

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af Lu-177-DOTATATE som mulig standardbehandling til 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 er til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter.
Godkendelsesdato	30.05.2018
Offentliggørelsesdato	30.05.2018
Dokumentnummer	18798
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se punkt 7 s. 6

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** Lu-177-DOTATATE i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) som mulig standardbehandling til patienter med gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer (NET), der oplever sygdomsprogression under LA-SSA-behandling, til følgende populationer:

- Patienter med gastro-intestinale neuroendokrine tumorer (GI-NET)
- Patienter med pankreas-neuroendokrine tumorer (pNET)

Ved GI-NET er anbefalingen baseret på en vurdering af, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi (vigtig) ved behandling med Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene og meromkostningerne herved.

Ved pNET har det ikke været muligt for Amgros at vurdere forholdet mellem den ikke-dokumenterbare kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene og meromkostningerne herved. Medicinrådets anbefaling er derfor baseret på en vurdering af, at på trods af manglende dokumentation for den kliniske merværdi, viser klinisk erfaring, at pNET patienter har stor fordel af behandlingen. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at der er et rimeligt forhold mellem patienternes fordel af behandling med Lu-177-DOTATATE og meromkostningerne herved.

De kliniske spørgsmål, der ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

NET er lavmaligne tumorer, der udvikles i de hormonproducerende celler i kroppens neuroendokrine system. Ca. 75 % af NET er GEP-NET, der lokaliseres i mave-tarmkanalen og pankreas. Prævalensen af GEP-NET er estimeret til ca. 35/100.000 og incidensen til ca. 400 tilfælde om året. 5-års overlevelsen er ca. 52 %. Helbredelse er sjældent muligt, hvorfor målet med behandling oftest er at hæmme væksten. GEP-NET repræsenterer en heterogen gruppe af tumorer, hvorfor den valgte behandling afhænger af flere faktorer. 1. valg er LA-SSA behandling. Ved manglende effekt kan dosis øges, interferon alfa tilføjes eller systemisk kemoterapi tilbydes. Ved fortsat tumorprogression overvejes behandling med Peptid Receptor Radionuklid Terapi (PRRT), targeteret terapi eller systemisk kemoterapi. PRRT i form af Y-90-DOTATOC, Lu-177-DOTATOC og Lu-177-DOTATATE fremstillet ved magistrel produktion har været anvendt i behandling af GEP-NET i Danmark de seneste 10 år. Det vurderes, at ca. 55-65 patienter om året er kandidater til PRRT.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbig ansøgning om Lu-177-DOTATATE fra SAM Nordic den 29. september 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 15. marts 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af Lu-177-DOTATATE på 10 uger og 6 dage opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning.

Den lange sagsbehandlingstid fra modtagelse af den foreløbige ansøgning til modtagelse af den endelige ansøgning skyldes udfordringer med bemanning af fagudvalget vedr. neuroendokrine tumorer.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at:

- Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA giver en **vigtig klinisk merværdi** (lav evidenskvalitet) sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling
- Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** (ikke-defineret evidenskvalitet) sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling. Evidensens kvalitet er ikke defineret, da datagrundlaget ikke tillader en statistisk sammenligning i henhold til Medicinrådets metoder.

Den kliniske erfaring i praksis viser, at patienter med pNET samlet set har stor fordel af behandling med magistrelt fremstillet Lu-177-DOTATATE.

4 Høring

SAM Nordic har den 30. april 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af Lu-177-DOTATATE og dermed ikke gav anledning til ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret kan ses af bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at ved GI-NET er meromkostningerne for behandling med Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene rimelige i forhold til den kliniske merværdi (vigtig), lægemidlet tilbyder. Ved pNET kan Amgros ikke vurdere forholdet mellem meromkostningerne forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE og den ikke-dokumenterbare klinisk merværdi.

Ansøger har valgt at lave en samlet analyse af subpopulationerne GI-NET og pNET, da de vurderer, at omkostningerne ikke varierer afhængig af subgruppe.

Amgros fremhæver, at ansøgers grundlæggende opbygning af den økonomiske analyse (både omkostnings- og budgetkonsekvensanalysen) er forkert og dermed behæftet med stor usikkerhed. Amgros har derfor foretaget en justering af den indsendte model, hvis resultater med en vis sandsynlighed underestimerer meromkostningerne ved behandling med interventionen. Resultaterne af den justerede omkostnings- og budgetkonsekvensanalyse baseret på apotekernes indkøbspris (AIP) er følgende:

- De inkrementelle omkostninger ved behandling med Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene er 677.083 kr. per patient over 2 år.

- Budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Lu-177-DOTATATE som mulig standardbehandling vil være mellem ca. 31,9 mio. kr. og ca. 41,5 mio. kr. år 1 og mellem ca. 32,4 og 42,1 mio. kr. år 2 og efterfølgende år.

Amgros har indgået en aftale med ansøger om indkøb af Lu-177-DOTATATE til en aftalepris, som er lavere end listepriisen anvendt i afrapporteringen. Ovenstående beløb afspejler derfor nødvendigvis ikke de reelle omkostninger ved anbefaling af Lu-177-DOTATATE.

Det samlede resultat af Amgros' økonomiske analyse påvirkes i høj grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af Lu-177-DOTATATE. Amgros fremhæver derfor, at nuværende og fremtidige rabatter på Lu-177-DOTATATE har stor betydning for de samlede behandlingsomkostninger.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse kan ses af bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroendokrine tumorer

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lene Weber Vestermark <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Charlotte Henneberg Holmboe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henning Grønbæk <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, dr.med., overlæge</i>	Region Syddanmark
Benedicte Vibjerg Wilson <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Laursen <i>Overlæge, lektor, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Friberg <i>Områdechef, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Peter Oturai <i>Overlæge</i>	Dansk Endokrinologisk Selskab
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig)

Agla Jael Fridriksdottir (projektgruppe)

Charlotte Wulff Johansen (koordinator)

Tenna Bekker (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til mulig standardbehandling af metastatisk gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets inkrementelle omkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-05-2018
Firma	SAM Nordic
Lægemiddel	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)
Indikation	Metastatisk gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Amgros anbefaler, at Medicinrådet **anbefaler** Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til mulig standardbehandling for patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under behandling med LA-SSA.
- Amgros kan ikke vurdere forholdet mellem en ikke-dokumenterbar klinisk merværdi, der er fundet til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under behandling med LA-SSA, og meromkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA til patienter med GI-NET har en vigtig klinisk merværdi sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Til patienter med pNET har Medicinrådet vurderet, at behandlingen har en ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.

Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger, der er forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til mulig standardbehandling for patienter GI-NET, som oplever sygdomsprogression under behandling med LA-SSA.

Amgros kan ikke vurdere forholdet mellem en ikke-dokumenterbar klinisk merværdi, der er fundet til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under behandling med LA-SSA, og meromkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Amgros har indgået en aftale med SAM Nordic om indkøb af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til en aftalepris, som er lavere end listeprisen anvendt i afrapporteringen. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Konklusion per population

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
GI-NET	LA-SSA alene	Vigtig klinisk merværdi	Lav evidens kvalitet	Acceptabelt	Ja
pNET	LA-SSA alene	Ikke-dokumenterbar klinisk merværdi	Ikke defineret	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes

Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Aftalepriserne på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) påvirker nedenstående resultater. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på listepreiser, er Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) forbundet med lavere behandlingsomkostninger end illustreret i tabellen nedenfor.

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Medicinrådet har defineret to subpopulationer i protokollen hhv. patienter med GI-NET og patienter med P-NET. Ansøger har valgt at lave en samlet analyse, da de vurderer at omkostningerne ikke varierer afhængig af subgruppe.

For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Resultatet af omkostningsanalysen for viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA er 677.083 kr. (ved listepriis) højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med LA-SSA alene.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

Tabel 1: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient, listepreiser, (diskonterede)

Behandling	År 1	År 2	Total
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) +			
LA-SSA	843.557	176.927	1.020.483
LA-SSA alene	175.067	168.333	343.400
<i>Inkrementel omkostning</i>	<u>668.490</u>	<u>8.594</u>	<u>677.083</u>

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling vil medføre budgetkonsekvenser på 32,4 mio. kr. - 42,1 mio. kr. (ved listepriis) om året ved fuldt markedsoptag såfremt det antages, at ingen patienter fremover vil modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) ved en ikke anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til mulig standardbehandling.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en aftale med SAM Nordic. Aftalen indeholder en rabat.

LUTETIUM-177-DOTATATE (LUTATHERA)

METASTATISK GASTROENTEROPANKREATISKE
NEUROENDOKRINE TUMORER

Resumé

Baggrund

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter. Ifølge Medicinrådets protokol antages det, at 50-65 patienter kan modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). SAM Nordic forhandler Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i Danmark

Analyse

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Medicinrådet har defineret to subpopulationer i protokollen hhv. patienter med GI-NET og patienter med P-NET. Ansøger har valgt at lave en samlet analyse, da de vurderer at omkostningerne ikke varierer afhængig af subgruppe.

I analyserne i denne afrapportering anvendes listepriisen på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og LA-SSA.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA er 677.083 kr. (ved listepriis) højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med LA-SSA alene.

Analysens resultater påvirkes i høj grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på listepriisen.

Amgros vurderer, at anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling vil medføre budgetkonsekvenser på 32,4 mio. kr. - 42,1 mio. kr. (ved listepriis) om året ved fuldt markedsoptag såfremt det antages, at ingen patienter fremover vil modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) ved en ikke anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til mulig standardbehandling.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med LA-SSA alene.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af GEP-NET	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	8
2.2 Resultater	12
Sensitivitetsanalyser	13

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	15
---	-----------

4. Diskussion	17
----------------------	-----------

Referencer	18
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	SAM Nordic
Handelsnavn:	Lutathera
Generisk navn:	Lutetium-177-Dotatate
Indikation:	Metastatisk gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer
ATC-kode:	V10XX04

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	15-03-2018
Endelig rapport færdig:	20-04-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	36 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er godkendt af Europakommissionen til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter(1).

SAM Nordic forhandler Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i Danmark og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling af GEP-NET på danske hospitaler. Medicinrådet har endeligt modtaget ansøgningen den 15. marts 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, SAM Nordic har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af GEP-NET i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) med behandling med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) alene.

1.2 Patientpopulation

GEP-NET kan inddeles i to undergrupper: Gastro-intestinale NET (GI-NET), hvor tyndtarms-NET udgør ca. 17 % af alle NET og pankreas-NET (P-NET), som udgør ca. 7 % af alle NET. Antallet af nye tilfælde af GEP-NET er ifølge Medicinrådets fagudvalg cirka 400 tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, hvilket formentlig skyldes bedre diagnosticering. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008. 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. Omkring 50 % af patienterne har således metastaser i leveren ved tidspunktet for diagnose(2).

Den eneste kurative behandling af GEP-NET er kirurgisk fjernelse af lokal sygdom. For omkring 90-95 % af patienterne er det ifølge Medicinrådets fagudvalg ikke muligt at fjerne tumorbyrden. I tilfælde heraf tilbydes patienterne som 1. valg medicinsk behandling i form af LA-SSA. 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:

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

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. 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).

1.3 Behandling af GEP-NET

Behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)

Indikation

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er indiceret til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter(1).

Virkningsmekanisme

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) tilhører behandlingsformen PRRT og er det første registrerede PRRT lægemiddel. Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) består af Lutetium-177 og peptid-chelator-komplekset Dota (0)-Tyr3-octreotate, 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(2).

Dosering

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) 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 pr. behandling. Behandlingen gives som udgangspunkt med et interval på 8 uger, men kan forlænges til 16 uger i tilfælde af dosismodificerende toksicitet. 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(2).

Komparator

Medicinrådet har defineret behandling med LA-SSA som relevant komparator for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) betragtes som en add-on behandling, da alle patienter samtidig modtager behandling med LA-SSA(2).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA alene for følgende populationer:

- Patienter med GI-NET
- Patienter med P-NET

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og komparator over en tidshorisont på 2 år(2).

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Analysen vurderes i følgende afsnit.

Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der søger at estimere de gennemsnitlige omkostninger for behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) over 2 år. Analysen anvender et begrænset perspektiv, hvor omkostninger afholdt til anskaffelse af lægemidler, administration af disse, monitorering af patienten og patientomkostninger i form af tid og transport er inkluderet.

Medicinerådet har defineret to subpopulationer i protokollen hhv. patienter med GI-NET og patienter med P-NET. Ansøger har valgt at lave en samlet analyse, da de vurderer at omkostningerne ikke varierer afhængig af subgruppe.

Analysen sammenligner behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene med behandling med LA-SSA.

Analysen er baseret på en takstbaseret tilgang.

Analysen er baseret på, at alle patienter behandles fra dag 1 og fortsætter denne behandling i den 2-års periode, som er protokollens tidshorisont. Der er således ikke lagt seponering eller behandlingsskift ind i modellen.

Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimeringen af de behandlingsrelaterede omkostninger, bygger hovedsageligt på de inkluderede lægemidlers SmPC(1) samt en publikation fra Rigshospitalet, der beskriver praksis for radionuklid behandling(3).

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Da analysens tidshorisont strækker sig over to år, er det jf. Amgros retningslinjer relevant at diskontere udgifter, der afholdes i år 2. Ansøger har anvendt en diskonteringsrente på 4 %.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er en række uhensigtsmæssigheder i den overordnede modeltilgang.

Vigtigst af alt sammenligner ansøger behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene med behandling med LA-SSA. Medicinerådets protokol definerer, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) vil foregå i kombination med behandling med LA-SSA. Den undersøgte intervention i analysen er altså ikke i tråd med Medicinerådets protokol. Komparatoren er derimod korrekt. Da doseringen af LA-SSA ikke forventes at afvige mellem interventionsarmen og komparatorarmen i analysen har Amgros derfor valgt at lægge omkostningerne i komparatorarmen i forbindelse med behandling med LA-SSA til de omkostninger, der er estimeret i interventionsarmen. Forskellen mellem behandlingsregimet defineret i ansøgningen og hvad Amgros har anvendt i den tilrettede analyse er illustreret i tabellen på næste side.

Tabel 1: Behandlingsregime i hhv. indsendt analyse og tilrettet analyse

Analyse	Intervention	Komparator
Behandling i ansøgers indsendte analyse	4 administrationer af 7.4GB Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) hver 8. uge + præmedicinering (Granisetron + Vamin)	LA-SSA i form af 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge
Behandling i Amgros' tilrettede analyse	4 administrationer af 7.4GB Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), hver 8. uge + præmedicinering (Granisetron + Vamin) + LA-SSA i form af 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge	LA-SSA i form af 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge

I studiet(1), der ligger til grund for SAM Nordics ansøgning til Medicinrådet, modtager patienterne i interventionsarmen 30 mg octreotid (Sandostatin LAR) (ækvivalent til 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge, hvilket er den godkendte dosering ift. lægemidlets SmPC. I komparatorarmen modtager patienterne dobbelt dosis, hvilket vil sige 60 mg octreotid (Sandostatin LAR) (ækvivalent til 240 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge. Denne dosering er ikke i tråd med lægemidlernes SmPC. Da denne dosering anvendes i NETTER-1, har Amgros dog valgt at udarbejde en sensitivitetanalyse, der illustrerer betydningen af et sådant doseringsregime.

Ansøger antager i indsendte analyse at behandling med LA-SSA sker gennem fulde to år. Amgros vurderer at denne antagelse sandsynligvis ikke er korrekt, da en række patienter vil opleve seponering og/eller skift af behandling i perioden som konsekvens af sygdomsprogression eller død. Da Amgros i den tilrettede analyse inkluderer samme behandling med LA-SSA i både interventions- og komparatorarmen, er det sandsynligt at antage at antagelsen om fuld behandling i to år ikke påvirker analysens resultater i alvorlig grad. Da behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) har vist sig at forlænge median progressionsfri overlevelse ret markant, finder Amgros det sandsynligt, at patienter der modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) vil være i stand til at klare behandling med LA—SSA længere end patienter, der ikke modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Da ansøger ikke har inkluderet LA-SSA i interventionsarmen har ansøger heller ikke forholdt sig til hvorledes den i studierne sandsynliggjorte forlængede tid til PFS og overlevelse spiller ind på omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Ansøger har i indsendte analyse ikke medtaget eller berørt omkostninger forbundet med alvorlige bivirkninger. Dette på trods af at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA medfører væsentligt flere grad 3-4 bivirkninger end behandling med LA-SSA alene(1).

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for LA-SSA og relevant præ- og co-medicinering. Da Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er et radioaktivt lægemiddel er produktet ikke anmeldt til lægemiddeltaksten, hvorfor den til Amgros oplyste listepriis anvendes i denne afrapportering.

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) 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 pr. behandling. Behandlingen gives som udgangspunkt med et interval på 8 uger, men kan forlænges til 16 uger i tilfælde af dosismodificerende toksicitet. 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(2).

Ifølge gældende behandlingsvejledning fra RADS betragtes lanreotid (Ipstyl Autogel) som 1. valgs LA-SSA-behandling i NET, både GI-NET og P-NET. Ansøger har derfor valgt lanreotid som komparator.

Den anbefalede dosering til patienter med GEP-NET er 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver fjerde uge ved dyb subkutan injektion. Der er ingen anbefalet dosisjustering for mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

De anvendte enhedspriser er angivet i tabellen nedenfor.

Tabel 2: Lægemiddelpriser, AIP eller oplyst listepris

Lægemiddel	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	4 doser ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3 7.4GBq (200mCi)	600.000
Granisetron (Sancuso) <i>co-medicinering</i>	1 stk. depotplaster 3,1 mg/24 timer	706
Vamin 18 g N/l Elektrolytfri <i>co-medicinering</i>	6 x 1000 ml inf.væske,opløsning	1.039,67
LA-SSA Lanreotid (Ipstyl Autogel)	1 stk. 120 mg inj.vsk,opl.,sprøjte	11.220

Jf. beskrivelsen af doseringen ovenfor er de gennemsnitlige antal doser pr. patient fordelt på år 1 og år 2, som er anvendt i analysen, illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 3: Gennemsnitlige antal doser pr. patient pr. år

Lægemiddel	År 1	År 2
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	4	0
Granisetron (Sancuso) <i>co-medicinering</i>	4	0
Vamin 18 g N/l Elektrolytfri <i>co-medicinering</i>	4	0
LA-SSA Lanreotid (Ipstyl Autogel)	13	13

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er. Amgros vurderer, at doseringen er angivet korrekt.

Administration og monitorering

Administrationsomkostningerne afspejler de ressourcer, der anvendes til at administrere lægemidlerne.

Da Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er et radiofarmaceutisk lægemiddel skal det indgives under indlæggelse. Behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) består af fire injektioner med otte ugers intervaller. Behandling med lutetium (magistrelt fremstillet) har været en del af dansk klinisk praksis siden 2009(3). Administrationsomkostningerne for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) tager derfor udgangspunkt i nuværende praksis for magistrelt fremstillet lutetium.

På dagen for behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) møder patienten på hospitalet om morgenen. Patienten modtager først medicin for kvalme, hvilket er en almindelig bivirkning forbundet med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Derefter overføres patienten til nuklearmedicinsk afdeling, hvor co-medicinering indgives

før selve infusionen med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Patienten bliver på nuklearmedicinsk afdeling i fire timer grundet strålingsrisiko, før patienten overføres til anden afdeling til observation. Næste morgen udføres en skintigrafi til måling af den tilbageværende stråling i patienten før udskrivning.

Efter første behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) skal patienten til ambulant kontrol, hvor en CT-skanning udføres. Skanningen foretages 4-7 dage efter første behandling. Patienten skal ligeledes have taget blodprøver til monitorering af nyre og lever hver 2. uge. Ansøger antager at hver 2. kontrol sker i regi af egen læge og hver 2. kontrol sker ved ambulant besøg på hospitalet. 4-7 dage efter tredje behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) skal patienten til ambulant kontrol igen, hvor en CT-skanning udføres. Patienten fortsætter med at få foretaget blodprøver hos hhv. egen læge og ambulant på hospitalet hver 2. uge indtil otte uger efter fjerde og sidste behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Efter de fire behandlingscykler skal der tages blodprøver hver 2. uge hos patientens egen læge eller hospital indtil 8 uger efter den sidste injektion og derefter efter 3 og 6 måneder. CT-scanninger udføres 3 og 6 måneder efter den sidste behandling, og en skintigrafi udføres efter 6 måneder. Herefter vil kontrolbesøg finde sted efter behov(3). En oversigt over behandlingsforløbet er skitseret i tabellen, som ansøger har udarbejdet, nedenfor.

Tabel 4: Oversigt over behandlingsforløb med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)

Treatment cycle	1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week	6 th week	7 th week	8 th week
1	1 st Inj. CT * 2- Am.		BS - local		BS - Am.		BS - local	
2	2 nd Inj	BS - Loc.		BS - Am.		BS - Loc.		
3	3 rd Inj. CT - Am.		BS - Loc.		BS - Am.		BS - Loc.	
4	4 th Inj.	BS - Loc.		BS - Am.		BS - Loc.		Week 32.

After the four treatment cycles :

Blood sample: 3 and 6 months after last blood sample (eight weeks after last injection)

Outpatient control: 1 (included in the table), 3 and 6 months after last treatment

CT scan: 3 and 6 months after last treatment, and then every 6 months

PET: after 6 months and then as needed.

Ressourceforbruget er estimeret gennem en takstbaseret tilgang. Der findes en specifik DRG-takst til indgivelsen af Lu177, og denne er anvendt i analysen. DRG 36PR03 blev anvendt til at estimere omkostningen ved en PET-skanning på nuklearmedicinsk afdeling og DRG 30PR06 til at estimere omkostningen ved en CT-skanning. Ansøger har anvendt DAGS-taksten for et ambulant besøg fra 2017, da DRG-taksten fra 2018 ikke forrenter at afspejle de reelle underliggende omkostninger for et ambulant kontrolbesøg. Lønnen for en kommunallæge blev anvendt for at finde omkostningen ved at besøg hos praktiserende læge og en takst for blodprøvetagning fra overenskomsten mellem PLO og RLTN blev anvendt til at estimere omkostningen ved en blodprøvetagning.

