

RAPPORT

2018

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Peptidreseptor- radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷ Lutetium for behandling av neuroendokrin kreft: en fullstendig metodevurdering
English title	¹⁷⁷ Lutetium-based peptide receptor radionuclide therapy for treating neuroendocrine tumours: a health technology assessment
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Katrine B. Frønsdal, <i>prosjektleder, seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Ulrikke Højslev Lund, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Åse Skår, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Lise Lund Håheim, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Jan Frede Unhjem, <i>seniorrådgiver, Statens strålevern</i> Anette Grøvan, <i>rådgiver, Statens Legemiddelverk</i> Anna Stoinska-Schneider, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Elisabet Hafstad, <i>informasjonsspesialist, Folkehelseinstituttet</i> Brynjar Fure, <i>tidl. forskningsleder, Folkehelseinstituttet</i> Lene K. Juvet, <i>avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8082-913-9
Prosjektnummer	ID2016_065
Publikasjonstype	Fullstendig metodevurdering
Antall sider	165 (107 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF (Nye metoder)
Emneord(MeSH)	Neuroendocrine tumour; neuroendocrine cancer; peptide receptor radionuclide therapy; PRRT; ¹⁷⁷ Lutetium; 177-Lutetium; Lutetium-177; Lu-177; somatostatin analogue; radioactively labeled somatostatin analogue; Lutetium-177 DOTATATE; Lutathera; Lutetium; somatostatin; radioisotopes
Sitering	Frønsdal KB, Lund UH, Skår Å, Lund Håheim L, Unhjem JF, Grøvan A, Stoinska-Schneider A, Hafstad E, Fure B, Juvet LK. Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷ Lutetium for behandling av neuroendokrin kreft: en fullstendig metodevurdering. [¹⁷⁷ Lutetium-based peptide receptor radionuclide therapy for treating neuroendocrine tumours: a health technology assessment] Rapport – 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulige helsetjenester.

Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet
Oslo, mars 2018

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	6
SAMMENDRAG	8
KEY MESSAGES	12
EXECUTIVE SUMMARY	14
FORORD	18
FORKORTELSER	21
INNLEDNING	22
Bakgrunn for bestillingen	22
Nevroendokrin kreft	22
Forekomst	23
Behandling	23
Måltrettet radionuklid behandling (TRT)	24
¹⁷⁷ Lu-PRRT for behandling av NET	24
Mål	26
KLINISK EFFEKT	27
METODE	27
Generelt om fremgangsmåten	27
Inklusjonskriterier	27
Litteratursøk	28
Artikkelutvelgelse	29
Vurdering av inkluderte studier/oversikter	29
Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier	29
Dataekstraksjon	29
Analyser	30
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen ved bruk av GRADE	30
RESULTAT	31
Resultat fra litteratursøket	31
Beskrivelse av studiene	32
Risiko for skjevheter i inkluderte studier (risk of bias, RoB)	33
Effekter av tiltak	34
Pågående studier	43

OPPSUMMERING	44
SIKKERHET	46
STRÅLEVERN VED ¹⁷⁷ LU-BASERT PRRT	46
Bakgrunn og informasjonskilder	46
Stråleegenskaper	46
Vurdering av ulike strålevernshensyn	47
OPPSUMMERING	51
ORGANISERING	52
Problemstillingene knyttet til organiseringen av ¹⁷⁷ Lu-PRRT	52
Fremgangsmåte og informasjonskilder	52
Omfang av ¹⁷⁷ Lu-PRRT som behandling av NET i Norge	53
Utvelgelse av pasienter til ¹⁷⁷ Lu-PRRT	54
Gjennomføring av ¹⁷⁷ Lu-PRRT	56
Konsekvenser for andre avdelinger	60
Oversikt av nødvendige ressurser for etablering av ¹⁷⁷ Lu-PRRT i Norge	60
OPPSUMMERING	63
HELSEØKONOMISK EVALUERING	64
METODE	64
Utgangspunkt for evalueringen av kostnader ved ¹⁷⁷ Lu-PRRT	65
Behandlingsalternativene	66
Pasientvolum	68
Kostnader forbundet med etablering av ¹⁷⁷ Lu-PRRT i Norge	69
Kostnader forbundet med ¹⁷⁷ Lu-PRRT som behandlingstilbud i utlandet	76
RESULTAT	77
Kostnader forbundet med etablering av ¹⁷⁷ Lu-PRRT-tilbud i Norge	77
Kostnader forbundet med ¹⁷⁷ Lu-PRRT som behandlingstilbud i utlandet	80
Kostnader forbundet med etablering av ¹⁷⁷ Lu-PRRT i Norge vs. i utlandet ved bruk av Lutathera	81
OPPSUMMERING	84
ETIKK	86
Bakgrunn og informasjonskilder	86
Vurdering av etiske spørsmål	86
DISKUSJON	89
Klinisk effekt, sikkerhet og organisering	89
Helseøkonomisk evaluering	91
Andre metodevurderinger	97
Kunnskapshull	97
KONKLUSJON	99
REFERANSER	101
VEDLEGG	108
Vedlegg 1. Prosjektplan	108
Vedlegg 2. Søkestrategi	121

Vedlegg 3. Ekskluderte publikasjoner	125
Vedlegg 4. Kjennetegn ved inkluderte studier	134
Vedlegg 5. Risiko for skjevheter (Rob) i de inkluderte studiene	140
Vedlegg 6. Resultattabeller og forest plots	142
Vedlegg 7. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE	150
Vedlegg 8. Liste over pågående studier	154
Vedlegg 9. Estimerte kostnader	156
Vedlegg 10. Litteratursøk for etikk og sjekkliste for etiske spørsmål	163

Hovedbudskap

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) er et etablert behandlingsprinsipp, som benyttes for å behandle undergrupper av pasienter med neuroendokrin kreft eller neuroendokrine neoplasier (NET/NEN). Aktuelle norske pasienter (ca. 20-50 per år) blir i dag sendt utenlands for behandling, men man vurderer nå å innføre behandlingstilbudet i Norge. Bestillerforum RHF har i den forbindelse bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-basert PRRT (¹⁷⁷Lu-PRRT). Legemiddelet Lutathera®, som består av ferdigpreparert ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, er nylig godkjent av European Medicines Agency (EMA) med markeds eksklusivitet, og inngår i denne metodevurderingen. For vurdering av effekt, bivirkninger og uønskede hendelser inkluderte vi én pågående RCT med 229 pasienter og åtte observasjons med totalt ca. 1 000 pasienter. Hovedresultatene er følgende:

Klinisk effekt

- ¹⁷⁷Lu-PRRT reduserer muligens generell dødelighet og øker trolig både generell og progresjonsfri overlevelse, men forskningsgrunnlaget er for sparsomt for å kunne trekke noen endelig konklusjon.
- ¹⁷⁷Lu-PRRT bidrar trolig til at flere pasienter får delvis eller full remisjon (tilbakegang) av sykdommen (tumor-responsrate vurdert ved bruk av RECIST-kriteriene).
- ¹⁷⁷Lu-PRRT innbærer risiko for akutt leukemi og myelodysplastisk syndrom hos rundt 1 % av pasientene, men estimatene er usikre.

Sikkerhet

- Forutsatt at strålevernregelverket følges, vurderes ¹⁷⁷Lu-basert PRRT ved bruk av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, inkludert legemiddelet Lutathera®, som berettiget i følge strålevernforskriften.

Helseøkonomi

- Dagens ¹⁷⁷Lu-PRRT-tilbud, der pasienter sendes til utlandet for behandling, kan ikke videreføres med samme pris og leverandør som tidligere, fordi legemiddelet Lutathera® nå har markeds eksklusivitet.
- Estimert årlig gjennomsnittskostnad per pasient ved innføring av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge er mellom 492 000 og 870 000 norske kroner, avhengig av organisering og eventuell prisrabatt for Lutathera®.
- De totale kostnadene for å etablere behandlingen i Norge er estimert til mellom 25 928 000 og 44 763 000 norske kroner det første året, mens drift

Tittel:

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av neuroendokrin kreft: en fullstendig metodevurdering

Publikasjonstype: Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å
- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:
helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mars 2017

påfølgende år er beregnet til mellom 24 595 000 og 43 518 000 norske kroner, mens totalkostnadene for behandling i utlandet er noe lavere, da man regner med at flere pasienter vil kunne tilbys behandlingen dersom den finnes i Norge.

- Den klart største kostnadsdriveren er legemiddelprisen for Lutathera®, og er uavhengig av om ¹⁷⁷Lu-PRRT innføres i Norge eller om pasientene behandles i utlandet.

Etikk

- Behandlingen omfatter få pasienter per år, men kan utfordre prinsippet om jevn fordeling av ressurser i helsetjenesten. Imidlertid er det sjelden at man får opp til tre års ekstra levetid med en palliativ kreftbehandling som har forholdsvis få bivirkninger.

Faggruppen:

Espen Thiis-Evensen,
Oslo
universitetssykehus;
Marianne Leirdal
Stokkan, St. Olavs
Hospital;
Torjan Haslerud,
Haukeland
universitetssykehus;
Rune Sundset,
Universitetssykehuset
Nord-Norge;
Mona-Elisabeth
Revheim, Oslo
universitetssykehus;
Oddvar Mathias
Sandvik, Stavanger
universitetssykehus;
Tore Åsbu, CarciNor

Eksterne fagfeller:

Professor Kjell Öberg,
Uppsala Universitet;
Professor Halfdan Sør-
bye, Haukeland
Universitetssykehus

Sammendrag

Bakgrunn

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) er et etablert behandlingsprinsipp, som i økende grad er tatt i bruk for undergrupper av pasienter med nevroendokrin kreft (tumor) eller neoplasier (NET/NEN). Klinisk erfaring tyder på at utvalgte pasienter har nytte av behandlingen. Siden 2002 er et økende antall norske pasienter (ca. 20-50 per år) blitt sendt til Sverige eller Danmark for å få behandling, fordi behandlingstilbudet ikke finnes i Norge. Nå vurderes det å etablere PRRT i Norge. Bestillerforum RHF har i den forbindelse bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-basert PRRT.

Nevroendokrine svulster eller tumorer (NET) utgår fra hormonproduserende celler og kan i utgangspunktet oppstå i de fleste av kroppens organer. De fleste NET utgår fra fordøyelsessystemet. Årlig diagnostiseres ca. 370 tilfeller av NET, det vil si at forekomsten i Norge er 7,2 tilfeller per 100 000 innbyggere per år. Median alder ved diagnose-tidspunkt er 65 år. Kirurgi er den eneste potensielt kurative behandlingen av NET.

De siste ti årene har nukleærmedisinske behandlingsformer, særlig PRRT, blitt mer utbredt som palliativ behandling. Ved PRRT kobles peptider (for eksempel DOTATATE) som har evne til å feste seg til somatostatin-reseptorene på kreftceller til radioaktive stoffer som ¹⁷⁷Lutetium, hvis β (beta)-stråling dreper hele eller deler av svulsten. β-stråler har kort rekkevidde, slik at strålebelastningen på annet omkringliggende vev blir liten. Ferdig-preparert ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, i form av legemiddelet Lutathera® har nylig fått EMA-godkjenning, og har nå markedseksklusivitet.

Klinisk effekt

Vi utførte litteratursøk etter publikasjoner som inkluderte kombinasjon av populasjon (pasienter med nevroendokrin kreft) og intervensjon (¹⁷⁷Lu-PRRT) uten avgrensning for studiedesign i databasene Cochrane library, Embase, HTA (CRD), MEDLINE, PubMed (NOT MEDLINE), Epistemonikos, SveMed+, Web of Science. Vurdering av klinisk effekt inkludert bivirkninger og uønskede hendelser er basert på ni studier: én RCT og åtte observasjonsstudier med til sammen 1 200 deltakere.

Dokumentasjonsgrunnlaget er generelt sett sparsomt og av lav til moderat kvalitet. Estimaten for effekt av ¹⁷⁷Lu-basert PRRT på generell dødelighet og overlevelse (OS) er usikre, men antall dødsfall rapportert 20 måneder etter randomisering/oppstart av behandling i RCT-en viste lavere dødelighet i intervensjonsgruppen (RR = 0,52 med 95%

KI 0,29-0,95). I følge én av observasjonsstudiene var forventet levetidsforlengelse multiplens mellom 40 og 72 måneder, avhengig av type NET. Videre viste foreløpige resultater fra RCT-en at andel (%) pasienter som var progresjonsfrie 20 måneder etter randomisering/oppstart av behandling var høyere i gruppen behandlet med ^{177}Lu -PRRT (MD = 54,4 % med 95 % KI 43,1-65,7 %). Tumor-responsratene, vurdert ved bruk av RECIST-kriteriene, forbedres sannsynligvis med ^{177}Lu -PRRT sammenlignet med behandling med oktreotid. Resultatene fra RCT-en viste at 18 % av pasientene behandlet med ^{177}Lu -PRRT hadde delvis eller full remisjon (tilbakegang av sykdommen) mot 3 % i kontroll-gruppen (MD = 15 % med 95 % KI 7,5-22,5 %), et funn som var støttet av alle de tre observasjonsstudiene som hadde målt dette utfallet. ^{177}Lu -PRRT var forbundet med relativt få alvorlige uønskede hendelser og bivirkninger. Både RCT-en og observasjonsstudiene fant at de viktigste er knyttet til benmarg- og nyrefunksjon. Siden hendelsene i utgangspunktet var sjeldne i studiene, er det usikkert hvorvidt ^{177}Lu -PRRT forårsaker myelodysplastisk syndrom og akutt leukemi, men risikoen ligger kanskje rundt 1 %.

Vi har søkt etter pågående studier i registrene ISRCTN og ClinicalTrials.gov. Vi tror vi kan forvente økt dokumentasjonsgrunnlag innen relativt kort tid, fordi minst 16 studier pågår. Mange av dem er planlagt ferdig om et par år, blant annet tre RCT-er som sammenligner ^{177}Lu -PRRT med henholdsvis sunitinib, everolimus og capecitabin /temozolomid.

Sikkerhet

Alle helseforetak i Norge som har fått godkjenning for bruk av ^{177}Lu , er pålagt å ha kompetent personale som kan behandle radiofarmaka på en strålevernmessig trygg måte. I tillegg til å emitte behandlende β -stråling, emitterer ^{177}Lu også potensielt skadelige γ (gamma)-stråler, men disse har lavere strålingsenergi enn γ (gamma)-strålene fra ^{131}I , som allerede benyttes i dag. Retningslinjene som brukes for håndtering av ^{131}I kan dermed være godt egnet også for håndtering av ^{177}Lu .

Forutsatt at strålevernregelverket følges, er bruk av ^{177}Lu -DOTATATE berettiget iflg. strålevernforskriften, siden den forventede behandlingseffekten må veies opp mot eventuell skade som strålingen måtte medføre for pasient, personale, omsorgspersoner, allmennhet og miljø.

Organisering

Organisatoriske konsekvenser av en eventuell innføring av ^{177}Lu -PRRT i Norge er utredet med utgangspunkt i spørsmålene om organisatoriske forhold i skjemaet for mini-metodevurderinger og spørsmålene om organisering i EUnetHTA HTA Core Model. Vi har benyttet oss av relevante publikasjoner, samt mini-metodevurderingen fra Oslo universitetssykehus (OUS) for anmodning om innføring av ^{177}Lu -PRRT i Helse Sør-Øst i tillegg til informasjon blant annet fra CarciNor (pasientforening).

Pasientgruppen med nevroendokrin kreft er forholdsvis liten og heterogen, og den største organisatoriske utfordringen er knyttet til utredning og seleksjon av pasienter som er egnet for behandlingen. Sykehus som skal ta beslutningen om pasienten skal få

tilbud om ¹⁷⁷Lu-PRRT må inneha nødvendig tverrfaglig kompetanse og erfaring i utredning og behandling av sykdommen. Det vil sannsynligvis være mest hensiktsmessig at selve behandlingen foregår på samme sykehus som beslutningen tas. En sentralisering av utredning og behandling (men ikke nødvendigvis oppfølging) til noen få sentra kan derfor være nødvendig.

Helseøkonomi

En kostnadsminimeringsanalyse tar for seg kostnader ved ulike organiseringsscenarioer knyttet til etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge, og kostnader ved behandling i utlandet. Etter hva Folkehelseinstituttet er kjent med, kan ikke dagens PRRT-tilbud i utlandet videreføres med like priser og leverandører. Markedsføringstillatelsen av Lutathera® og dets status som «orphan drug» har ført til at dagens bruk av radiofarmaka ved PRRT i tilfelle erstattes med Lutathera®. Dataene vi har brukt er hovedsakelig innhentet fra universitetssykehus i Norge hvor det er aktuelt å etablere PRRT: Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, St. Olavs Hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge, samt utenlandskontorene i de regionale helseforetakene og Akademiska sjukhuset i Uppsala. Våre estimerte kostnader var avhengig av organisering og prisrabatt på Lutathera®. Vi har brukt listepriis og to antatte prisrabatter på 25 % og 50 % i evalueringen.

Estimert årlig gjennomsnittskostnad per pasient ved innføring av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge er mellom 492 000 og 870 000 norske kroner. Estimert årlig gjennomsnittskostnad per pasient ved ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet er mellom 612 000 og 938 000 norske kroner. De totale kostnadene for å etablere ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge er estimert til mellom 25 928 000 og 44 763 000 norske kroner det første året, og mellom 24 595 000 og 43 518 000 norske kroner påfølgende år. Totalkostnadene for behandling i utlandet er estimert til mellom 26 295 000 og 40 322 000 norske kroner per år, da man regner med at flere pasienter vil kunne tilbys behandlingen dersom den finnes i Norge. De årlige totale kostnadene for dagens behandling i utlandet, hvor man framstiller ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i egen hotlab på sykehus, er estimert til 18 653 000 norske kroner. Den årlige gjennomsnittskostnaden er estimert til 434 000 norske kroner per pasient.

Etikk

Vi har valgt å belyse de etiske utfordringene som vi mener er relevante i denne sammenhengen basert på et utvalg av spørsmål (sjekkliste) presentert i vår metodehåndbok. I tillegg har vi innhentet litteratur som kunne hjelpe oss å belyse etiske utfordringer forbundet med denne typen behandling.

Generelt sett berører ¹⁷⁷Lu-PRRT for behandling nevroendokrin kreft få etiske spørsmål, og fremstår som temmelig ukontroversielt. Men siden intervensjonen innebærer en viss risiko knyttet til stråling både for pasient og pleiepersonale, må nytten i form av forlenget levetid og trolig bedre livskvalitet veies opp mot mulige skader og bivirkninger. Behandlere har derfor plikt til å redegjøre for disse, slik at pasienten kan gi et informert samtykke til å gjennomføre behandlingen. Behandlingen er kostbar og kan dermed utfordre prinsippet om jevn fordeling av ressurser i helsetjenesten, selv om det

dreier seg om få pasienter per år. Imidlertid er det er svært sjeldent at man får opp til tre års ekstra levetid på en palliativ kreftbehandling som har forholdsvis få bivirkninger.

Diskusjon

Forskjeller i total kostnader mellom etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge og ^{177}Lu -PRRT i utlandet skyldes hovedsakelig antakelsen om høyere pasientvolum ved etablering av et behandlingstilbud i Norge.

