

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer

Handelsnavn	XERMELO®
Generisk navn	Telotristat ethyl
Firma	Ipsen
ATC kode	A07XA05
Virkningsmekanisme	Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotoninsyntese, hvorfor telotristat ethyl fører til nedsat serotonindannelse.
Administration/dosis	Per oral tablet, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med somatostatin-analog (SSA)
EMA indikation	Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.
Godkendelsesdato	05.02.2018
Offentliggørelsesdato	06.02.2018
Dokumentnummer	13489
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag X)	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Telotristat Ethyl.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Valg af effektmål.....	6
3.2.1	Kritiske effektmål.....	7
3.2.2	Vigtige effektmål.....	8
3.2.3	Mindre vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	9
	Databaser for søgningen.....	9
	Søgetermer.....	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur.....	10
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Bilag 1.....	14
	Fagudvalgets sammensætning.....	14

Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GEP-NEN	Gastro-entero-pankreatisk neuroendokrine neoplasmer
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
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>
SSA:	Somatostatin-analog
SSTR:	Somatostatin-receptor
TPH:	Tryptophan hydroxylase
u5-HIAA:	<i>Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af telotristat ethyl med henblik på mulig standardbehandling til patienter med neuroendokrine tumorer (NET), som har udviklet karcinoid syndrom og ikke er velreguleret på langtidsvirkende somatostatin-analog (LA-SSA)-behandling. 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 telotristat ethyl modtaget d. 25.07.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af telotristat ethyl sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem telotristat ethyl og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). 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 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 90 % af alle NEN somatostatin-receptorer (SSTR) [1].

NEN består af to subgrupper; NET og neuroendokrine karcinomer (NEC) [3]. Protokollen beskæftiger sig fremadrettet kun med NET, da telotristat ethyl kun er godkendt til behandling heraf.

NET forekommer relativt sjældent; ifølge fagudvalget med cirka 500 nye tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, formentlig grundet bedre diagnosticering [3]. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008 [4]. Ifølge fagudvalget stemmer dette overens med den danske patientpopulation. Da NET er lavmaligne tumorer, som oftest vokser langsomt, og symptomerne herpå ligeledes forværres langsomt, opdages og behandles NET almindeligvis sent [5,6]. Omtrent 50 % af patienterne har således metastaser i leveren ved tidspunktet for diagnose [4]. Sygdommen opdages typisk hos patienter, der er mellem 50-60 år gamle, men patienterne lever generelt i mange år til trods for metastasering [5], hvilket blandt andet er med til at forklare den høje prævalens. Dermed ligger 5-års overlevelsen på omkring 52 % [7].

NET kan inddeles i ikke-fungerende eller fungerende tumorer afhængigt af deres hormonproduktion, som kan give specifikke symptomer [1]. Ved fungerende tumorer kan der udvikles karcinoid syndrom. Syndromet optræder oftest, når der findes levermetastaser. Ifølge fagudvalget forekommer dette primært hos patienter med tyndtarms-NET, mens det kun meget sjældent ses ved lunge- eller pancreas-NET [1,5,8]. Fagudvalget estimerer, at 20 - 40 % af patienter med tyndtarms-NET udvikler karcinoid syndrom. Fagudvalget estimerer, at prævalensen for karcinoid syndrom i Danmark er cirka 100-150 patienter, og at incidensen er cirka 25-35 patienter om året. Karcinoid syndrom forårsages af frigivelsen af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne, hvilket øger tarmbevægelserne og udvider blodkarrene. Dette medfører hyppige, vandtynde diarreer samt flushing, dvs. rødmen i ansigtet og øvre del af brystkassen, og i sjældne tilfælde hjertelidelser og astma-lignende symptomer [2,5]. Serotonins rolle er ikke fuldstændigt

klarlagt. Den kliniske byrde og symptomerne forbundet med karcinoid syndrom har en negativ påvirkning på patienternes livskvalitet og kræver en livstilsændring hos en stor del af patienterne [9–11]. Karcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt [12].

2.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af karcinoid syndrom ved NET-patienter er primært symptomlindring. Kurativ kirurgi bør altid overvejes, men er sjældent en mulighed. Patienterne behandles derfor primært symptomlindrende med langtidsvirkende somatostatin analoger (LA-SSA), som ligeledes har en anti-tumoral effekt [13]. RADS har i 2016 ligestillet de to LA-SSA produkter lanreotid ATG og octreotid LAR til patienter med tyndtarms-NET [1].