Lanreotid (Ipstyl Autogel) gives som en subkutan injektion. Ansøger antager, at injektionen gives hos egen læge og at patienten for foretaget de nødvendige blodprøver under disse besøg. Derudover antages det, at behandlingen medfører fire ambulante besøg, hvor der foretages CT-scanninger og tumor- og sygdomsstatus kontrolleres. Dette er det samme som ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøger har estimeret administrations- og monitoreringsomkostningerne for behandling med hhv. Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og Lanreotid (Ipstyl Autogel) på en acceptabel måde. Ansøger har dog, som tidligere nævnt ikke medtaget behandling med lanreotid (Ipstyl Autogel) i interventionsarmen. Da

administrationen af lanreotid (Ipstyl Autogel) og de efterfølgende kontroller ikke som udgangspunkt skaber yderligere behov for ambulante besøg, skanninger eller besøg hos egen læge i det første år, da patienten alligevel skal til omfattende kontroller som et led i behandlingen med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), antager Amgros, at der ingen yderligere administrations- eller monitoreringsomkostninger er ved inklusion af LA-SSA i interventionsarmen i år 1. I år 2 antager Amgros at antallet af ambulante besøg, CT-skanninger, og besøg hos egen læge, herunder blodprøvetagninger, er det samme interventions- og komparatorarmen.

Ansøger har værdisat selve administrationen af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) gennem DRG-taksten 06MA98 på 2.855 kr. Samtidig skriver ansøger, at patienten er indlagt 24 timer på hospitalet. Anvendes samme procedure- og diagnosekode, som ligger til grund for DRG 06MA98, men med indskrivning dag 1 og udskrivning dag 2, altså udskrivning 24 timer efter indskrivning, som ansøger antager, giver kodningen en anden DRG-takst, end den anvendte. Den anden DRG-takst, 07MP16 (særlig kompleks kemobehandling), er på 84.504 kr. Disse DRG-takster indeholder en ukendt andel lægemiddelomkostninger, hvorfor man skal være meget påpasselig med at anvende det som et udtryk for de faktiske omkostninger afdelingen afholder. Desuden er der en række andre usikkerheder ved brugen af DRG-takster. Amgros vurderer at DRG 07MP16 (særlig kompleks kemobehandling) på 84.504 kr. er for høj i forhold til de reelle omkostninger forbundet med administration af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Amgros vurderer dog samtidig, at DRG 06MA98 på 2.855 ikke dækker over de reelle omkostninger forbundet med 24-timers indlæggelse. Amgros har derfor tillagt taksten for et onkologisk heldøgn på Finsenscentret på Rigshospitalet(4) for hver af de fire administrationer af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). På denne måde inkluderes omkostninger til ambulatoriebesøget hvor selve behandlingen gives, diverse tests og skanninger og indlæggelsen på onkologisk afdeling, hvor patienten observeres. Det senest offentligt tilgængelige takstkatalog er fra 2016 (4272101 HELDØGN- ONK kr. 7.384). Taksten er PL reguleret til 7.518 pr. heldøgn.

Patienttid og transport

Ansøger antager at indlæggelse som led i behandling Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) varer 24 timer. Et ambulante besøg antages at tage 1 time og et besøg hos praktiserende læge antages at tage 20 minutter.

Patienttid og transportomkostninger er værdisat ved hjælp af Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger(5)

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om transportomkostninger er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros vurderer ligeledes at ansøgers antagelser om den anvendte patienttid lyder plausibelt. Værdisætningen af patienttid er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at transport og patienttid er acceptabelt opgjort og værdisat. Amgros har dog tilpasset analysen således at patienttiden og transportomkostningerne afspejler den justering af antallet af besøg i hhv. interventions- og komparatorarmen, som er behandling i afsnittet om administration og monitorering.

2.2 Resultater

Amgros vurderer, at den grundlæggende opbygning af analysen er forkert, da ansøger har sammenlignet behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene med behandling med LA-SSA. Dette på trods af at Medicinrådets protokol definerer at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA skal sammenlignes med behandling med LA-SSA alene. Amgros har derfor foretaget en grundlæggende justering af den indsendte model. Justeringerne er redegjort for tidligere i denne afrapportering.

Ansøger har ikke forholdt sig til hvorledes den i studierne sandsynliggjorte forlængede tid til PFS og overlevelse spiller ind på omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Ansøger har ej heller redegjort for eller inkluderet omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Amgros vurderer derfor at de resultater, der præsenteres i dette afsnit, er behæftet med stor usikkerhed. Amgros' vurdering er at resultaterne med en vis sandsynlighed underestimerer meromkostningerne ved behandling med interventionen sammenlignet med behandling med komparator.

Resultatet af den justerede omkostningsanalyse viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA er på 677.083 kr. over 2 år.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer. Resultaterne er diskonteret med 4 % i år 2.

Tabel 5: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	600.000	0	600.000
	Co-medicinering	6.983	0	6.983
	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	146.197	140.574	286.771
	Administration og monitorering	68.231	31.417	99.648
	Patienttid og transport	22.146	4.936	27.082
	I alt	843.557	176.927	1.020.483
LA-SSA	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	146.197	140.574	286.771
	Administration og monitorering	23.737	22.824	46.561
	Patienttid og transport	5.133	4.936	10.069
	I alt	175.067	168.333	343.400
Inkrementel omkostning		<u>668.490</u>	<u>8.594</u>	<u>677.083</u>

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA er forbundet med væsentlige meromkostninger sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Amgros vurdering er, at såfremt bivirkningsrelaterede omkostninger var inkluderet i analysen og såfremt analysen forholdt sig til hvorledes den i studierne sandsynliggjorte forlængede tid til PFS og overlevelse spiller ind på omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), ville omkostningerne forbundet behandlingen være højere.

Sensitivitetsanalyser

Ansøger har indsendt en sensitivitetsanalyse, der forlænger tidshorisonten til fem år i stedet for to år. Sensitivitetsanalysen bygger på samme model som basecaseanalysen, hvilket betyder, at interventionsarmen ikke indeholder behandling med LA-SSA. Sensitivitetsanalysen antager, at alle i komparatorarmen får behandling i alle fem år og at ingen i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) får yderligere behandling end de fire doseringer. Amgros vurderer, udover at analysen ikke sammenligner de ønskede scenarier, at dette scenarie er urealistisk. Sensitivitetsanalysen præsenteres derfor ikke i denne afrapportering.

Analysens resultater er særligt sensitive overfor prisen på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og valg af doseringsregime. I det følgende illustreres betydningen af en eventuel rabat på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) samt et scenarie, hvor doseringsregimet afspejler doseringen i NETTER -1.

I nedenstående tabel illustreres analysens resultater såfremt doseringen af LA-SSA fra NETTER-1 anvendes. Doseringen betyder at patienter i komparatorarmen behandles med dobbelt dosis af patienterne i interventionsarmen (og dobbelt dosis ift. SmPC).

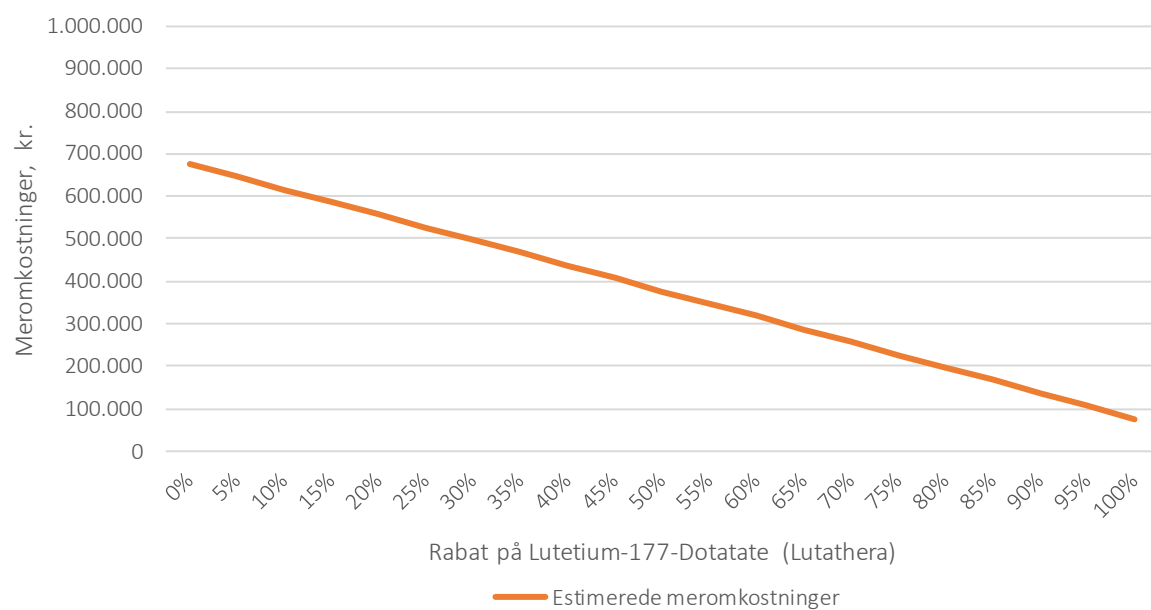
Tabel 6: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger ved dosering af LA-SSA fra NETTER-1 studiet (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	600.000	0	600.000
	Co-medicinering	6.983	0	6.983
	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	146.197	140.574	286.771
	Administration og monitorering	68.231	31.417	99.648
	Patienttid og transport	22.146	4.936	27.082
	I alt		843.557	176.927
LA-SSA	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	292.393	281.147	573.541
	Administration og monitorering	23.737	22.824	46.561
	Patienttid og transport	5.133	4.936	10.069
	I alt	321.263	308.907	630.171
Inkrementel omkostning		<u>522.294</u>	<u>-131.980</u>	<u>390.312</u>

Valg af alternativt doseringsregime har stor betydning for analysens resultater. I dette scenarie er de estimerede gennemsnitlige meromkostninger på 390.312 kr. sammenholdt med de estimerede meromkostninger på 677.083 kr. i basecaseanalysen.

I figuren nedenfor er betydningen af en eventuel rabat på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) på analysens resultater af meromkostninger illustreret.

Figur 1: Estimerede gennemsnitlige meromkostninger pr. patient, kr.



3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Ifølge Medicinrådets protokol antages det, at 50-65 patienter kan modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Ansøger har indsendt en budgetkonsekvensanalyse med en tidshorisont på 2 år. Heri antages det at 60 patienter modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i både år 1 og år 2 såfremt Medicinrådet anbefaler Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling. Anbefales Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) ikke som mulig standardbehandling er antagelsen at 0 patienter modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Den indsendte budgetkonsekvensanalyse ser udelukkende på lægemiddelomkostninger, hvilket ikke er i tråd med Amgros' retningslinjer, og analysen bygger på samme fejlagtige sammenligning (Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene sammenlignes med LA-SSA i stedet for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene, som omkostningsanalysen gør. Amgros har derfor valgt at foretage egne analyser af budgetkonsekvenserne.

I Amgros' analyse tages udgangspunkt i den tilrettede omkostningsanalyse. Her inkluderes alle omkostninger undtagen omkostninger relateret til patienttid og transport jf. Amgros retningslinjer. I analysen antages at mellem 50-65 patienter hvert år modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA såfremt Medicinrådet anbefaler lægemidlet som mulig standardbehandling. Anbefales lægemidlet ikke antages det at ingen patienter modtager behandlingen. I analysen antages fuldt markedsopslag fra start og at alle modtager behandling i 2 år, uanset behandling. Disse antagelser betyder, at modellen allerede i år 2 er mættet. Alt andet lige antages omkostningerne i år 2 at afspejle omkostningerne i de efterfølgende år.

Tabel 7: Antagelser om antal GEP-NET-patienter i behandling med intervention eller komparator

Behandling	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales ikke		Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	0	0	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 0 eksisterende patienter (2. behandlingsår)	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 50-65 eksisterende patienter (2. behandlingsår)
LA-SSA	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 0 eksisterende patienter (2. behandlingsår)	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 50-65 eksisterende patienter (2. behandlingsår)	0	0
Total	50-65	100-130	50-65	100-130

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse, markedsandele og behandlingens længde, er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA som mulig standardbehandling til patienter med GEP-NET illustreret på næste side.

Tabel 8: Estimerede budgetkonsekvenser år 1 og 2 (udiskonterede omkostninger), kr.

Behandling	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales ikke		Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	0	0	40,7 mio. kr. – 52,9 mio. kr.	49,5 mio. kr. – 64,4 mio. kr.
LA-SSA	8,7 mio. kr. – 11,4 mio. kr.	17,2 mio. kr. – 22,3 mio. kr.	0	0
Budgetkonsekvenser år 1			31,9 mio. kr. – 41,5 mio. kr.	
Budgetkonsekvenser år 2			32,4 mio. kr. – 42,1 mio. kr.	

Spænd i budgetkonsekvenser dækker over variation i antal patienter defineret i Tabel 7: Antagelser om antal GEP-NET-patienter i behandling med intervention eller komparator

I første behandlingsår vil en anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA som mulig standardbehandling betyde samlede meromkostninger på mellem ca. 31,9 mio. kr. og ca. 41,5 mio. kr. I andet år, og i årene fremefter, vil en anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA som mulig standardbehandling betyde samlede meromkostninger på mellem ca. 32,4 mio. kr. og 42,1 mio. kr.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af listepriser. Analysens resultater afspejler derfor nødvendigvis ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i høj grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Nuværende og fremtidige rabatter på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), har derfor en stor betydning for de samlede behandlingsomkostninger og budgetkonsekvenserne.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger.

.

REFERENCER

1. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Lutathera (Lutetium-177-Dotatate). 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastro- entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer. :1–14
3. Rigshospitalet. Patientinformation Neuroendokrine svulster. 2010;
4. Rigshospitalets takster 2016. 2016; Available from: <https://www.rigshospitalet.dk/om-hospitalet/leverandoerer-og-samarbejdspartnere/Documents/takstkatalog-2016-hoejt-specialiseret-behandling.pdf>
5. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017

Nicoline Kerzel Duel

Fra: Annette Andren <Annette.Andren@Samnordic.se>
Sendt: 30. april 2018 17:56
Til: Nicoline Kerzel Duel; Agla Jael Fridriksdottir
Cc: Isabell Ahlén
Emne: SV: Vurderingsrapport - Lu-177-DOTATATE til GEP-NET

Opfølgningsflag: Opfølgning
Flagstatus: Afmærket

Kære Nicoline og Agla, varmt tack för vurderingsrapporten och givande telefonsamtal. SAM Nordic önskar understryka att patienter med P-NET också har en stor fördel av behandling med Lutathera. Vi hoppas att rådet ger dessa patienter en möjlighet till Lutathera-behandling, trots kategoriseringen 6. Bästa hälsningar från Isabell och Annette på SAM Nordic.

Från: Nicoline Kerzel Duel <NKD@medicinraadet.dk>
Skickat: den 24 april 2018 18:26
Till: Annette Andren <Annette.Andren@Samnordic.se>; Isabell Ahlén <isabell.ahlen@Samnordic.se>
Kopia: Agla Jael Fridriksdottir <AJF@medicinraadet.dk>
Ämne: Vurderingsrapport - Lu-177-DOTATATE til GEP-NET

Kære Annette og Isabell

Vurderingsrapporten for Lu-177-DOTATATE (Lutathera) og dermed kategoriseringen af merværdien er nu godkendt på Rådsmødet. Udover enkelte korrekturrettelser uden betydning er der lavet en enkelt ændring: sætningen i afsnit 7 vedrørende usikkerheden om, hvorvidt I kan levere tilstrækkeligt Lu-177-DOTATATE, er fjernet. Vedhæftet er vurderingsrapporten, der ligeledes er at finde på hjemmesiden senere i aften. Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle hørings svar vedr. kategoriseringerne "vigtig klinisk merværdi" for GI-NET og "ikke-dokumenterbar klinisk merværdi" for pNET.

I er naturligvis stadig velkomne til at ringe eller skrive, hvis der er spørgsmål til rapporten.

Mange hilsner
Nicoline

Nicoline Kerzel Duel

Sundhedsvidenskabelig konsulent
Cand.scient.san.publ.

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29
2100 København Ø

Direkte tlf. +45 21346049

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastroentero-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 er til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	24.04.2018 24.04.2018 17476 1.0

Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med gastro-intestinale-neuroendokrine tumorer, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinerådet vurderer, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med pankreas-neuroendokrine tumorer, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene. Evidensens kvalitet er ikke defineret, da datagrundlaget ikke tillader en statistisk sammenligning i henhold til Medicinerådets metoder.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AR:	Bivirkninger (<i>adverse reactions</i>)
CI:	Konfidensinterval
DoR:	<i>Duration of Respons</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ENETS:	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
EPAR:	<i>European Assessment Report</i>
GEP-NET:	Gastro-entero-pankreatisk neuroendokrine tumorer
GI-NET:	Gastro-intestinal-NET (mavetarm-NET)
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT:	<i>Intention To Treat</i>
LAR:	<i>Long-acting release</i>
LA-SSA:	Langtidsvirkende somatostatin-analoger (<i>Long-acting somatostatin analogues</i>)
Midgut:	Den midterste del af fordøjelseskanalen inklusive tyndtarmen
NEC:	Neuroendokrine karcinomer
NEN:	Neuroendokrine neoplasmer
NET:	Neuroendokrine tumorer
OIS:	<i>Optimal Information Size</i>
ORR:	Overordnet responsrate
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse
pNET:	Pancreatic-NET (pankreas-NET)
PRRT:	Peptid Receptor Radionuklid Terapi (<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret forsøg (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko (<i>risk ratio</i>)
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>serious adverse events</i>)

SAR: Alvorlige bivirkninger (*serious adverse reactions*)
SSTR: Somatostatin-receptor
TTP: Tid til tumorprogression

Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
3	Metode	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling	9
6	Klinisk merværdi	11
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	11
6.1.1	Gennemgang af studier	11
6.1.2	Resultater og vurdering af klinisk merværdi af Lu-177-DOTATATE sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling	12
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1	17
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	18
6.2.1	Gennemgang af studier	18
6.2.2	Resultater og vurdering	19
6.2.3	Evidensens kvalitet	22
6.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2	22
7	Andre overvejelser	23
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	23
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	23
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	24
11	Referencer	25
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	27
13	Bilag 2: Søgestreng	28
14	Bilag 3: GRADE-evidensprofiler	31
14.1	Cochrane Risk of Bias.....	31
14.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE.....	32

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af patienter med gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til behandling med LA-SSA alene.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om Lu-177-DOTATATE anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer

Neuroendokrine neoplasmer (NEN) udvikles i de hormonproducerende celler i kroppens neuroendokrine system. Da neuroendokrine celler findes mange steder i kroppen, kan NEN 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 omtrent 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 (Ki-67 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].

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

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

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 (pNET), 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 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

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

patientpopulation. Da NET er lavmaligne tumorer, som oftest vokser langsomt, og symptomerne herpå ligeledes forværres langsomt, opdages og behandles NET almindeligvis sent [7]. Omtrent 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 % [8].

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 [9]. 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 [9]. I Danmark følger man European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)'s konsensus guidelines for behandling af metastatisk NEN [4,10]. 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 helt. I tilfælde heraf tilbydes patienterne som 1. valg medicinsk behandling med 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 øge dosis, tilføje interferon alfa eller tilbyde systemisk kemoterapi afhængigt af Ki-67 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 pNET))
- 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.

Anvendelse af det nye lægemiddel

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-chelator-komplekset 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 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 15. marts 2018.

Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende neuroendokrine tumorer efter Medicinrådets gældende metoder. I protokollen blev der defineret 2 kliniske spørgsmål. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet 05.02.2018, til at besvare klinisk spørgsmål 1.

Til at besvare klinisk spørgsmål 2 har ansøger både udført en narrativ vurdering og indsendt en netværksmetaanalyse (indirect treatment comparison), hvor Lu-177-DOTATATE sammenlignes med alle godkendte lægemidler til patienter med GEP-NET, der er kandidater til medicinsk behandling. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget har vurderet, at netværksmetaanalysen ikke kan bruges, da den blandt andet baseres på den antagelse, at GI-NET patienter svarer til pNET patienter. Dette stemmer ikke overens med fagudvalgets vurdering af, at de to populationer er forskellige, hvilket afspejles i valget af to kliniske spørgsmål i protokollen; et for GI-NET og et for pNET. Klinisk spørgsmål 2 bliver derfor kun gennemgået narrativt med udgangspunkt i de data og narrative sammenligninger, ansøger har fremsendt.

4 Litteratursøgning

Ansøger har brugt den systematiske litteraturgennemgang foretaget af virksomheden PHMR. Denne søgning var langt mere detaljeret end specificeret i Lu-177-DOTATATE protokollen, da den sammenlignede Lu-177-DOTATATE med alle lægemidler godkendt til indikationen (ikke-kurabel GEP-NET). Søgningen er fra den 20. september 2017. Ansøger har scannet resultaterne og fremhævet de studier, der relaterede sig til de to kliniske spørgsmål. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Litteratursøgningen resulterede i identifikationen af tre publikationer fra henholdsvis to randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) i fase 3 og ét fase 1-2 single-arm studie. Disse er beskrevet nedenfor:

Lu-17-DOTATATE:

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(2):125-35 [11]. **NETTER-1 studiet.**

Brabander, T., W. A. van der Zwan, J. J. M. Teunissen, B. L. R. Kam, R. A. Feelders, W. W. de Herder, C. H. J. van Eijck, G. J. H. Franssen, E. P. Krenning, and D. J. Kwekkeboom. 2017. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research*, 23: 4617-24 [12]. **ERASMUS studiet.**

LA-SSA:

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):224-33 [13]. **CLARINET studiet.**

Medicinerådets sekretariat har opdateret litteratursøgningen ved at bruge samme søgestreng som ansøger i MEDLINE (via Pubmed) og CENTRAL (via Cochrane Library) (se bilag 2). Søgningen resulterede i yderligere 104 (MEDLINE) og 24 (CENTRAL) referencer, som blev screenet på titel/abstract niveau. Ét af disse blev læst på fuldtekstniveau, men blev ekskluderet, da publikationen omhandler magistrelt produceret Lu-177-DOTATATE og ikke det i vurderingsrapporten undersøgte lægemiddel. Dermed udgør de 3 overnævnte studier samt European Product Assessment Reports (EPAR) for Lu-177-DOTATATE datagrundlaget for de kvantitative og narrative analyser, der benyttes til at besvare de to kliniske spørgsmål.