Den største kostnadsdriveren er legemiddelprisen, om det gjelder etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge eller utlandet. På det nåværende tidspunkt vet man ikke hva den endelige prisen etter forhandling vil bli, og vi er ikke kjent med noen pågående prisforhandlinger. Prisene vi har operert med i våre analyser er derfor knyttet til teoretiske prisreduksjoner. Men uansett vil nok prisen av dette radiofarmakon øke betraktelig i fremtiden sammenlignet med dagens pris (hvor Lutathera® ennå ikke er i bruk), hvilket igjen vil bidra til å øke total kostnadene for behandlingen uavhengig av lokalisasjon. For validiteten av denne økonomiske evalueringen vil det være avgjørende at innkjøpsprisen av Lutathera® i Norge ligger i nogenlunde samme prissjikt som i Sverige og/eller Danmark, da store prisforskjeller sannsynligvis vil ha påvirkning på beslutningen om å etablere behandlingstilbudet på nasjonalt nivå i Norge.

^{177}Lu -PRRT og annen målrettet radionuklidbehandling er et området der det forskes mye, og det vil trolig komme flere lignende radiofarmaka i fremtiden. Behandlingen bør derfor sees i en større sammenheng med tanke på gunstige synergieffekter, når det gjelder oppbygging og utvikling av nukleærmedisinsk diagnostikk og behandling.

Key messages

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using ¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu-PRRT) has become an established treatment modality, which increasingly is being used for subgroups of patients with neuroendocrine cancers (tumours) or neoplasias (NET/NEN). So far, Norwegian patients have been sent abroad for treatment, as ¹⁷⁷Lu-PRRT has not been available in Norway. The Commission Forum representing the four National Regional Health Authorities (RHA) in Norway (Bestillerforum RHF) has therefore asked the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) to conduct a full health technology assessment (HTA) of ¹⁷⁷Lu-PRRT. Included in this assessment is the radiopharmaceutical Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) has recently been approved by the European Medicines Agency (EMA) with market exclusivity. Our assessment of clinical effectiveness, side-effects and adverse events is based on nine studies, i.e. one RCT with 229 patients and eight observational studies with 1,200 participants in total. Main findings are the following:

Clinical effectiveness

- ¹⁷⁷Lu-PRRT probably reduces overall mortality, and is likely to increase both general and progression-free survival, however the evidence is too sparse to draw any definitive conclusion.
- Tumour response rates, assessed using the RECIST-criteria are likely to improve with ¹⁷⁷Lu-PRRT.
- It is uncertain to what extent ¹⁷⁷Lu-PRRT causes myeloplasic syndrome and acute leukemia, but the risk might be around 1%.

Safety

- Provided that the Radiation Protection Regulations are followed, the use ¹⁷⁷Lu-PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, including Lutathera®, is considered to be justified.

Health economic evaluation

- In terms of prices and suppliers, it is not possible to use today's prices and suppliers, given that Lutathera® has marked exclusivity. The mean cost per patient per year when ¹⁷⁷Lu-PRRT is carried out in Norway is estimated between 492,000 and 870,000 NOK, depending on organisation and possible discount on Lutathera®.
- Total costs for establishing the treatment in Norway is estimated to be between 25,928,000 and 44,763,000 NOK the first year and between 24,595,000 and 43,518,000 NOK the following years, while the total costs for treating abroad are

slightly lower, as it is expected that more patients will be offered the treatment if available in Norway.

- The major cost-driver is the price of Lutathera®, which is independent of the treatment being established in Norway or patients still being treated abroad.

Ethics

- The treatment is expensive and might therefore challenge the principle of equal use of limited health care resources, although the number of eligible patients per year is low. On the other hand, it is not often a palliative cancer treatment with relatively few side-effects may extend life-time to up to three years.

Executive summary

Background

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using ¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu-PRRT) has become an established treatment modality, which increasingly is being used for subgroups of patients with neuroendocrine cancers (tumours) or neoplasias (NET/NEN). Clinical experience indicates that selected patients profit from the treatment. Since 2002, an increasing number of Norwegian patients (approx. 20-50 per year) have been sent to Sweden or Denmark to get their treatment, as the treatment has not been available in Norway so far. Now it is being considered to establish PRRT in Norway. Therefore, the Commission Forum representing the four National Regional Health Authorities (RHA) in Norway (Bestillerforum RHF) has asked the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) to perform a full health technology assessment (HTA) of ¹⁷⁷Lu-PRRT.

Neuroendocrine tumours (NET) have their origin from hormone-producing cells, and in principle they may arise from most organs in the body. The majority however has its origin in the digestive tract. Approximately 370 cases yearly are diagnosed with NET in Norway, which corresponds to an incidence of 7.2 per 100,000 inhabitants per year. Median age at diagnosis is 65 years. Surgery is the only potentially curative treatment for NET.

The last decade treatments using nuclear medicine, in particular PRRT have been increasingly used in subgroups of patients with NET. This treatment modality appear to have better effect than the other existing treatment alternatives. The radioactive peptide will then bind to tumour cells via the somatostatin receptor, and the complex is internalised into the cytosol, where it emits killing β (beta)-rays, thereby killing completely or parts of the tumour. β -rays have short range, hence emission to the surrounding tissues is limited. The radiopharmaceutical Lutathera® which includes ¹⁷⁷Lu-DOTATATE has recently been approved by the European Medicines Agency (EMA) with market exclusivity.

Clinical effectiveness

We carried out a literature search for publications that included the combination of population (patients with neuroendocrine cancer) and intervention (¹⁷⁷Lu-PRRT) without any restrictions in terms of study design, in the databases Cochrane library, Embase, HTA (CRD), MEDLINE, PubMed (NOT MEDLINE), Epistemonikos, SveMed+, Web of Science. Our assessment of clinical effectiveness, side-effects and adverse events is based on these nine studies, which include one RCT and eight observational studies including 1,200 participants in total.

Overall, the evidential material is sparse and with low to moderate quality. Estimates on the effect of ^{177}Lu -PRRT in terms of overall mortality and survival are uncertain, but number of deaths reported 20 months after randomisation in the one RCT included showed lower mortality in the intervention group (RR=0.52 with 95% CI 0.29-0.95). According to one of the observation studies, expected extended life-time could be between 40 and 72 months and depends on the type of NET. Moreover, preliminary results from the RCT indicated a higher percentage of progression-free patients 20 months after randomisation in the group treated with ^{177}Lu -PRRT (MD=54.4% with 95% CI 43.1-65.7%). Tumour response rates assessed using the RECIST-criteria are likely to improve with ^{177}Lu -PRRT compared to octreotide. Results from the RCT indicated that 18% of the patients treated with ^{177}Lu -PRRT had partial or full remission compared to 3% in the control group (MD=15% with 95% CI 7.5-22.5%), a finding supported by all the three observational studies that had assessed this outcome. Few serious adverse events and side-effects were related to the intervention. Both in the RCT and in the observational studies the most prominent ones were related to the bone marrow and kidney functions. As the events were rare in the included studies, it is still uncertain to what extent ^{177}Lu -PRRT causes myeloplastic syndrome and acute leukemia, but the risk might be around 1%.

We have searched for ongoing studies in the registries ISRCTN and ClinicalTrials.gov. Most likely in the near future more evidence will be generated as at least 16 studies are ongoing. Many of them are planned to be completed within a few years, and among them are three RCTs comparing ^{177}Lu -PRRT with sunitinib, everolimus and capecitabine / temozolomide.

Safety

Hospitals carrying out treatments with ^{177}Lu -PRRT must have procedures for the treatment and time for preparing and administrating the radiopharmaceutical. In addition to emit "curative" β -rays, ^{177}Lu also emit potentially damaging γ (gamma)-rays, but these have lower radiation energy than γ (gamma)-rays emitted by ^{131}I , that is already in use today. ^{177}Lu has lower potentially harmful gamma-ray energy than ^{131}I (iodine) that is already in use in Norwegian hospitals. Therefore, guidelines for handling ^{131}I might as well be used for handling ^{177}Lu .

Provided that the Radiation Protection Regulations are followed, the use of ^{177}Lu -DOTATATE is considered to be justified, as the expected benefit from the treatment should be taken into account in light of the potential harm radiation may cause for the patient, personnel, care givers, surroundings and the environment.

Organisation

The organisational consequences of introducing ^{177}Lu -PRRT into the Norwegian health care services are discussed based on the assessment elements on organisational issues from the mini-HTA template and the EUnetHTA HTA Core Model. The documentation base is from references identified through the literature search and the source has been the mini-HTA carried out by the University Hospital of Oslo (OUS) which was basis for a

request to the South-East Regional Health Authority to introduce ^{177}Lu -PRRT in OUS in addition to CarciNor (patient association).

The neuroendocrine cancer patient group is relatively small and heterogenous, and the most challenging in terms of organisation is related to the clinical examination and diagnosis, and the selection of the patients suited for ^{177}Lu -PRRT. Hospitals making the decision on whether patients should be offered the treatment or not, must have the necessary multidisciplinary and experience competence both in diagnosing and treating patients with this type cancer. It is likely that the most practical would be to have the decision making and the treatment at the same hospital. A centralization of examination, diagnosis and treatment (but not necessarily follow-up) towards only a few centres would therefore seem appropriate.

Health economic evaluation

The cost-minimization analysis (CMA) includes costs related to different possible organisation alternatives in the country, as well as costs related to treating patients abroad. Based on information NIPH has received so far, it will not be possible to maintain in Norway the today's practice of PRRT abroad in terms of prices and suppliers. The recent market approval of Lutathera®, and its status as orphan drug, will affect the use of radiopharmaceuticals in PRRT in Sweden and Denmark, which will be replaced by Lutathera®. In Norway as well, only Lutathera® will be allowed to use in this treatment. Data used in our evaluation are collected mainly from university hospitals in Norway where ^{177}Lu -PRRT is planned to be established, i.e. Oslo University Hospital, Haukeland University Hospital (Bergen), St. Olavs Hospital and the University Hospital of North Norway, as well as from the foreign offices of the Regional Health Authorities and Uppsala University Hospital. Estimated costs were dependent on organisation and the price of Lutathera®. We have used the list price and two possible discounts, i.e. 25% and 50% in our evaluation.

The mean cost per patient per year when ^{177}Lu -PRRT is carried out in Norway is estimated between 492,000 and 870,000 NOK, while the mean cost is estimated between 612,000 and 938,000 NOK if patients are treated abroad. Total costs for establishing ^{177}Lu -PRRT in Norway is estimated between 25,928,000 and 44,763,000 NOK the first year, and between 24,595,000 and 43,518,000 NOK the following years. Total costs for treatment abroad is estimated between 26,295,000 and 40,322,000 NOK per year, as it is likely that an increased number of Norwegian patients will have access to the treatment if established in Norway. Total costs for treating patients abroad, where ^{177}Lu -DOTATATE has been prepared so far in own hotlab (i.e. not used Lutathera®) is estimated to 18,653,000 NOK, while the mean cost is estimated to 434,000 NOK per patient per year.

Ethics

We have chosen to discuss ethical questions we think might be relevant in this context, based on a series of selected questions (check-list) presented in our method handbook. Additionally, we have retrieved information from the literature we considered useful to shed light on ethical aspects related to the type of treatment assessed in this report.

In general there are few ethical challenges related to the treatment of patients with neuroendocrine cancer with ^{177}Lu -PRRT, which appear to be rather non-controversial. However, due to the risks for the patient and the surroundings related to the treatment, one should consider the trade-off between the possible benefit in terms of extended life-time and possibly better quality of life, against possible injuries or side-effects PRRT may cause. Health carers are therefore ought to explain the issue, so the patient can take an informed decision about his/her treatment.

The treatment is expensive and might therefore challenge the principle of equal use of limited health care resources, although the number of eligible patients per year is low. On the other hand, it is not often we encounter a palliative cancer treatment with relatively few side-effects, which may extend life-time to up to three years.

Discussion

Differences in total costs between establishing ^{177}Lu -PRRT in Norway and ^{177}Lu -PRRT abroad are mainly due to the assumption of a higher patient volume when the treatment is established in Norway.

The most important cost-driver is the high price of the radiopharmaceutical both in the case of establishment of ^{177}Lu -PRRT in Norway and in the case where the patients are treated abroad. Currently, it is not known what the final price after price negotiations will be, and we are not aware of any ongoing negotiation(s). Therefore, prices we have been operating with in our analyses include theoretical levels of discounts. Nevertheless, the price of the radiopharmaceutical will probably increase considerably in the future compared with the price today, where Lutathera® is not being used, and thereby increase the total costs for the treatment regardless of localisation. It will be crucial for the validity of this economic evaluation that the purchase price of Lutathera® in Norway will be within the same range as in Sweden and/or Denmark, as larger differences in price will most likely affect the decision on establishing ^{177}Lu -PRRT at the national level in Norway.

^{177}Lu -PRRT and other targeted radionuclide treatments are within an area where a lot research is going on, and most likely many of these radiopharmaceuticals will be developed in the future. This type of treatment should therefore be seen in a larger context considering beneficial synergy effects in terms of establishing and further developing nuclear medical diagnostics and treatments.

Forord

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum RHF i Nye metoder og fagdirektørene i de regionale helseforetakene (RHF-ene) vurdert klinisk effekt av peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft. I tillegg har vi vurdert konsekvenser knyttet til organisering og sikkerhet, utført en helseøkonomisk evaluering og drøftet etiske perspektiver. Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Utgangspunktet for oppdraget er at Oslo Universitetssykehus (OUS) har foreslått å etablere PRRT som behandlingstilbud for aktuelle pasienter med nevroendokrin kreft i Helse Sør-Øst. Ca. 20-30 pasienter sendes fra Helse Sør-Øst til utlandet for denne behandlingen hvert år, og dette utgjør en relativt stor andel av budsjettet i Helse Sør-Øst som er satt av til medisinsk behandling i utlandet. OUS utførte en mini-metodevurdering som ble ferdigstilt i desember 2015. På bakgrunn av denne bestemte Bestillerforum RHF i slutten av august 2016 at PRRT skal vurderes både med hensyn til klinisk effekt og sikkerhet, hvordan behandlingstilbudet eventuelt kan etableres på nasjonalt nivå (organisering) og kostnader knyttet til en eventuell etablering.

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: **Katrine B. Frønsdal**, seniorforsker

Prosjektansvarlige: **Brynjar Fure**, tidl. forskningsleder
Lene K. Juvet, avdelingsdirektør

Interne medarbeidere): **Åse Skår**, seniorrådgiver
Ulrikke Højslev Lund, helseøkonom
Lise Lund Håheim, seniorforsker
Elisabet Hafstad, forskningsbibliotekar
Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom

Eksterne medarbeidere: *Faggruppen:*
Espen Thiis-Evensen, overlege, dr.med. Leder av senter for nevroendokrine svulster. Avdeling for transplantasjonsmedisin (OUS)
Marianne Leirdal Stokkan, avdelingssjef / medisinsk fysiker spesialist, PhD. Avdeling for nukleærmedisin, Klinikk for bildediagnostikk (St. Olavs Hospital HF)
Torjan Haslerud, overlege. Senter for NM/PET (Haukeland, Helse-Bergen)
Rune Sundset, lege, PhD. Avdeling for PET og nukleærmedisin, Diagnostisk klinikk (UNN HF)
Mona-Elisabeth Revheim, seksjonsleder, lege. Avdeling for nukleærmedisin, førsteamanuensis (OUS, UiO)
Oddvar Mathias Sandvik, seksjonsoverlege. Gastroenterologisk kirurgisk avdeling (SUS)

Tore Åsbu, leder av pasientforeningen CarciNor

Andre medarbeidere:

Jan Frede Unhjem, seniorrådgiver, Statens strålevern

Anette Grøvan, rådgiver, Statens legemiddelverk

Siden bestillingen av denne metodevurderingen ble gitt, har legemiddelet Lutathera® blitt godkjent av European Medicines Agency (EMA) og fått markedseksklusivitet i 10 år som «orphan drug». Det betyr at det er dette radiofarmakonet (ferdiglaget ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) som fra nå av skal benyttes ved ¹⁷⁷Lu-basert PRRT for nevroendokrin kreft i alle europeiske land. Dette vil videre innebære at en eventuell godkjenning av etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i Norge, vil også innebære godkjenning av bruk av produktet Lutathera® i Norge. Vi har ikke tatt stilling til videre prisforhandlinger.

I utgangspunktet skulle Statens legemiddelverk (SLV) utarbeide en hurtigmetodevurdering for Lutathera®, men etter møte mellom SLV, Folkehelseinstituttet, Statens strålevern og faggruppen ble det bestemt at det ikke skulle gjøres en hurtigmetodevurdering. Det var to grunner til det: 1) den metoden (behandlingsprinsippet) Lutathera® faller under er ikke ny for norske pasienter, de blir bare sendt utenlands for behandling (¹⁷⁷Lu-PRRT ved bruk av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE er med andre ord en etablert behandling) og 2) ¹⁷⁷Lu-PRRT erstatter ikke en annen eksisterende behandling (f.eks. everolimus), men kommer i tillegg.

I dette prosjektet har vi hatt gleden av å samarbeide med en meget dyktig og engasjert ekstern faggruppe, som har representert de fire RHF-ene. Denne faggruppen har bidratt med informasjon om pasientgruppen, tiltakene, relevant litteratur og skrivning av bakgrunnsinformasjon. De har dessuten gitt og innspill til inklusjonskriteriene, tolking av resultater, diskusjon og konklusjon. Faggruppen har også vært meget behjelpelig med å skaffe viktig informasjon eller satt oss i kontakt med nøkkelpersoner for å kunne innhente den nødvendige informasjonen vedrørende praktiske opplysninger om prosedyre, organisering og kostnader både i Norge og i andre land.

Vi vil også takke Kirsti Hjelme, Hilde Røshol og Kristin Sandqvist fra Legemiddelverket for godt samarbeid, Annette Andrén og Isabell Ahlén fra SAM Nordic for informasjon om produktet Lutathera®, og Teresa Pellettieri og Trond Bogsrud for informasjon om prosedyrene for ¹⁷⁷Lu-PRRT i henholdsvis Uppsala og Århus.

Det rettes stor takk til professor Kjell Öberg ved Uppsala Universitet og professor Halfdan Sørbye ved Haukeland Universitetssykehus for ekstern fagfelleevaluering av rapporten.

Til slutt vil vi takke fungerende fagdirektør og avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg og seniorforsker Gunn E. Vist ved Folkehelseinstituttet for intern fagfelleevaluering av metodevurderingen.

Alle eksterne fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kjetil G. Brurberg Lene K. Juvet Katrine B. Frønsdal Ulrikke H. Lund
Fung. fagdirektør og *Avdelingsdirektør* *Prosjektleder* *Helseøkonom*
Avdelingsdirektør

LOGG	Dato
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemeter.no	13.06.16
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.08.16
Møte med faggruppen	20.10.16
Start prosjektplan og metodevurdering*	24.10.16
Prosjektplan publisert	21.02.17
Dato for rapport sendt til fagfellevurdering	17.11.17
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	24.03.18

Forsinkelser:

Grunnet ressursmangel måtte prosjektleder bidra i en hurtigmetodevurdering, som ble vurdert til å ha høyere prioritet (ca. 3,5 mnd arbeid fra januar til april 2017)

Grunnet usikkerhet rundt hvilken pris vi skulle benytte i kostnadsevalueringen, måtte vi endre deler av den helseøkonomiske evalueringen ved å foreslå flere prisalternativer og videre estimater ift. hver av disse. Dette har forsinket innsending av metodevurderingen til Bestillerforum med 2 måneder.