Fagudvalget vurderer, at ca. 10 patienter med karcinoid syndrom ikke er velreguleret på LA-SSA behandling om året. Fagudvalget fremhæver, at den valgte behandling i disse tilfælde er baseret på en individuel vurdering af den enkelte patient, herunder sygdoms- og symptombyrden, hvorfor der ikke findes en standardiseret behandlingsalgoritme i Danmark. Nedenfor beskrives hvilke behandlingsmuligheder, der findes i Danmark.

Ved manglende symptomlindrende effekt af behandling med LA-SSA er der kun begrænsede behandlingsmuligheder, under forudsætning af at anden relevant symptomatisk behandling er forsøgt (eksempelvis kolestyramin, pancreasenzymsubstitution, loperamid og loppefrøskaller). Disse behandlingsmuligheder er tillæg af interferoner og cytoreducerende kirurgi af levermetastaser (debulking, fjernelse af så meget tumorvæv som muligt), hvis over 70 % af tumorbyrden er resektabel [14]. Andre mulige lokalbehandlinger som kan overvejes omfatter leverembolisering, radiofrekvensablation eller Peptid Receptor Radionuklid Terapi (PRRT) [13]. Korttidsvirkende anti-diarré produkter anvendes desuden ofte af patienter med karcinoid syndrom.

2.2 Telotristat Ethyl

Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotonin syntese og findes primært i de enterochromaffine celler i mavetarmkanalen. Telotristat ethyl fører således til nedsat serotonin dannelse, da TPH hæmmes. Telotristat krydser ikke blod-hjerne-barrieren, hvorfor der ikke sker en nedsat serotonin dannelse i hjernen [12,15]. Telotristat ethyl gives i tabletform, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSAs. Telotristat ethyl er beregnet til længerevarende systemisk terapi.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål. Denne protokol indeholder kun ét klinisk spørgsmål, da patientpopulationen defineret i EMA-indikationen ikke opdeles i yderligere subpopulationer i dansk klinisk praksis.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder telotristat ethyl i kombination med LA-SSA-behandling sammenlignet med LA-SSA-behandling alene til NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling?

Population

NET-patienter, som har udviklet karcinoid syndrom og ikke er velreguleret på LA-SSA-behandling.

Intervention

Telotristat ethyl tablet, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSA-behandling.

Komparator

Placebo i kombination med LA-SSA-behandling.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 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

Medicinerådets 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)
Antal daglige afføringer (daily bowel movement)	Kritisk	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antal daglige afføringer	Forskel i 30 %-point
Livskvalitet	Kritisk	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
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

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte tal)
Flushing	Vigtig	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antallet af daglige flushing episoder	Forskel i 30 %-point
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger	Forskel i 10 %-point

Table 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

For alle effektmål ønskes data opgjort efter 4 og 12 uger. Dette beror på fagudvalgets ønske om at kunne vurdere, hvorvidt patienterne opnår tidlig effekt af behandling og dernæst, hvorvidt effekten er længerevarende. Den samlede kliniske merværdi af telotristat ethyl baseres primært på en tidshorisont på 12 uger.

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 telotristat ethyls eller komparators fordel). Dette vil således afspejle henholdsvis en positiv eller negativ merværdi.

3.2.1 Kritiske effektmål

Antal daglige afføringer (daily bowel movement)

Patienter med karcinoid syndrom er fysisk og følelsesmæssigt plaget af diarré og dermed i øgede antal toiletbesøg sammenlignet med den generelle befolkning. Ifølge fagudvalget er det derfor relevant at definere antal daglige afføringer som et effektmål, der vurderes som værende kritisk. Da gennemsnitlig antal daglige afføringer kan variere mellem NET patienter, ønsker fagudvalget, at effektmålet bliver opgjort som andel patienter, der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antal daglige afføringer for både telotristat ethyl samt komparator. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 30 %-point mellem telotristat ethyl og komparator er klinisk relevant.

Livskvalitet - EORTC QLQ-C30 version 3.0

Da patienter med karcinoid syndrom kan være svært plaget af symptomerne forbundet med syndromet, betragter fagudvalget livskvalitet som et kritisk effektmål. 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) [16]. 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 [17]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på > 5 point mellem telotristat ethyl 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 [18]. 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 telotristat ethyl 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 telotristat ethyl 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 telotristat ethyl. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, er klinisk relevant.