Fra evidens til kategori. Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

På baggrund af de identificerede primærstudier har ansøger udført en direkte sammenligning til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, og en narrativ vurdering til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 mellem Lu-177-DOTATATE og komparator (placebo i kombination med LA-SSA). Herunder følger en overordnet beskrivelse af de anvendte metoder for de to kliniske spørgsmål:

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?

NETTER-1 studiet er et fase 3 RCT med en direkte sammenligning af Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA med LA-SSA alene i midgut-NET patienter [11]. Studiet kan dermed bruges til at besvare spørgsmålet. Tidshorizonten blev defineret som 2 år i protokollen.

Vurdering af datagrundlag

Medicinerådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at vurderingen kan basere sig på de tilgængelige data med følgende bemærkninger:

- Studiepopulationen består primært af tyndtarms-patienter (se baselinekarakteristika i tabel 1), men fagudvalget vurderer, at dette er af mindre betydning, da tyndtarms-NET udgør den største del af GI-NET patienter i den danske population.
- Ansøger har opgjort data på livskvalitet som tid til minimum 10 % forværring fra baseline fremfor gennemsnitlig ændring over tid som efterspurgt i protokollen. Det har ikke været muligt at verificere disse data. Samlet foreligger der således ikke noget datagrundlag for effektmålet.
- Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet "nedsat nyrefunktion" og "knoglemarvspåvirkning". Effektmålene kommenteres narrativt.
- Ansøger har indsendt data på "overordnet responsrate" (ORR) og "tid til tumorprogression" (TTP), som blev vurderet som mindre vigtige effektmål i protokollen. Disse data inddrages derfor ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger, undtagen udregning af konfidensintervallerne på den relative risiko (RR) på alvorlige bivirkninger i tabel 3.

Klinisk spørgsmål 2: Hvilken klinisk merværdi tilbyder Lu-177-DOTATATE sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling?

Klinisk spørgsmål 2 bliver gennemgået narrativt med ansøgers indsendte data fra ERASMUS studiet, som er en retrospektiv opgørelse af subgrupper af patienter behandlet med Lu-177-DOTATATE i årene 2000-2013 [12] og CLARINET studiet, som er et fase 3 RCT studie på LA-SSA alene sammenlignet med placebo [13]. På grund af forskellige studiedesigns kan ERASMUS og CLARINET studierne ikke sammenlignes indirekte i henhold til Medicinerådets metoder.

Vurdering af datagrundlaget

Medicinerådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at den narrative vurdering kan basere sig på de tilgængelige data med følgende bemærkninger:

- Patienterne modtog ikke nødvendigvis LA-SSA ved behandlingen med Lu-177-DOTATATE. Fagudvalget vurderer, at dette ikke er af betydning, da dette ligeledes heller ikke altid er tilfældet i dansk klinisk praksis.
- pNET patienterne i ERASMUS studiet havde både progressiv samt ikke-progressiv sygdom. I CLARINET havde langt de fleste patienter ikke-progressiv sygdom. Fagudvalget vurderer, at dette

gør sammenligningen mellem studierne vanskelig, da patienter med progressiv sygdom har et mere aggressivt sygdomsforløb end patienter med stabil sygdom.

- Al information omkring bivirkninger fra ERASMUS studiet stammer fra post-hoc evaluering af patientdata. Ansøger har derfor valgt at indsende data på alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events (SAE)) fra post-hoc analysen fremfor "alvorlige bivirkninger grad 3-5" som defineret i protokollen. Fagudvalget vurderer, at dette gør sammenligningen mellem studierne vanskelig grundet forskellige måder at opgøre bivirkningsdata i studierne.
- Ansøger har ikke indsendt data på livskvalitet fra ERASMUS. Det er således ikke muligt at foretage en narrativ sammenligning af livskvalitetsdata fra henholdsvis ERASMUS- og CLARINET-studierne.
- Ansøger har ikke indsendt data for effektmålene "nedsat nyrefunktion" og "knoglemarvs-påvirkning" fra hverken ERASMUS eller CLARINET studierne. Det er således ikke muligt at foretage en narrativ sammenligning af data på disse effektmål.
- Ansøger har indsendt data fra ERASMUS studiet på ORR, TTP og "responsvarighed" (duration of response (DoR)). Disse effektmål blev vurderet som mindre vigtige (ORR og TTP) eller blev ikke fremhævet (DoR) i protokollen. Data for disse effektmål inddrages derfor ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Medicinrådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger, undtagen udregning af konfidensintervallerne af RR på alvorlige bivirkninger i tabel 10.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion 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?

Fagudvalget vurderer, Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene (lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA med LA-SSA-behandling alene hos GI-NET patienter indgår NETTER-1 studiet.

NETTER-1 studiet er et ublindat, randomiseret, komparatorkontrolleret fase 3 studie fra 2017 [11]. Det er et multicenterstudie (41 centre) med inklusion fra 8 lande. I alt blev 229 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage Lu-177-DOTATE i kombination med LA-SSA (octreotide long-acting release (LAR), 30 mg hver 4. uge for symptomkontrol) eller højdosis octreotide LAR (60 mg hver 4. uge). Patienterne havde lokalt

fremskreden eller metastaserende, høj-differentieret midgut-NET, som havde progredieret indenfor de sidste 3 år på octreotide LAR behandling. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) defineret som progression evalueret i henhold til RECIST v1.1 [14] eller død. Sekundære endepunkter var bl.a. ORR, overlevelse (overall survival (OS)), TTP, sikkerhed og bivirkningsprofil (graderet i henhold til CTCAE, version 4.03 [15]), samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-G.I.NET21). Patienter blev randomiseret fra september 2012 til midt januar 2016. I det oprindelige publicerede studie, rapporteres data fra primæranalysen ved data cut-off den 24. juli 2015. Der er senere opfølgingsdata på PFS og OS ved data cut-off den 30. juni 2016. Disse data fremgår i EPARen [16]. Alle effektanalyser blev udført på intention-to-treat (ITT)-populationen (n=229). Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der modtog som minimum én dosis studiemedicin (n=221). Relevante baselinekarakteristika fremgår i tabel 1.

Tabel 2. Baseline karakteristika for Lu-177-DOTATATE-gruppen og kontrolgruppen i NETTER-1 studiet

Baseline karakteristika	Lu-177-DOTATATE (n=116)	Octreotid LAR (n=113)
Median alder	64	65
Køn - no. (%)		
Mænd	63 (54)	53 (47)
Kvinder	53 (46)	60 (53)
Median tid fra diagnose i år	3,8	4,8
Primær tumorsted - no. (%)		
Tyndtarm, illeum	86 (74)	82 (73)
Tyndtarm, uspecificeret	11 (9)	12(11)
Midgut, uspecificeret	9 (8)	7 (6)
Tyndtarm, jejunum	6 (5)	9 (8)
Højre tyktarm	3 (3)	1 (1)
Appendiks	1 (1)	2 (2)

Population

Fagudvalget finder, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem komparator (octreotid LAR)- og interventionsarmen (Lu-177-DOTATATE), og at patientkarakteristika svarer til den danske patientpopulation. Der var ingen betydelige forskelle mellem armene på lokalisering af fjernmetastaser. Fagudvalget bemærker, at hovedparten af patienterne i studiet har primær kræft i tyndtarmen, mens populationen i det kliniske spørgsmål blev defineret som GI-NET patienter. Denne afvigelse forventes dog ikke at påvirke tiltroen til effektestimaterne fra studiet, da tyndtarms-NET udgør den største del af GI-NET patienter i den danske population.

6.1.2 Resultater og vurdering af klinisk merværdi af Lu-177-DOTATATE sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE baseres på en tidshorisont på 24 måneder eller længst mulig opfølgningstid.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 eller død. Effektmålet blev opgjort som median PFS i måneder. Analysen er baseret på en direkte sammenligning mellem Lu-177-DOTATATE + LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse (PFS)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median forskel på ≥ 6 måneder	19,9 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,75$	HR=0,214 [0,139;0,331]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,90$	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Median PFS for Lu-177-DOTATATE er 28,4 måneder (28,4;NE) og 8,5 måneder (5,8;11) for komparator. Forskellen på 19,9 måneder, til fordel for Lu-177-DOTATATE, overstiger dermed den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. De relative effektestimater lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ligger under 0,75. Samlet vurderer fagudvalget, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA har **stor klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene, hvad angår median PFS, med lav evidenskvalitet.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, defineret som adverse reactions (AR) af grad 3-5. Desuden ønskede fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne.

Andel patienter der oplever alvorlige bivirkninger

Dataanalysen blev foretaget på safetypopulationen, og effektmålet blev opgjort som bivirkninger grad 3-5 (adverse reactions). Analysen er baseret på en direkte sammenligning mellem Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA og LA-SSA alene.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter der oplever alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 %-point		25,9 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. <1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR=6,74 [2,74;16,60]
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der blev ikke rapporteret nogen grad 5 (død) bivirkninger. 30,4 % af patienter, som fik Lu-177-DOTATATE, oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 4,5 % af patienterne i kontrolarmen. Forskellen på 25,9 %-point overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel, men til fordel for komparator. Den relative forskel på 6,74 [2,74;16,60] kategoriseres som negativ klinisk merværdi, da både den øvre samt nedre grænse på konfidensintervallet ligger over 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene, hvad angår andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, med lav evidens kvalitet.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne

Ved den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE, anvendes der data opgjort i EPARen for Lu-177-DOTATATE og det tilsvarende produktresumé [16,17]. Bivirkningerne af grad 3-5, som ligger til grund for resultaterne i tabel 3, skyldes primært kvalme, opkast samt nedsatte blodtal, som dog ikke var forbundet med øget risiko for infektioner. Fagudvalget fremhæver, at hovedparten af disse bivirkninger (kvalme og opkast) er reversible og håndterbare i klinisk praksis. De udtalte hæmatologiske bivirkninger kan medføre ophør eller dosisreduktion af behandling.

Generelt er bivirkningsdata vedrørende Lu-177-DOTATATE begrænset på grund af manglende rutinemæssig indrapportering i ERASMUS studiet og begrænset data omkring langtidsbivirkninger fra NETTER-1 studiet. På baggrund af dette har det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) stillet krav om et post-marketing studie vedrørende langtidsbivirkninger ved markedsføringstilladelsen af Lu-177-DOTATATE [16].

Fagudvalget ønsker at fremhæve nedenstående bivirkninger:

Knoglemarvspåvirkning

Behandling med Lu-177-DOTATATE er toksisk for knoglemarven, hvilket ses ved reversible/forbigående reduktioner i blodtal. De hyppigste bivirkninger rapporteret var trombocytopeni (25 %), lymfopeni (22,3 %), anæmi (13,4 %) og pancytopeni (10,2 %). Tilfælde af irreversible hæmatologiske patologier, dvs. premaligne

og ondartede blodlegemer (myelodysplastisk syndrom og henholdsvis akut og ikke-akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret efter behandling med Lu-177-DOTATATE. Specifikt udviklede omkring 2 % af patienterne myelodysplastisk syndrom og under 0,5 % udviklede akutte leukæmier.

Nyretoksicitet

Nedsat nyrefunktion er en af de vigtigste bivirkninger forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE. Den langsigtede tendens med progressiv forringelse af glomerulær filtrationsfunktion demonstreret i de kliniske studier bekræfter, at behandling med Lu-177-DOTATATE gradvist kan resultere i udviklingen af kronisk nyresygdom i løbet af måneder eller år efter eksponering. Svær kronisk nyrepåvirkning ses hos under 2 % af patienterne.

Kvalme og opkast

Kvalme og opkast var de hyppigste bivirkninger rapporteret i NETTER-1 studiet (i starten af behandlingen) ved henholdsvis 58,9 % og 45,5 % af patienterne. Samtidig administration af et intravenøst aminosyre-præparat vurderes at forårsage disse bivirkninger, da disse bivirkninger er velkendte ved brug af aminosyrepræparater [18].

Samlet vurdering af bivirkninger

På baggrund af den kvantitative og kvalitative beskrivelse af Lu-177-DOTATATE bivirkningsprofil vurderer fagudvalget samlet, at for effektmålet alvorlige bivirkninger har Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene, med lav evidens kvalitet.

Overlevelse (overall survival, OS) (vigtig)

OS defineres som tid fra randomisering til død. Effektmålet blev opgjort som median OS i måneder. Til analysen anvendes der data for Lu-177-DOTATATE samt komparator fra NETTER-1 studiet. Analysen er baseret på en direkte sammenligning mellem Lu-177-DOTATATE + LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene.

Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse (overall survival, OS)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median forskel på ≥ 6 måneder		Kan ikke vurderes
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,85$	HR=0,536 [0,333;0,864]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. $< 0,95$	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. $< 1,00$	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Median OS for Lu-177-DOTATATE var ikke nået og lå på 27,4 måneder (23,1;NE) for komparator. Forskel i absolutte værdier kan derfor ikke opgøres og dermed ikke sammenlignes med den mindste klinisk relevante forskel. De relative effektestimater lever op til kravene for en vigtig klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ligger under 0,95. Samlet vurderer fagudvalget, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA har **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA hvad angår median OS, med lav evidens kvalitet.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget ønskede livskvalitet opgjort som gennemsnitlig ændring over tid i spørgeskemaet EORTC QLQ-C30 samt det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-GI.NET21.

Livskvalitet – EORTC QLQ-C30

Ansøger har ikke kunnet indsende data på gennemsnitlig ændring over tid i EORTC QLQ-C30 men har opgjort effektmålet som tid til forværring ved data-on-file, som ikke kan verificeres. Der foreligger dermed ikke noget datagrundlag for vurderingen, og effektmålet kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Livskvalitet – EORTC QLQ-GI.NET21

Ansøger har ikke indsendt data på effektmålet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes og kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Samlet vurdering - livskvalitet

På baggrund af manglende resultater på de to ønskede livskvalitetsværkøjer, vurderer fagudvalget, at effektmålet livskvalitet har **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Nedsat nyrefunktion (vigtig)

Da nyretoksicitet er en af de alvorligste bivirkninger forbundet med PRRT, ønskede fagudvalget data på nedsat nyrefunktion forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE.

Ansøger har ikke indsendt data på effektmålet, da der ikke foreligger data på den protokolspecificerede måleenhed (fald i eGFR). Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Der henvises til afsnittet vedr. den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med Lu-177-DOTATATE behandling for yderligere information.

Knoglemarvspåvirkning (vigtig)

En anden kendt bivirkning forbundet med PRRT behandling er påvirkning af knoglemarven. Fagudvalget ønskede derfor data på knoglemarvspåvirkning forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE.

På samme måde som for nedsat nyrefunktion har ansøger ikke kunnet imødekomme protokollen og indsende data på effektmålet. Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Der henvises til afsnittet vedr. den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med Lu-177-DOTATATE behandling for yderligere information.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet set vurderet som værende **lav**.

De vigtigste årsager til, at evidensens kvalitet vurderes at være lav, er, at der kun findes ét studie, der besvarer det kliniske spørgsmål. Det er dermed usikkert, hvorvidt effektestimaterne og den tilhørende usikkerhed fra studiet er korrekt. Derudover er studiet ublindat, hvilket muliggør, at evalueringen af nogle af effektmålene influeres af den manglende blinding. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

6.1.4 Konklusion for 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?

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** (lav evidenskvalitet) sammenlignet med LA-SSA alene.

Tabel 6. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
PFS	Kritisk	Stor	Lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Overall Survival (OS)	Vigtig	Vigtig	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Nedsat nyrefunktion	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Knoglemarvspåvirkning	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Samlet vurdering		Vigtig merværdi	Lav evidenskvalitet

Fagudvalgets samlede vurdering er baseret på den tilgængelige evidens, som samlet set indikerer en vigtig klinisk merværdi.

På baggrund af den praktiske erfaring man har ved brug af magistrelt fremstillet Lu-177-DOTATATE, som støtter den viste evidens, vurderer fagudvalget, at PRRT er til stor gavn for patienterne, da der ofte ses en markant behandlingseffekt med acceptable bivirkninger. Derudover har patienterne ikke andre behandlingsmuligheder.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget vurderer, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, giver **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene. På baggrund af manglende evidensgrundlag kan evidensens kvalitet ikke defineres.

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA med LA-SSA alene hos pNET patienter indgår der to identificerede studier: ERASMUS og CLARINET.

ERASMUS

ERASMUS studiet er en investigator-sponseret retrospektiv opgørelse udført på ERASMUS Medical Center i Rotterdam, Holland [12]. Studiets formål var at opgøre effekten samt sikkerheden af Lu-177-DOTATATE hos patienter med SSRT-positiv NET-tumor. I alt deltog 1214 patienter i studiet fra januar 2000 til december 2012. Effektanalyserne i denne vurderingsrapport er baseret på subgruppedata fra de hollandske pNET patienter, rapporteret i EPAREN [16], som fik foretaget tumorvurderinger ved baseline (n=133). De hollandske patienter er valgt, da der i denne population er mindst risiko for manglende opfølgingsdata (loss to follow-up). Sikkerhedsanalyserne blev foretaget på samtlige hollandske patienter (n=811). Disse blev foretaget ved post-hoc evaluering af patientdata som SAE. Studiets primære formål var at opgøre effekten af Lu-177-DOTATATE i form af ORR og DoR i henhold til RECIST v1.1 samt evaluere sikkerheden i form af SAE. Sekundære endepunkter var PFS og TTP i henhold til RECIST 1.1, OS og livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-G.I.NET21).

CLARINET

CLARINET studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3 studie [13]. Det var et multicenter studie (48 centre) med inklusion fra 14 lande. I alt blev 204 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage 120 mg lanreotid (Autogel, extended-release aqueous-gel) eller placebo hver 28. dag i 96 uger. Patienterne havde fremskreden, SSRT-positiv GEP-NET med dokumenteret sygdomsprogressionsstatus. Studiets primære endepunkt var PFS evalueret i henhold til RECIST 1.0 eller død. Sekundære endepunkter var OS, livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-GI.NET21) samt sikkerhed. Studiet kørte fra juni 2006 til april 2013. Alle effektanalyser blev udført ifølge intention to treat (ITT)-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin. Der var ikke nogen signifikante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen.

Population

Enhver sammenligning af baselinekarakteristika mellem de to studier er vanskelig på grund af manglende information for pNET subgrupperne. Det fremhæves derudover, at der foreligger nogle væsentlige forskelle mellem studierne, hvad angår progressionsstatus ved baseline (omkring 50 % i ERASMUS og 5 % i

CLARINET) og tidligere behandling af deres sygdom. Disse afvigelser vanskeliggør den narrative sammenligning.

6.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA med LA-SSA alene vil foretages narrativ. Årsagen hertil er, at der ikke findes head-to-head studier på pNET, som muliggør en direkte sammenligning, og at det ikke er muligt at lave en indirekte sammenligning mellem ERASMUS og CLARINET pga. forskellige studiedesigns. Således vil den narrative sammenligning være baseret på de opgjorte effekter for hver aktive arm i de to studier.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

Effektmålet blev opgjort som median PFS i måneder.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var median forskel på ≥ 6 måneder.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse (PFS)

	ERASMUS	CLARINET
Absolut effektestimat for den aktive arm	30,3 måneder [24,3;36,3]	Kan ikke vurderes
Relativt effektestimat for den aktive arm sammenlignet med placebo	Kan ikke vurderes*	HR=0,58 [0,32;1,04]

*Single-arm studie og derfor er der ingen relative værdier

I CLARINET studiet var median PFS ikke nået efter 24 måneders median behandling, men de relative forskelle viste en HR på 0,58 sammenlignet med placeboarmen. På grund af manglende data på den absolutte værdi fra CLARINET studiet, kan behandling med Lu-177-DOTATATE ikke sammenlignes narrativt med LA-SSA alene, hvad angår effektmålet median PFS. Det er derfor ikke muligt på de tilgængelige data at udtale sig om, hvorvidt der er forskel i effekt mellem Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA og LA-SSA alene.

Da en sammenligning af absolutte værdier med relative værdier ikke er mulig, foreligger der ikke noget datagrundlag for den narrative vurdering. Effektmålet kategoriseres dermed som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Alvorlige bivirkninger (kritisk)

I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, defineret som AR af grad 3-5. Desuden ønskede fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne.

Andel patienter der oplever alvorlige bivirkninger

Dataanalysen blev foretaget på safetypopulationen for alle patienter i studierne, dvs. ikke kun pNET patienter.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var 20 %-point.

I ERASMUS studiet blev bivirkninger analyseret ved post-hoc evaluering af patientdata som SAE. Her oplevede 62,8 % SAE. Data fra CLARINET er derimod opgjort som bivirkninger (AR), uanset sværhedsgrad. Her oplevede 50 % bivirkninger. Begge måleenheder afviger fra effektmålet, der er efterspurgt i protokollen. På grund af forskelle i indrapportering af bivirkninger i de to studier, kan en narrativ sammenligning af data ikke foretages. Effektmålet kategoriseres dermed som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne

Se den kvalitative gennemgang af bivirkninger ved klinisk spørgsmål 1.

Samlet vurdering af bivirkninger

På baggrund af den narrative beskrivelse af data for bivirkninger ved Lu-177-DOTATATE vurderer fagudvalget samlet, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA har en **ikke-dokumenterbar merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene.