Forkortelser

Begrep/ forkortelse	Forklaring
AE	Adverse events
CMA	Cost minimization analysis / kostnads-minimeringsanalyse
CUA	Cost-utility analysis / kost-nytte analyse
GEP-NET	Gastroenteropankreatisk neuroendokrin svulst eller tumor
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
KI	Konfidensinterval
Lu	Lutetium
MD	Mean difference (gjennomsnittsdifferanse)
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MDT	Multidisiplinært team
NEN	Neuroendokrin neoplasi
NET	Neuroendokrin tumor eller svulst
OR	Odds ratio
OS	Overall survival
PICOS	Population Intervention Comparator Outcomes Study design
P-NET	Neuroendokrin svulst eller tumor i lunge
PRRT	Peptidreseptor-radionuklidterapi
PFS	Progression-free survival
QALY	Quality-adjusted life-year (kvalitetsjustert leveår)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RCT	Randomized controlled trial, på norsk: randomisert kontrollert forsøk (studie)
RR	Relativ risiko
SMD	Standard Mean Difference (Standardisert gjennomsnittsdifferanse)
SRI	Somatostatin Receptor Imaging
TRR	Tumor respons rate
TTP	Time to progression

Innledning

Bakgrunn for bestillingen

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) er en etablert metode, som i økende grad er tatt i bruk som behandling for undergrupper av pasienter med nevroendokrin kreft. Den vitenskapelige dokumentasjonen har vært begrenset, men den kliniske erfaringen tyder på at selekterte pasienter har god nytte av behandlingen. Siden 2002 har norske pasienter (ca. 50 per år de senere år) blitt behandlet i Sverige eller Danmark, fordi behandlingstilbudet ikke finnes i Norge. OUS har gjort beregninger for Helse Sør-Øst, som viser at denne praksisen koster mye mer enn om behandlingen hadde vært utført ved et norsk sykehus [1]. Dagens utenlandsbehandling innebærer også en merbelastning for både pasient og pårørende. PRRT som behandlingsmetode ansees som relativt enkel å utføre og krever ikke store investeringer i nytt utstyr, men metoden krever organisatorisk tilrettelegging der behandlingen skal gis og for pasientflyten i behandlingkjeden. Fordi pasienter må sendes til utlandet har terskelen for slik behandling trolig vært høy. Man har da sannsynligvis søkt slik behandling noe sent i forløpet, mens den beste effekten trolig oppnås når tumormassen er begrenset. Behandlingstilbud nærmere pasienten vil trolig senke terskelen for henvisning, og dermed vil flere norske pasienter få tilgang til behandlingen. Dette er bakgrunnen for at Bestillerforum RHF har bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering som skal vurdere klinisk effekt og sikkerhet av behandlingen, organisatoriske og helseøkonomiske konsekvenser, samt etiske aspekter ved å etablere eller ikke etablere behandlingstilbudet i Norge.

Nevroendokrin kreft

Nevroendokrine svulster eller neoplasier (NEN) utgår fra hormonproduserende celler, og kan oppstå i de fleste av kroppens organer. Det er stor variasjon i aggressivitet, fra svulster som knapt vokser målbart fra år til år (høyt differensierte) til svulster som er blant de mest aggressive kreftformene som finnes (lavt differensierte). Tidligere ble de høyt differensierte nevroendokrine svulstene gjerne kalt carcinoider, som betyr «kreftliknende». Uttrykket carcinoid brukes nå lite, og i stedet brukes betegnelsen nevroendokrin tumor (NET) om de langsomst voksende (høyt differensierte) formene av nevroendokrin kreft. Det er i denne gruppen det er pasienter som kan være aktuelle for behandling med PRRT.

De fleste NET utgår fra fordøyelsessystemet, det vil si spiserør, magesekk, tynntarm, blindtarm, tykktarm, endetarm og bukspyttkjertel, og omtales de i litteraturen ofte som gastroenteropankreatiske neuroendokrine svulster (GEP-NET), men en del utgår også fra lunge [2]. De fleste NET vokser langsomt og gir få eller ingen symptomer i den tidlige fasen. Når de gir symptomer har de ofte allerede spredt seg. Hos en økende andel pasienter oppdages NET som et tilfeldig funn ved utredning for andre tilstander.

Noen NET kan produsere hormoner som kan gi forskjellige typer symptomer. Noen kan gi det såkalte «karsinoid-syndrom», med symptomer som rødme, diaré, astmalignende symptomer og hjerteproblemer (påvirkning av hjerteklaffer). Andre hormoner kan gi overproduksjon av magesyre eller forstyrrelser i blodsukker-reguleringen. Prognosen avhenger av svulstens utgangspunkt, utbredelse og aggressivitetsgrad. Livslengden vil bli forkortet for de fleste pasienter som ikke kan bli kurert ved at svulsten(-e) fjernes kirurgisk. Som eksempel kan nevnes at 5-års overlevelse for pasienter som får diagnosen NET i tynntarm med samtidig spredning til lever vil være ca. 63 % [3] og for pasienter med spredning til lever fra NET i bukspyttkjertel vil 5-års overlevelsen være ca. 33 % [4].

Forekomst

Årlig diagnostiseres ca. 370 tilfeller av NET i Norge, det vil si at insidensen er 7,2 tilfeller per 100 000 innbyggere per år [2]. Svulstene er oftest lokalisert i tynntarmen (ca. 20 %), lunge (ca. 17 %) blindtarmen (ca. 14 %) og bukspyttkjertel (ca. 14 %) [2]. Median alder ved diagnosetidspunkt er 65 år, med unntak av pasientene med svulster i blindtarmen og rektum som vanligvis er yngre [5]. På diagnosetidspunktet har mindre enn en tredjedel av pasientene sykdom som kan kureres ved kirurgisk intervensjon. Resten har spredning eller svulster som ligger slik til at de ikke kan fjernes kirurgisk.

Forekomsten (prevalensen) av GEP-NEN har vært angitt å være opptil 35 tilfeller per 100 000 innbyggere [2, 4]. Av pasienter med kreft i fordøyelseskanalen er det kun tykk- og endetarmskreft som har høyere prevalens [6]. Denne høye prevalensen skyldes at pasienter med de langsomtvoksende formene (NET) ofte lever lenge med sykdommen [7].

Behandling

Kirurgi er den eneste potensielt kurative behandlingen. Alle andre behandlinger har som mål å redusere plager og å forlenge pasientens liv. For NET finnes det flere behandlingsmuligheter. En rekke biologiske behandlinger som interferon, somatostatinanaloger, everolimus, sunitinib, samt cellegifter (som streptozocin, 5-FU, capecitabin og temozolomid) kan brukes. Disse behandlingene har som regel effekt ved at svulstene stopper å vokse eller skrumper [7]. Tiden fra behandlingen startes til svulstene på nytt begynner å vokse varier vanligvis fra 6-15 mnd [8].

De siste ti årene har nukleærmedisinske behandlingsformer, særlig PRRT, fått økende plass i behandlingen av undergrupper av pasienter med NET. Denne behandlingsformen synes å ha bedre effekt enn andre etablerte behandlingsmetoder.

Målrettet radionuklid behandling (TRT)

Målrettet radionuklid-behandling (targeted radionuclid therapy (TRT)) er en gren av kreftbehandling der det brukes radioaktive isotoper. Disse medikamentene betegnes som radioaktive legemidler (radiofarmaka) og består av radioaktivt merkede molekyler, nanopartikler eller mikropartikler som akkumuleres naturlig i målorganet eller som er designet for å kunne binde seg målrettet til kreftcellene. TRT kombinerer der ved målrettede egenskaper ved molekulære forbindelser eller fysiske stoffer med den potente cytotoxiske effekten av ioniserende stråling. Eksempler på stoffer som fungerer som bærere (vektorer) av radionuklider er antistoffer, antistoffragmenter, proteiner, peptider og andre små molekyler. Mangfoldet av tilgjengelige vektormolekyler sammen med et stort utvalg radioisotoper med unike egenskaper gjør det mulig å utvikle ulike kombinasjoner tilpasset de molekulære, patologiske og fysiske egenskapene til kreftcellene. Noen forbindelser vil være best egnet for diagnostikk og andre for terapeutisk bruk. Enkelte forbindelser kan benyttes til begge deler ("theranostics"). TRT er også aktuelt som en del av kombinasjonsregimer med for eksempel cellegift eller målrettede kreftlegemidler eller som del av et multimodalt behandlingsopplegg [9].

Utvikling av nye radiofarmaka som er egnet til behandling av selve kreftsykdommen er et stort satsingsområde innenfor nukleærmedisin. Dette må tas med i betraktningen når beslutning om innføring av dette behandlingstilbudet i Norge skal fattes, og også i planlegging av hvordan dette behandlingstilbudet i så fall skal organiseres.

¹⁷⁷Lu-PRRT for behandling av NET

Ved diagnostikk og behandling av NET brukes peptider som har evnen til å binde seg til somatostatinreseptorer på celleoverflaten (somatostatinanaloger) og som kan kobles til et radioaktivt stoff (radionuklid) [8]. Behandlingen baserer seg på at nevroendokrine svulster ofte har et høyt antall somatostatinreseptorer på celleoverflaten. Forbindelsen «radionuklid-peptid» tas da spesielt mye opp i denne typen nevroendokrine svulster, og kan brukes diagnostisk ved at det ved bruk av gamma-kamera gir avbildning av svulstvev. Internalisering av radionuklid-peptidet fra membran til cytosol i kreftcellene er mekanismen for tumoropptak og behandlingseffekt. Terapeutisk effekt oppnås ved at forbindelsen avgir lokalisert stråling i svulstvevet. Ulike forbindelser kan ha ulike egenskaper med hensyn til reseptoraffinitet, sensitivitet, bildeoppløsning og stråledose.

Det er utviklet flere ulike peptider som er somatostatinanaloger og som kan kobles til et radionuklid, som for eksempel DOTATATE, DOTATOC og DOTANOC. Dette peptidet merkes med radionukliden. ¹⁷⁷Lu er den radionukliden som i dag brukes mest og som omtales i denne rapporten. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE er så langt den mest brukte forbindelsen, men ¹⁷⁷Lu-DOTATOC er også i terapeutisk bruk. ⁹⁰Y (Yttrium) har også blitt brukt, men

er noe mer toksisk for benmarg og nyrer mens ^{111}In (Indium) er best egnet i diagnostisk sammenheng [10-13].

Akademiska sjukhuset i Uppsala og Rigshospitalet i København, dit norske pasienter henvises, bruker ^{177}Lu -DOTATATE. Århus Universitetshospital gir behandling med ^{177}Lu -DOTATOC eller ^{90}Y -DOTATOC (personlig kommunikasjon Trond Bogsrud). Ferdig-preparert ^{177}Lu -DOTATATE, i form av produktet og legemiddelet Lutathera® har nylig fått EMA-godkjenning med klassifisering som «orphan medicinal product» [14], og har nå markede eksklusivitet, hvilket vil utelukke «egen-merking» av ^{177}Lu , om det dreier seg om ^{177}Lu -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATOC eller ^{177}Lu -DOTANOC.

Prosedyren går ut på å injisere ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®) i blodbanen, slik at det fester seg til pasientens kreftceller via somatostatinreseptorene og avgir lokalisert betastråling som dreper hele eller deler av svulsten. Betastråler har kort rekkevidde og strålebelastningen på annet vev blir liten. De radioaktive nedbrytningsproduktene skilles ut gjennom nyrene som følgelig blir utsatt for en relativt høy stråledose som igjen kan påvirke nyrefunksjonen. Benmargsfunksjonen kan også bli påvirket av behandlingen slik at produksjonen av blodlegemer kan bli redusert. Pasienten må derfor ha god benmarg- og nyrefunksjon for å være aktuell for behandlingen. I tillegg gis en aminosyreløsning i.v. for å redusere stråledosen til nyrene, samt antiemetika mot kvalme [8].

Behandlingsprinsippet kan på flere måter sammenlignes med behandling med radioaktivt jod (^{131}I) for struma og kreft i skjoldbruskkjertelen. Da utnyttes jod-molekylens affinitet (tiltrekning) til celler i skjoldbruskkjertelen. Andre eksempler er $^{223}\text{Radium}$, som har sterk affinitet for hydroksyapatitt som akkumuleres i skjelettmetastaser, og brukes i behandling av utbredt skjelettmetastaser, eller ^{131}I -MIBG-behandling som blir brukt ved feokromocytom og neuroblastom. Det kan også nevnes at ^{177}Lu er under utprøving som behandling for follikulært lymfom (koblet til antistoff CD37) og for prostatakreft (koblet til prostataspesifikt membran antigen PSMA). Forskjellige radioaktive substanser kan imidlertid ha ulike krav til utstyr, isolasjonsregimer eller andre strålehygieniske tiltak. Det kan være aktuelt å se ulike nukleærmedisinske behandlingsformer i sammenheng når det gjelder organisatoriske forhold. PRRT er kun aktuelt ved svulster som har tett med somatostatinreseptorer på kreftcelleoverflatene. Grad av tetthet av disse reseptorene påvises ved somatostatinreseptor-scintigrafi eller ved $^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ -DOTA-TOC/-TATE-PET/CT, som er den klart overlegne bildemodaliteten for pasienter med NET. Undersøkelsen er en del av rutineutredningen av pasienter som har fått diagnostisert NET [8].

Etter injeksjon av det radioaktive preparatet og eventuell scintigrafi bør det vurderes om pasienten kan utskrives fra sykehuset eller om han bør oppholde seg på sykehuset til neste dag i «isolat» før utskriving (for eksempel på grunn av helsemessig vurdering, hjemmeforhold, mulighet for å returnere for å ta bilder, osv.). Strålingen fra ^{177}Lu avtar raskt, og det holder med ett døgn isolasjon. Ett døgn opphold på sykehus er viktig med tanke på potensielle bivirkninger av terapien. De neste dagene kan pasienten være hjemme eller ev. på et hotell i nærheten av sykehuset. Med én til tre dagers mel-

lomrom i opptil én uke vil det ved poliklinisk oppmøte foretas målinger av den radioaktive aktiviteten i svulstene (dosimetri) for å planlegge dosen ved neste behandling og påse at nyrene ikke får for stor stråledose. Det gis normalt fire behandlinger med åtte ukers mellomrom. Responsen evalueres etter gitte kriterier ved å måle størrelse og utbredelse av svulstene ved CT eller MR [1].

Den europeiske NEN-organisasjonen ENETS og flere europeiske retningslinjer anbefaler PRRT som behandling av egnede pasienter med NET [1, 8, 15-19]. Norsk nevroendokrin tumorgruppe (NNTG) følger de nordiske retningslinjene og anbefaler PRRT som andre eller tredje linjes behandling [15]. Amerikanske NCCN [20] og kanadiske CCO [21] er noe mer forbeholdne og anbefaler behandlingen, men at den gis innenfor ramme av et forskningsprosjekt.

De aller fleste vestlige land og land i Øst-Europa tilbyr PRRT til denne pasientgruppen [1]. Eksempelvis tilbys behandlingen ved tre sykehus i Sverige og ved to sykehus i Danmark [1]. Siden 2002 har aktuelle norske pasienter blitt henvist til behandling med PRRT ved Akademiska sjukhuset i Uppsala eller Rigshospitalet i København. Dette medfører trolig belastning for pasient og pårørende. I tillegg viser kostnadsberegninger for RHF Helse Sør-Øst utført ved OUS at det vil være billigere å behandle disse pasientene i Norge [1].

Mål

Målet med denne metodevurderingen er at den skal inngå som grunnlag for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for Nye metoder for å avgjøre om og i såfall hvordan ¹⁷⁷Lu-PRRT skal etableres som nasjonalt behandlingstilbud.

I metodevurderingen har vi:

- 1) Systematisk identifisert, kvalitetsvurdert og oppsummert tilgjengelig forskning om klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av PRRT i behandling av ikke-resektabel eller metastatisk nevroendokrin kreft
- 2) Utredet organisatoriske forhold og konsekvenser knyttet til å etablere PRRT som behandlingstilbud i Norge
- 3) Presentert mulige scenarier for organisering av behandlingen
- 4) Utført en helseøkonomisk evaluering for aktuelle organisatoriske scenarier
- 5) Belyst mulige etiske utfordringer

Klinisk effekt

METODE

Generelt om fremgangsmåten

Metoden for vurdering av klinisk effekt (inkludert bivirkninger og komplikasjoner) går i korthet ut på å formulere forskningsspørsmål og utforme en PICO (populasjon (P), tiltak (I), sammenlikning (C) og utfall (O)), søke etter litteratur, velge ut studier, vurdere studienes metodiske kvalitet, hente ut data, sammenstille data og gradere det totale kunnskapsgrunnlaget [22].

Prosjektplanen (protokoll) ble publisert 21. februar 2017 og finnes på internett: <https://www.fhi.no/prosjekter/peptidreseptor-radionuklidterapi-prrt-ved-nevroendokrin-kreft/> (vedlegg 1).

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Pasienter med neuroendokrine svulster av typen NET, alle lokalisasjoner, ingen aldersbegrensning
Tiltak (intervensjon):	¹⁷⁷ Lutetium (¹⁷⁷ Lu) - merket somatostatinanalog
Sammenlikning (komparator):	Ingen behandling eller annen systemisk tumorrettet behandling som interferon alfa, somatostatinanaloger (lanreotide, oktreotide), mTor-hemmer (everolimus), tyrosinkinasehemmer (sunitinib), kjemoterapi eller medisinsk støttebehandling (best supportive care). <i>Ekskludert som komparator var kirurgi, ablasjonsterapi eller konvensjonell strålebehandling (som er 1. linje behandling).</i>
Utfall:	<i>For klinisk effekt:</i> generell overlevelse, progresjonsfri overlevelse, tid til progresjon, symptomkontroll, livskvalitet og responsrate i form av veksthemming/reduksjon i svulststørrelse - som oftest målt ved bruk av RECIST-kriteriene [23]: stabil sykdom (SD, for

stable disease), delvis respons (PR, for partial response), full respons (CR, for complete response)

For bivirkninger og uønskede hendelser: behandlingsrelatert mortalitet, komplikasjoner under eller etter behandling, bivirkninger samt uønskede effekter eller hendelser for pasient, nærkontakter og personell eller miljø på grunn av stråling

Studiedesign: *For klinisk effekt:* systematiske oversikter og HTAer av høy kvalitet, prospektive studier med kontroll-gruppe (i utgangspunktet RCT, men om ikke tilgjengelig inkluderer vi ikke-randomiserte studier). Om sistnevnte ikke er tilgjengelig inkluderer vi kohorter og pasientserier, men ikke kasuistikker

For sikkerhet: samme som for klinisk effekt, men i tillegg retrospektive studier inkludert registerstudier

Språk: Engelsk, skandinavisk, fransk, tysk

Bestillingen definerte ikke hvilke spesifikke radioaktive isotoper og somatostatinanaloger som skulle inngå i metodevurderingen. Vi er kjent med at ¹¹¹Indium (¹¹¹In) og ⁹⁹Yttrium (⁹⁹Y) har vært brukt, men ifølge faggruppen er det ¹⁷⁷Lu som per i dag er aktuell. Det ble derfor bestemt at det var bruk av radionukliden ¹⁷⁷Lu som skulle vurderes her.

Vi vil presisere at i etterkant av at prosjektplanen ble publisert, bestemte vi oss for at dersom det skulle bli nødvendig å inkludere pasientserier og kohorter, skulle vi sette en grense på minimum 100 deltakere. Dette var fordi vi oppdaget underveis de relativt store registerstudiene med flere hundre pasienter.

