

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 yderlige 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 effektestimater 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 somatostatinalogier 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