Overlevelse (overall survival, OS) (vigtig)

Effektmålet blev opgjort som median OS i måneder.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var median forskel på ≥ 6 måneder.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	ERASMUS	CLARINET
Absolut effekttestimat for den aktive arm	66,4 måneder [57,2;80,9]	Kan ikke vurderes
Relativt effekttestimat for den aktive arm sammenlignet med placebo	Kan ikke vurderes*	Kan ikke vurderes

*Single-arm studie og derfor er der ingen relative værdier

I CLARINET studiet var median OS ikke nået under studiet. Derfor kan behandling med Lu-177-DOTATATE ikke sammenlignes narrativt med LA-SSA, hvad angår effektmålet median OS. Det er derfor ikke muligt på

de tilgængelige data at udtale sig om, hvorvidt der er forskel i effekt mellem Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA og LA-SSA alene.

Da der ikke foreligger noget datagrundlag for den narrative vurdering, kategoriseres effektmålet som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget ønskede livskvalitet opgjort som gennemsnitlig ændring over tid i spørgeskemaet EORTC QLQ-C30 og det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-GI.NET21.

Livskvalitet – EORTC QLQ-C30

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på 5 point.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet – EORTC QLQ-C30

	ERASMUS	CLARINET
Absolut effekttestimat for den aktive arm	Kan ikke vurderes	-5,18±3,73

*Single-arm studie og derfor er der ingen relative værdier

Ansøger har ikke opgjort data på livskvalitet fra ERASMUS studiet som specificeret i protokollen, men har indsendt data som frekvens forbedring og forværring. Da data på livskvalitet er opgjort på to forskellige måder i de to studier, kan den narrative sammenligning ikke foretages. Effektmålet kategoriseres dermed som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Livskvalitet – EORTC QLQ-GI.NET21

Ansøger har ikke indsendt noget data på effektmålet fra hverken ERASMUS eller CLARINET studiet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes og kategoriseres dermed som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Samlet vurdering - livskvalitet

På baggrund af manglende data på de to ønskede livskvalitetsværkøjer vurderer fagudvalget, at effektmålet livskvalitet har **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** med ikke defineret evidenskvalitet.

Nedsat nyrefunktion (vigtig)

Da nyretoksicitet er en af de alvorligste bivirkninger forbundet med PRRT, ønskede fagudvalget data på nedsat nyrefunktion forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE. Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet fra hverken ERASMUS eller CLARINET studiet.

Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Der henvises til afsnit 6.1 vedr. den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med Lu-177-DOTATATE behandling for yderlige information.

Knoglemarvspåvirkning (vigtig)

En anden kendt bivirkning forbundet med PRRT er påvirkning af knoglemarven. Fagudvalget ønskede derfor data på knoglemarvspåvirkning forbundet med behandling med Lu-177-DOTATATE. Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet fra hverken ERASMUS eller CLARINET studiet.

Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Der henvises til afsnit 6.1 vedr. den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med Lu-177-DOTATATE behandling for yderlige information.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Da det kliniske spørgsmål gennemgås narrativt, har det ikke været muligt at definere evidensens kvalitet.

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget vurderer, som følge af utilstrækkeligt datagrundlag, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** (ikke defineret evidensniveau) sammenlignet med LA-SSA alene.

Tabel 10. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
PFS	Kritisk	Ikke-dokumenterbar	N/A
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ikke-dokumenterbar	N/A
Overall Survival (OS)	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Livskvalitet	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Nedsat nyrefunktion	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Knoglemarvspåvirkning	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Samlet vurdering		Ikke-dokumenterbar merværdi	Ikke defineret

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at den kliniske erfaring i praksis viser, at patienter med pNET samlet set har stor fordel af behandling med magistrelt fremstillet Lu-177-DOTATATE.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at der er erfaring med magistrelt fremstillet Lu-177-DOTATATE i klinisk praksis ved både GI-NET og pNET patienter, som giver god effekt til udvalgte patienter, som har progredieret på standardbehandling, med en acceptabel bivirkningsprofil. Dette er beskrevet i protokollen.

Fagudvalget er usikker på mulighederne for brug af magistrelt fremstillet PRRT efter EMA-godkendelsen af Lu-177-DOTATATE.

Til orientering benytter Rigshospitalet d.d. det markedsførte Lu-177-DOTATATE (Lutathera), mens Aarhus Universitetshospital benytter sig af magistrelt fremstillet PRRT (Lu-177-DOTATOC).

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, i sammenligning med LA-SSA alene giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet)

Fagudvalget vurderer, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling, i sammenligning med LA-SSA alene giver en:

- **Ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** (ikke defineret evidens kvalitet)

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA til GEP-NET giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med GI-NET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling (lav evidens kvalitet)
- **Ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA behandling alene til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling (ikke defineret evidens kvalitet)

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der forligger en RADS behandlingsvejledning vedrørende valg af LA-SSA ved NET. Vurderingen af Lu-177-DOTATATE påvirker ikke denne behandlingsvejledning.

11 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer. 2016.
2. Kræftens Bekæmpelse. Om neuroendokrine tumorer (NET) [internet]. 2016 [citeret 5. april 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/neuroendokrine-tumorer-net/neuroendokrine-tumorer-net/>
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 [internet]. 2012. Tilgængelig fra: https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/abdominal/kirurgisk-gastroenterologisk-klinik/undersogelse-og-behandling/Documents/Neuroendokrine_svulster_pjece_Neuroendokrine_Tumor_Center_juni_2012.pdf
8. Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;132(3):899–904.
9. Vigild P, Kjems E. Behandling af neuroendokrine tumorer (NET) [internet]. Kræftens Bekæmpelse. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/neuroendokrine-tumorer-net/behandling-net/>
10. 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.
11. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125–35.
12. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4617–24.
13. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224–33.
14. 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.

15. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
16. European Medicines Agency EMA. Assessment Report Lutathera [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004123/WC500241597.pdf
17. European Medicines Agency. Produktresumé Lutathera [internet]. 2017. s. 1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004123/WC500241595.pdf
18. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé Vamin-18 [internet]. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/search?button=Search&expand_all=false&id=&page=0&q=vamin-18&refinements_token=%257B%257D&selected_tokens%255B%255D=%257B%2522s%2522%253A%255B%257B%2522id%2522%253A%2522letter-refinement%2522%252C%2522xPath%2522%253A%2522%2524letter%2522%252C%2522separator%2522%253A%2522%252F%25

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Forvaltningslovens § 4, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroendokrine tumorer

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lene Weber Vestermark <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Charlotte Henneberg Holmboe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henning Grønbæk <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, dr.med., overlæge</i>	Region Syddanmark
Benedicte Vibjerg Wilson <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Laursen <i>Overlæge, lektor, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Friberg <i>Områdechef, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Peter Oturai <i>Overlæge</i>	Dansk Endokrinologisk Selskab
1 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) Agla Jael Fridriksdottir (projektgruppe) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 2: Søgestreng

Medline:

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

Udført 9. marts 2018

-
- 1 (GEP-NETS or GEP-NET or GEPNETS or GEPNET or (GEP adj (NET or NETS))).ti,ab.
 - 2 (P-NETS or P-NET or PNETS or PNET or (P adj (NET or NETS))).ti,ab.
 - 3 (G-NETS or G-NET or GNETS or GNET or (G adj (NET or NETS))).ti,ab.
 - 4 (GI-NETS or GI-NET or GINETS or GINET or (GI adj (NET or NETS))).ti,ab.
 - 5 exp gastrointestinal neoplasms/ and exp neuroendocrine tumors/
 - 6 exp pancreatic neoplasms/ and exp neuroendocrine tumors/
 - 7 exp Carcinoma, Islet Cell/
 - 8 ((gastr\$ or enter\$ or pancrea\$ or intestin\$ or thoracic or midgut or foregut or (mid adj1 gut) or (fore adj1 gut)) and ((endocrine or neuroendocrine) adj2 (tumor\$ or tumour\$ or carcinoma\$ or neoplasm\$))).ti,ab.
 - 9 ("islet cell" or islet-cell) adj2 (tumor\$ or tumour\$ or carcinoma\$)).ti,ab.
 - 10 (carcinoid adj2 (tumor\$ or tumour\$)).ti,ab.
 - 11 or/1-10
 - 12 Randomized Controlled Trials as Topic/
 - 13 randomized controlled trial/
 - 14 Random Allocation/
 - 15 Double Blind Method/
 - 16 Single Blind Method/
 - 17 clinical trial/
 - 18 clinical trial, phase i.pt.
 - 19 clinical trial, phase ii.pt.
 - 20 clinical trial, phase iii.pt.
 - 21 clinical trial, phase iv.pt.
 - 22 controlled clinical trial.pt.

- 23 randomized controlled trial.pt.
- 24 multicenter study.pt.
- 25 clinical trial.pt.
- 26 exp Clinical Trials as topic/
- 27 ((clinical or controlled or phase or multicent* or multi-cent* or prospective or randomi#ed) adj2 (trial\$ or study)).tw.
- 28 ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
- 29 Placebos/
- 30 placebo\$.tw.
- 31 randomly allocated.tw.
- 32 (allocated adj2 random\$).tw.
- 33 or/12-32
- 34 11 and 33
- 35 34 not (animals/ not (human/ and animals/))
- 36 limit 35 to yr="1985 -Current"
- 37 36 not (editorial or letter or case reports).pt.
- 38 limit 37 to english language
- 39 (201709\$ or 201710\$ or 201711\$ or 201712\$ or \$2018\$).ed.
- 40 (2017 09\$ or 2017 10\$ or 2017 11\$ or 2017 12\$ or 2018\$).dt.
- 41 (201709\$ or 201710\$ or 201711\$ or 201712\$ or 2018\$).ep.
- 42 39 or 40 or 41
- 43 38 and 42

Central:

CENTRAL via Cochrane Library – Lutathera

Udført 9. marts 2018

ID	Search
#1	(GEP-NETS or GEP-NET or GEPNETS or GEPNET or (GEP near/2 (NET or NETS))):ti,ab

- #2 (P-NETS or P-NET or PNETS or PNET or (P near/2 (NET or NETS))):ti,ab
- #3 (G-NETS or G-NET or GNETS or GNET or (G near/2 (NET or NETS))):ti,ab
- #4 (GI-NETS or GI-NET or GINETS or GINET or (GI near/2 (NET or NETS))):ti,ab
- #5 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Neoplasms] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees
- #8 (#5 or #6) and #7
- #9 MeSH descriptor: [Carcinoma, Islet Cell] explode all trees
- #10 ((gastr* or enter* or pancrea* or intestin* or thoracic or midgut or mid-gut or foregut or fore-gut) and ((endocrine or neuroendocrine) near/2 (tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm*))) :ti,ab
- #11 (("islet cell" or islet-cell) near/2 (tumor* or tumour* or carcinoma*)) :ti,ab
- #12 (carcinoid near/2 (tumor* or tumour*)) :ti,ab
- #13 #1 or #2 or #3 or #4 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 Publication Year from 2017 to 2018
- #14 "conference abstract":pt
- #15 #13 not #14

14 Bilag 3: GRADE-evidensprofiler




14.1 Cochrane Risk of Bias

NETTER-1

Risk of bias NETTER-1	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<u>Low risk</u>	<i>“Randomization was performed with the use of a centralized permuted block (block size of 4) randomization scheme, with stratification according to the highest tumor uptake score on somatostatin receptor scintigraphy (...) and according to the length of time that a patient had been receiving a constant dose of octreotide”.</i>
Allocation concealment (Selection bias)	<u>Low risk</u>	Jf. ovenfor. <i>“Patients will be identified by a unique patient identification number composed of the centre number and the screening number”.</i> <i>“After the screening period, eligible patients will be randomly assigned in an equal ratio (1:1) (...). The e-CRF will assign a unique randomization number to the patient, which will be used to link the patient to a treatment arm”.</i>
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Alle effektmål: <u>High risk</u> Med undtagelse af effektmålet OS: <u>Low risk</u>	Patienter og personale er ublindede. Det vurderes, at det ikke medfører bias, at patienter og klinikere ikke er blindet, når det kommer til effektmålet 'Overlevelse (OS)'.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Alle effektmål: <u>High risk</u> Med undtagelse af effektmålet OS: <u>Low risk</u>	Patienter, personale og forskere er ublindede. Det vurderes, at det ikke medfører bias, at patienter, klinikere og forskere ikke er blindet, når det kommer til effektmålet 'Overlevelse (OS)'.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	<u>Unclear risk</u>	ITT-population: <i>“All patient who underwent randomization were included in the analyses of efficacy”</i> Det er dog ikke tydeligt, hvor mange der frafalder behandlingen og hvad årsagerne er dertil.
Selective reporting (Reporting bias)	<u>Low risk</u>	Protokollen er tilgængelig og studiet følger protokollen. (Livskvalitet er dog beskrevet i protokollen, men ikke nævnt i artiklen).
Other bias	<u>Low risk</u>	Ingen anden risici for bias er observeret.

14.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE

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?

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lu-177-DOTATATE in combination with LA-SSA	placebo in combination with LA-SSA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progressionsfri overlevelse (PFS) (follow up: 24 months; assessed with: median)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious ^c	none	117	114	HR 0.215 (0.139 to 0.331)	19.9 mdr.	 LOW	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 24 months)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious ^d	none	34/112 (30.4%)	5/111 (4.5%)	RR 6.74 (2.74 to 16.60)	259 more per 1.000 (from 78 more to 703 more)	 LOW	CRITICAL
Overlevelse (OS) (follow up: 24 months; assessed with: median)												
1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^a	none	117	114	HR 0.536 (0.333 to 0.864)	-	 LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (EORTC QLQ-C30) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Der foreligger ikke noget datagrundlag for vurderingen og effektmålet kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	-	IMPORTANT
Livskvalitet (EORTC QLQ-GI.NET21) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Ansøger har ikke indsendt data på effektmålet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	-	IMPORTANT
Nedsat nyrefunktion - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Ansøger har ikke indsendt data på effektmålet, da der ikke foreligger data på den protokolspecificerede måleenhed (fald i eGFR). Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	-	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lu-177-DOTATATE in combination with LA-SSA	placebo in combination with LA-SSA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Knoglemarvspåvirkning - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	På samme måde som for nedsat nyrefunktion har ansøger ikke kunnet imødekomme protokollen og indsende data på effektmålet. Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.			-	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Forklaring

- Ingen blinding eller ufuldstændig blinding, og effektmålet blev sandsynligvis influeret af manglende blinding.
- Der findes kun ét studie, der besvarer spørgsmålet, og der er dermed usikkerhed om, hvorvidt studiet estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt
- Konfidensintervallet krydser ikke den kliniske beslutningsgrænser. I begge grupper er der samlet set 91, der progredierer eller er døde. Der kræves 16 events i begge grupper, for at "optimal information size" (OIS) er opfyldt.
- Konfidensintervallet krydser ikke den kliniske beslutningsgrænse. Kriteriet for OIS er opfyldt, da der kræves 30 patienter i hver gruppe.
- Konfidensintervallet krydser ikke den kliniske beslutningsgrænse, men den øvre grænse nærmer sig 1. For begge grupper er der samlet set 40 dødsfald. Der kræves 88 events i begge grupper, for at OIS er opfyldt.

Klinisk spørgsmål 2: Hvilken klinisk merværdi tilbyder Lu-177-DOTATATE sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med pNET, som oplever sygdomsprogression under LA-SSA behandling?

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lu-177-DOTATATE in combination with LA-SSA	placebo in combination with LA-SSA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progressionsfri overlevelse (PFS) – not measured												
-	randomised trials	-	-	-	-	-	Da en sammenligning af absolutte værdier med relative værdier ikke er mulig, foreligger der ikke noget datagrundlag for den narrative vurdering. Effektmålet kategoriseres dermed som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.			-	CRITICAL	
Alvorlige bivirkninger – not measured												
-	-	-	-	-	-	-	På baggrund af den narrative beskrivelse af data for bivirkninger ved Lu-177-DOTATATE vurderer fagudvalget samlet, at Lu-177-DOTATATE i kombination med LA-SSA ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med LA-SSA alene.			-	CRITICAL	

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lu-177-DOTATATE in combination with LA-SSA	placebo in combination with LA-SSA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overlevelse (OS) – not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Da der ikke foreligger noget datagrundlag for den narrative vurdering, kategoriseres effektmålet som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	IMPORTANT	
Livskvalitet (EORTC QLQ-C30) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Da data på livskvalitet er opgjort på to forskellige måder i de to studier, kan den narrative sammenligning ikke foretages. Effektmålet kategoriseres dermed som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	IMPORTANT	
Livskvalitet (EORTC QLQ-GI.NET21) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet fra hverken ERASMUS eller CLARINET studiet. Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	IMPORTANT	
Nedsat nyrefunktion - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet fra hverken ERASMUS eller CLARINET studiet. Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.		-	-	IMPORTANT	
Knoglemarvspåvirkning - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Ansøger har ikke indsendt noget data for effektmålet fra hverken ERASMUS eller CLARINET studiet. Effektmålet kan dermed ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi med ikke defineret evidens kvalitet.		-	-	IMPORTANT	

Application for the assessment of clinically added value of Lutathera (Lu-177-DOTATATE)

For the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well-differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) in adults

Company: SAM Nordic

Date: 28 February 2018

Contents

Basic information.....	3
Abbreviations.....	5
Summary.....	6
1 Purpose of the Application.....	7
2 Background.....	7
2.1 Epidemiology and Patient population	8
2.2 Current treatment	9
2.3 Lutathera	10
3 Literature search.....	10
3.1 Relevant studies from the Systematic Literature Research	19
3.2 Main characteristics of included studies	20
4 Clinical questions	25
4.1 What type of clinical benefit does Lutathera offer compared to LA SSA alone, for patients with GI-NET, which have experienced progression on LA SSA treatment	26
4.1.1 Presentation of relevant studies	26
4.1.2 Results per study	26
4.1.3 Comparative analysis.....	32
4.2 What type of clinical benefit does Lutathera offer compared to LA SSA alone, for patients with P-NET, which has experienced progression in LA SSA treatment	32
4.2.1 Presentation of relevant studies	32
4.2.2 Results per study	34
4.2.3 Comparative analysis.....	44
5 References	50
6 Appendices	51

General information

This is a template of the application form for submission to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state "not applicable" and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be provided. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as "confidential."

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council's web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

Basic information

TABLE 1. CONTACT INFORMATION

Name	Isabell Ahlén
Title	CEO SAM Nordic
Area of responsibility	
Phone	+46 (0) 70 980 99 33
E-mail	isabell.ahlen@samnordic.se

TABLE 2. OVERVIEW OF THE TECHNOLOGY

Proprietary name	Lutathera
Generic name	Lutetium Lu 177 dotatate (Lu-177-dotatate)
Marketing authorization holder in Denmark	AAA
ATC code	V10XX04
Pharmacotherapeutic group	Other therapeutic radiopharmaceuticals
Active substance(s)	One mL of solution contains 370 MBq of lutetium (177Lu) oxodotreotide at the date and time of calibration.
Pharmaceutical form(s)	Solution for infusion. Clear, colourless to slightly yellow solution.
Mechanism of action	Lutetium (177Lu) oxodotreotide has a high affinity for subtype 2 somatostatin receptors (sst2). It binds to malignant cells, which overexpress SST2 receptors. Lutetium-177 (177Lu) is a β - emitting radionuclide with a maximum penetration range in tissue of 2.2 mm (mean penetration range of 0.67 mm). This is sufficient to kill targeted tumour cells with a limited effect on neighbouring normal cells.
Dosage regimen	The recommended treatment regimen of Lutathera in adults consists of 4 infusions of 7,400 MBq each. The recommended interval between each administration is 8 weeks, which can be extended up to 16 weeks in case of dose modifying toxicity (DMT). For renal protection purposes, an amino acid solution must be administered intravenously over 4 hours. The infusion of the amino acid solution should start 30 minutes prior to start of Lutathera infusion.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	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.
Other approved therapeutic indications	No.

Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes.
Combination therapy and/or co-medication	For renal protection purposes, an amino acid solution must be administered intravenously over 4 hours. The infusion of the amino acid solution should start 30 minutes prior to start of Lutathera infusion.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Lutathera is a clear and colourless solution for infusion, supplied in a colourless glass vial closed with a rubber stopper and sealed with an aluminium capsule. Each vial contains a volume varying from 20.5 mL to 25.0 mL of solution corresponding to a radioactivity of 7.4 MBq at date and time of infusion.
Orphan drug designation	Yes.

Ref.: SPC (1) and EMA (2).

Abbreviations

AAA	Advanced Accelerator Application
AE	Adverse events
ADR	Adverse drug reaction
AR	Adverse reaction
ARR	Absolute risk reduction
eGFR	Estimated Glomerular filtration rate
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GEP-NET	Gastroenteropancretic neuroendocrine tumours
GI-NET	Gastrointestinal neuroendocrine tumours
HR	Hazard ratio
ITT	Intention to treat
LA-SSA	Long action somatostatin analogues
NEC	Neuroendocrine carcinoma
NEN	Neuroendocrine neoplasm
NET	Neuroendocrine tumour
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
P-NET	Pancreatic NET
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PRRT	Peptide Receptor Radionuclide Therapy
RR	Relative Risk
SAE	Serious adverse event
SLR	Systematic literature research
SSTR	Somatostatin receptor

Summary

This application for the assessment of clinical benefit of Lutathera aims to demonstrate the clinical evidence for Lutathera as a possible standard treatment for adult patients with unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETs). The assessment is based on the protocol developed for the assessment by the Danish Medicine Council, the 6th of February 2018.

The assessment consists of three parts. Part one briefly presents the background of the application and the medicine. Part two presents the systematic literature research which is adapted from a Clinical SLR and ITC report dated 13.10.2017 by AAA (3). In this document the search terms and strategy is presented before the results. Results for all pharmacological comparators are presented in the SLR, however in this application the results linked to the comparators LA SSA are highlighted and the relevant ones presented. Part three answers the clinical questions in line with PICO. The main studies that provide clinical parameters for Lutathera, the NETTER 1 and the ERASMUS study, are also the studies presented in the EPAR developed by EMA (2).

Clinical question number 1 compares Lutathera to LA SSA in patients with GI-NET. To answer this clinical question, the randomized NETTER-1 study is utilised. The NETTER-1 study is a direct analysis comparing the Lutathera with LA SSA for the relevant outcomes as asked for in the protocol developed by the Danish Medicine Council (4).