Litteratursøk

Vi utførte litteratursøket etter publikasjoner som inkluderte kombinasjon av populasjonen og intervensjonen som beskrevet i inklusjonskriteriene uten avgrensning for studiedesign i følgende databasene Cochrane library, Embase, HTA (CRD), MEDLINE, PubMed (NOT MEDLINE), Epistemonikos, SveMed+, Web of Science. I tillegg gjennomgikk vi referanselister i relevante publikasjoner.

Søkestrategier tilpasset hver av databasene ble utarbeidet av informasjonsspesialist (EH) i samarbeid med prosjektmedarbeiderne. Søkestrategiene ble fagfellevurdert av en annen forskningsbibliotekar i Folkehelseinstituttet. Søket ble utført i november 2016 og oppdatert i mars 2017. Søkestrategien finnes i vedlegg 2.

Vi søkte også etter pågående studier i registrene ISRCTN: International Standard Randomized Controlled Trial Number [24] og «ClinicalTrials.gov» [25]. Søkeord i databasene var «neuroendocrine tumors», «Lutetium», «177Lu», «PRRT» og «177Lu-DOTATE».

Artikkelutvelgelse

Etter fjerning av dubletter og dyrestudier, gikk to forskere (KBF og LLH) gjennom trefflisten (titler og abstrakter), uavhengig av hverandre. Mulig relevante referanser ble bestilt og lest i fulltekst, og videre inkludert dersom de oppfylte inklusjonskriteriene.

Uenighet om inklusjon eller eksklusjon ble løst ved diskusjon eller involvering av en tredje medarbeider ved behov.

Vurdering av inkluderte studier/oversikter

Dersom det allerede er gjort systematiske oversikter eller metodevurderinger som besvarer de aktuelle forskningsspørsmålene, inkluderer vi de nyeste med høy kvalitet og oppsummere disse. For vurdering av kvaliteten av systematiske oversikter og metodevurderinger benytter vi egnet sjekkliste [22]. Hvis vi ikke fant systematiske oversikter av høy kvalitet åpnet vi for inklusjon av primærstudier.

Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

Randomiserte kontrollerte studier ble vurdert ved hjelp av «Risk of Bias» verktøyet [22, 26]. Dette verktøyet benytter et sett av kriterier for å kritisk vurdere kjente kilder til systematiske skjevheter. Kvalitetskriteriene er knyttet til generering av randomiseringssekvens, skjult fordeling til grupper, blinding (av deltakere, personell og databehandlere), ufullstendige resultatdata, selektiv rapportering og andre kilder til systematiske skjevheter.

Kvalitetsvurdering av observasjonsstudier ble gjort ved hjelp av egnet sjekkliste [22]. Kvalitetskriteriene for pasientserier er blant annet knyttet til om studien er basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe, om det er sikret at utvalget ikke er for selektert og om registrering av data er prospektiv eller ikke.

Alle kvalitetsvurderingene ble gjennomført av to forskere (KBF og LLH), uavhengig av hverandre. Uenighet knyttet til kvalitetsvurderingen av studiene ble løst ved diskusjon eller involveringen av en tredje medarbeider ved behov.

Dataekstraksjon

Én medarbeider (KBF) trakk ut relevante data ved bruk av et datauttrekksskjema. Dataene ble sjekket av en annen medarbeider (LLH). Dataekstraksjonen innebar registre-

ring av førsteforfatter, publikasjonsår, land, studiedesign, studievarighet, antall deltakere, deltakernes kjønn, alder og diagnose og eventuelle andre relevante karakteristika (lokalisasjon av tumor, sykdomstadium, histologisk klassifikasjon, somatostatinreseptortetthet, hormonsekresjon etc.), sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Analyser

Vi sammenstilte resultatene i tekst og tabeller ut i fra resultattabellene generert ved dataekstraksjonen. Effektestimatene for absolutte utfallsmål er som oftest vist som relativ risiko (RR) eller odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall. Effektestimatene for kontinuerlige utfallsmål er ofte presentert som gjennomsnittlige forskjeller mellom gruppene (MD). Der hvor det var hensiktsmessig ble effektdata analysert og vist i forest plots ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 [26]. Det ble ikke gjort noe meta-analyser fordi dataene ikke lot seg sammenstille, enten pga. at det bare var én studie som hadde sett på et spesifikt utfall, at det var ulike studiedesign eller at enhetene/metodene utfallet var målt på var forskjellige.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen ved bruk av GRADE

For hvert utfallsmål vurderte vi vår tillit til den samlede dokumentasjonen ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [27]. Vi brukte dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/> (tabell 1). Metoden inkluderer vurdering av:

- Risiko for systematisk skjevhet («Risk of Bias»)
- Konsistens, det vil si hvorvidt det er samsvar i resultatene mellom studiene
- Sammenlignbarhet eller direktehet, det vil si hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man er opptatt av)
- Presisjon, altså hvor nøyaktige resultatestimater er
- Risiko for publiseringsskjevheter

Ved bruk av GRADE kan vi også se om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE kan bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte studier, men det er kun ikke-randomiserte studier som kan graderes opp.

Tabell 1. GRADE-kategoriens betydning for vår tillit til effektestimatet

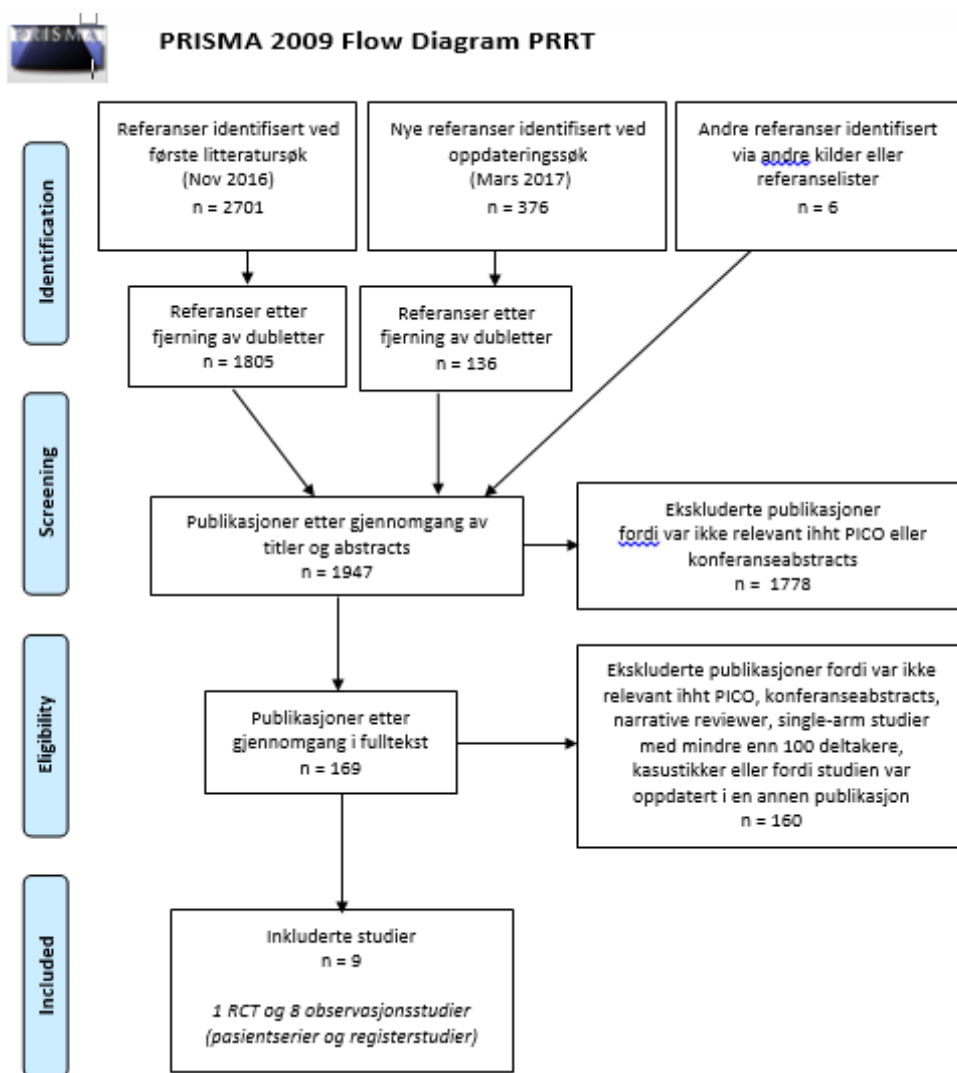
KVALITET	BETYDNING
Høy	<i>Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.</i>
Middels	<i>Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.</i>
Lav	<i>Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.</i>

Mens effektestimater fra randomiserte kontrollerte (eller komparative) studier starter på høy kvalitet, har estimater fra ikke-randomiserte eller observasjonsstudier i utgangspunktet lav kvalitet, men kan oppgraderes til moderat eller høy dersom effekten er stor.

RESULTAT

Resultat fra litteratursøket

Figur 1. Flytskjema – utvelgelse av studier [28]



Litteratursøket i databaser og ved manuell gjennomgang av utvalgte referanselister ga 1 947 referanser etter fjerning av dubletter (figur 1). Vi vurderte 169 mulig relevante publikasjoner hvorav 160 ble ekskludert fordi de ikke tilfredstilte inklusjonskriteriene

eller var oppdatert i en nyere publikasjon. Vurdering av klinisk effekt inkludert komplikasjoner, birkninger og uønskede hendelser er altså basert på ni studier, det vil si én RCT og åtte observasjonsstudier.

Beskrivelse av studiene

Inkluderte studier

Tabell 2. Inkluderte studier

Forfatter Årstall Land	Studie design Antall (N)**	Populasjon (type NET)	Intervensjon/ sammenligning (evt.)	Oppføl- ging	Utfallsmål*	Kvalitet
Strosberg 2017 USA, Italia, Tyskland, Nederland, m.fl.	RCT N = 229	100 % GEP-NET (>90% tynntarm)	¹⁷⁷ Lu-DOTA- TATE +octr. (116) Octreotid (113)	20 mnd. (gj.sn.)	OS, PFS, TRR, AE (generelle symptomer og toksisitet)	Middels (RoB)
Hörsch 2016 Tyskland	Register-studie (delvis prospektiv) N = 450 hvorav 241 behandlet med ¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	Minst 80 % GEP- NET (ca. 30% tynntarm, 40 % bukspyttkjertel 20 % ukjent opphav)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE (ca. 50 % av pasientene)	24 mnd. (gj.sn.)	OS, PFS, TRR, AE (toksisitet)	Middels
Kwekkeboom 2008 Nederland	Pasientserie (prospektiv) N = 504 hvorav 310 fulgt opp mht aktuelle utfall	Minst 90 % GEP- NET (ca. 60 % carcinoïd, 20 % bukspyttkjertel og 10% ukjent opphav)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	48 mnd. (median)	OS, PFS, TRR, TTP, AE (generelle symptomer og toksisitet)	Middels
Bodei 2015 Italia, Tyskland, Nederland	Register-studie (retrospektiv) N = 807 hvorav 333 behandlet med ¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	Minst 75 % GEP- NET (ca. 35 % tynntarm, 40 % bukspyttkjertel, 15 % bronkial og 10 % ukjent opphav)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE (ca. 40 % av pasientene)	30 mnd. (median)	AE (toksisitet)	Lav
Bergsma^(a) 2016 Nederland	Pasientserie (prospektiv) N = 324	Ca. 90 % NET (type uspesifisert)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	6 mnd. (minst)	AE (toksisitet på kort sikt)	Middels
Bergsma^(b) 2016 Nederland	Pasientserie (prospektiv) N = 554 hvorav 323 fulgt opp mht aktuelle utfall	Ca. 90 % NET (type uspesifisert)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	27 mnd. (gj.sn.)	AE (toksisitet)	Middels
Sabet 2013 Tyskland	Pasientserie (retrospektiv) N = 203	Minst 95 % GEP- NET (ca. 60 % tarm, 35 % bukspyttkjertel og 5 % ukjent opphav)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	31 mnd. (median)	AE (toksisitet)	Lav
De Keizer 2008 Nederland	Pasientserie (prospektiv) N = 479	Minst 80 % GEP- NET (ca. 50 % tarm, 30 % bukspyttkjertel, 5 % bronkial og 15 %	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	48 mnd. (median)	AE (symptomer: hormonelle kriser)	Middels

		<i>andre og ukjent opphav)</i>				
Khan 2011 Nederland	Pasientserie (prospektiv) N = 265	Minst 90 % GEP- NET (ca. 60 % carcinoid, 30 % bukspyttkjertel og 10 % ukjent opphav)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	48 mnd. (median)	AE (generelle symptomer) og HRQoL	Lav

*OS=generell overlevelse; PFS=progresjonsfri overlevelse; TRR=tumor respons-rate; TTP= tid til progresjon; AE=uønskede hendelser; HRQoL=helse-relatert livskvalitet

** For observasjonsstudiene tilsvarende N antallet pasienter som var behandlet med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

To personer leste uavhengig av hverandre gjennom publikasjonene som ble bestilt inn i fulltekst. For hver studie ble det fylt ut et vurderingsskjema, med navn på førsteforfatter, publikasjonsår, populasjon, intervensjon, sammenligning og utfallsmål. Skjemaene ble sammenlignet, og vurdert i forhold til inklusjonskriteriene. Studier som oppfylte inklusjonskriteriene ble inkludert i metodevurderingen, mens de som ikke oppfylte inklusjonskriteriene ble ekskludert.

Ekskluderte studier

Oversikt over ekskluderte studier med årsak til eksklusjon er listet opp i vedlegg 3, tabell A. Hovedårsaker til at publikasjoner ikke ble inkludert var at de enten bare var abstrakt fra konferanser, narrative oversiktsartikler, pasientserier med færre enn 100 deltagere eller kasuistikker.

Inkluderte studier

Vi inkluderte til sammen ni studier hvor hovedkarakteristika er vist i tabell 2. For mer detaljert beskrivelse av hver studie, se vedlegg 4, tabell B for RCT-en og vedlegg 4, tabell C for alle observasjonsstudiene.

Risiko for skjevheter i inkluderte studier (risk of bias, RoB)

Bare én av de ni inkluderte studiene var en randomisert kontrollert studie [29]. Vår vurdering av RoB med forklaring er vist i vedlegg 5, tabell D og presentert i figur 2 under. Risiko for skjevheter i studien var knyttet til manglende blinding av pasientene. Studien pågår fortsatt og er planlagt ferdig februar 2021 (vedlegg 8). De fleste av estimatene er derfor foreløpige (interime).

Vi har også kvalitetsvurdert de åtte observasjonsstudiene [30-37] ved bruk av sjekklisten tilpasset pasientserier [22]. Vår vurdering med forklaring er vist i vedlegg 5, tabell E. Pasientseriene og registerstudiene holdt stort sett middels kvalitet, med unntak av studien av Bodei et al. og studien av Sabet et al., som skårte lav til middels fordi de var retrospektive, samt studien av Khan et al., som ble vurdert å være av lav kvalitet fordi rapporteringen av resultatene var usystematisk og til dels selektiv (selv om studien var prospektiv).

Figur 2. Risiko for systematiske skjevheter

Strosberg 2017	+	?	-	+	?	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Studier uten kontrollgruppe regnes å ha høyere risiko for skjevheter (risk of bias) enn kontrollerte studier eller komparative studier. Vi har ikke gradert noen av effekt-estimatene fra observasjonsstudiene da disse skårer lavt i utgangspunktet, og fordi vi faktisk har estimer fra en RCT tilgjengelig [29]. Vi har med andre ord hovedsakelig tatt utgangspunkt i RCT-en og benyttet observasjonsstudiene for å se hvorvidt de bekrefter funnene fra RCT-en. Siden ingen av observasjonsstudiene har skåret høyt med hensyn til metodisk kvalitet (se kvalitetsvurdering i vedlegg 5, tabell E), har det ikke vært aktuelt å oppgradere kvaliteten av estimatene for utfall som bare er rapportert i disse studiene.

Effekter av tiltak

Oversikt over alle resultatene fra alle studiene, samt forfatterens konklusjoner som de er skrevet i publikasjonene er vist i vedlegg 6, tabellene F, G og H. Gradering av alle effektestimater fra RCT-en finnes i vedlegg 7.

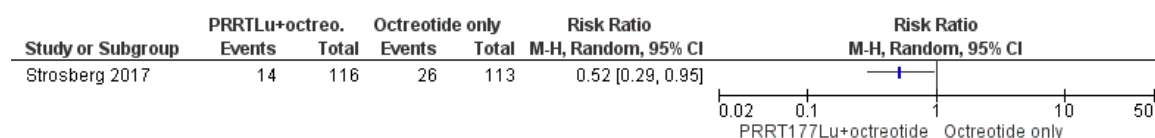
Dødelighet, generell overlevelse (overall survival, OS)

Dødelighet og/eller generell overlevelse (OS) med eller uten sykdomsprogresjon var vurdert i fire av de ni inkluderte studiene, hvorav den ene RCT-en (internasjonal og multisenter) og tre observasjonsstudier fra Tyskland og Nederland [29, 31, 34, 36]]. Sammenlagt er pasientgrunnet for vurdering av OS 793 studiedeltakere.

Forfatterne bak RCT-en med til sammen 229 pasienter med nesten bare tynntarms-NET [29] rapporterte at 20 måneder etter randomisering/oppstart av behandling

hadde 14 av 116 (12 %) dødd i intervensjonsgruppen mot 26 av 113 (23%) i kontrollgruppen. Dette tilsvarte en RR på 0,52 (95% KI 0,29-0,95), det vil si signifikant i favør av ¹⁷⁷Lu-PRRT (figur 3). Vi vurderte estimatet til å være av lav kvalitet (⊕⊕○○), det vil si at vi har begrenset tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (tabell 4 og vedlegg 7). Forfatterne av studien rapporterte en hazard risiko = 0,4 i favør av intervensjonsgruppen med p=0,004. Videre opplyste forfatterne at antallet dødsfall og tilfeller med sykdomsprogresjon fra studiestart til juni 2015 var 23 i intervensjonsgruppen mot 68 i kontrollgruppen (her oppga forfatterne ingen effektestimater). Generell overlevelse oppgitt i tid (måned) var ikke rapportert i RCT-en.

Figur 3. Forest plot for «dødelighet 20 mnd. etter randomisering/oppstart av behandling»



Den tyske registerstudien med 450 pasienter hovedsakelig med GEP-NET hvorav 241 hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT rapporterte en OS median på 59 (95 % KI 49-70) måneder og 29 døde etter 24 måneder, det vil si 12 % [34]. I en studie fra Nederland hvor 310 pasienter (90 % med GEP-NET) var fulgt opp i en periode på 19 måneder (median) etter ¹⁷⁷Lu-PRRT, var antall døde 101 og OS på 46 måneder (median) regnet ut fra det tidspunktet de hadde fått behandling og 128 måneder siden de ble diagnostisert [36]. Forfatterne opplyste at det, sammenlignet med historisk kontrollgruppe, tilsvarte en generell overlevelsesgevinst på mellom 40 og 72 måneder siden pasientene fikk diagnosen. Videre, i en annen nederlandsk studie var 323 pasienter (type NET ikke spesifisert) fulgt opp etter at de hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT [31]. Resultatene viste at etter 12, 24 og 36 måneder var antall dødsfall henholdsvis 8 (2,5 %), 9 (2,8 %) og 12 (3,7 %). Forfatterne oppga ingen estimater på generell overlevelsestid. Resultatene fra disse tre studiene støtter funnene i RCT-en.

