælde alvorlig bradykardi.

12 Efterlevelsesmål

Fagudvalget vurderer, at 90% af de nye patienter med NET udgået fra tyndtarm kan behandles med octreotid LAR (j. pkt 6.3).

13 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når resultaterne fra CLARINET er publiceret, eller når der er godkendt andre SSA til NET.

14 Referencer

1. 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):3063-3072.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336(7651):995-8.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-51.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008;336(7654):1170-3.

6. Plockinger U, Gustafsson B, Ivan D, Szpak W, Davar J. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: echocardiography. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):190-3.
7. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plockinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):209-13.
8. 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):162-166.
9. O'Toole D, Rindi G, Plockinger U, Wiedenmann B. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzniewski P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):71-3.
14. Pape UF, Perren A, Niederle C, 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.
15. Kulke MH, Anthony LB, Strosberg JR, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39(6):735-52.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43(7):617-25.

22. 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.
23. 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.
24. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):169-88.
25. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010;16(24):2963-70.
26. Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *The oncologist* 2012;17(6):747-55.
27. 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.
28. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2003; 21(14):2689-2696.
29. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br.J.Surg.* 2003;90(6):687-693.
30. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(8):761-71.
31. Bajetta E, Procopio G, Cattna L, et al. Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 4 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a Phase III Study. *Cancer* 2006;107(10):2474-81.
32. Bianchi A, De Marinis L, Fusco A, et al. The treatment of neuroendocrine tumors with long-acting somatostatin analogs: a single center experience with lanreotide autogel. *Journal of endocrinological investigation* 2011;34(9):692-7.
33. Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, et al. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2012.
34. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
35. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(2):235-42.
36. Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(7):733-40.
37. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378(9808):2005-12.

38. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, et al. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology* 2009;89(3):302-7.
39. Raderer M, Kurtaran A, Scheithauer W, Fiebiger W, Weinlaender G, Oberhuber G. Different response to the long-acting somatostatin analogues lanreotide and octreotide in a patient with a malignant carcinoid. *Oncology* 2001;60(2):141-5.
40. Johanson VW, B.; Abrahamson, A.; Calissendorff J.; Wall, N.; Grønbæk, H.; Florholmen, J.; Öhberg, A.; Granberg, D. . 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.

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Jørgen Hangaard, specialeansvarlig overlæge, ph.d, (Formand) Marianne Andersen, overlæge, ph.d, (Region Syddanmark) Torben Laursen, overlæge, lek. dr. med, ph.d, (DKSF) Annette Friberg, klinisk farmaceut, områdechef (DSS) Henning Grønbæk, overlæge, ph.d, (inviteret af formanden) Eigil Husted Nielsen, overlæge, ph.d (Region Nord) Morten Ladekarl, overlæge, dr. med (DSKO) Tommy Storm, specialeansvarlig overlæge (Region Sjælland) Ulrich Peter Knigge, overlæge, dr. med (DKS) Aase Krogh Masmussen, klinikchef, dr. med (Region Hovedstaden) Per Løgstrup Poulsen, overlæge, ph.d, dr. med (Region Midt)</p>
<p>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe for neuroendokrine tumorer</p>	<p>Ulrich Peter Knigge, overlæge, dr. med. (DKS) Henning Grønbæk, overlæge, ph.d. (inviteret af formanden) Morten Ladekarl, overlæge, dr. med. (DSKO) Ove Schaffalitzky de Muckadell, professor, dr. med. (inviteret af formanden) Benedicte Wilson, overlæge, ph.d. (inviteret af formanden) Annette Friberg, klinisk farmaceut, områdechef (DSS)</p>