Clinical question 2 compares Lutathera to LA SSA in patients suffering from P-NET. No direct comparison between the two medicines for this patient group exists in the literature. Therefore, the single arm ERASMUS study is used to demonstrate the clinical benefit of Lutathera in P-NET patients and the randomised CLARINET study is used to provide the clinical parameters for the comparator (lanreotide). Some difficulties in finding the specific data for some of the outcomes, as defined by the protocol, were encountered. Both the CLARINET study and the ERASMUS study lack or have limited specific data parameters for bone marrow function and kidney function (eGFR or GFR). Where challenges in finding the specific parameters as asked for in the protocol were encountered, narrative explanations of what was found in the literature are provided.

1 Purpose of the Application

This application for assessment of clinical benefit of Lutathera is the final application to the Danish Medicines Council. The application aims to provide clinical evidence of Lutathera as a possible standard treatment for adult patients with unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor-positive GEP-NETs. The assessment was developed in line with guidelines and the protocol, i.e. the assessment includes a literature search and answers to the clinical questions in line with PICO, as set forth in the protocol developed by the Danish Medicines Council (4).

The application will follow the structure of the template “application-for-the assessment-of-clinical-added-value”, with additional background information added in chapter 2.

In 2017, AAA developed a systematic literature research and an indirect treatment comparison of Lutathera and relevant pharmacological comparators. This SLR was applied in this assessment and is described as part of the literature search in chapter 3.

In this application, the intervention (Lutathera) is compared to the comparators (LA SSA) in patients with GI-NET and P-NET, as requested in the protocol provided by Medicinrådet (4).

2 Background

Neuroendocrine tumours (NETs), sometimes also referred to as neuroendocrine neoplasms (NENs), can arise from neuroendocrine cells in the neuroendocrine system anywhere in the body. These cells form a spectrum of different cancers that vary in their biology, clinical behaviour, response to treatment and ultimately outcome.

GEP-NETs that originate from the neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract are referred to as GI-NETs, and those that originate from the pancreas are referred to as P-NETs. There is more and more evidence that the behaviour of the tumour is much decided by its origin, and thus it is important to understand the difference in tumours based on the anatomic site of origin (5).

Intestinal NETs, sometimes referred to as carcinoids, originate in the enterochromaffin cells of the gut and make up approximately 50% of GEP-NETs (6). Among these, approximately 30% of patients present with carcinoid syndromes like flushing, diarrhoea, endocardial fibrosis and wheezing caused by release of serotonin predominantly from liver metastases, according to Öberg, Knigge (6). However, Janson (7) suggests that more than 50% of patients with intestinal NETs present with carcinoid syndromes. GEP-NETs that present with

carcinoid syndromes are defined as and often referred to as “functioning tumours” (8). The intestinal NETs that do not present with carcinoid syndromes often originate from the hindgut (distal colon and rectum) and rarely produce hormones (non-functioning tumours). P-NETs account for approx. 30% of GEP-NETs. They arise in the pancreatic area and can release a variety of peptide hormones including gastrin, insulin, and glucagon. Roughly 45%-60% of the P-NETs are non-functioning (6).

The GEP-NET stage can also be classified based on primary tumour size and location, lymph node involvement, and distant metastasis, determined by clinical examination and imaging. This is referred to as the TNM classification. The Tumour size and extent of the invasion is classified between T1 and T4. The lymph Node involvement is classified as N0 or N1. Distant Metastases is classified as M0 or M1. The capitals T, N and M, representing each term are combined to provide a classification of the various stages of the disease.

GEP-NET stage can also be defined depending on how differentiated the tumours are relative to the surrounding tissue. Here the classification is graded in three groupings: G1 is a well-differentiated tumour of low grade with Ki-67 $\leq 2\%$; G2 is well differentiated and of intermediate grade with Ki-67 3% – 20%, and G3 is poorly differentiated of high grade and is often referred to as NEC (Neuroendocrine carcinoma) with Ki-67 $\leq 2\%$ (6, 9), in line with WHO standard guidelines and ESMO clinical practice guidelines. Poorly differentiated tumours, or NECs, are aggressive and associated with poor survival (10).

Metastatic disease is very prevalent in both GI-Net and P-NET, and according to the updated ENETS Consensus Guidelines (11) there are estimates suggesting that at initial diagnosis 40%-50% of NET patients present with distant metastases with increasing prevalence over time, depending on initial disease stage. This is also backed by numbers from earlier guidelines, which suggest that distant metastases at initial diagnosis is present in 44%-73% of patients (12). Metastases are predominantly found in the liver and /or lymph node (11).

2.1 Epidemiology and Patient population

Following the ESMO clinical practice guidelines published by Öberg, Knigge (6) the crude incidence is estimated to be 5.25/100 000 per year. The prevalence has recently been calculated to 35/100 000/year. The incidence for small intestinal NETs (carcinoids) is estimated to be from 0.32/100 000/year (England) to 1.12/100 000/year (Sweden). The incidence of rectal tumours is 0.86/100 000/year, for pancreatic NETs it is 0.32/100 000/year and for gastric NETs it is 0.30/100 000/year. Furthermore, there is a slightly higher incidence of NETs in males (5.35) compared to females (4.76). The ESMO guidelines from 2012 state that the GEP NETs can appear at all ages, but the highest incidence is from the fifth decade and onward.

Based on the estimate by Öberg, Knigge (6) the crude incidence of GEP-NET in Denmark is estimated to be around 293 persons per year, based on a population of roughly 5.582 million. From estimated numbers in ENETS Guidelines (6) roughly 40% of these patients present with metastases at initial diagnosis. However, in the protocol developed by the Danish Medicines Council (4), it is estimated that approximately 400 diagnoses of GEP-NET are made yearly in Denmark, which is slightly higher than the estimated number based on ENETS incidence numbers. It is estimated by the Danish Medicines Council that between 55-65 patients are eligible for PRRT treatment per year (4).

2.2 Current treatment

The treatment alternatives for patients suffering from GEP-NET are highly dependent on the class of tumour, location, functionality, as well as the general condition of the patient. When it is possible, the only potentially curative treatment for localised disease is surgery (5). Surgery can also play an important role in treatment of advanced disease, as it can be an option for metastatic disease when complete resection is feasible (5, 6). For patients that are not suitable candidates for surgery, regional control of liver metastases may be achieved by different ablative techniques such as radiofrequency ablation, laser ablation, and cryotherapy. The reduction in a tumour can lead to a reduced tumour burden and hormone secretion and thus improvement of symptoms (5). However, for patients with advanced, unresectable GEP-NETs, therapeutic options are limited.

In Denmark, the ENETS Guidelines for treatment of metastatic NEN are followed (11, 13). According to the Danish Medicine Council, it is not possible to remove the tumour burden in approximately 90-95% of the patients. In these cases, the patients receive LA SSA as first-line treatment, as this provides both antitumor effects and symptom control. If this treatment fails, it is possible to increase the doses and add interferon or systematic chemo treatment dependent on the Ki67 index. If the patient experiences tumour progression, the following treatment is considered:

- PRRT treatment
- Targeted therapy like everolimus (GI-NET and P-NET) and sunitinib (only P-NET)
- Systemic chemotherapy dependent on stage of disease and grade of differentiation

The Danish Medicines Council emphasises that the choice of treatment depends greatly on individual patient evaluation (4).

In Denmark, PRRT (Y-90-DOTATOC, Lu-177-DOTATOC and Lu-177-DOTATATE) has been produced as *magistre* production used as treatment for GEP-NET for the past 10 years. It is estimated that approximately 50-65 patients are potential candidates for PRRT treatment in Denmark per year (4).

2.3 Lutathera

Lutathera is a radiolabelled SSA comprised of a radionuclide (Lutetium-177) and the peptide-chelator complex DOTA(0)-Tyr³-octreotate. Tyr³-octreotate is an SSA that binds with high affinity to the SSTR2 receptors present in malignant neuroendocrine cells, such as the ones found in GEP-NETs. Lutetium-177 is a β particle emitting radionuclide, with a maximum penetration range in tissue of 2.2 mm (mean penetration range of 0.67 mm), which is sufficient to effectively kill targeted tumour cells with a limited effect on neighbouring cells (1). Thus, it is important that before starting treatment with Lutathera, an SSTR receptor imaging (scintigraphy or PET) is performed to confirm that the tumour tissue contains these receptors (14, 15).

Lutathera is a ready-to-use, mono-dose radiopharmaceutical product, which must be administered by slow intravenous infusion over approximately 30 minutes. It is mandatory with concomitant of renal protection in the form of an amino acid solution. Lutathera must not be infused as a bolus (1).

The total amount of radioactivity in each dose is 7.4 GBq. Each vial of 20.5 to 25.0 mL solution has a volumetric activity of 370 MBq/mL corresponding to a radioactivity of 7.4 MBq. The treatment consists of four administrations of 7.4 GBq and the recommended interval between infusions is eight weeks (\pm 1 week). The interval between administrations can be extended up to 16 weeks to resolve acute toxicity (1).

3 Literature search

In 2017, AAA performed a systematic literature review and indirect treatment comparison of clinical outcomes associated with Lutathera compared to relevant comparators for patients with inoperable GEP-NET, dated 13.10.2017 (3). This SLR is applied in this application. However, since the Danish Medicines Council asked for a comparison with LA SSA, and the SLR includes all pharmacological comparators to Lutathera, the result of the SLR is scanned and those studies relevant for the clinical questions have been chosen and are presented in part 4 of this document. The overall result is presented in Table 4, where relevant studies (those including Lutathera and LA SSA [octreotide/lanreotide]) are highlighted in blue.

The systematic review question in the developed SLR was: “What is the efficacy of Lutathera® for the treatment of adult patients with inoperable gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) compared with relevant pharmacological comparators used for the treatment of adult patients with inoperable GEP-NETs?” (3).

The Methodology

The SLR was conducted by PHMR and followed a review protocol approved by AAA before the start of the systematic review. This review protocol was prepared based on the PRISMA good reporting guidelines for systematic reviews and meta-analyses. In addition, the following established international guidelines for conducting systematic reviews were followed throughout the project:

- The CRD’s Guidance for Undertaking Systematic Reviews in Health Care (CRD, 2009)
- The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1.0
- The PRISMA good reporting guidelines for systematic reviews
- The NICE methodology checklist for systematic reviews and meta-analyses, Appendix B of the Guidelines manual, 2012

Eligibility criteria in the Study Literature Review - PICOS

The eligibility criteria in line with PICOS are shown in Table 1, and the inclusion and exclusion criteria are described below the table.

TABLE 3. PICOS ELEMENTS

PICOS elements	
Population	Adult patients with inoperable, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (GEP- NETs) [†]
Intervention	Lutathera® (177Lu-DOTATATE)

Comparators	<p>GI-NETs</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSAs (octreotide/lanreotide) - Interferon* - Everolimus* <p>P-NET</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSAs (octreotide/lanreotide) - Everolimus* - Sunitinib* - Chemotherapy* - IFN (as an add on to SSAs) <p>*Any of the above used individually or in combination with SSAs</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • To be considered for ITC <ul style="list-style-type: none"> ○ Overall survival (OS) ○ Progression free survival (PFS) ○ Time to second objective disease progression (PFS2) ○ Adverse events • Additional outcome to collect <ul style="list-style-type: none"> ○ Health related quality of life ○ The presence/absence of additional outcomes
Study types	Interventional studies (phase II to phase IV) Randomised studies

Inclusion criteria:

- Studies with at least one relevant outcome reported for >15 patients
- Interventional studies (phase II to phase IV) or randomised studies
- Adult patients ≥18 years
- Adult patients with inoperable, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs)† (i.e. mid-gut NET, hind-gut NET, GI-NET or P-NET)
- Studies with pharmacological interventions of interest for treatment of GEP-NETs (any relevant comparator listed in Table 2.1 used individually or in combination with SSAs)
- Studies in English
- Studies published since the beginning of 1985 (30-year time frame)

†It is recognised that patients can only receive Lutathera (177Lu-DOTATATE) if they are somatostatin receptor positive. However, this is not listed as an inclusion criterion because confirming the presence of these somatostatin receptors in the tumour tissue is not a requirement patients have to fulfil in order to receive alternative therapies. The somatostatin receptor status will be recorded if reported by included studies. Any quantitative analysis comparing patients treated with Lutathera (somatostatin receptor positive) and patients treated with relevant comparators (somatostatin receptor positive/negative or status unknown) will carry the caveat that the somatostatin receptor status of patients is not the same across trials.

Exclusion criteria:

- Studies including patients diagnosed with non GEP-NETs not separated by sub-analysis (i.e. lung, liver, thyroid, etc.)
- Studies with undefined NETs
- Studies indexed as case reports, case series, editorials and letters
- Conference abstracts and systematic reviews
- Non-human studies
- Publications with non-English language title and abstracts

Search methods for identification of studies

CRD guidance was applied to the literature search (Centre for Reviews and Dissemination 2009). A base strategy was developed and refined to specifically target specifically publications relevant to the research question.

The search strategy broadly had two sets of terms:

- 1) Terms to search for the health condition of interest
- 2) Terms to search the subject area of interest. Search terms will include a number of MeSH-based and free-text terms to ensure that PHMR captures the relevant articles

Databases searched for the literature review included:

- Medline (OvidSP)
- Medline In-Process Citations & Daily Update (OvidSP)
- Embase (OvidSP)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley)
- NIH Clinicaltrials.gov (internet):
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (internet): <http://www.who.int/ictrp/en/>

Search strategies specific to each database were designed to focus retrieval on the published articles most likely to be relevant for the review questions. The search strategies and the searches were designed and

performed by an experienced medical librarian. The search strategies are outlined in Appendix 1 in the SLR by AAA (3).

The electronic search was supplemented by hand searching of reference lists. This was intended to identify any additional published or unpublished material (grey literature) not retrieved by the electronic search.

Results

The literature was reviewed to identify any studies that reported information on efficacy of Lutathera® and relevant pharmacological comparators used for the treatment of adult patients with inoperable GEP-NETs. The review of electronic databases searched on the 26/11/15 and updated on the 20/01/16 retrieved 3744 citations. This total was reduced to 2837 citations after de-duplication. An additional four citations were identified through hand searching and AAA provided two clinical study reports (CSRs), giving a total of 2843 citations.

The electronic database searches were updated on 20/09/17 to ensure currency of results. All of the databases previously searched were searched again with appropriate date limits where possible, and results were de-duplicated against those previously found. The updated electronic database search retrieved 1234 citations, which was reduced to 765 after de-duplication. An additional citation was identified through hand searching, giving a total of 766. Updated CSRs for the NETTER-1 and ERASMUS trials were provided by AAA. A summary of the total number of citations identified at each update is shown in Table 4.

Two independent reviewers reviewed the titles and/or abstracts of all 3609 citations in order to determine if they met the inclusion/exclusion criteria. A total of 3457 citations were excluded, leaving 152 citations that were reviewed in full. A final total of 45 citations covering 27 trials were deemed relevant for inclusion in this report. A summary of which citations are linked to each study is outlined in Appendix 2. A flow diagram of the included/excluded citations at each stage is shown in Figure 1. A full citation reference list for all the excluded references along with the reason(s) for their exclusion is outlined in Appendix 4.

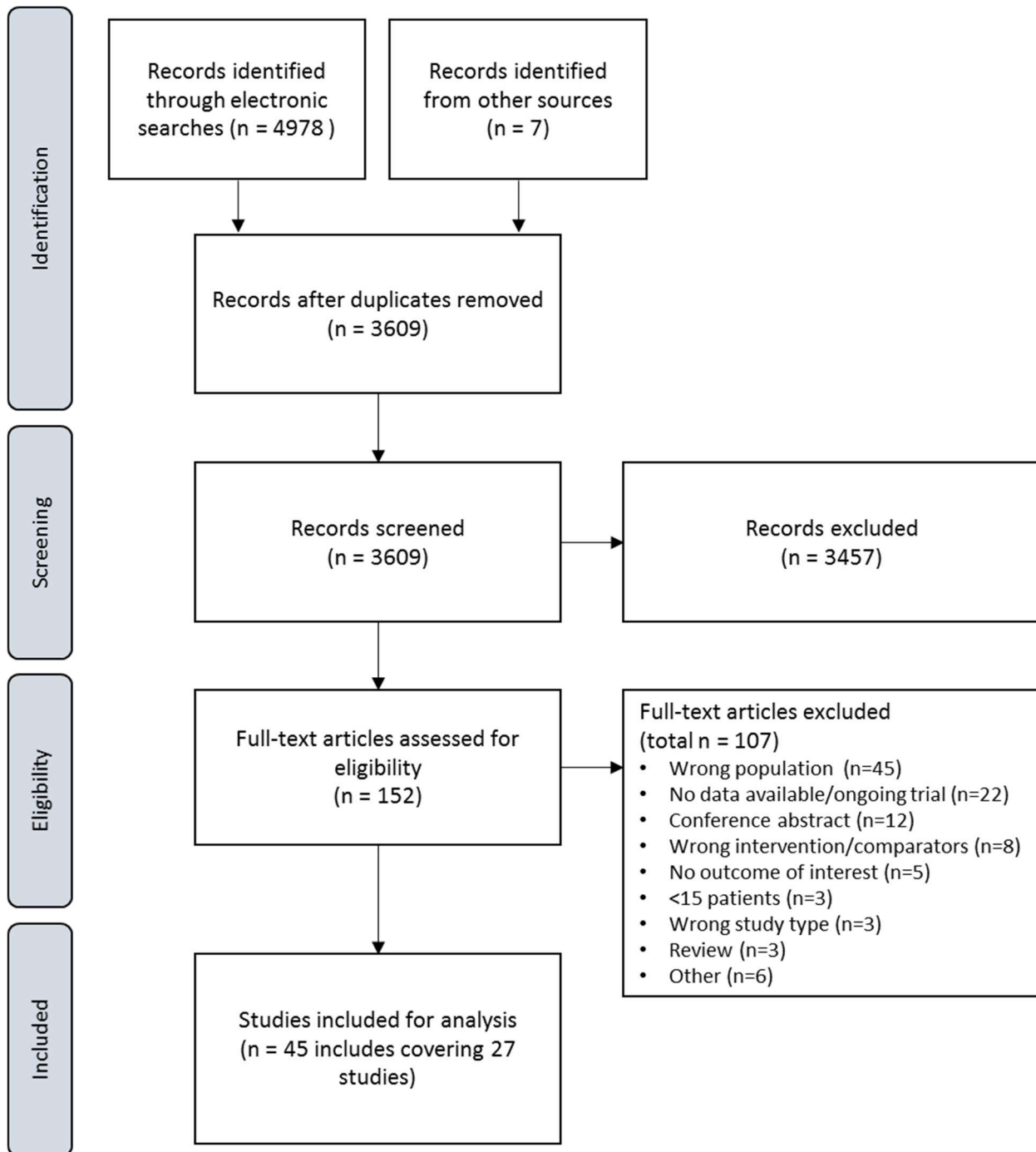
TABLE 4. RESULTS OF THE ELECTRONIC DATABASE SEARCHES

Source	Records found	After de-dupe
Searches (26/11/15)		
MEDLINE (OvidSP)	1311	1239
Embase (OvidSP)	1410	914
Cochrane CENTRAL trials register (Wiley)	280	122
NIH Clinicaltrials.gov	549	411
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	108	70

Sub-total	3658	2756
Update searches (20/01/16)		
MEDLINE (OvidSP)	4	4
Embase (OvidSP)	18	18
Cochrane CENTRAL trials register (Wiley)	7	7
NIH Clinicaltrials.gov	23	23
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	7	7
PubMed	27	22
Sub-total	86	81
Update searches (20/09/17)		
MEDLINE (OvidSP)	226	176
Embase (OvidSP)	405	246
Cochrane CENTRAL trials register (Wiley)	182	129
NIH Clinicaltrials.gov	94	94
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	134	102
PubMed	193	18
Sub-total	1234	765
Total	4978	3602

In Figure 1, the studies included are the studies utilized in the MTC and thus includes studies relevant for all pharmacological comparators to Lutathera.

FIGURE 1. PRISMA FLOW DIAGRAM OF INCLUDED/EXCLUDED STUDIES



RCTs identified

The systematic literature review identified a total of 25 citations covering 11 RCTs (Table 5). With the exception of one study (Rinke et al., 2009), all the trials reported data for GI-NET, P-NET or GEP-NET patients with an ECOG/WHO performance status of less than or equal to two. Five trials reported outcomes of interest for GI-NET patients, six trials reported outcomes of interest for P-NET patients, and two trials reported outcomes of interest for GEP-NET patients without including GI-NET or P-NET sub-analyses. The patient populations that were represented in the RCTs were extremely heterogeneous, varying in the number of patients with progressive or stable disease, functional or non-functional tumours, somatostatin receptor positive or negative tumours, as well as previously treated or treatment naïve patients.

Non-RCTs identified

The MTCs performed in this study attempted to connect all of the relevant RCTs identified by the systematic review. The systematic review also identified 15 single arm trials (18 citations), which are also included in table 6. The single arm trial could not be incorporated into the MTC networks, but did report data for the following interventions of interest in a range of different GEP-NET populations:

- 177 Lu-DOTATATE (7 studies)
- Lanreotide (2 studies)
- Chlorozotocin + fluorouracil (1 study)
- Dacarbazine (1 study)
- Etoposide + cisplatin (1 study)
- Everolimus (1 study)
- FOLFIRI chemotherapy (1 study)
- Interferon + somatostatin analogues (1 study)
- Octreotide (1 study)
- Streptozotocin and liposomal doxorubicin (1 study)
- Sunitinib (1 study)

TABLE 5. STUDIES INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEW

Study name used in report	Intervention	Comparator	Study type	Publications reporting on study
NETTER-1	177Lu-DOTATATE + octreotide	Octreotide LAR	RCT	Advanced Accelerator Applications. 2017, Advanced Accelerator Applications. 2015, Strosberg et al.