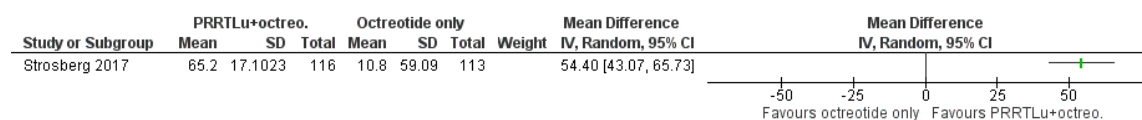
Progresjonsfri overlevelse (progression-free survival, PFS) og tid til progresjon (TTP)

Vurdering av progresjonsfri overlevelse (PFS) er basert på omtrent det samme pasientgrunnlaget som for OS, utenom de få ekstra pasientene Bergsma et al. bidro med for OS, det vil si 780 pasienter.

Med hensyn til sykdomsprogresjon eller død rapporterte forfatterne av RCT-en en hazard-ratio på 0,21 (95 % KI 0,13-0,33) i favør av intervensjonsgruppen med p<0,001, tilsvarende 79 % lavere risiko [29].

Ellers var gjennomsnittlig PFS 20 måneder etter randomisering/oppstart av behandling, det vil si andel overlevende uten sykdomsprogresjon i ¹⁷⁷Lu-PRRT-gruppen på 65,2 % (95% KI 50-76,8 %) mot 10,8 % (95 % KI 3,5-23 %) i kontrollgruppen [29]. Som vist i figur 4 under, tilsvarte dette en gjennomsnittlig signifikant forskjell til fordel for ¹⁷⁷Lu-PRRT på 54,4 % (95 % KI 43,1-65,7 %), et estimat vi har vurdert til å være av moderat kvalitet (⊕⊕⊕○) etter GRADE-kriteriene (tabell 4 og vedlegg 6).

Figur 4. Forest plot for «progresjonsfrie overlevende 20 mnd. etter randomisering»



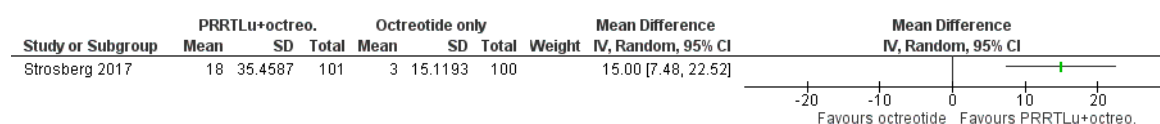
Tid (antall måneder) med progresjonsfri overlevelse var ikke rapportert i RCT-en. Derimot, i følge register-studien av Hörsch et al. var median PFS på 40 (95 % KI 29,5-50,5) måneder [34]. Kwekkeboom et al. rapporterte median PFS på 33 måneder (spenn var ikke oppgitt), samt median tid til progresjon (TTP) på 40 måneder (spenn var ikke oppgitt) hos de pasientene som i utgangspunktet ikke hadde progressiv sykdom [36]. Verken Strosberg et al. eller Hörsch et al. rapporterte TTP.

Tumor-responsrate (TRR) ved bruk av RECIST-kriteriene

Vurdering av tumor-responsrate er basert på det samme pasientgrunnlaget som for PFS, det vil si totalt 780 pasienter. Ved bruk av RECIST-kriteriene inndeles pasientene i følgende kategorier med hensyn til hvorvidt de responderer på behandling: stabil sykdom (SD, for stable disease), delvis eller partiell respons/remisjon (PR, for partial response), full respons/remisjon (CR, for complete response).

I følge RCT-en var andel pasienter med enten delvis (17 %) eller full remisjon (1 %) til sammen 18 % i ¹⁷⁷Lu-PRRT gruppen sammenlignet med 3 % i kontrollgruppen [29], hvilket tilsvarte en signifikant forskjell på 15 % (95 % KI 7,5-22,5 %) til fordel for intervensjonen (figur 5). Vi vurderte dette estimatet til å være av moderat kvalitet (⊕⊕⊕○), det vil si at vi har middels tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (tabell 4 og vedlegg 7).

Figur 5. Forest plot for «tumor respons-rate 20 mnd. etter randomisering»



Etter henholdsvis 24 og 21 måneders oppfølging etter ¹⁷⁷Lu-PRRT behandlingen rapporterte Hörsch et al. og Kwekkeboom et al. tilsvarende 35 % (7 % med full remisjon og 28 % med delvis remisjon) og 30 % (bestående av 2 % med full remisjon og 28 % med delvis remisjon). Det er stor usikkerhet rundt estimatene fra disse to studiene, men de støtter funnene fra RCT-en.

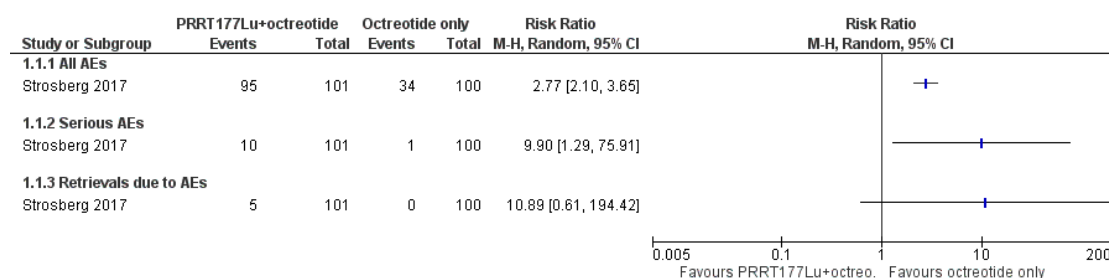
Uønskede hendelser og bivirkninger knyttet til behandlingen

Samtlige inkluderte studier hadde målt uønskede hendelser (komplikasjoner) og/eller bivirkninger forbundet med behandlingen [29-37], hvilket utgjør et pasientgrunnlag på til sammen ca. 1 200 (etter å ha tatt i betraktning høyst sannsynlig overlapp mellom studiene fra den nederlandske forskningsgruppen). Merk at RCT-en hadde inkludert 201 pasienter (av totalt 229) i sin evaluering av uønskede hendelser og bivirkninger (grunnet dødsfall og sykdomsprogresjon).

Uønskede hendelser (adverse events, AE)

Som vist i figur 6 hadde RCT-en målt antall uønskede hendelser (AE) [29]. Når alle typer AE var målt samlet, viste resultatene at det var signifikant flere av disse i gruppen av pasienter som hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT. Mens det var registrert 95 tilfeller i intervensjonsgruppen var det bare 34 i kontrollgruppen, tilsvarende en RR=2,8 (95 % KI 2,1-3,7). På bakgrunn av AE var et komposittutfall (flere ulike AE gruppert sammen) vurderte vi estimatet til å være av lav kvalitet (⊕⊕○○), det vil si at vi har begrenset tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (se GRADE-oppsummering i tabell 4 i slutten av avsnittet og hele GRADE-vurderingen for utfallet i vedlegg 7).

Figur 6. Forest plot for uønskede hendelser (adverse events)



Det var signifikant flere alvorlige AE i gruppen av pasienter som hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT (figur 6). Mens det var registrert 10 tilfeller i intervensjonsgruppen var det bare ett i kontrollgruppen, tilsvarende en RR=9,9 (95 % KI 1,3-75,9). Vi vurderte estimatet til å være av lav kvalitet (⊕⊕○○), det vil si at vi har begrenset tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (vedlegg 7).

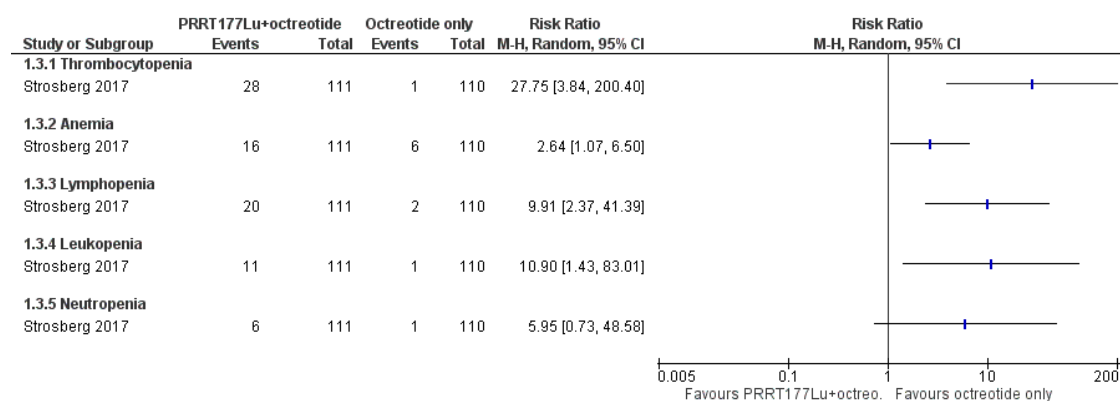
RCT-en hadde også registrert antall pasienter som hadde trukket seg fra studien (retrievals) på grunn av uønskede hendelser forbundet med behandlingen (figur 6). Mens det ikke var noen slike hendelser av denne typen i kontrollgruppen, var det 5 pasienter som hadde trukket seg i intervensjonsgruppen. Dette tilsvarte en RR=10,9 (95 % KI 0,6-194,4), som indikerer ingen signifikant forskjell. Estimaten ble vurdert til å være av veldig lav kvalitet (⊕○○○), det vil si at vi har svært liten tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (vedlegg 7).

Blant observasjonsstudiene var det bare to pasientserier som hadde rapportert om uønskede hendelser [31, 36]). I studien av Kwekkeboom et al. var det 2 pasienter av 504, det vil si 0,4 %, som måtte taes ut av studien på grunn av trombocytopeni, 2 pasienter (1 %) opplevde forbigående leversvikt, mens 62 % hadde håravfall (grad 1). I studien av Bergsma et al. hvor 320 pasienter av totalt 323 var fulgt opp med hensyn til sen-komplikasjoner hadde 11 (3,4 %) hatt blødninger, 13 (4 %) fått infeksjoner og 19 (6 %) fått ileus henholdsvis ett, to og tre år etter ¹⁷⁷Lu-PRRT. I tillegg var det kumulative antall tilfeller av leversvikt etter tre år på 6 (2 %).

Hematotoksiske effekter

Som vist i figur 7 hadde RCT-en også registrert antall tilfeller av hematoksisitet hvor alle alvorlighetsgrader var samlet under ett [29]. Det var signifikant flere med trombocytopeni i gruppen av pasienter som hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT. Mens det var registrert 28 tilfeller i intervensjonsgruppen var det bare ett tilfelle i kontrollgruppen, tilsvarende en RR=27,8 (95 % KI 3,8-200,4). Vi vurderte estimatet til å være av lav kvalitet (⊕⊕○○), det vil si at vi har begrenset tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (tabell 4 og vedlegg 7). Tilsvarende gradering ga vi estimatene for anemi med RR=2,6 (95 % KI 1,1-6,5) det vil si 16 mot 6 tilfeller, for lymfopeni med RR=9,9 (95 % KI 2,4-41,4), det vil si 20 mot 2 tilfeller, mens for leukopeni med RR=10,9 (95 % KI 1,43-83,0), det vil si 11 mot ett tilfelle, var kvaliteten vurdert til lav (⊕⊕○○) grunnet få hendelser. Med hensyn til trombocytopeni, anemi, lymfopeni og leukopeni var resultatene signifikant i favør ingen intervensjon, men med hensyn til neutropeni var det ingen forskjell. Her var RR=6,0 (95 % KI 0,7-48,6) med 6 tilfeller i ¹⁷⁷Lu-PRRT gruppen og ett tilfelle i kontrollgruppen, og vi vurderte dette estimatet til å være av svært lav kvalitet (⊕○○○) ut i fra GRADE-kriteriene (vedlegg 7).

Figur 7. Forest plot for hematotoksiske effekter (alle grader)



Strosberg et al. hadde også vurdert bare de mest alvorligste tilfellene (grad 3 og 4) av hematoksisitet (se forest plot i vedlegg 6). Selv om alle estimatene gikk i favør av ingen intervensjon, var de svært usikre grunnet veldig få hendelser. For GRADE-vurdering, se vedlegg 7.

Seks av de åtte observasjonsstudiene rapporterte også subakutt hematoksisitet [30-32, 34, 36, 37]. For detaljert oversikt over resultatene, se vedlegg 6, tabell G. I registerstudien av Hörsch et al. var det blant 450 pasienter 1,1 % som hadde leukopeni (grad 3), 1,3 % og 0,2 % som hadde trombopeni henholdsvis av grad 3 og grad 4, 4 % som hadde anemi (grad 3), mens lymfopeni og neutropeni ikke var rapportert [34]. Det er her viktig å merke seg at disse tallene gjaldt hele populasjonen, hvorav bare halvparten hadde fått PRRT av typen ¹⁷⁷Lu, mens den andre halvparten hadde enten fått ⁹⁰Y-PRRT eller en kombinasjon av begge radionuklidene. Blant 290 av pasientene i pasientserien av Kwেকেboom et al. hadde det oppstått tilfeller av hematoksisitet av grad 3 og 4 etter 4-8 uker hos 10 % av pasientene [36]. Bodei et al. oppga hematoksisitet av grad 0, 1, 2, 3 og 4 hos henholdsvis 8 %, 65 %, 24 %, 3 % og 0 % av pasientene, det vil si at mesteparten (89 %) hadde mildere former (grad 1 og 2), mens bare 3 % hadde mer alvorlige for-

mer [32]. Den ene studien av Bergsma et al. hadde også undersøkt subakutt hematoksisitet [30]). Av alvorlighetsgrad 3 og 4 ble det registrert pancytopeni (alle typer blodceller) hos 11 %, mens leukopeni oppsto hos 5 %, trombocytopeni hos 8 % og anemi hos 3 %. Toksisitetsperioden hos disse pasientene varte i mer enn 6 måneder og halvparten trengte blodtransfusjoner. Den andre studien av Bergsma et al. hadde undersøkt hematoksisitet på lengre sikt [31]. Benmargssuppresjon etter henholdsvis ett, to og tre år hadde oppstått hos 1,2 %, 2,2 % og 3 % av pasientene behandlet med ¹⁷⁷Lu-PRRT. Samtlige pasienter (203) i pasientserien av Sabet et al. hadde blitt fulgt opp med hensyn til hematoksisitet [37]. Hematoksisitet av grad 3 og 4 oppsto 2-8 uker etter ¹⁷⁷Lu-PRRT hos 11,3 % av pasientene (leukopeni hos 6,4 %, trombocytopeni hos 5 % og anemi hos 3,4 %), mens 4 % fikk alvorlig benmargsvikt og 1 % trengte blodtransfusjoner. Videre rapporterte Sabet et al. at vanlig blodbilde var gjenopprettet hos alle pasientene etter gjennomsnittlig 12 måneder (med et spenn fra 3 til 22 måneder), unntatt én pasient som døde på grunn av sykdomsprogresjon.

Myelodysplastisk syndrom (MDS) og leukemi grunnet ¹⁷⁷Lu-PRRT

RCT-en har rapportert ett tilfelle av MDS, som de har vurdert forårsaket av ¹⁷⁷Lu-PRRT [29]. Derimot hadde det ikke oppstått noe tilfelle av leukemi, men registreringer er interims, det vil si at man ikke kan utelukke at det dukker opp tilfeller på lengre sikt, når studien er ferdig.

Mens Hörsch et al. ikke har rapportert om MDS eller leukemi, oppga Kwekkeboom et al. at det ble registrert 3 tilfeller (1 %) med MDS (ingen data på leukemi), mens Bodei et al. hadde oppdaget 19 tilfeller (2,4 %) av MDS og 8 tilfeller (1,1%) av akutt leukemi, men her må man være oppmerksom på at alle typer PRRT var vurdert under ett, det vil si ¹⁷⁷Lu-PRRT alene, ⁹⁰Y-PRRT alene og pasienter som hadde fått en kombinasjon av ¹⁷⁷Lu-PRRT og ⁹⁰Y-PRRT i kombinasjon [32, 34, 36]. Blant de 203 pasientene som hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT i studien av Sabet et al. ble det registrert 3 tilfeller (1,4 %) av MDS ved henholdsvis 14, 29 og 34 måneder etter behandling, hvorav én (0,5 %) utviklet akutt leukemi 36 måneder etter ¹⁷⁷Lu-PRRT [37].

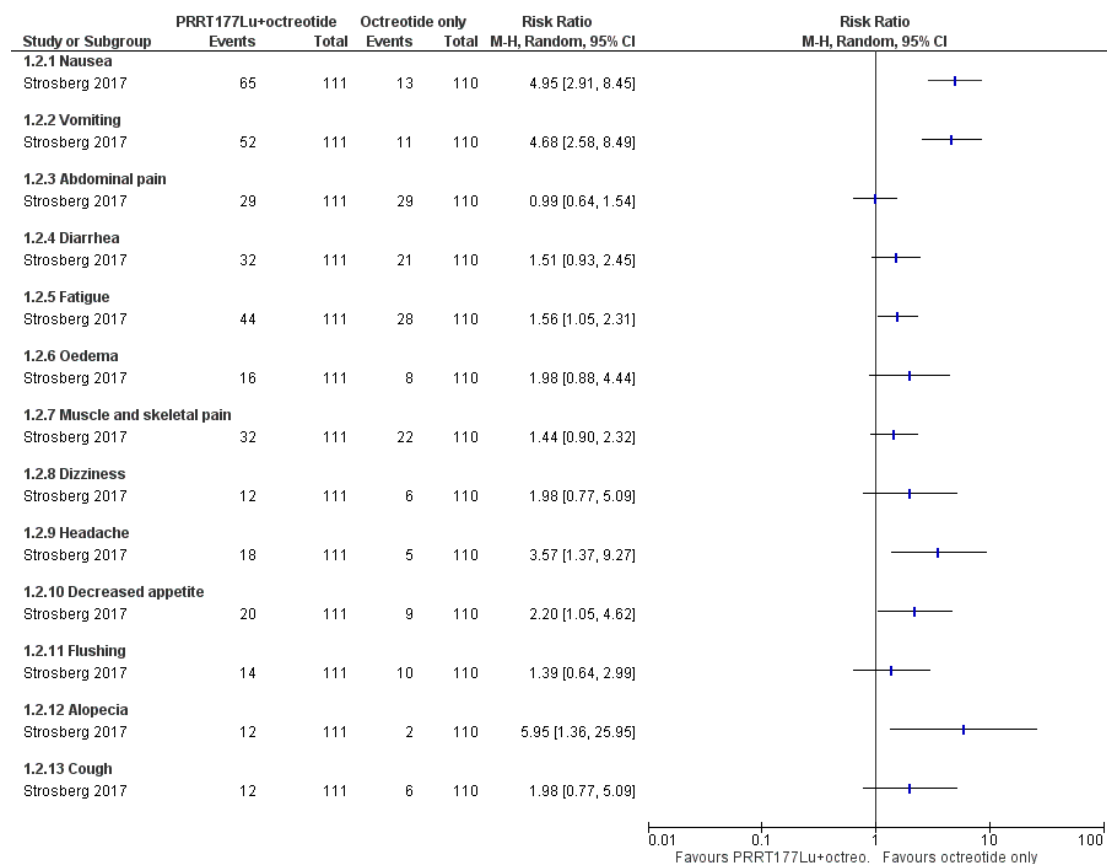
Nefrotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon og nyreskade)

I RCT-en av Strosberg et al. var det ikke rapportert data om nyreskade som følge av ¹⁷⁷Lu-PRRT, derimot opplyste forfatterne i teksten at de ikke hadde observert noe tilfelle av nefrotoksisitet. Det utelukker ikke at det kan oppstå tilfeller på lengre sikt, da NETTER-1 studien fortsatt pågår [29].