Kendte bivirkninger

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

3.2.2 Vigtige effektmål

Flushing

Patienter med karcinoid syndrom oplever ofte perioder med flushing, dvs. anfald, hvor man sveder, bliver varm og rød i huden i og omkring ansigtet. Fagudvalget vægter dette effektmål som vigtigt, da forekomsten heraf påvirker patientens livskvalitet. Ligesom for antal daglige afføringer ønsker fagudvalget, at effektmålet bliver opgjort som andel patienter, der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antal daglige flushing episoder for både telotristat ethyl samt komparator. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 30 %-point mellem telotristat ethyl og komparator er klinisk relevant.

Ophør i behandling pga. bivirkninger (AR)

Dette effektmål reflekterer, hvorvidt telotristat ethyl tolereres, og er derfor ifølge fagudvalget et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andel patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger, er klinisk relevant.

3.2.3 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.

Mavesmerter

Patienter med karcinoid syndrom oplever ofte mavesmerter som et symptom herpå. Sværhedsgraden af mavesmerter kan vurderes på en skala fra 0-10, hvor 0 er ingen smerter, og 10 er værst tænkelige smerter. Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er mindre vigtigt, da årsagen til mavesmerter er multifaktoriel og generelt er svært at måle.

Overlevelse

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død uafhængigt af årsag, og det belyser således patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Eftersom karcinoid syndrom i sig selv ikke er forbundet med akut død, såfremt behandling ikke institueres, og da telotristat ethyl er symptomatisk behandling, vurderer fagudvalget, at overlevelse er et mindre vigtigt effektmål.

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

Fagudvalget vurderer, at disse er mindre vigtige effektmål, da effektmålet *alvorlige bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger* indgår som værende henholdsvis kritisk og vigtig.

u5-HIAA

Forhøjet u5-HIAA niveau reflekterer høje systemiske niveauer af serotonin, som ofte er forbundet med karcinoid syndrom. Fagudvalget fremhæver, at dette er et biokemisk surrogatmål, som således ikke belyser den reelle kliniske effekt af behandlingen. Fagudvalget vurderer derfor, at dette er et mindre vigtigt effektmål.

Toiletrang og afføringskonsistens

Hyppig toiletrang og tynd afføringskonsistens er symptomer på karcinoid syndrom. Dog vurderer fagudvalget, at disse effektmål er mindre vigtige, da de dækkes af effektmålene *livskvalitet og antal daglige afføringer*, der indgår som kritiske effektmål.

Brug af korttidsvirkende SSA

Fagudvalget vurderer, at brug af korttidsvirkende SSA er et mindre vigtigt effektmål, da det sjældent benyttes i dansk klinisk praksis og dermed ikke er et klinisk relevant effektmål.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for lægemidlet.

Søgetermer

Der skal søges efter studier, hvor lægemidlet er direkte sammenlignet med komparator. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel, 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>[Telotristat ethyl, XERMELO] <i>Udover 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.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[Metastatisk NET OR karcinoid syndrom] <i>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.</i></p>
--	---	---

Tabel 2 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 studierne 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

Fagudvalget har ikke yderlige overvejelser.

7 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer. 2016.
2. Kræftens Bekæmpelse. Om neuroendokrine tumorer (NET). 2016.
3. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1284–97.
4. 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.
5. Rigshospitalet Neuroendokrine Tumor Center. Patientinformation - Neuroendokrine svulster. København; 2012.
6. Schulze S, Hansen BL, Kjeldsen HC. Carcinoide svulster [Internet]. Lægehåndbogen. 2015. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/carcinoide-svulster/>
7. 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.
8. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(9):R423-36.
9. Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3695–703.
10. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors With Quality of Life in the General US Population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–6.
11. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, Goldstein G, Pavel M, Öberg K, Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol*. 2017;3(1):43–53.
12. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. 2016;23(5):1079–84.
13. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K. 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.
14. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(July):vii124-vii130.
15. Kulke MH, Dieter H, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, Welin S, Warner RRP, Lombard-bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B,

Sands AT. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35(1).

16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. Brussels; 2001.
17. 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 Jan;16(1):139–44.
18. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, Larsson G, Jeziorski K, Kwekkeboom D, Ramage JK. 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.

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 Grønback	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