				(2017)
ERASMUS	177Lu-DOTATATE	n/a	Single arm	Advanced Accelerator Applications. 2017, Kwekkeboom et al. (2008), Kwekkeboom et al. (2005), Kwekkeboom et al. (2003)
Arnold et al., 1996	Octreotide	n/a	Single arm	Arnold et al. (1996)
Brix- Benmansour et al., 2011	FOLFIRI chemotherapy	n/a	Single arm	Brix-Benmansour et al. (2011)
Bukowski et al., 1992	Chlorozotocin + fluorouracil Induction (cycles 1-4)	n/a	Single arm	Bukowski et al. (1992)
CLARINET	Lanreotide	Placebo	RCT	Caplin et al. (2014), Caplin et al. (2016a), Caplin et al. (2016b)
Delpassand et al., 2014	177 Lu-DOTATATE	n/a	Single arm	Delpassand et al. (2014)
Eriksson et al., 1997	Lanreotide	n/a	Single arm	Eriksson et al. (1997)
Faiss et al., 2003	Lanreotide	Interferon alpha Lanreotide + interferon alpha	RCT	Faiss et al. (2003)
Fjallskog et al., 2001	Etoposide + cisplatin	n/a	Single arm	Fjallskog et al. (2001)
Fjallskog et al., 2002	Interferon + somatostatin analogues	n/a	Single arm	Fjallskog et al. (2002)
Fjallskog et al., 2008	Streptozotocin and liposomal doxorubicin	n/a	Single arm	Fjallskog et al. (2008)
Kulke et al., 2008	Sunitinib	n/a	Single arm	Kulke et al. (2008)
Kulke et al., 2017	Everolimus plus pasireotide LAR	Everolimus	RCT	Kulke et al. (2017)
Meyer et al., 2014	Capecitabine + streptozocin	Capecitabine + streptozocin + cisplatin	RCT	Meyer et al. (2014)
Moertel et al., 1992	Chlorozotocin	Fluorouracil + streptozocin Doxorubicin + streptozocin	RCT	Moertel et al. (1992)
Paganelli et al., 2014	177 Lu-DOTATATE	n/a	Single arm	Paganelli et al. (2014)
Pavel et al., 2016	Everolimus (10 mg)	n/a	Single arm	Pavel et al. (2016)
RADIANT-2	Everolimus + octreotide LAR	Placebo + octreotide LAR	RCT	Castellano et al. (2013), Strosberg et al. (2015), Pavel et al. (2011)
RADIANT-3	Everolimus plus BSC	Placebo plus BSC	RCT	Yao et al. (2011), Ito et al. (2012), Lombard-Bohas et al. (2015), Novartis (2010) (NCT00510068), Yao et al. (2016a)
RADIANT-4	Everolimus plus BSC	Placebo plus BSC	RCT	Yao et al. (2015), Yao et al. (2016b)
Ramanathan et al., 2001	Dacarbazine	n/a	Single arm	Ramanathan et al. (2001)

Raymond et al., 2011 (NCT004285597)	Sunitinib	Placebo	RCT	Raymond et al. (2011), Faivre et al. (2017), Vinik et al. (2016)
PROMID	Octreotide LAR	Placebo	RCT	Rinke et al. (2009)
Sansovini et al., 2013	177 Lu-DOTATATE	n/a	Single arm	Sansovini et al. (2013)
Wymenga et al., 1999	Lanreotide PR	n/a	Single arm	Wymenga et al. (1999)
Yao et al., 2010	Everolimus	Everolimus + octreotide LAR	Single arm	Yao et al. (2010)

Ref.: AAA (3).

In Table 5, the studies that include Lutathera and/or long acting SSA are highlighted in blue. One randomised controlled study that compares Lutathera with LA SSA for midgut endocrine tumours exists, namely the NETTER-1 study. For pancreatic tumours no direct comparisons between the intervention and the chosen comparator exist. However, an extensive single arm study exists: the ERASMUS study for Lutathera and the CLARINET (lanreotide vs. placebo) study with clinical parameters for lanreotide in P-NET patients. These two studies are considered relevant for the answering of clinical question number two. Since these studies do not directly compare the two medicines, results from the indirect treatment comparison performed in the SLR is described for P-NET (3). The NETTER-1 and the ERASMUS studies are also the studies that are presented and used to demonstrate the clinical benefit of Lutathera in the EPAR developed by EMA (16).

3.1 Relevant studies from the Systematic Literature Research

In order to answer the clinical questions from Danish Medicines Council, relevant randomised studies with the intervention (Lutathera) and the comparator (LA SSA) have been included and presented in the tables below.

TABLE 6. RELEVANT STUDIES TO ANSWER THE CLINICAL QUESTIONS

Reference	Trial name	NCT number	Dates of study	Relevant for clinical question	Comment?
Strosberg, El-Haddad (17) AAA (18)	NETTER 1	NCT01578239	Study start: September 2012 Study completion: February 2021	CQ 1	Principal study with direct comparison and in accordance with PICO.
Erasmus MC (19) AAA (20)	ERASMUS	Protocol identification: MEC 127.545/1993/84	Study initiation: January 2000 Study completion: December 2012	CQ 2	Yes, but single arm.
Caplin, Pavel (21) Caplin, Pavel (22)	CLARINET	NCT00353496	Study start date: June 2006 Study completion date:	CQ 2	Yes. Randomised.

			April 2013		
--	--	--	------------	--	--

3.2 Main characteristics of included studies

TABLE 7. MAIN CHARACTERISTIC OF THE NETTER-1 STUDY

Reference	Trial name
Trial name	NETTER 1
NCT number	NCT01578239
Objective	To compare Progression Free Survival (PFS) after treatment with 177Lu-Oxodotretotide plus best supportive care (30 mg Octreotide LAR) to treatment with high dose (60 mg) Octreotide LAR
Publications – title, author, journal, year	Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniowski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427
Study type and design	A multicentre, stratified, open, randomised, comparator-controlled, parallel-group phase III study. After the screening period, patients were randomly assigned to the 177Lu-Oxodotretotide arm or the Octreotide LAR arm. Patient randomisation has been performed according to a centralized permuted block randomisation scheme with a balanced ratio (1:1) between the two treatment arms, stratified by OctreoScan tumour uptake score (Grade 2, 3 and 4) and by the length of time that a patient has been on constant dose of Octreotide (≤ 6 and > 6 months).
Follow-up time	Time frame: Every 6 months for a period of up to 5 years after the end of the study (median follow-up time was 14 months).
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metastatic or locally advanced, inoperable, histologically proven, well-differentiated midgut NET, functioning or not - Ki67 index $\leq 20\%$ (Grade 1-2) - Progressive disease (RECIST Criteria 1.1 centrally confirmed) on uninterrupted fixed dose of Octreotide LAR (20-30 mg every 3-4 weeks) - Patients ≥ 18 yrs. - Karnofsky performance- status score (KPS) ≥ 60 - A tumour with well-differentiated histologic features¹ - Somatostatin receptors present on all target lesions (selected from CT or MRI) <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum creatinine $> 150\mu\text{mol per l}$ or a creatinine clearance < 50 ml per min - Haemoglobin level < 8.0 g per dl - White cell count < 2000 per cubic mm - Platelet count < 70000 per cubic mm - A total bilirubin level $>$ than 3 times the upper limit of the normal range - A serum albumin level > 3.0 g per dl, unless the prothrombin time value was within the normal range - Treatment with more than 30 mg of octreotide LAR within 12 weeks before randomization - PRRT at any time before randomization any surgery, liver directed transarterial therapy, or chemotherapy within 12 weeks before randomization

Intervention	<p>177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate plus best supportive care (30 mg Octreotide LAR) compared to treatment with high dose (60 mg) Octreotide LAR.</p> <p>Dosing regimen: In the intervention arm: 4 doses of 7.4 GBq (200 mCi) 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate administered in 8±1-week intervals. Intervals could be extended up to 16 weeks to accommodate resolving acute toxicity. Amino acids will be given with each administration for kidney protection; Patients experiencing clinical symptoms (i.e. diarrhoea and flushing) associated with their carcinoid tumours, were given 30 mg Octreotide LAR s.c. rescue injections for symptom control purpose, unless the patient progresses or dies. Patient flow: Started 116 and completed 94.</p> <p>In the comparator arm: Octreotide LAR 60 mg Octreotide LAR treatment every 4 weeks (i.m. injections) until the end of the study, unless the patient progresses or dies (see Dose Modifying Toxicity (DMT)); In case patients experience clinical symptoms (i.e. diarrhoea and flushing) associated with their carcinoid tumours, s.c. Octreotide rescue injections are allowed. Patient flow: Started 113 and completed 88.</p>
Baseline characteristics	<p>Describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e.,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age: Mean (SD) 63,4 +/- 9,4 - Mean weight (kg): 73,2+/- 15,5 - BMI (kg/m2): 25,6 +/- 4,8 - Gender distribution: Female 49,3% and Male 50,7% - Time since first diagnosis of midgut carcinoid tumour (Median month): 45,7 in Lutathera group and 57,8 in Octreotide arm. - Time since first progression of disease after diagnosis (Medina month): 20,2 in Lutathera arm and 23,4 in Octreotide arm. - Time since first diagnosis of metastases (Median month): 42,6 in Lutathera arm and 38,3 in Octreotide arm.
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was PFS as measured by objective tumour response, which was determined by RECIST Criteria, Version 1.1. Secondary endpoints were ORR, OS, TTP, DoR and safety.</p>
Method of analysis	<p>The final primary analysis on the PFS was performed after the planned number of 74 evaluable and centrally confirmed PFS events or deaths was achieved. The unstratified log-rank test was used to compare the PFS between the two treatment groups. The median point estimate and 95% CI for the PFS was provided using the Kaplan-Meier method. The impact of selected covariates on the estimated hazard ratio for PFS was assessed by means of a cox proportional hazards model.</p> <p>Secondary analysis: Response rates and 95% CIs was calculated for the ORR by treatment group. Frequencies in the two treatment groups were compared by Fisher's exact test. The median and 95% Confidence Interval (CI) for OS was estimated using the KM method. The unstratified log-rank test was used to compare OS between the two groups.</p>
Subgroup analyses	n/a.

Ref.: ClinicalTrials (23).

TABLE 8. MAIN CHARACTERISTIC OF THE ERASMUS STUDY

Reference	Trial name
	ERASMUS

NCT number	n/a
Objective	The primary objectives of this Phase I/II study was to: (1) determine the efficacy of treatment with 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate in patients with somatostatin receptor positive tumours based on tumour response rate according to the RECIST 1.1 criteria. (2) evaluate the safety of treatment with 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate in patients with somatostatin receptor positive tumours as measured by the rate of serious adverse events and the monitoring of selected laboratory evaluations.
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> - Advanced Accelerator Applications (2017) - Kwekkeboom et al. (2003) - Kwekkeboom et al. (2008) - Kwekkeboom et al. (2005)
Study type and design	An investigator sponsored, phase I–II non-randomised single-arm study to evaluate the efficacy of Lutathera in patients with SSTR positive histologically confirmed NETs (the majority GEP-NET), conducted at the Erasmus Medical Centre (Erasmus MC), Rotterdam, The Netherlands
Follow-up time	Follow-up occurred at 6 weeks, 3–4, 6–8, 9–12, and 12–16 months after the last treatment and thereafter every 6 months, up to the moment of disease progression, death, or lost to follow-up. The mean follow-up was 41.1 months (SD 36.9) for the Dutch population.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - For patients with GEP-NET: presence of histology of proven GEP-NET, including bronchial carcinoids - Presence of somatostatin receptors on the known lesions demonstrated by Octreoscan® within 6 months of the first dose of radiolabelled Lutathera. The uptake on the Octreoscan® should be at least as high as normal liver uptake on planar imaging - Life expectancy >12 weeks - Serum creatinine <150 µmol/L and a calculated (Cockcroft’s formula), or preferably a measured creatinine clearance, based on two 24-hour urine collections, of >40 ml/min - Hb concentration ≥5.5 mmol/L; WBC ≥2×10⁹/L; platelets ≥75×10⁹/L - Total bilirubin ≤ 3 × upper limit of normal - Serum albumin >30 g/L - Karnofsky Performance Score ≥50 <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Possible surgery with curative intent - Surgery, radiotherapy, chemotherapy, or other investigational therapy, within 3 months prior to the start of therapy - Patients with known brain metastases, unless these metastases have been treated and stabilized for at least six months prior to study start. Patients with a history of brain metastases must have a head CT scan with contrast to document stable disease prior to study start - Uncontrolled congestive heart failure; - Any patient receiving therapy with short-acting somatostatin analogues in whom these analogues cannot be interrupted for 12 hours before and 12 hours - After the administration of the radiolabelled somatostatin analogues, or any subject receiving therapy with long-acting somatostatin analogues in whom these analogues cannot be interrupted for at least 6 weeks before the administration of the radiolabelled somatostatin analogues, unless the uptake on the OctreoScan® during continued somatostatin analogue medication is at least as high as normal liver uptake on planar imaging - Subjects with another significant medical, psychiatric, or surgical condition, currently uncontrolled by treatment, which may interfere with completion of the study; - Pregnancy
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - 177Lu-DOTATATE 29.6 GBq - Dosing: 4 administrations of 7.4 GBq (6-13 week intervals) - Route: IV

Baseline characteristics	<ul style="list-style-type: none"> - Patients with somatostatin receptor positive tumor types include GEP-NET, which encompass all carcinoid tumors of the digestive tract and the bronchus and all pancreatic neuroendocrine tumors. - Karnofsky Performance Score (KPS) ≥60 - Progressive disease (57.6%) - Stable disease (42.4%) - Functional and non-functional (100%) - Somatostatin receptor positive (100%) - Prior therapies reported (unknown if all patients received prior therapy). <ul style="list-style-type: none"> • Safety analysis set (SAF) (n=1,214): <ul style="list-style-type: none"> - the SAF consists of all patients who entered the study and received at least one treatment with Lutathera; this population was used for all safety parameters. • Dutch population (n=811): <ul style="list-style-type: none"> - Most patients were Dutch (n=811) with the remaining patients (n=403) residents of various European and non-European countries. The main analyses have been conducted on 811 Dutch patients with different somatostatin receptor positive tumour types. • Full analysis set (FAS; Dutch population) (n=360 patients): <ul style="list-style-type: none"> - the FAS consisted of all Dutch enrolled subjects with baseline tumour measurements recorded in the CRF/database and with GEP and bronchial NETs. • Safety analysis set (SAF) for the Dutch GEP-NET patients (n=559)
Primary and secondary endpoints	<p>Tumour response rate Quality of life Progression free survival Time to progression Overall survival Safety</p>
Method of analysis	<p>Data were evaluated by means of descriptive statistics (means, standard deviations, medians and ranges, frequencies and percentages) as applicable.</p> <p>For best and overall ORR, 95% CIs were calculated. Median TTP, PFS and OS were estimated using the Kaplan–Meier (KM) survival analysis method. All TTP, PFS and OS for all tumour classes were separately described in KM curves.</p>
Subgroup analyses	<p>The following subpopulations were enrolled (SAF population):</p> <ul style="list-style-type: none"> • foregut NET (excluding bronchial NET and P-NET): 18 patients (3,2%) • midgut NET: 278 patients (49.8%) • hindgut NET: 26 patients (4.7%) • pancreatic NET (P-NET): 197 patients (35.3%) • bronchial NET (also known as pulmonary NET): 39 patients (7.0%) • NETs of unknown origin • paraganglioma • thyroid carcinoma • other (including other NET and non-NET).

Ref.: EMA (2) and

TABLE 9. CHARACTERISTICS OF STUDY CLARINET

Reference	Trial name
Trial name	CLARINET
NCT number	NCT00353496

Objective	To investigate the anti-proliferative effects of the long-acting somatostatin analogue lanreotide in more than 200 patients with non-functioning, somatostatin receptor-positive, entero-pancreatic neuroendocrine tumours with Ki-67 values of less than 10%.
Publications – title, author, journal, year	CAPLIN , M. E., PAVEL , M., ĆWIKŁA , J. B., PHAN , A. T., RADERER , M., SEDLÁČKOVÁ , E., CADIOT , G., WOLIN , E. M., CAPDEVILA , J., WALL , L., RINDI , G., LANGLEY , A., MARTINEZ , S., BLUMBERG , J. & RUSZNIEWSKI , P. 2014. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New England Journal of Medicine, 371, 224-233.
Study type and design	A 96-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3 study, an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide (Autogel [known in the United States as Depot]), at a dose of 120 mg, or placebo (sodium chloride) was administered, without dose adjustment, by means of deep subcutaneous injection every 28 days (to a maximum of 24 injections).
Follow-up time	Long term follow up duration: 6 years The median study-drug exposure was 24.0 months (range, 1.0 to 25.3) in the lanreotide group and 15.0 months (range, 1.0 to 25.2) in the placebo group.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrine tumour in the intestine or pancreas and with locally advanced or metastatic disease • No hormone related symptoms • Well or moderately differentiated tumour confirmed by histology • Tumour lesions which are measurable by a CT or MRI scan <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previously treated with a somatostatin analogue unless more than 6 months ago and given for no more than 15 days • Treated within the last 6 months with interferon, chemoembolization or chemotherapy or at any time with a radionuclide • Had a previous cancer except basal cell carcinoma and/or in situ carcinoma of the cervix/uterus and/or patients treated with curative intent and free from disease for 5 years • Pregnant or lactating • Females must use adequate contraception during the study
Intervention	Patients were randomly assigned to receive an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide (at a dose of 120 mg (101 patients) or placebo (103 patients) once every 28 days for 96 weeks.
Baseline characteristics	<p>The study was conducted between June 2006 and April 2013. A total of 204 patients at 48 secondary or tertiary care centres in 14 countries (12 European countries, the United States, and India) were randomly assigned to an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide (101 patients) or placebo (103 patients).</p> <p>Baseline demographic characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Male: 53 (52%) in Lanreotid arm and 54 (52%) in placebo arm - Median time since diagnosis: 13,2 in lanreotid arm and 16,5 in placebo arm - Prior treatment for NET: 16% in lanreotid arm and 16% in placeboarm - Origin of NET: <ul style="list-style-type: none"> o Pancreas: 42% in Lanreotid arm and 48% in Placebo arm o Midgut: 33% in Lanreotid arm and 39% in Placebo arm o Hindgut: 11% in Lanreotid arm and 3 % in Placebo arm o Unknown or other: 15% in lanreotid arm and 5% in placebo arm. - Tumour progression: 4% in lanreotid arm and 5% in placebo arm
Primary and secondary endpoints	The primary endpoint was PFS, defined as the time to disease progression (according to the RECIST, v1.0) or death. Secondary endpoints included OS, QoL (assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaires QLQ-C30 and QLQ-GI.NET21), and safety.

Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase III study • 48 secondary or tertiary care centres in 14 countries (12 European countries, the United States and India) were randomly assigned to an extended release aqueous-gel formulation of lanreotide (101 patients) or placebo (103 patients) • Median study-drug exposure was 24.0 months (range 1.0–25.3) • Study visits were scheduled during the screening period and at weeks 1 (baseline), 12, 24, 36, 48, 72 and 96 • Multiphase computed tomography or dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis was performed twice during screening to determine the baseline disease-progression status • Disease progression was assessed centrally according to RECIST, v1.0 • Assessment of baseline hepatic tumour volumes, measurement of serum chromogranin A and lanreotide levels, and antibody testing • Two European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-GI.NET21) were completed at post-screening visits • Safety assessments included monitoring for adverse events, physical examination and monitoring of vital signs, electrocardiography and ultrasonography of the gallbladder
Subgroup analyses	<p>Relevant NET subgroups reported:</p> <p>Primary tumour site:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midgut (n = 73) • Pancreas (n = 91) • Hindgut (n = 14)

Ref.: ClinicalTrials (24)

4 Clinical questions

This section presents the clinical questions set forth by the Danish Medicines Council (4), in line with PICO and the outcomes defined by the protocol.

The NETTER-1 study is applied in the answer to clinical question number 1. The NETTER-1 study is a direct comparative study between Lutathera and LA SSA (octreotide) for patients with midgut-NET which has progressed under LA-SSA treatment.

In relation to clinical question number two, a direct comparison between Lutathera and LA SSA (octreotide/lanreotide) in P-NET patients does not exist. Therefore, the single arm study ERASMUS is presented in addition to the CLARINET study. An indirect treatment comparison between these two studies has also been performed and is presented.

4.1 What type of clinical benefit does Lutathera offer compared to LA SSA alone, for patients with GI-NET, which have experienced progression on LA SSA treatment

In line with PICO, and as stated in the protocol, the patient population relevant to this question consists of patients that have experienced disease progression during LA-SSA treatments, and who suffer from GI-NET. The intervention is Lutathera in combination with LA-SSA, and the comparator is placebo in combination with LA-SSA. The critical outcomes are PFS and adverse reactions, and important outcomes are OS, QoL, reduced kidney function and bone marrow function (4).

4.1.1 Presentation of relevant studies

The NETTER-1 is a multicentre, stratified, open, randomised and comparator-controlled, parallel-group phase III study that compares Lutathera with Octreotide LAR in patients with advanced, progressive, somatostatin-receptor-positive midgut neuroendocrine tumours. The study is presented in Table 11.

Enrolment in the NETTER-1 study started in July 2012 for patients with neuroendocrine tumours of midgut origin. The first patient was randomised in September 2012. The NETTER-1 study is still ongoing and ends as per protocol when 158 deaths are recorded or when 5 years from the date of randomisation of the last patient have elapsed, whichever occurs first. The enrolment was completed on 14 January 2016. The initial PFS analysis was based on the cut-off date 24 July 2015, which was when 94.6% of the intended subjects had completed their Lutathera treatments. The applicant provided updated efficacy analyses for PFS and OS based on data cut-offs on 30 June 2016. It is the updated data cut-off which is provided in table 10.

Treatment with Lutathera resulted in markedly longer progression-free survival and a significantly higher response rate than high-dose octreotide LAR among patients with advanced midgut neuroendocrine tumors. Preliminary evidence of an overall survival benefit was seen in an interim analysis; confirmation will be required in the planned final analysis.