Hörsch et al. oppga nefrotoksisitet av grad 3 hos én pasient (0,2 %), Kwekkeboom et al. ga ingen informasjon om nefrotoksisitet, Bodei et al. hadde registrert alle alvorlighetsgrader av nefrotoksisitet under ett, tilsvarende 27 % av pasientene, hvorav 13 % hadde varige symptomer [32, 34, 36]. Bergsma et al. hadde fulgt opp nefrotoksisitet både på kort (323 pasienter) og lang sikt (208 pasienter). Subakutt nefrotoksisitet av grad 1 oppsto hos 4 % av pasientene, mens grad 2 rammet 1 % som følge av ¹⁷⁷Lu-PRRT. På lang sikt rapporterte forfatterne at den årlige reduksjonen i nyrefunksjonen var mindre enn 10 % hos 98 % av pasientene [31].

Generelle bivirkninger

Figur 8. Forest plot for generelle bivirkninger (alle grader)



Som vist i figur 8 hadde RCT-en tatt for seg alle typer bivirkninger av mer generell art [29]. Det var signifikant mer kvalme og oppkast i gruppen av pasienter som hadde fått ¹⁷⁷Lu-PRRT. Mens det var registrert henholdsvis 65 og 52 tilfeller i intervensjonsgruppen, var det bare 13 og 11 i kontrollgruppen, tilsvarende henholdsvis RR=5,0 (95 % KI 2,9-8,5) og RR=4,7 (95% KI 2,6-8,5). Vi vurderte estimatene til å være av lav kvalitet (⊕⊕○○), det vil si at vi har begrenset tillit til estimatet ut i fra GRADE-kriteriene (tabell 4 og vedlegg 7). Signifikante forskjeller i favør av kontroll gjaldt også tretthet (fatigue), hodepine, nedsatt appetitt og håravfall, men forskjellene var mindre og til dels av lavere kvalitet. For tretthet var RR=1,6 (95 % KI 1,1-2,3) og vurdert av lav kvalitet (⊕⊕○○), for hodepine var RR=3,6 (95 % KI 1,4-9,3) og vurdert av lav kvalitet (⊕⊕○○), for nedsatt appetitt var RR=2,2 (95 % KI 1,1-4,6) og for håravfall (alopecia) var RR=6,0 (95% KI 1,4-26,0), hvor begge de sistnevnte estimatene ble vurdert til å være av lav kvalitet (⊕⊕○○). Det var ingen signifikante forskjeller for de andre bivirkningene som var undersøkt. Det gjaldt antall tilfeller av magesmerter, diaré, ødem, muskel- og skjelettsmerter, svimmelhet, rødme og hoste, dog gikk samtlige estimater i favør av kontroll, med unntak av magesmerter.

Som for hematoksisitet, hadde Strosberg et al. også vurdert bare de mest alvorligste tilfellene (grad 3 og 4) av bivirkninger (se forest-plots i vedlegg 6). Med unntak av oppkast, var det for de andre utfallene enten ingen forskjell mellom intervensjon og kontroll eller ikke mulig å gjøre noen estimering da det ikke var noen registrerte hendelser.

For oppkast av grad 3 og 4 var RR=7,9 (95% KI 1,0-62,3), et estimat vi vurderte til å være av svært lav kvalitet (⊕○○○). For GRADE-vurdering av alle estimatene i denne kategorien, se vedlegg 7.

Blant observasjonsstudiene rapporterte Kwekkeboom et al. tilfeller av kvalme 24 timer etter ¹⁷⁷Lu-PRRT hos 25 % av pasientene, mens 10 % opplevde oppkast, magesmerter eller ubehag.

Symptomkontroll

Én av observasjonsstudiene hadde tatt for seg såkalte akutte hormonelle kriser, det vil si massivt utslipp av hormoner fra tumorvev, som blir nekrotisk som følge av ¹⁷⁷Lu-PRRT [33]. Seks av de totalt 479 pasientene som var fulgt opp måtte re-innlegges eller forlenge sykehus-oppholdet sitt på grunn av akutt hormonell krise. Alle de 6 pasientene kom seg etter behandling med høye doser av oktreotid, intravenøs væsketilførsel og generell støttebehandling, men 3 av dem fikk en ny krise, da man skulle gjenoppta behandlingen med neste dose ¹⁷⁷Lu-PRRT.

Helse-relatert livskvalitet (HRQoL)

Kun én av observasjonsstudiene (265 pasienter) hadde målt helse-relatert livskvalitet ved bruk av EORTC QLQ-C30-GHS/QoL (Global Health Status/Quality of Life) spørreskjema [35]. Dataene antyder bedre livskvalitet etter ¹⁷⁷Lu-PRRT (sammenlignet med før behandling) for noen av komponentene knyttet til emosjonell og sosial funksjon, men studien er av svært lav kvalitet, derfor er det stor usikkerhet knyttet til resultatene.

Tabell 4. Resultattabell med kvalitetsvurdering av estimatene ved bruk av GRADE (summary of findings, SoF)

¹⁷⁷Lu-DOTATATE + Octreotide compared to Octreotide only for neuroendocrine tumors					
Patient or population: neuroendocrine tumors					
Setting: assessed at 20 months after randomization					
Intervention: ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + Octreotide					
Comparison: Octreotide only					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Octreotide only	Risk with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + Octreotide			
Deaths 20 months after randomization (assessed in number of events)	230 per 1 000	120 per 1 000 (67 to 219)	RR 0.52 (0.29 to 0.95)	229 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
Overall survival (assessed in months)	Not reported	Not reported	-	229 (1 RCT)	-

¹⁷⁷Lu-DOTATATE + Octreotide compared to Octreotide only for neuroendocrine tumors

Patient or population: neuroendocrine tumors

Setting: assessed at 20 months after randomization

Intervention: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE + Octreotide

Comparison: Octreotide only

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Octreotide only	Risk with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + Octreotide			
Progression-free survivals 20 months after randomization (assessed in %) Scale from: 0 to 100 %		The mean percentage of progression-free survivals 20 months after randomization in the intervention group was 54,4 % more (43,1 more to 65,7 more)	-	229 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE a,c
Progression-free survival (assessed in months)	Not reported	Not reported	-	229 (1 RCT)	-
Tumor response rate (RECIST) 20 months after randomization (assessed in %). Scale from: 0 to 100 %		The mean tumor response rate (RECIST) in the intervention group was 15 % more (7,5 more to 22,5 more)	-	201 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE a,c
Adverse events (all types)	318 per 1 000	881 per 1 000 (668 to 1 000)	RR 2.77 (2.10 to 3.65)	221 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,c,d
Hematotoxic side-effects of all grades (thrombocytopenia)	9 per 1 000	252 per 1 000 (35 to 1 000)	RR 27.75 (3.84 to 200.40)	221 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,c,e
Hemtoxic side-effects of all grades (anemia)	55 per 1 000	144 per 1 000 (58 to 355)	RR 2.64 (1.07 to 6.50)	221 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,b
Hemtoxic side-effects of all grades (lymphopenia)	18 per 1 000	180 per 1 000 (43 to 753)	RR 9.91 (2.37 to 41.39)	221 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,c,e
General side-effects of all grades (nausea)	118 per 1 000	585 per 1 000 (344 to 999)	RR 4.95 (2.91 to 8.45)	221 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE a,c
General side-effects of all grades (vomiting)	100 per 1 000	468 per 1 000 (258 to 849)	RR 4.68 (2.58 to 8.49)	221 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE a,c
General side-effects of all grades (abdominal pain)	264 per 1 000	261 per 1 000 (169 to 406)	RR 0.99 (0.64 to 1.54)	221 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW a,b
General side-effects of all grades (fatigue)	255 per 1 000	397 per 1 000 (267 to 588)	RR 1.56 (1.05 to 2.31)	221 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ LOW a,b

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Participants not blinded
- b. One study only
- c. One study only, but not further downgraded (e.g. due to large effect size)
- c. Composite outcome
- d. Broad confidence interval

Resultatene fra RCT-en er i samsvar med resultatene i observasjonsstudiene.

Pågående studier

Vi fant til sammen 19 studier, hvorav 16 var i rekrutteringsfase eller ferdig med å rekruttere, mens én studie var avbrutt og to studier oppgitt med ukjent status. Enkel oversikt er vist i tabellen under (tabell 5). Mer detaljert informasjon om hver studie er vist i vedlegg 8.

Tabell 5. Oversikt over alle pågående studier

Studie: referanse (navn), land	Design	Intervensjon/ sammenligning	Antall delta- kere	Startet (dato)	Planlagt ferdig (dato)	Status
NCT01860742 (CASTOR) Belgia	RCT	¹⁷⁷ Lu-PRRT vs interferon α -2b	0	Desember 2014	Oktober 2016	Stoppet før rekruttering
NCT01578239 (NETTER-1) Internasjonal	RCT	¹⁷⁷ Lu-PRRT vs okretidotid	231	September 2012	Februar 2021	Pågår (ferdig med rekruttering)
NCT02743741 Canada	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	195	Juli 2016	Januar 2024	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT01201096 (NEO-LEBE) Tyskland	Case-control prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	50	September 2010	September 2018	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT01763554 Canada	Kohort (observasjonsstudie)	¹⁷⁷ Lu-PRRT	69	Oktober 2012	August 2016	Pågår (ferdig med rekruttering)
NCT01237457 USA	2-arms prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	60	Oktober 2010	August 2015	Ukjent status
NCT01842165 (LuME _n) Belgia	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	39	Mai 2013	Mai 2018	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT01876771 Canada	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	400	April 2014	April 2023	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02125474 Colombia	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	39	November 2013	Oktober 2019	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02236910 Canada	2-arms retrospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT (1. linje) og ¹⁷⁷ Lu-PRRT (2. linje)	200	Juli 2014	September 2021	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02230176 (Frankrike)	RCT	¹⁷⁷ Lu-PRRT vs sunitinib	80	Februar 2015	Oktober 2023	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02754297 (Quebec)	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	85	April 2016	April 2021	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT03049189 (COMPETE)	RCT	¹⁷⁷ Lu-PRRT vs everolimus	300	Februar 2016	Mai 2021	Pågår (rekrutteringsfase)

Internasjonal						
NCT02489604 (LUNET) Italia	2-arms randomisert studie	¹⁷⁷ Lu-PRRT med to ulike ¹⁷⁷ Lu-doser	98	Desember 2013	Desember 2020	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02358356 Australia	3-arms komparativ randomisert studie	¹⁷⁷ Lu-PRRT+ capecitabine/temozolomide (CAP/TEM) vs CAP/TEM vs ¹⁷⁷ Lu-PRRT	165	November 2015	Desember 2018	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02705313 Land?	?	?	?	?	?	Oppført på clinicaltrials.gov mars 2016
NCT03308682 Kina	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	30	April 2017	Mai 2018	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT02592707 Internasjonal	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	45	Mars 2017	Mai 2022	Pågår (rekrutteringsfase)
NCT01456078 (ILUMINET) Sverige	Single-arm prospektiv	¹⁷⁷ Lu-PRRT	60	Oktober 2011	Januar 2021	Pågår (rekrutteringsfase)

OPPSUMMERING

- Dokumentasjonsgrunnlaget basert på data fra 9 studier (1 RCT og 8 observasjonsstudier) med til sammen ca. 1 200 pasienter for vurdering av klinisk effekt, inkludert bivirkninger og uønskede hendelser er generelt sett sparsomt og av moderat kvalitet. De sikreste effektestimaterne kommer fra RCT-en, som pågår fortsatt, men sluttet å rekruttere. Effektdataene fra denne RCT-en er med andre ord foreløpige (interime).
- Estimater for effekt av ¹⁷⁷Lu-basert PRRT på generell overlevelse (OS) er svært usikkert, men forlenget levetid ligger muligens et sted mellom 40 og 70 måneder og er avhengig av type NET. Estimater er noe sikrere for progresjonsfri overlevelse (PFS) og ligger muligens mellom 30 og 50 måneder. I RCT-en er verken median for OS eller PFS nådd, men resultatene viser at andel pasienter som var progresjonsfrie 20 måneder etter randomisering var signifikant høyere i gruppen behandlet med ¹⁷⁷Lu-PRRT.
- Trolig er tumor-responsraten ved bruk av RECIST-kriteriene signifikant forbedret med ¹⁷⁷Lu-PRRT. Resultatene fra RCT-en viste at 18 % av pasientene behandlet med ¹⁷⁷Lu-PRRT hadde delvis eller full remisjon (tilbakegang av sykdommen) kontra 3 % i kontroll-gruppen, et funn vi har moderat tillit til, og som videre er støttet av lignende funn i tre av de inkluderte observasjonsstudiene som målte dette utfallet.
- Det er generelt sett få alvorlige uønskede hendelser og bivirkninger forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT. Både RCT-en og observasjonsstudiene viser at de viktigste er knyttet til benmargs- og nyrefunksjon, og generelle bivirkninger, som kvalme, magesmerter og hårfall. I mesteparten av tilfellene gjenopprettes normal benmargfunksjon,

nyrefunksjonen forverres ikke, mens kvalme, oppkast og håravfall er forbigående. Da hendelsene i utgangspunktet er sjeldne, er det usikkerhet om ^{177}Lu -PRRT forårsaker MDS og akutt leukemi, men andelen kan kanskje ligge oppunder 1 %.

- Om ^{177}Lu -PRRT forbedrer livskvalitet eller ikke kan vi ikke si noe sikkert om på bakgrunn av det som finnes nå av forskningsdokumentasjon.
- Vi kan forvente økt dokumentasjonsgrunnlag innen relativt kort tid da det er minst 17 studier som pågår, hvorav mange er planlagt ferdige om et par år, blant annet tre RCT-er som sammenligner ^{177}Lu -basert PRRT henholdsvis med sunitinib og everolimus og capecitabin (CAP)/temozolomid.

Sikkerhet

STRÅLEVERN VED ¹⁷⁷LU-BASERT PRRT

Bakgrunn og informasjonskilder

Dette kapittelet inneholder en vurdering av strålevern i forbindelse med medisinsk bruk av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE eller ¹⁷⁷Lu-DOTA⁰-Tyr³-Oktreotat (inkludert legemiddelet Lutathera®) i behandling av pasienter med inoperable gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer ved norske sykehus. Det er den generiske vurderingen av metoden vi har vurdert, dvs. nivå 2 berettigelsen, og ikke den individuelle for hver pasient.

Norsk lovverk om medisinsk strålebruk og radioaktiv forurensning og avfall, forvaltningspraksis og diverse publikasjoner om bruk av ¹⁷⁷Lu DOTATATE ved PRRT (¹⁷⁷Lu-PRRT) er lagt til grunn for vår vurdering [38-44].

Stråleegenskaper

¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) er et radioaktivt legemiddel for livsforlengende behandling av pasienter med inoperable gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer. Den aktive delen, ¹⁷⁷Lu (som ¹⁷⁷Lu-diklorid løsning), er en medium-energi β-emitter, som gir terapeutisk effekt, med maksimum energi 490 keV og halveringstid 6,7 dager. ¹⁷⁷Lu har den fordelaktige egenskapen å sende ut β-partikler med svært kort rekkevidde i vev – mindre enn ca. 2 mm. Dette minimerer skade på omkringliggende normalt vev. Den korte rekkevidden av β-strålingen i vev gjør den velegnet til å bestråle små tumorer, i motsetning til den lengre β-rekkevidden til ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y) som gir en mer jevn stråling i større tumorer som kan vise et mer heterogent opptak [13].

¹⁷⁷Lu sender (i tillegg «kurerende» beta-stråling) ut lav-energi γ-stråling ved 113 kiloelektronvolt (keV) (3 %) og 210 keV (11 %) [38]. Dette muliggjør scintigrafi og lokalisering av både legemiddel og tumor med påfølgende dosimetri med samme terapeutiske preparat [45], noe som er en fordel med metoden.

Lutathera® leveres ferdig innmerket (dvs. som ferdig produkt) til sykehusene, via Institutt for Energiteknikk (IFE), og administreres i pasienten ved å følge anbefalt infusjonsmetode (gravitasjonsmetoden) for administrasjon. Holdbarheten av det ferdige produktet er inntil 72 timer etter referansetidspunkt og må oppbevares ved temperatur lavere enn + 25°C [14, 46].

Doseregimet for ^{177}Lu er 7,4 GBq (gigabequerel) gitt som 4 injeksjoner med 8 ukers mellomrom. Etter en langsom intravenøs infusjon (ca. 20 – 30 min) tas Lutathera® hurtig opp i nyrene, tumorlesjoner, lever og milt. Radioaktiviteten skilles ut av kroppen hovedsakelig via nyrene og feces [47]. For å unngå at nyrefunksjonen påvirkes, får pasient både før og under behandlingen infusjon med en aminosyre-oppløsning.

Vurdering av ulike strålevernshensyn

Godkjenning av bruk av ^{177}Lu (inkludert Lutathera)

I Norge har Institutt for Energiteknikk (IFE) godkjenning for innførsel og omsetning av radiofarmaka til sykehus med godkjenning for medisinsk strålebruk. Det internasjonale transportregelverket for radioaktivt materiale må følges [48]

Kompetanse

De nukleærmedisinske avdelingene som i dag har godkjenning for bruk av ^{177}Lu har personale med kompetanse til å håndtere Lutathera. For eksempel har bioingeniører og radiografer på disse avdelingene obligatorisk videreutdanning i strålevern og strålefyssikk. Mange har også tilleggsutdannelse innen CT-bruk. Nyansatte gjennomgår en intern teoretisk kursing i strålevern.

Håndtering / administrasjon til den enkelte pasient i sykehus

Sykehusene har ansvaret for at radiofarmaka, deriblant Lutathera®, tas imot, håndteres, tilberedes, klargjøres og administreres av kompetent personale. Sykehusene har og ansvaret for kontroll av preparatet ved mottak, innføring i mottaksregister og klargjøring til injeksjon, og at dette skjer etter godkjente skrevne prosedyrer.

Det er sykehusenes ansvar å gi pasient og pårørende, ev. også interne/eksterne behandlere, både muntlig og skriftlig informasjon om behandlingen og om forsiktighetsregler som bør følges både før, under og etter at pasient er behandlet med radioaktive stoffer.

Arbeid på hotlab/radiofarmasirom

Alle som håndterer radioaktive legemidler i isotoplaboratorier skal være autorisert helsepersonell (f.eks. bioingeniører eller radiografer). Alle skal ha fått opplæring i strålevern og arbeidsmetoder for å sikre en forsvarlig strålebruk. De skal overvåkes med TLD-baserte persondosimetre for registrering av helkropps-doser. I tillegg brukes noen ganger fingerdosimetre for registrering av fingerdoser i forbindelse med preparering og håndtering av et radiofarmakon og opptrekk i sprøyter, eventuelt også elektroniske dosimetre. Generelt har persondosimetrien ved Strålevernet registrert svært lave helkropps-doser til personell som arbeider med radioaktive legemidler.

Lutathera® inneholder det radioaktive stoffet ^{177}Lu , og leveres i hetteglass kun til engangsbruk. Hensiktsmessig skjerming må vurderes brukt ved håndtering, oppbevaring,

klargjøring og administrering. Hensiktsmessig skjermingsmateriell skal foreligge på de godkjente nukleærmedisinske laboratoriene.

Avfall

Alle sykehus som bruker radiofarmaka må ha godkjenning fra Statens strålevern for utslipp av radioaktivt avfall. Bruk av Lutathera® vil, som ved bruk av andre radiofarmaka, generere noe radioaktivt avfall, f.eks. hetteglass, sprøyter, kanyler, venefloner, papir o.l. som er kontaminert med rester av radioaktivt Lutetium.

^{177}Lu kan produseres ved direkte eller indirekte nøytroninnfangning. Ved den direkte metoden vil den metastabile (m) radioisotopen $^{177}\text{Lu } m$, med halveringstid 160 dager bli dannet. $^{177}\text{Lu } m$ vil da være tilstede som en forurensning og gi langlivet radioaktivitet i pasient og langlivet radioaktivt avfall. Med den indirekte metoden vil det derimot bli dannet et tilnærmet bærerfritt produkt der en unngår kontaminering med $^{177}\text{Lu } m$ [49].

^{177}Lu -avfall, med halveringstid 6,7 dager, krever en relativt kort lagringstid før det kan avhendes. Men ^{177}Lu kan være kontaminert med inntil 0,05 % av Lu-177m som, med 160 dagers halveringstid, vil kreve en betydelig lengre lagringstid før avhending. Bruk av bærerfritt ^{177}Lu vil kunne løse dette problemet og vil derfor være å foretrekke [47].

Avfallet skal mellomlagres i blybeholdere til det kan avhendes som ikke-radioaktivt avfall. Avfallet skal kontrolleres før det avhendes som ikke-radioaktivt avfall, jf. forskrift om radioaktiv forurensning og avfall [42].

Tidsbruk

På nukleærmedisinsk avdeling vil noe tid gå med til å informere pasient om behandlingen med Lutathera® og til klargjøring av rom og utstyr som skal brukes.

Behandling med Lutathera® innebærer at pasienter må oppholde seg på nukleærmedisinsk avdeling eller annen egnet avdeling i totalt ca. 4 – 6 timer, hvor de gis en langsom infusjon av aminosyreløsning over ca. 4 timer og Lutathera over ca. 20-30 minutter etter at infusjon av aminosyre er startet. Det er vist at i løpet av 4 timer kan 40 – 50 % av administrert aktivitet skilles ut (^{177}Lu -utskillelse) i urinen [47, 50]. For å unngå spredning av kontaminasjon i forbindelse med toalettbesøk er det derfor viktig at pasienten bruker dedikert pasienttoalett på nukleærmedisk avdeling.

Strålingsrisiko

Administrasjon av Lutathera® (ca. 7,4 GBq) kan utgjøre en potensiell risiko for andre personer (f.eks. medisinsk personell og pårørende) fra stråling eller kontaminering fra søl av kroppsvæsker som urin og avføring. Risikoen kan minimaliseres ved å følge alminnelige strålevernsanbefalinger [43].

Det virksomme stoffet i Lutathera® er ^{177}Lu . ^{177}Lu henfaller til stabilt $^{177}\text{Hafnium}$ (^{177}Hf) ved å sende ut β -partikler og litt γ -stråling. β -partiklene fra ^{177}Lu har kort rekkevidde i vev (inntil 2 mm), og vil derfor i mindre grad enn mange andre radioaktive forbindelser kunne skade omkringliggende celler [45]. Med aktivitetsmengdene av ^{177}Lu (ca. 7,4 GBq) som brukes, vil det være noe gammastråling utenfor pasienten. Den lille mengden (11 %) og bedre absorberte (i kroppen) 208 keV γ -strålingen fra ^{177}Lu gir en mye lavere doserate rundt pasienten sammenlignet med f.eks. mengden (81 %) 364 keV γ -stråling fra ^{131}I [38, 44, 49, 51]. Dette gir mindre strålerisiko til både personale, omsorgspersoner og allmenhet [47, 49, 51].

Flere internasjonale organisasjoner har utarbeidet anbefalinger for maksimal restaktivitet i pasienter for hjemreise fra sykehus etter behandling med ^{131}I [52]. I Europa har bl.a. HERCA gitt anbefalinger for når pasienter som har fått ^{131}I behandling kan reise hjem fra sykehus [41]. Hospitalisering er anbefalt for administrerte aktiviteter lik eller større enn 800 MBq. I praksis innebærer dette at pasient kan reise hjem fra sykehuset dersom doseraten målt 1 m fra pasienten i brysthøyde er mindre enn 40 mikrosievert per time ($\leq 40 \mu\text{Sv/h}$), og pasienten vurderes å være villig og i stand til å følge visse anbefalinger for å minske risikoen fra stråling og kontaminering pga. bruk av radiofarmaka. Landspesifikke forskjeller har likevel medført tilpasninger til lavere verdier enn de som er foreslått av HERCA.

I Norge har det vært vanlig praksis å isolere en pasient med kreft i skjoldbruskkjertelen på isolatrom i sykehus i 2-3 døgn etter behandling med radioaktivt jod (^{131}I), inntil doseraten har falt til under anbefalt $25 \mu\text{Sv/h}$ målt i 1 m avstand fra pasienten, for å beskytte omgivelsene mot strålingen fra pasienten [42]. Deretter har pasienten kunnet forlate sykehuset etter å ha mottatt skriftlige anbefalinger om forholdsregler som bør følges for å redusere eksponeringen av andre mennesker, spesielt gravide kvinner og barn.

^{177}Lu viser lignende fysisk halveringstid (6,7 dager) som ^{131}I (8 dager), men skiller seg ut med færre biologiske utskillelsesveier enn ^{131}I . Til sammenligning har ^{131}I en større andel γ -stråling og høyere γ -strålingsenergi relativt til ^{177}Lu . Dette innebærer bl.a. at Lutathera® har fordelaktige fysiske og biologiske egenskapene mht. å minimalisere stråleeksponering av allmenheten. Bruk av ^{177}Lu (Lutathera®) kan derfor være velegnet for poliklinisk bruk [51].

I flere studier med bruk av Lutathera har målinger vist at doseraten 1 m fra pasient, allerede innen 6 timer etter injeksjon, har vært mindre enn $25 \mu\text{Sv/h}$ som er anbefalt grense i Norge for å la pasienter behandlet med ^{131}I forlate sykehuset [47, 49-51, 53]. Målinger har også vist at gjennomsnittlig stråledose til omsorgspersoner av pasienter som har vært behandlet poliklinisk, har vært godt innenfor anbefalte doserestriksjoner (5 mSv og 1 mSv for voksne og gravide/barn respektivt) fra den internasjonale strålevernorganisasjonen ICRP (International Commission on Radiological Protection) [53].

Ved eventuelle nødvendige blod- og urinprøver den første uken etter injeksjon skal laboratoriepersonalet informeres om risiko for kontaminasjon, og bruke hansker ved

tagning og håndtering av nevnte biologiske prøver, som kan medføre risiko for kontaminasjon. Etter bruk skal hansker og evt. tørkepapir behandles som vanlig risikoavfall. I de tilfeller der det kreves ortopedisk operasjon eller invasiv post mortem undersøkelser etter injeksjon, skal alt personale som er involvert informeres på forhånd for å unngå kontaminasjon. Opplysninger om radioaktivt stoff og aktivitetsmengde i pasienten skal være tilgjengelig. Normale kirurgiske hygieniske regler vil sannsynligvis være tilstrekkelig for å ivareta sikkerheten til personalet hva stråling angår.

Ved eventuell kremasjon av død pasient vil trolig all restaktivitet forbli bundet i pasienten og befinne seg i asken. Dermed mener vi vil ansatte i krematoriet eller annet personale neppe utsettes for påviselige mengder stråling i denne forbindelse.

HMS

Sykehusene som har godkjenning for nukleærmedisinsk virksomhet skal ha generelle prosedyrer for arbeid på hotlab, arbeid med ulike radioaktive stoffer og prosedyrer for uhell eller søl. Ved bruk av Lutathera skal prosedyrer for arbeid med dette radiofarmaka utarbeides og følges.

Alle helseforetak i Norge som har fått godkjenning for bruk av ^{177}Lu , er pålagt å ha kompetent personale som er godt vant med å arbeide med radioaktive legemidler på en strålevernmessig trygg måte.

Sykehus som utfører ^{177}Lu -PRRT trenger prosedyrer for behandlingen, tid til klargjøring og administrering av preparatet. Engangsmateriell, som f.eks. sprøyter, sprøytespisser, engangs-hansker, absorpsjonspapir og munnbind, bestilles sentralt (på anbud), og utgjør sannsynligvis en svært liten kostnad pr. pasient, sannsynligvis omtrent som for andre undersøkelser eller behandlinger som gjøres.

Hospitalisering av pasienter som gjennomgår behandling med Lutathera vil være forbundet med betydelige kostnader for både pasienter og sykehus, i tillegg til at yrkesmessig stråledose til involvert personale vil øke. På den annen side vil hospitalisering redusere ekstern stråling til allmenhet og omsorgsytere og eksponeringskontroll av avfall.

^{177}Lu har tilsvarende halveringstid som ^{131}I (6,7 og 8 dager respektivt), men har en mindre andel γ -stråling (11 %) og lavere γ -strålingsenergi (208 keV) enn ^{131}I (81 % med 364 keV). I tillegg er den spesifikke γ -strålekonstanten for ^{177}Lu om lag 10 ganger mindre enn for ^{131}I . Den radiologiske giftigheten for inhalasjon og inntak er og betydelig lavere for ^{177}Lu enn for ^{131}I . Derfor kan de samme retningslinjene som brukes for utskrivning av pasienter behandlet med ^{131}I også være godt egnet til bruk for pasienter behandlet med ^{177}Lu . Med et slikt utskrivningsregime vil en være på den trygge og forsvarlige siden.

OPPSUMMERING

- Forutsatt at strålevernregelverket følges, er bruk av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE berettiget (jfr. Strålevernforskriften 2016), da den forventede behandlingseffekten må veies opp mot eventuell skade som strålingen måtte medføre for pasient, personale, omsorgspersoner, allmenhet og miljø (jfr. strålevernforskriften) [43].
- Ved strålebehandling med radiofarmaka tilstrebes adekvat stråledose til målvolumet samtidig med en lavest mulig stråledose til vev utenom målvolumet. I forbindelse med bruk av Lutathera® i kliniske studier er det gjort vurderinger av behandlingseffekt og stråledose til pasient, bl.a. hvilken strålingsrisiko som kan vurderes som akseptabel for pasienten pga. dosebegrensninger til nyrer og benmarg. Det er og etablert prosedyrer knyttet til PRRT-metoden som gir informasjon for gjennomføring av behandlingen. Disse bidrar til mindre strålerisiko for både personale, omsorgspersoner og allmenhet, derfor vil bruk av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE til den aktuelle behandlingen oppfylle strålevernlovens krav om forsvarlighet (jfr. § 5 i strålevernloven) [40] og strålevernforskriftens krav om berettigelse og optimalisering (jfr. §§ 39 og 40 i strålevernforskriften) [43].
- Det vil også være trygt å bruke ¹⁷⁷Lu-DOTATATE som poliklinisk behandling av pasienter dersom doseraten i 1 m avstand fra pasienten er mindre enn 25 µSv/h når pasienten forlater sykehuset og pasienten, etter en individuell vurdering, er beredt, villig og i stand til å følge gitte forholdsregler og det ikke foreligger spesielle medisinske grunner som tilsier at pasienten bør oppholde seg på sykehuset. Imidlertid er foreløpig dagens kliniske praksis at pasientene har ett liggedøgn på sykehuset etter at de er ferdigbehandlet.

Organisering

Problemstillingene knyttet til organiseringen av ¹⁷⁷Lu-PRRT

Etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT som et behandlingstilbud i Norge vil kreve organisatoriske endringer og tilpasninger. Denne utredningen om organisering av ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i Norge er en del av grunnlaget for den helseøkonomiske evalueringen i metodevurderingen.

Organisatoriske konsekvenser av en eventuell innføring av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge er utredet med utgangspunkt i spørsmålene vedrørende organisatoriske forhold i Skjema for Mini-metodevurdering [1] og EUnetHTA HTA Core Model, Organisational aspects [54]. Disse er knyttet til følgende:

- Behov for kompetanse og kompetanseheving av personalet.
- Behov for endringer relatert til arbeidstid, bemanning, arbeidsmiljø/sikkerhet e.l.
- Behov for lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden, og om det er behov for bygningsmessige endringer.
- Hvordan andre avdelinger eller servicefunksjoner på sykehuset eventuelt blir påvirket ved innføring av metoden.
- Hvordan innføring av metoden eventuelt vil påvirke pasientstrømmer mellom sykehus og helseregioner.
- Hvordan innføring av metoden eventuelt vil påvirke samarbeidet med primærhelsetjenesten.
- Hvordan kan krav om sentralisering eller desentralisering påvirke implementering av teknologien
- Eventuelle prosesser og tiltak som sikrer at aktuelle norske pasienter får lik tilgang til behandlingen
- Eventuelle andre viktige organisatoriske konsekvenser som ikke er dekket av punktene over

Fremgangsmåte og informasjonskilder

For å belyse de organisatoriske problemstillingene gir vi en kort beskrivelse av:

- Behandlingsløpet for ¹⁷⁷Lu-PRRT slik det praktiseres i Norge i dag
- Standard behandlingsforløp for ¹⁷⁷Lu-PRRT med vekt på berørte virksomheter
 - Diagnostikk, indikasjonsstilling og utvelgelse av pasienter
 - Gjennomføring av behandlingen
 - Oppfølging under behandlingene

- Oppfølging i perioden mellom behandlingene
- Håndtering av komplikasjoner
- Oppfølging etter at behandlingen er avsluttet
- Strålehygieniske aspekter
- a. Organiseringen av nukleærmedisinsk behandling i Norge i dag
- b. Alternative organiseringsmodeller for behandling med ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge

Utredningen om organisatoriske forhold er basert på informasjon fra:

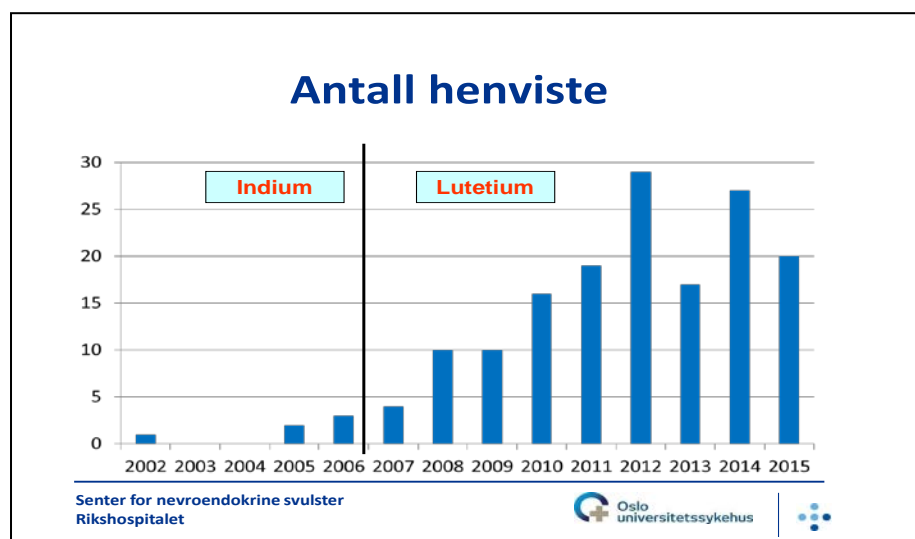
- Relevante publikasjoner identifisert i systematisk søk beskrevet i avsnittet «Klinisk effekt»
- Mini-metodevurdering OUS desember 2015: Peptid reseptor radionuklid terapi [1].
- Rapport fra OUS ved Espen Thiis-Evensen, Mona-Elisabeth Revheim og Caroline Stokke. Innføring av peptid reseptor radionuklid terapi ved Oslo Universitetssykehus 16.09.15 (se vedlegg i prosjektplanen til denne metodevurderingen: <https://www.fhi.no/prosjekter/peptidreseptor-radionuklidterapi-prrt-ved-nevro-endokrin-kreft/>)
- The European Association of Nuclear Medicine [55, 56]
- Practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) for neuroendocrine tumours, International Atomic Energy Agency [12]
- Uppsala Centre of Excellence for Endocrine Tumors, nettside [57, 58]
- Rigshospitalet Danmarks nettside: Patient-information Radionuklid-behandling med ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE [59]
- CarciNor – Nevroendokrin kreft pasientforening's nettside: Behandling med Lutetium ¹⁷⁷ DOTATATE [60]
- Nasjonal helse- og sykehusplan (2016-2019) Meld. St. 11 (2015-2016) Tabell 12.1. [61]
- Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [15]
- ENETS guidelines [17]
- Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines [19]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Neuroendocrine Tumors [18-20]
- Cancer Care Ontario (CCO) Neuroendocrine Tumours Radionuclide Therapy Services [21]
- Fagekspertene (faggruppen nevnt i Forord)
- Statens strålevern

Omfang av ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandling av NET i Norge

¹⁷⁷Lu-PRRT er aktuelt som 2. eller 3. linjes behandling av pasienter med høyt til middels differensiert NET med progredierende sykdom bedømt ved CT/MR, eller med betydelige symptomer.

¹⁷⁷Lu-PRRT har bare effekt på svulstvev med høyt antall somatostatinreseptorer. Antall pasienter som er henvist til PRRT i utlandet har variert fra år til år, men har vært økende iflg. personlig meddelelse fra Espen Thiis-Evensen [62] (figur 9).

Figur 9. Antall henviste fra Oslo Universitetssykehus i perioden 2002-2015 (personlig meddelelse fra Espen Thiis Evensen)



Tabell 5. Antall pasienter som er aktuelle for PRRT fordelt på helseregioner

Helseregion	Behandlede pasienter 2014 [62]	Befolkningsgrunnlag i opptaksområdet [61]	Per 100.000	Beregnet behov ved tilsvarende henvisningspraksis som ved OUS (HSØ)
Helse Sør-Øst	27	2 759 000	0.98	27
Helse Midt	7	701 000	1,0	6-7
Helse Nord:	3	476 000	0.76	4-5
Helse Vest	9	1 208 000	0.75	11-12
TOTALT	46	5 144 000		Ca. 50

Sett i forhold til befolkningsgrunnlaget ble det henvist flere pasienter fra Helse Midt og Sør-Øst enn fra Helse Nord og Vest. Dersom vi legger til grunn samme henvisningspraksis som ved OUS (Helse Sør-Øst), vil ca. 50 pasienter per år være aktuelle for ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge (tabell 5). Faktorer som kan påvirke dette antallet er endringer i indikationsstilling og tilgjengelighet av behandlingen.

Utvelgelse av pasienter til ¹⁷⁷Lu-PRRT

Pasientgruppen er liten og diagnostikk og behandling krever spesialisert kompetanse og erfaring. Samarbeid mellom ulike sykehus og avdelinger vil være nødvendig og etablering av gode samarbeidsrutiner og velfungerende telemedisinske løsninger vil være avgjørende.