According to the EPAR developed by EMA (2), the use of Sandostatin LAR 60 mg in patients as a comparator was agreed. Though not an approved dose for Sandostatin LAR, it was agreed that this was an accepted clinical practice in patients who had progressed on the standard Sandostatin LAR dose of up to 30 mg in GEP-NETs.

4.1.2 Results per study

This section presents results for the clinical question and reflects on the outcomes as defined by the protocol.

TABLE 10. RESULTS OF STUDY NETTER- 1

Trial name:		NETTER 1								
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Primary endpoint: Median PFS (Cut-off 30 June 2016)	Lutathera	117	28.4 (28.4; NE) months	19.9			HR: 0.214	0.139;0.331	<0.0001	The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model.
	OctreotideLAR	114	8.5 (5.8; 11.0) months							
ADR of Grade 3 to 5 for all SOCs Data cutoff 30 June 2016	Lutathera	112	30.4%	25.9	See notes under.	Difference of 85 percent points [(34-5)/34*100%].	RR: 6.74	2.74; 16.60		
	Octreotide LAR	111	4.5%							
Median OS Data cutoff 30 June 2016	Lutathera	117	Not reached	27.4 (23.1, NE) months			HR: 0.536	(0.333; 0.864)	0.0094*	P-value, log-rank test. * based on unstratified data.
	OctreotideLAR	114								
QoL (median time to deterioration)				22.7 month						
Reduced kidney function				See notes under.						
Reduced bone marrow function				See notes under.						
ORR	Lutathera	116	14.7 (7.8;21.6)	10.7						Fishers exact test, p-value.
	OctreotideLAR	113	4.0 (0.2;7.8)							
TTP	Lutathera	116	Not reached	8.7 (6.0;11.1)			HR: 0,137	(0.077; 0.242)	<0.0001	P- value of log-rank test *
	Octreotide LAR	113								
DoR	Lutathera		Not reached							
	Octreotide LAR		Not reached							

Ref.: EMA (2), SPC (1) and Strosberg, El-Haddad (17).

Outcome: Adverse reactions:

Treatment with Lutathera was relatively safe and well tolerated.

In the overall SAF population (223 patients) 147 patients (65.9%) experienced treatment emergent adverse events related to study medication (ADR), 102 (91.1%) in the Lutathera arm and 45 (40.5%) in the Octreotide LAR arm. The difference between the treatment arms in numbers of patients experiencing TEAEs related to study medication appears to be driven by more patients in the Lutathera arm experiencing PTs of nausea, vomiting, and fatigue.

In the overall SAF population there were 798 adverse drug reaction (ADR) events; 701 events for patients in the Lutathera arm and 97 for patients in the Octreotide LAR arm. The most frequent ADR events in the Lutathera arm were "nausea" and "vomiting" (136 "nausea" events in the Lutathera arm vs 5 in the Octreotide LAR arm and 110 "vomiting" events in the Lutathera arm vs 0 in the Octreotide LAR arm). In the Lutathera arm about 74% of these "nausea" and "vomiting" episodes were considered by the investigators to be related to the amino acid co-infusion (18).

The number of patients with an ADR of Grade 3 to 5 (reported in at least 5% of patient who received Lutathera) for all SOCs was 34 (30.4%) for Lutathera and 5 (4.5%) for Octreotide LAR. This difference does not appear to be driven by any one SOC or PT. The numbers of patients experiencing any ADR (all grades) from PTs 'Nausea', 'Vomiting', 'Diarrhoea', 'Fatigue', 'Abdominal distension', 'Thrombocytopenia', 'Lymphopenia', 'Anaemia', 'Platelet count decreased', 'Lymphocyte count decreased', 'White blood cell count decreased', 'Neutropenia', 'Decreased appetite', 'Dizziness', and 'Alopecia' was higher for Lutathera treatment compared to Octreotide LAR treatment. However, the differences between the treatment arms in the incidences of Grade 3 to 5 ADRs of these PTs were less pronounced (18).

In the summary of the safety profile in the SPC (1), the overall safety profile of lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide is based on the pooled data from patients from clinical trials (NETTER-1 phase III and Erasmus phase I/II Dutch patients) and from post-marketing surveillance (compassionate use programs). The most common adverse reactions in patients receiving lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide were nausea and vomiting, which occurred at the beginning of the infusion in 58.9% and 45.5% of patients, respectively. The causality of nausea/vomiting was confounded by the emetic effect of the concomitant amino acid infusion administered for renal protection. Due to the bone marrow toxicity of lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide, the most expected adverse reactions were related to haematological toxicity: thrombocytopenia (25%), lymphopenia (22.3%), anaemia (13.4%), pancytopenia (10.2%). Other very common adverse reactions reported include fatigue (27.7%) and decreased appetite (13.4%).

TABLE 11. TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS RELATED TO STUDY MEDICATION (ADR) IN NETTER -1 (SAF, N=223)

	Lutathera (n = 112)	Octreotide LAR (n = 111)	All (N = 223)
Treatment emergent adverse event related to study medication (ADR)	N (%)	N(%)	N(%)
General information			
Number of patients with at least one TEAE related to study medication 1	102 (91.1)	45 (40.5)	147 (65.9)
Number of events	701	97	798
Number of patients with at least one TEAE related to study medication by maximum severity 2			
Grade 1 (Mild)	24 (21.4)	25 (22.5)	49 (22.0)
Grade 2 (Moderate)	44 (39.3)	15 (13.5)	59 (26.5)
Grade 3 (Severe)	30 (26.8)	5 (4.5)	35 (15.7)
Grade 4 (Threatening/ disabling)	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
Grade 5 (Death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: number of patients in treatment group; n: number of patients/events; %: percentage based on N₁ TEAEs classified as 'possibly related' or 'related' to study medication.

²At each level of summarization, a patient is counted only once, according to the maximum severity.

Data cutoff date: 30 June 2016

Ref.: AAA (18).

In the SPC (1), special attention to bone marrow toxicity, nephrotoxicity and hormonal crisis is given under *Description of selected adverse reactions* on page 15. For hormonal crisis, the SPC states: *Hormonal crises related to bioactive substances release (probably due to lysis of the neuroendocrine tumour cells) have rarely been observed and resolved after appropriate medical treatment.* Bone marrow toxicity and nephrotoxicity are described in more detail below.

Outcome: Quality of life

HRQoL was assessed using the EORTC QLQ-30 and QLQ G.I.NET21 questionnaires. QoL analysis was performed on the NETTER-1 study randomised population (N = 231), with the cut-off date 30 June 2016. In the literature, it has been challenging to find both results of EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-GI.NET 21 in order to calculate the different changes in baseline, as requested in the protocol by the Danish Medicine Council. However, the results that were found in the literature are presented.

Results from the phase III NETTER-1 trial demonstrated that the treatment benefit of Lutathera does not negatively affect patients' QoL. In analyses of mean changes from baseline, there was a slight improvement in the global health status in the Lutathera arm up to week 84, which was not seen in the Octreotide LAR arm. However, the p-values were significant only at weeks 36 and 60, confirming that treatment benefit of Lutathera did not negatively impact patients' quality of life.

The time to QoL deterioration (main analysis, TTD1, first deterioration of at least 10 points compared to baseline) is statistically significantly longer in the Lutathera arm than in the control arm for the following EORTC QLQ domains (by decreasing order of the magnitude of Lutathera effect, i.e. increasing hazard ratio) (25):

- Global health (HR [95% CI]: 0.406 [0.239, 0.691]; p=0.0006; 22.7-month difference in median time to deterioration)
- Body image (HR [95% CI]: 0.425 [0.227, 0.795], p=0.0058; median not reached in control arm but the Kaplan Meier curve is in favour of Lutathera arm)
- Diarrhoea (HR [95% CI]: 0.473 [0.263, 0.853], p=0.0107; median not reached in both arms)
- Physical functioning (HR [95% CI]: 0.518 [0.302, 0.888], p=0.0147; 13.7-month difference in median time to deterioration)
- Pain (HR [95% CI]: 0.566 [0.342, 0.938], p=0.0247; 3.6-month difference in median time to deterioration)
- Disease related worries (HR [95% CI]: 0.572 [0.358, 0.914], p=0.0176; 5.7-month difference in median time to deterioration)
- Role functioning (HR [95% CI]: 0.580 [0.353, 0.956], p=0.0298; median not reached in Lutathera arm).

Outcome: Reduced kidney function:

Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide is excreted by the kidney mostly during the initial phase of blood decay as demonstrated by the urinary recovery of about 60% of the administered dose within the first 16/23 hours. Renal excretion within 24/48 hours of dosing accounts for about 70% of systemic clearance. Adequate renal function is considered essential for patients to be eligible for treatment with the proposed dosing regimen

of Lutathera (four treatments of 7.4 GBq each), in order to maximize elimination and prevent unnecessary radiation exposure to the whole body. Kidney function, as measured by creatinine clearance (serum creatinine must be <150 µmol/L or 1.7 mg/dL, or a measured creatinine clearance must be ≥50 mL/min) was one of the criteria applied in the NETTER Phase III study for patient recruitment (2).

In the NETTER- 1 safety results a significant change from baseline creatinine clearance between the two arms was seen only at week 12, in favour of Lutathera (p= 0.002; +2.2 mL/min in Lutathera arm and -1.7 mL/min in the octreotide LAR arm). After two years of follow-up, creatinine clearance was found to be the same in both arms, demonstrating that Lutathera had no impact on renal function and confirming the safety profile determined in the phase I–II study (25). Glomerular filtration rate (GFR) is specified in the protocol by the Danish Medicine Council, however, only creatine clearance is reported in the study documentation and literature. Hence, the effect measure (GFR) is left blank in table 10.

In the SPC (1), there is a description of selected adverse reactions where nephrotoxicity is mentioned. The long-term trend of progressive deterioration of glomerular filtration function demonstrated in the clinical studies confirms that Lutathera-related nephropathy is a chronic kidney disease that develops progressively over months or years after exposure. An individual benefit-risk assessment is recommended prior to treatment with lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide in patients with mild and moderate renal impairment; for additional details see section 4.2 and 4.4 in the SPC (1). The use of lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide is contraindicated in patients with pre-existing severe kidney failure.

Outcome: Reduced bone marrow function

Concerning toxicities related to the mechanism of action of Lutathera, relevant differences were only observed for the haematological parameters. Regarding the Grade 3 or 4 laboratory toxicities, no relevant differences were observed between the two arms, except for lymphopenia. However, lymphopenia was not associated with an increased number of infections in the Lutathera arm compared to the control arm (25).

According to EMA (2), the following conclusions on treatment with lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide were determined from radiation dosimetry evaluations performed in clinical studies:

- The critical organ is the bone marrow, however, with the recommended Lutathera cumulative dose of 29,600 MBq (4 administrations of 7,400 MBq), no correlation between hematologic toxicity and the total radioactivity administered or bone marrow absorbed dose has been observed either in Erasmus phase I/II or in NETTER-1 phase III study.

- The kidney is not a critical organ if a co-infusion of an appropriate amino acid solution is performed.

The SPC (1) describes selected adverse reaction where bone marrow is specifically highlighted. It says that bone marrow toxicity (myelo-/hepatotoxicity) manifested with reversible/transient reductions in blood counts affecting all lineages (cytopenias in all combinations, i.e., pancytopenia, bicytopenias, isolated monocytopenias – anaemia, neutropenia, lymphocytopenia, and thrombocytopenia). In spite of an observed significant selective B cell depletion, no increase in the rate of infectious complications occurs after PRRT. Cases of irreversible haematological pathologies, i.e., premalignant and malignant blood neoplasms (i.e., myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia, respectively) have been reported following Lutathera treatment. Clinical relevant effect as specified in the protocol by the Danish Medicine Council, was not reported in the study documentation and literature. Hence, the effect measure is left blank in table 10.

4.1.3 Comparative analysis

Since the NETTER-1 study is a direct comparative analysis between the new medicine and the selected comparator for patients with GI-NET. This section is not applicable for this clinical question.

4.2 What type of clinical benefit does Lutathera offer compared to LA SSA alone, for patients with P-NET, which has experienced progression in LA SSA treatment

In line with PICO, and as stated in the protocol, the patient population relevant for this question includes patients that have progressed during LA-SSA treatments, and who suffer from P-NET. The intervention is Lutathera in combination with LA-SSA. The comparator is placebo in combination with LA-SSA. The critical outcomes are PFS and adverse reactions and important outcomes are OS, QoL, reduced kidney function and bone marrow function (4).

4.2.1 Presentation of relevant studies

No direct comparative treatment between Lutathera and LA SSA in patients with P-NET exists. Therefore, the single arm ERASMUS study (Lutathera) and the randomised study CLARINET (lanreotide vs placebo in GEP-NET patients, including P-NET) is presented in addition to an indirect treatment comparison (ITC) from the Clinical SLR and ITC report dated 13.10.2017.

The ERASMUS study

The Erasmus study was an investigator sponsored, phase I–II non-randomised single-arm study to evaluate the efficacy of Lutathera in patients with SSTR positive and histologically confirmed NETs (the majority GEP-NET), conducted at the Erasmus Medical Centre (Erasmus MC), Rotterdam, The Netherlands. The study was initiated in January 2000 and completed in December 2012. This was a retrospectively analysed prospective trial. Due to early suggestion of significant clinical benefit of Lutathera in terms of prolonged survival, patients were referred from all over the world to the Erasmus MC for treatment with Lutathera, resulting in 67% of enrolled patients being from The Netherlands. The main analysis was conducted in the Dutch population (n=811) due to limited loss to follow-up in this subgroup. This was considered the main population of relevance supporting the licence application to EMA for the indication of Lutathera in unresectable or metastatic, SSTR-positive GEP-NETs. Thus, the Dutch population has been chosen for the evaluation of clinically added value of Lutathera.

AAA sponsored an independent retrospective data review, analysing data at two time points. The first analysis was conducted in 2011/2012 and included 615 patients enrolled between January 2000 and March 2007 (follow-up cut-off date: February 2010). The trial continued after the first independent assessment in 2011/2012 and AAA resumed data collection in 2015. The second analysis included follow-up data from the original 615 patients and an additional 599 patients who were enrolled in the study between March 2007 and December 2012. Data from 1,214 patients were included in the final database. Results from the second analysis are also described in the Erasmus study CSR 2017.

The overall median OS across all tumor subtypes (pooled group) was 60.1 months (95% CI 54.4 66.1). Median OS was not reached for foregut, hindgut and paraganglioma and therefore data is not included in table 12.

The CLARINET Study

The CLARINET study was the first large phase III prospective trial to evaluate the antiproliferative effects of lanreotide autogel (autogel is a lanreotide preparation preloaded in a syringe) in patients with non-functioning GEP-NET. The study enrolled 204 patients with well or moderately differentiated non-functioning GEP-NETs, including pancreatic and gastrointestinal tumours, and that were defined as having less than 10% of Ki67. All patients were 18 years or over with no hormone-related symptoms and had not

received SSAs, interferon, chemoembolization or chemotherapy within six months prior to study entry (21). Long-term safety and additional efficacy data was reported in the open label extension (OLE) (22).

The Indirect Treatment Comparison

Multiple MTCs were performed (using the NETTER-1 2015 data-cut and 2016 data-cut) to allow a comparison of Lutathera and the identified relevant comparators from the Clinical SLR and ITC report dated 13.10.2017 (3). This involved the use of Bayesian modelling methods and specialised software. This approach involved the construction of a network of RCTs, the selection of a number of key contrasts and the expression of all other relationships as linear functions of those key contrasts. Assuming consistency of evidence, the direct and indirect information 'flow' within the network was used to strengthen the precision of the estimates of treatment effects. The analysis was implemented within a fully Bayesian framework using Markov chain Monte Carlo (MCMC) methods. Convergence was assessed using trace plots, sample autocorrelations, and other standard convergence diagnostics. Statistical significance was assessed using 95% posterior credible Intervals (CrIs; according to whether the CrI included the value of 1).

Using the RCTs identified in the SLR it was possible to construct multiple network scenarios taking into account some of the differences in patient characteristics. A random effects Poisson distribution model was used to compare survival endpoints for interventions of interest in six different scenarios (3).

Here, we will analyse the scenario relevant for the indicated patient population (P-NET) and the intervention (Lutathera) and the comparator (LA-SSA).

4.2.2 Results per study

This section presents results relevant for clinical question number two in line with PICO and the outcomes, as defined by the protocol.

The ERASMUS study

TABLE 12. RESULTS OF ERASMUS STUDY

Trial name: ERASMUS - Single arm study									
			Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Analysis set	Result (95% CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Primary endpoint: Median PFS	FAS GEP NET (N: 360) Where P-NET = N:133	P-NET: 30,3 (24,3 36,3) months							
Serious adverse events (SAE)	FAS, Dutch population (N: 811)	508 (62,8%)	See notes under for narrative explanation.						
Median OS	FAS GEP NET (N: 360). Where P-NET = N:133	P-NET: 66,4 (57,2 80,9) months							
QoL			See notes under for narrative explanation.						
Reduced kidney function			See notes under for narrative explanation.						
Reduced bone marrow function			See notes under for narrative explanation.						
ORR	FAS GEP NET (N: 360). Where P-NET = N:133	61% (52,1%; 69,2%)							
TTP	FAS GEP NET (N: 360). Where P-NET = N:133	31 months (24.6-43.9).							
DoR	FAS GEP NET (N: 360). Where P-NET = N:133	16,3 (12,1;21,8)							

Outcome: Serious adverse reactions ERASMUS:

Safety assessments consisted of monitoring and recording of relevant Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs), the monitoring of haematology, blood chemistry and urine values and physical examinations. SAEs were not formally reported in the CRF by the investigators; therefore, post hoc source document verification was performed using the medical charts for all enrolled patients. SAEs that occurred during the follow-up (after the first analysis cut-off date) in the 615 patients that were part of the first analysis were also collected. AR or ADR of grade 3 to 5, as specified in the protocol by the Danish Medicine Council, were not reported in the study documentation and literature for the ERASMUS study. Thus, viewed as the most relevant results of the available safety outcomes, serious adverse events are presented in table 12.

Among all enrolled Dutch patients included in the SAF analysis (N=811), 508 (62.8%) experienced a serious adverse event. Regarding specific SAEs, those with the highest frequencies were pancytopenia (10.5%), abdominal pain (5.8%), diarrhoea (6.4%), anaemia (5.3%), death (5.1%), pyrexia (4.3%), vomiting (4.1%), nausea (3.6%) and thrombocytopenia (3.3%).

The most affected System Organ Classes (SOCs) included surgical and medical procedures (18.2%), and gastrointestinal disorders (18.0%), affecting approximately the same proportion of the overall population. Other SOC affecting more than 5% of the SAF patient population included general disorders and administration site (14.4%), blood and lymphatic system disorders (14.2%), infections and infestation (7.7%), metabolism and nutrition disorders (7.5%), neoplasms benign, malignant and unspecified including infected neoplasms (6.9%), nervous system disorders (5.6%), hepatobiliary disorders (5.4%), and respiratory thoracic and mediastinal disorders (5.4%) (20).

TABLE 13. SAFETY RESULTS ERASMUS

Full safety analysis set results (Dutch, n=810):	
Serious adverse events in >10% of patients	pancytopenia: 85 (10.5%)
Serious adverse events in >5%<10% of patients:	abdominal pain: 60 (7.4%)
	diarrhoea: 52 (6.4%)
	anaemia: 47 (5.8%)

	death: 41 (5.1%)
Serious adverse events in $\geq 1\leq 5\%$ of patients:	pyrexia: 36 (4.4%)
	vomiting: 33 (4.1%)
	nausea: 29 (3.6%)
	thrombocytopenia: 28 (3.5%)
	dehydration: 27 (3.3%)
	malaise: 27 (3.3%)
	dyspnoea: 25 (3.1%)
	pain: 25 (3.1%)
	constipation: 24 (3.0%)
	pneumonia: 24 (3.0%)
	metastases: 21 (2.6%)
	cholecystectomy: 18 (2.2%)
	abdominal cavity drainage: 17 (2.1%)
	ascites: 17 (2.1%)
	musculoskeletal pain: 16 (2.0%)
	myelodysplastic syndrome: 16 (2.0%)
	cardiac failure: 13 (1.6%)
	hypercalcaemia: 13 (1.6%)
	transfusion: 13 (1.6%)
	ileus: 12 (1.5%)
	weight decreased: 11 (1.4%)
	cholelithiasis: 10 (1.2%)
	fall: 10 (1.2%)
	hypotension: 10 (1.2%)
	jaundice: 10 (1.2%)
	myocardial infarction: 10 (1.2%)
	renal failure: 8 (1.2%)
	renal impairment: 10 (1.2%)
	stent placement: 10 (1.2%)
	urinary tract infection: 10 (1.2%)
	high frequency ablation: 9 (1.1%)
	intestinal obstruction: 9 (1.1%)
	blood bilirubin increased: 8 (1.0%)
	melaena: 8 (1.0%)

Ref.: AAA (25).

Outcome: Quality of life ERASMUS

QoL was assessed using the QLQ-C30 questionnaire for all patients enrolled in the study and by using both the QLQ-C30 and OLQ-GI.NET21 questionnaires for patients enrolled after March 2007.

In the overall population and according to the QLQ-C30 questionnaire, global health status improved in 38.4% of the subjects and worsened in 17.3% of the subjects. Improvement was defined as a 10% or more

increase from baseline (any subject with a score of more than 90% at baseline was excluded from the analysis).

TABLE 14. IMPROVEMENT RATE AS REPORTED BY THE EORTC QLQ-C30 QUESTIONNAIRE AND ACCORDING TO THE SELECTED TUMOUR CATEGORY, P-NET

Scale	Percentage/number of subjects improving	Scale	Percentage/number of subjects improving
Non-functional P-NETs	%	Functional P-NETs	%
Loss of appetite	85.2	Loss of appetite	83.3
Constipation	38.5	Diarrhoea	66.7
Diarrhoea	83.3	Social	69.2
Nausea/vomiting	76.0	Insomnia	62.5
Insomnia	51.1	Pain	62.5
Financial problems	45.5	Fatigue	71.4
Role	64.7	Role	69.2
Pain	60.4	Dyspnoea	71.4
Dyspnoea	55.9	GHS/QoL	64.7
Social	62.5	Physical	58.3
Emotional	55.6	Nausea/vomiting	100.0
Fatigue	47.4	Emotional	60.0
GHS/QoL	39.7	Financial problems	57.1
Physical	42.0	Cognitive	36.4
Cognitive	44.1	Constipation	66.7

Notes: improvement was defined as a 10% or more increase from baseline (any subject with a score of more than 90% at baseline was excluded from the analysis); GHS, global health status; P-NET, pancreatic neuroendocrine tumour; QoL, quality of life.

Ref.: AAA (25).

Outcome: Reduced kidney function: ERASMUS

For renal protection purposes, a 4-hour infusion of an intravenous amino acid solution must be started 30 minutes prior to start of lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide infusion and maintained for at least 3 hours after administration, as described in the SPC (1).

In regard to the incidence of serious renal disorders, only 4 patients (0.3%) experienced renal failure/impairment assessed by the investigator to be possibly or probably related to ¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate (20).

In the total population, the worst CTCAE grade 3 and 4 post-baseline serum chemistry with a frequency above 1% at any point during the study was observed for hyponatremia (1.4% Grade 3), uric acid (1.6% Grade 4), bilirubin (1.4% Grade 3), alkaline phosphatase (5.9 % Grade 3), GGT (23.7% Grade 3 and 5.1% Grade 4), ASAT (2.8% Grade 3) and ALAT (2.7% Grade 3) (25). Unfortunately, the effect measure specified in the protocol by the Danish Medicine Council, Glomerular filtration rate (GFR), were not reported in the ERASMUS study. Hence, the effect measure (GFR) is left blank in table 12.

Outcome: Reduced bone marrow function: ERASMUS

For haematology, the changes observed did not show a clear trend towards worsening of the laboratory parameters in general during the study. However, the haematology test results for the duration of treatment with study medication showed a trend towards lower values for haemoglobin, platelets, neutrophils, lymphocytes and white blood cell counts following each treatment.

The worst CTCAE grade 3 and 4 post-baseline haematological test results with a frequency above 1% at any point during the study were low haemoglobin (3.1% Grade 3), low platelet counts (4.3% Grade 3 and 1.8% Grade 4), low white blood cell counts (4.7% Grade 3), low neutrophil counts (3.2% Grade 3) and low lymphocyte counts (39.5% Grade 3 and 3.3% Grade 4).

The following conclusions on treatment with lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide were determined from radiation dosimetry evaluations performed in clinical studies and are specified in the SPC (1):

- The critical organ is the bone marrow, however, with the recommended Lutathera cumulative dose of 29,600 MBq (4 administrations of 7,400 MBq), no correlation between hematologic toxicity and the total radioactivity administered or bone marrow absorbed dose has been observed either in Erasmus phase I/II or in NETTER-1 phase III study.
- The kidney is not a critical organ if a co-infusion of an appropriate amino acid solution is performed.

Clinical relevant effect as specified in the protocol by the Danish Medicine Council, was not reported in the study documentation and literature. Hence, the effect measure is left blank in table 12.

The CLARINET study

TABLE 15. RESULTS OF CLARINET STUDY

Trial name: CLARINET - RCT									
Outcome	Analysis set: specified in parenthesis		Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
	Result (95% CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Primary endpoint: Median PFS	Lanreotide (N:101)	Not reached				0.47 (ITT) [0.58 (subgroup P- NET)]	0.30; 0.73 (ITT) [0.32;1.04 (P-NET)]	The hazard ratio for each subgroup was derived from a Cox proportional-hazards model with a single term for study treatment.	
AR	Lanreotide (N:101)	49.5%	See notes under for narrative explanation. The difference: 21.3% point			RR:1.76	1.22;2.54		
OS	n/a.		See notes under for narrative explanation.						
QoL	Lanreotide (N:101)	-5.18 (SE: ±3.73)	-0.31	-5.73 to 5.10					
	Placebo (N:103)	-4.87 (SE: ±3.7)	SE: ±2.74)						
Reduced kidney function			See notes under.						
Reduced bone marrow function			See notes under.						
ORR	n/a.								
TTP	n/a.								

DoR	n/a.		
-----	------	--	--

Outcome: Serious adverse reactions: CLARINET

In the CLARINET study, 50 patients in the lanreotide arm had any adverse event related to study treatment compared to 29 in the placebo arm. Numbers of serious adverse events related to the study drug were 3 in the lanreotide arm and 2 in the placebo arm. Six patients experienced adverse events leading to withdrawal from the study, with only one event considered by the investigator to be related to the study drug. AR or ADR of grade 3 to 5, as specified in the protocol by the Danish Medicine Council, were not reported in the study documentation and literature for the CLARINET study. Hence, safety outcomes are presented as AR with all grades in table 15.

TABLE 16. ADVERSE REACTIONS IN CLARINET STUDY

Study-treatment-related adverse events in ≥5% of patients
diarrhoea: 26 (26%)
abdominal pain: 14 (14%)
cholelithiasis: 10 (10%)
flatulence: 8 (8%)
injection-site pain:
nausea: 7 (7%)
vomiting: 7 (7%)
headache: 5 (5%)
lethargy: 5 (5%)
hyperglycaemia: 5 (5%)

Ref.: Caplin , Pavel (21).

Outcome: Overall Survival: CLARINET

Overall survival was defined as time from randomization to death from any cause. At the end of the CLARINET study, investigators obtained information regarding deaths by directly contacting patients. Any patient not known to have died at the time of the analysis was censored. During the CLARINET study, two patients died in each treatment group, and none was considered to be related to treatment. Post-CLARINET, a further 32 deaths occurred. Overall survival at the end of the post-study survival phase (after 83 months) was 19/101 of patients originally randomized to lanreotide in the lanreotide gel arm vs 17/103 in the placebo arm. The overall survival analysis should be interpreted with caution due to treatment crossover, uncertainties around treatments received for patients not in the extension study, and data from a limited number of patients beyond 5 years of follow-up (21). Thus, the overall survival are not presented in table 15.

Outcome: Reduced kidney function: the CLARINET study

Detailed information not found in the literature.

Outcome: Reduced bone marrow function: the CLARINET study

Detailed information not found in the literature.

4.2.3 Comparative analysis

Evidence for the efficacy of Lutathera in relation to comparator treatments for P-NETs comes from the results of the MTC scenarios and a narrative description, since direct comparisons of the medicines in P-NET patients does not exist. Details of the ITC can be found in the appendix, where the whole document SLR and ITC is attached.

Indirect Treatment Comparison between Lutathera (ERASMUS) and LA SSA (CLARINET)

In the ITC there are several possible scenarios; the scenario applicable for CQ 2 is the following:

P-NET PFS scenario 1:

The assumptions of this network is as follows:

- Assumes octreotide LAR in NETTER-1 is the same as placebo
- Assumes midgut-NET patients in the NETTER-1 trial are the same as P-NET patients
- Other assumptions:
 - SSR positive and negative patients respond in the same way to treatment
 - Progressive and stable patients respond in the same way to treatment
 - Functional and non-functional patients respond in the same way to treatment
 - Naïve and previously treated patients respond in the same way to treatment
 - GI-NETs and P-NETs respond in the same way to treatment

P-NET PFS scenario 1 compared the PFS outcomes available for everolimus, lanreotide, sunitinib, 177Lu-DOTATATE and placebo in P-NET patients. The forest plots from the random effects Poisson distribution model showed no significant difference between any of the interventions when compared with 177Lu-DOTATATE or placebo. When the treatments were ranked on the probability of being best, 177Lu-DOTATATE is ranked as first and lanreotide is ranked last (just above placebo). However, given the lack of

significant differences between the interventions, the assumptions made in the model and the wide confidence intervals this ITC should be interpreted with caution.

TABLE 17. RESULTS: P-NET PFS SCENARIO 1

Compared with 177Lu-DOTATATE			
Intervention	HR (95% CrI)	Probability best	Rank
177Lu-DOTATATE	1	58%	1
Everolimus	1.7 (0.097 - 28)	19%	2
Sunitinib	2.0 (0.11 - 34)	14%	3
Lanreotide	2.8 (0.15 - 49)	9%	4
Placebo	4.8 (0.63 - 36)	0%	5

A narrative comparison between ERASMUS and the CLARNIET study

The patient populations in the ERASMUS study and the lanreotide CLARINET study were well matched in terms of baseline gender split, median age and performance status. The sample size in the ERASMUS study was larger (411 vs 201). Time since diagnosis was also similar at 39.0 months (SD 53.7) for ERASMUS and 32.6 months (SD 46.1) for patients in the CLARINET study. A notable difference in baseline disease demographics was present: 96% of patients in the CLARINET study had no disease progression in the 3–6 months prior to randomisation, in contrast to ERASMUS patients where 18.7% had no disease progression at the time of enrolment. It should be noted that the ERASMUS study was not randomised, in contrast to CLARINET, which was a fully randomised, double-blind study.

Progression-free survival for patients with progressive GEP-NET excluding bronchial NET patients in the ERASMUS study was 30.3 months (Dutch population, 95% CI: 26.8–34.7). Median PFS was not reached in the CLARINET study; at 24 months PFS was 65.1% (95% CI: 54–74.1).

The most frequent serious adverse event in the ERASMUS study was pancytopenia, reported by 10.5% of patients. Treatment related adverse events in the lanreotide CLARINET study include diarrhoea reported by 26% of patients and abdominal pain reported by 14% (25).

TABLE 18. ERASMUS STUDY VS LANREOTIDE CLARINET STUDY

	ERASMUS study SMS 0128-LUTATE	Lanreotide-CLARINET
Sample size	<ul style="list-style-type: none"> FAS population GEP-NET excl. bronchial: 411 <ul style="list-style-type: none"> ○ women: 198 (48.2%) ○ men: 213 (51.8%) • Median age: 58.4 (19–86) 	<ul style="list-style-type: none"> • Total lanreotide group: 101: <ul style="list-style-type: none"> ○ women: 48 (48%) ○ men: 53 (52%) • Age: 63.3 ± 9.8

	<ul style="list-style-type: none"> • Dutch population GEP-NET excl. bronchial: 172 	<ul style="list-style-type: none"> • Midgut patients: 33 • Hindgut patients: 11
<p>Baseline demographic and disease characteristics</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ patients with patients with GEP-NET at baseline excluding bronchial ○ presence of histologically proven GEP-NET, including bronchial carcinoid tumours ○ presence of somatostatin receptors on the known tumour lesions demonstrated by Octreoscan™ within 6 months of the first dose of radiolabelled ¹⁷⁷Lu-DOTA(0)-Tyr³-octreotate; the uptake on the Octreoscan™ should be at least as high as normal liver uptake on planar imaging ○ life expectancy >12 weeks ○ serum creatinine <150 μmol/L and a calculated (Cockcroft's formula), or preferably a measured, creatinine clearance, based on 2 × 24-h urine collections ○ Hb concentration ≥5.5 mmol/L; WBC ≥2 × 10⁹/L; platelets ≥75 × 10⁹/L ○ total bilirubin ≤3 × upper limit of normal ○ serum albumin >30 g/L ○ Karnofsky performance score ≥50 ○ Patient's written voluntary informed consent to participate in the study, obtained prior to enrolment • Baseline demographics and disease characteristics: <ul style="list-style-type: none"> ○ Karnofsky score: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40: 1 (0.2%) ▪ 50: 2 (0.5%) ▪ 60: 7 (1.7%) ▪ 70: 23 (5.6%) ▪ 80: 78 (19.0%) ▪ 90: 154 (37.5%) ▪ 100: 142 (34.5%) ○ scan uptake <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2:19 (4.6%) ▪ 3: 262 (63.7%) ▪ 4: 130 (31.6%) ○ alkaline phosphatase (U/L): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mean: 164.1 (SD 167.3) ○ CGA (μg/L): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mean: 6198.2 (SD 25448.3) ○ 5-HIAA (mmol/mol): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mean 554.1 (SD 533.8) ○ previous chemotherapy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ no: 371 (90.3%) ▪ yes: 40 (9.7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ adults (≥18 years of age) ○ sporadic neuroendocrine tumours that were confirmed centrally to be well differentiated or moderately differentiated and measurable according to the RECIST v1.0.12 ○ tumours had a centrally assessed proliferation index (on staining for the Ki-67 antigen) of less than 10% (or a mitotic index of ≤2 mitoses per 10 high-power fields, if the Ki-67 index could not be quantified reliably) ○ tumours were non-functional, except for gastrinomas that had been adequately controlled by means of proton-pump inhibitors for 4 months or longer ○ unresectable locally advanced tumour or metastatic disease (or the patient declined surgery) ○ target lesion or lesions that were classified on somatostatin-receptor scintigraphy as grade 2 or higher within the previous 6 months, and a score of ≤2 on the WHO performance scale ○ a biopsy of the neuroendocrine tumour within 6 months before study entry was required for patients who had previously had cancer and those with evidence of clinical progression • Baseline demographics and disease characteristics: <ul style="list-style-type: none"> ○ time since diagnosis, months: mean: 32.6 ± 46.1 ○ prior treatment for NET: 16 (16%) ○ primary tumour resected: 40 (40%) ○ origin of neuroendocrine tumour: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pancreas: 42 (42%) ▪ midgut: 33 (33%) ▪ hindgut: 11 (11%) ▪ unknown or other: 15 (15%) ○ tumour progression: 4 (4%) ○ tumour grade: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ki-67 0–2%: 69 (68%) ▪ Ki-67 3–10%: 32 (32%) ▪ data missing: 0

- previous radiotherapy:
 - no: 390 (94.9%)
 - yes: 21 (5.1%)
- previous surgery:
 - no: 209 (50.9%)
 - yes: 201 (48.9%)
- tumour status:
 - no progression: 77 (18.7%)
 - progression: 221 (53.8%)
 - not known: 112 (27.3%)
- time since diagnosis, months:
 - mean: 39.0 (SD 55.7)
- time since metastasis, months:
 - mean: 26.6 (SD 37.3)
- tumour burden:
 - limited: 57 (13.9%)
 - moderate: 285 (69.3%)
 - extensive: 69 (16.8%)

Study methods

- Single arm, uncontrolled, open, prospective study to test the efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-DOTA(0)-Tyr³-octreotate
- Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase III study
- 48 secondary or tertiary care centres in 14 countries (12 European countries, the United States and India) were randomly assigned to an extended release aqueous-gel formulation of lanreotide (101 patients) or placebo (103 patients)
- Median study-drug exposure was 24.0 months (range 1.0–25.3)
- Study visits were scheduled during the screening period and at weeks 1 (baseline), 12, 24, 36, 48, 72 and 96
- Multiphase computed tomography or dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis was performed twice during screening to determine the baseline disease-progression status
- Disease progression was assessed centrally according to RECIST, v1.0
- Assessment of baseline hepatic tumour volumes, measurement of serum chromogranin A and lanreotide levels, and antibody testing
- Two European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-GI.NET21) were completed at post-screening visits
- Safety assessments included monitoring for adverse events, physical examination and monitoring of vital signs, electrocardiography and ultrasonography of the gallbladder

Efficacy results: ORR, DoR, TTP, PFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> • FAS progressive GEP-NET excl. bronchial: <ul style="list-style-type: none"> ○ median PFS: 30.0 months (95% CI: 26.5–34.3) ○ median TTP: 35.6 months (95% CI: 30.8–42.5) ○ median OS: 61.5 months (95% CI: 54.7–75.3) • Dutch population, progressive GEP-NET excl. bronchial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Median PFS: 30.3 (95% CI: 26.8–34.7) ○ Median TTP: 35.6 (95% CI 30.8–42.5) ○ Median OS: 61.3 (95% CI 54.2-74.9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Median PFS: not reached in full lanreotide group • Risk reduction in the lanreotide group for progression or death: 53% • PFS at 24 months: 65.1% (95% CI: 54.0–74.1) • PFS risk reduction: <ul style="list-style-type: none"> ○ midgut: 65% (HR 0.35, CI: 0.16–0.80) ○ hindgut: 42% (HR: 0.58, CI: 0.32–1.04) ○ median TTP: not reached • Patients alive without disease progression: <ul style="list-style-type: none"> ○ week 48: 67/101 (66%) ○ week 96: 53/101 (52%)
Safety results	<ul style="list-style-type: none"> • Full safety analysis set results (Dutch, n=810): <ul style="list-style-type: none"> ○ serious adverse events in >10% of patients: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pancytopenia: 85 (10.5%) ○ serious adverse events in >5% to <10% of patients: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abdominal pain: 60 (7.4%) ▪ diarrhoea: 52 (6.4%) ▪ anaemia: 47 (5.8%) ▪ death: 41 (5.1%) ○ serious adverse events in ≥1 to ≤5% of patients: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pyrexia: 36 (4.4%) ▪ vomiting: 33 (4.1%) ▪ nausea: 29 (3.6%) ▪ thrombocytopenia: 28 (3.5%) ▪ dehydration: 27 (3.3%) ▪ malaise: 27 (3.3%) ▪ dyspnoea: 25 (3.1%) ▪ pain: 25 (3.1%) ▪ constipation: 24 (3.0%) ▪ pneumonia: 24 (3.0%) ▪ metastases: 21 (2.6%) ▪ cholecystectomy: 18 (2.2%) ▪ abdominal cavity drainage: 17 (2.1%) ▪ ascites: 17 (2.1%) ▪ musculoskeletal pain: 16 (2.0%) ▪ myelodysplastic syndrome: 16 (2.0%) ▪ cardiac failure: 13 (1.6%) ▪ hypercalcaemia: 13 (1.6%) ▪ transfusion: 13 (1.6%) ▪ ileus: 12 (1.5%) ▪ weight decreased: 11 (1.4%) ▪ cholelithiasis: 10 (1.2%) ▪ fall: 10 (1.2%) ▪ hypotension: 10 (1.2%) ▪ jaundice: 10 (1.2%) ▪ myocardial infarction: 10 (1.2%) ▪ renal failure: 8 (1.2%) ▪ renal impairment: 10 (1.2%) ▪ stent placement: 10 (1.2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Study-treatment-related adverse events in ≥5% of patients <ul style="list-style-type: none"> ○ diarrhoea: 26 (26%) ○ abdominal pain: 14 (14%) ○ cholelithiasis: 10 (10%) ○ flatulence: 8 (8%) ○ injection-site pain: 7 (7%) ○ nausea: 7 (7%) ○ vomiting: 7 (7%) ○ headache: 5 (5%) ○ lethargy: 5 (5%) ○ hyperglycaemia: 5 (5%) ○ decreased level of pancreatic enzymes: 5 (5%)

- urinary tract infection: 10 (1.2%)
- high frequency ablation: 9 (1.1%)
- intestinal obstruction: 9 (1.1%)
- blood bilirubin increased: 8 (1.0%)
- melaena: 8 (1.0%)

Reference publication	AAA data on file (CSR)	(Caplin et al., 2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371(3):224–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1316158
------------------------------	------------------------	--

Notes: CI, confidence interval; DoR, duration of response; GEP-NET, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour; Hb, haemoglobin; HR, hazard ratio; NET, neuroendocrine tumour; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SD, standard deviation; TTP, time to progression; WBC, white blood cells.

Ref.: AAA (25).

5 References

1. SPC. Lutathera: AAA; 2017 [Available from: <http://www.adacap.com/wp-content/uploads/2017/09/emea-combined-h-4123-sv-1.pdf>].
2. EMA. Assessment report of Lutathera Procedure No EMEA/H/C/004123/0000 [Internet]. 2017; (14.02.2018). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004123/WC500241597.pdf.
3. AAA. Systematic literature review and indirect comparison of clinical outcomes associated with Lutathera® compared to relevant comparators for patients with inoperable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET). [Litterature review]. In press 2017.
4. Medicinrådet. Protokoll for vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer. 2018.
5. Díez M, Teulé A, Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(1):29-36.
6. Öberg 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*. 2012;23(suppl_7):vii124-vii30.
7. Janson ET. Carcinoider, gastrointestinala (Tunntarms-NET): *Internetmedicin.se*; 2017 [Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1515>].
8. Eriksson B. Pankreastumörer, endokrina *Internetmedicin.se* 2017 [Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1402>].
9. Ong ES. Neuroendocrine Tumors Guidelines *Medscape* 2016 [updated 15.12.2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2500010-overview>].
10. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3063-72.
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* [Internet]. 2016; 103(2):[172-85 pp.]. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5842ac3815d5dbb709f30042/t/5844612346c3c4f2f7e68c28/1480876327422/ENETS+DIST+NETS+2016.pdf>.
12. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmuller T, et al., editors. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. 2012/01/21 ed 2012.
13. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica*. 2014;53(10):1284-97.
14. de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer*. 2003;10(4):451-8.
15. Frilling A, Åkerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocrine-related cancer* [Internet]. 2012; 19(5):[R163-R85 pp.]. Available from: <http://erc.endocrinology-journals.org/content/19/5/R163.long>.

16. EMA. Assessment report Bavencio Procedure No EMEA/H/C/004338/0000 [Internet]. 2017 31.10.2017]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf).
17. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(2):125-35.
18. AAA. Data on file (CSR - NETTER-1). 2017.
19. Erasmus MC. Clinical Study Report 2017.
20. AAA. Data on file (CSR - ERASUMS). 2017.
21. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):224-33.
22. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocrine-Related Cancer*. 2016;23(3):191-9.
23. ClinicalTrials. Study Record Detail NCT01578239 ClinicalTrials.gov2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239?term=NCT01578239&rank=1>].
24. ClinicalTrials. Study of Lanreotide Autogel in Non-functioning Entero-pancreatic Endocrine Tumours (CLARINET) 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00353496>].
25. AAA. Data on file (Global Value Dossier) AAA; 2017.

6 Appendices

The SLR and ITC file

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastroentero-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	05.02.2018
Offentliggørelsesdato	06.02.2018
Dokumentnummer	14010
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

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