Forløpet for utredning, beslutning og behandling av neuroendokrine svulster beskrives i «Pakkeforløp for neuroendokrine svulster» og i «Nasjonalt handlingsprogram for neuroendokrine svulster» som ventes publisert i løpet av 2017/2018 [44, 63]. Disse dokumentene kan oppdateres i tråd med den beslutningen som fattes om innføring av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge og hvordan behandlingstilbudet videre skal organiseres. Dette vil kunne

bidra til å sikre en god og effektiv implementering slik at norske pasienter får «lik tilgang til behandlingstilbudet.

Mulighet for kirurgisk reseksjon eller andre former for reduksjon av tumorvev skal først være vurdert. Pasientens allmenntilstand må være bra, det vil si ECOG \leq 2 (tabell 6), og forventet levetid være mer enn seks måneder. Pasienten må kunne klare seg selv på isolatrom i 1-2 døgn. Nyrefunksjon, blodprosent, benmargs- og leverfunksjon må være tilfredsstillende. Tumorbyrden i lever eller skjelett må ikke være for stor. Gravide eller ammende tilbys ikke PRRT grunnet strålingen.

Tabell 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) / WHO funksjonsstatus

ECOG funksjonsstatus
• ECOG 0 – full aktivitet
• ECOG 1 – lettgradig restriksjon av normal aktivitet
• ECOG 2 – redusert, >50% oppegående av våken tid
• ECOG 3 – redusert, <50% oppegående av våken tid
• ECOG 4 – sengeliggende og pleietrengende
• ECOG 5 – døende pasient

Antall somatostatinreseptorer på overflaten av kreftcellene fastslås ved forskjellige nukleærmedisinske metoder, såkalt somatostatinreseptorundersøkelser (SRI). Standard undersøkelse i dag er octreotidscintigrafi med SPECT/SPECT-CT. Metoden er etablert ved alle universitetssykehus og noen mindre sykehus. SRI PET/CT med ^{68}Ga - eller ^{64}Cu -merkede peptider har bedre sensitivitet, oppløsning og gir lavere stråledose. Undersøkelsene kan også brukes til å vurdere terapierespons, og med ^{64}Cu -DOTATATE kan man også utføre dosimetri. Disse undersøkelsene angis ikke som et absolutt krav for utvelgelse og behandling av pasienter til ^{177}Lu -PRRT. Haukeland sykehus (HUS) utfører nå ^{68}Ga -PET rutinemessig, og trolig i nær fremtid vil også Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) kunne utføre SRI PET/CT.

Om en pasient er egnet for ^{177}Lu -PRRT, avgjøres ved en samlet vurdering i et tverrfaglig eller multi-disiplinært team (MDT) på basis av en utredningspakke som består av:

- CT og/eller MR
- SRI (Octreotidscintigrafi) med SPECT/SPECT-CT eller SRI ^{68}Ga / ^{64}Cu PET/CT
- Ev. nukleærmedisinsk nyrefunksjonsundersøkelse med GFR-måling ut fra individuell vurdering
- Ev. blodprøver for nyre-, lever-, benmargsfunksjon, tumormarkører og eventuelle hormoner som produseres av tumorcellene (ved funksjonelle svulster)
- Graviditetstest av fertile kvinner (blodprøve)

Pasienter som vurderes å kunne være egnet for ^{177}Lu -PRRT henvises i dag til behandling i utlandet, først og fremst ved Akademiska sjukhuset i Uppsala, men også til Rigshospitalet i København. Utredningen gjøres ved henvisende sykehus i Norge. Den endelige beslutningen om pasienten skal få tilbud om ^{177}Lu -PRRT tas ved behandlende sykehus på basis av utredningspakken. Det er ikke alle pasienter henvist fra Norge som blir akseptert for ^{177}Lu -PRRT etter endelige vurdering ved behandlende sykehus.

Multidisiplinært team (MDT) for neuroendokrine svulster

MDT må være etablert ved sentra som skal selektere pasienter som skal få tilbud om behandling med ^{177}Lu -PRRT. MDT må ha tilgang til følgende på følgende spesialiteter med kompetanse, kunnskap og erfaring i behandling av neuroendokrin kreft:

- Kirurgi
- Patologi
- Onkologi
- Gastroenterologi
- Lungemedisin
- Endokrinologi
- Radiologi / intervensjonsradiologi
- Nukleærmedisin

Gjennomføring av ^{177}Lu -PRRT

Det gis vanligvis 4 behandlinger med 8-12 ukers mellomrom. Det kan være aktuelt å gi flere behandlinger ved senere sykdomsprogresjon. Så lenge pasienten er i behandling, foregår oppfølging og undersøkelser ved behandlende sykehus i utlandet. Blodprøver i perioden mellom hver behandling, tas hos fastlege eller lokalsykehus og resultatene vurderes ved behandlende sykehus. Eventuelle bivirkninger eller komplikasjoner som krever ekstra oppfølging eller sykehusinnleggelse, tas hånd om av pasientens fastlege eller sykehus i Norge [12, 58, 60, 64].

Egenskaper og håndtering av ^{177}Lu -DOTATATE, inkludert Lutathera® [65] omtales i kapittelet om sikkerhet.

Behandlingsprosedyren

Symptomer som kvalme og smerter i svulstområder kan oppstå under og i tiden like etter infusjonen. Etter premedikasjon med kvalmestillende medikamenter gis ^{177}Lu -DOTATATE som intravenøs infusjon over 30-60 minutter. Før, under og etter dette gis en infusjon med aminosyreoppløsning for å redusere risiko for nyreskade. Pasienten overvåkes med hensyn til puls, BT og symptomer. Det kan være behov for smertestillende medikamenter.

Pasienten oppholder seg på nukleærmedisinsk avdeling i ca. 4 timer før overflytting til sengepost. På grunn av strålingsfaren er dagens praksis at pasienten isoleres i ca. ett døgn, men det foreligger ingen strålingsfare som tilsier at pasientene *må* være isolert i et helt døgn. For store aktivitetsmengder som f. eks. ved bruk av ^{131}I , foreligger anbefalinger fra Statens strålevern om isolasjon av pasienten og skjerming mot stråling fra radioaktive stoffer i pasienten som må følges på sengepost [66]. Det stilles ikke like strenge krav til isolatrom ved ^{177}Lu -behandling som ved for eksempel radioaktivt jod (^{131}I). Et vanlig enerom m/ eget bad kan benyttes (Statens strålevern kan sette krav til

slike rom og ev. til personalet som skal ta vare på pasientene). To pasienter med samtidig behandling bør ikke ligge på samme rom nær hverandre på grunn av gjensidig bestråling og eventuell ekstra bestråling av pleiepersonale.

Evaluering av organabsorbent stråledose og prediksjon av risiko for senskader i nyrer gjøres gjennom første døgnet. Etter infusjonen foretas beinmargsdosimetri og nyredosimetri. I henhold til nye EU-krav fra 2018 bør også tumordosimetri foretas. Nyre-, lever- og benmargsfunksjon overvåkes. Det gjøres DOTATATE-scintigrafi dag 1 ved alle behandlinger. Ved første behandling gjøres det ytterligere to ganger, gjerne på dag 4 og 7. Disse undersøkelsene gjøres poliklinisk. Pasienten kan tidligst utskrives dagen etter behandlingen.

Opplæring av personale

Opplæring av personale på nukleærmedisinsk avdeling og sengepost om forhåndsregler ved bruk av ^{177}Lu vil være nødvendig.

Mellom behandlingene

I perioden mellom behandlingene og inntil 8 uker etter siste kur tas blodprøver (hematologi, nyre- og leverfunksjonsprøver) hver 2. uke. Poliklinisk legekontroll kan være nødvendig for noen pasienter. Hos risikopasienter (helst hos alle pasientene) gjøres nukleærmedisinsk undersøkelse av nyrefunksjon før ny behandling.

Bivirkninger

Håndtering av bivirkninger og komplikasjoner er tilsvarende håndteringen av lignende bivirkninger etter annen medisinsk behandling.

Evaluering av behandlingsrespons

Kontroll av utviklingen av kreftsykdommen, såkalt responseevaluering, gjøres i forbindelse med 3. kur i regi av behandlende sykehus. Pasientens symptomutvikling vurderes klinisk. Anatomisk respons vurderes ved CT og/eller MR, av og til også SRI etter definerede kriterier [23]. Biokjemisk respons vurderes med analyser av tumormarkører og eventuelt av hormoner i blod og/eller urin.

Konsekvenser for nukleærmedisinske avdelinger

Nødvendig personell for å gjennomføre behandling med ^{177}Lu -PRRT er lege med spesialistkompetanse i nukleærmedisin, bioingeniør, radiograf og medisinsk fysiker. Sykehus som har godkjenning for nukleærmedisin har allerede slikt personell. I tillegg skal virksomheter som benytter medisinsk strålebruk som krever godkjenning etter strålevernforskriften (§ 9e) ha fysikere på masternivå med realkompetanse innen nukleærmedisin (§ 50). Laboratorier som skal fremstille radiofarmaka til eget bruk må være godkjent av Statens strålevern [43].

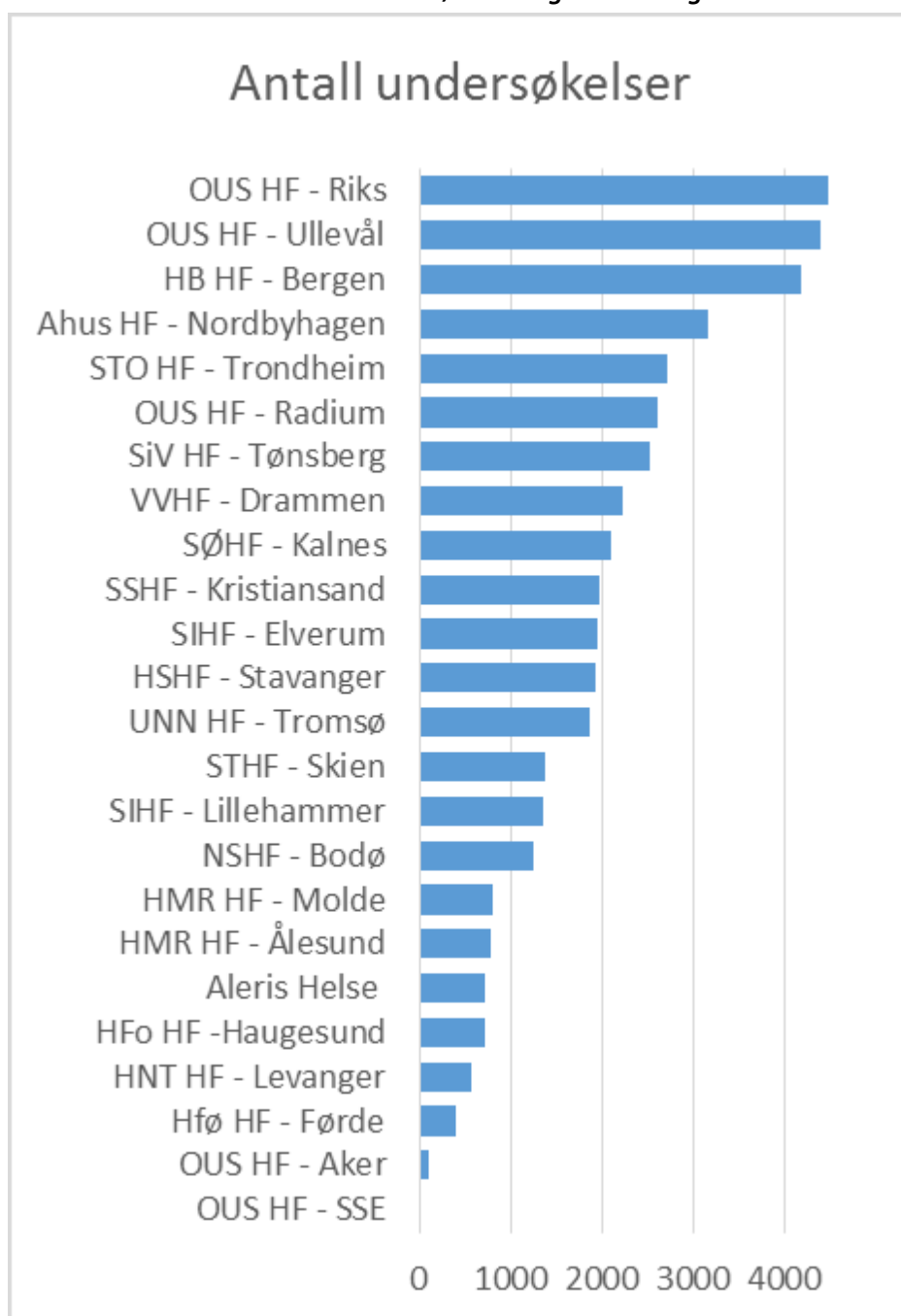
I 2016 var det 24 norske sykehus som utførte nukleærmedisinske undersøkelser. Det ble rapportert ca. 44300 diagnostiske undersøkelser (figur 10a) [67]. Nukleærmedisinsk diagnostikk er per i dag generelt lite brukt i Norge sammenlignet med CT, MR og

vanlig røntgenfotografering. Det er ni PET/CT-apparater og én PET/MR i Norge, og det forventes at flere vil komme [68].

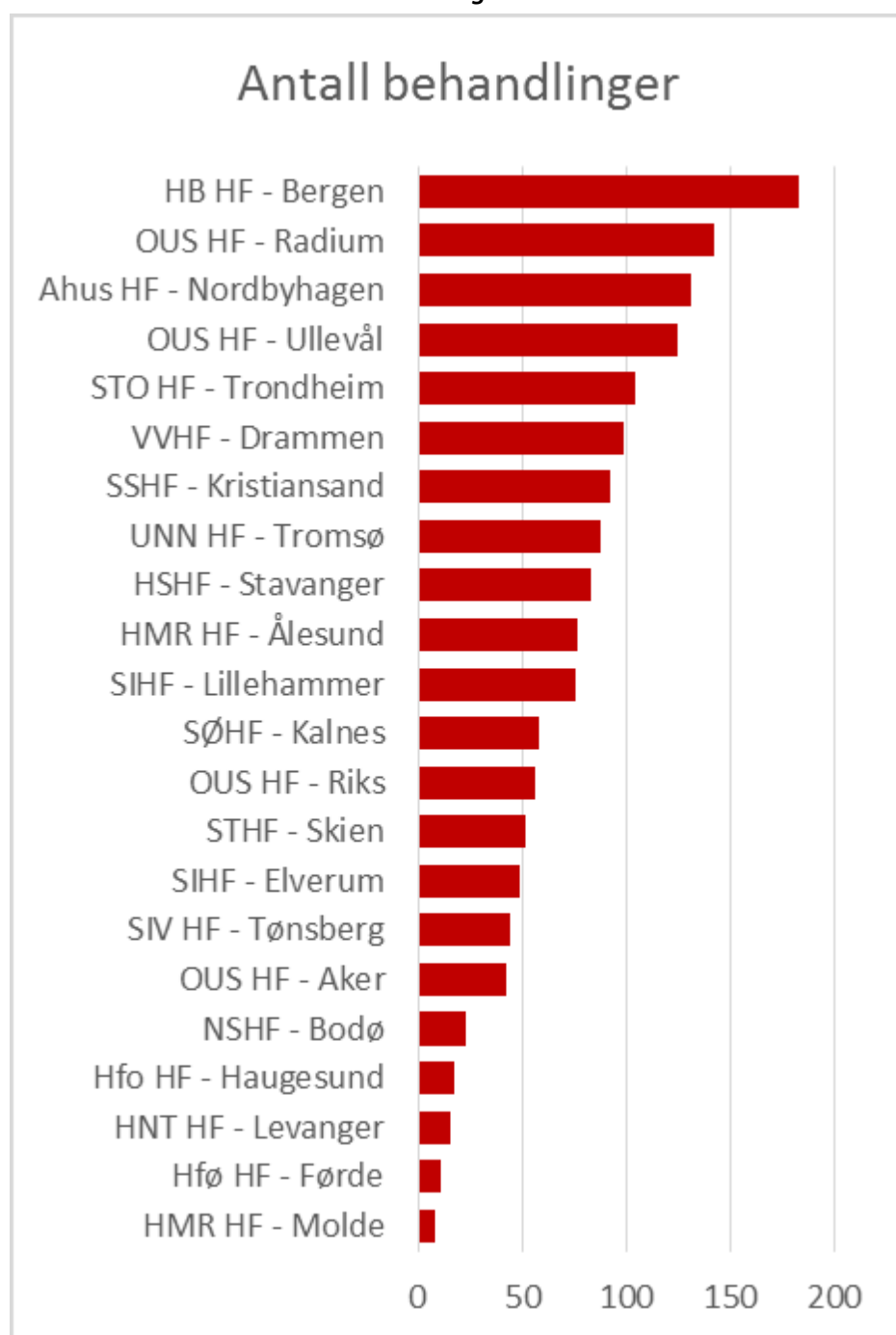
Behandling med radionuklider har i Norge inntil nylig primært vært i form av ^{131}I (jod) som behandling mot forhøyet stoffskifte og kreft i skjoldbruskkjertelen. Totalt antall behandlinger med radionuklider lå fram til 2013 jevnt på ca. 800 behandlinger per år. Innføring av behandling med ^{223}Ra (radium) ved spredning av kreft til skjelettet ved prostatakreft bidro til at totalt antall behandlinger med radionuklider økte fra ca. 800 i 2013 til ca. 1600 i 2016 [68]. I 2016 utførte 22 norske sykehus nukleærmedisinsk behandling (figur 10b) [67].

Figur 10

a. Antall nukleærmedisinske undersøkelser og behandlinger



b. Antall nukleærmedisinske behandlinger



På bakgrunn av vårt anslag om at ca. 50 pasienter med neuroendokrin kreft per år vil være aktuelle for ^{177}Lu -PRRT (tabell 5), og at hver pasient får fire behandlinger, vil dette utgjøre om lag 200 behandlinger per år i Norge. Behov for bemanningsøkning må sees på bakgrunn av samlet antall behandlinger som utføres i den aktuelle avdeling.

Flere nukleærmedisinske metoder er under utvikling. Blant annet er ^{177}Lu under utprøving ved follikulært lymfom (koblet til antistoff CD37) og for prostatakreft (koblet til prostataspesifikt membran antigen PSMA). En eventuell innføring av ^{177}Lu -PRRT som behandling av NET bør sees i sammenheng med andre aktuelle nukleærmedisinske metoder for å oppnå positive organisatoriske, økonomiske, forsknings- og utviklingsmessige synergieffekter.

Konsekvenser for andre avdelinger

Det vil bli behov for tilføring av ressurser til de avdelinger som skal ta hånd om pasienten før og etter selve ^{177}Lu -PRRT-proseduren. I praksis vil dette være gastromedisinsk eller onkologisk avdeling, avhengig av hvordan det enkelte behandlingssenter velger å organisere seg.

I mini-metodevurderingen utført ved OUS i 2015 [1] er det beregnet at en innføring av metoden for et pasientantall tilsvarende det som blir henvist til utlandet fra Helse Sør-Øst via OUS i dag og som er i underkant av 30 pasienter, vil det kreves følgende bemanningsøkning for å håndtere hele behandlingsregimet:

- 1.5 legestilling
- ½ sykepleierstilling
- 1 fysiker
- 1 bioingeniør
- 1/5 sekretærstilling
- ½ pasientkoordinatorstilling

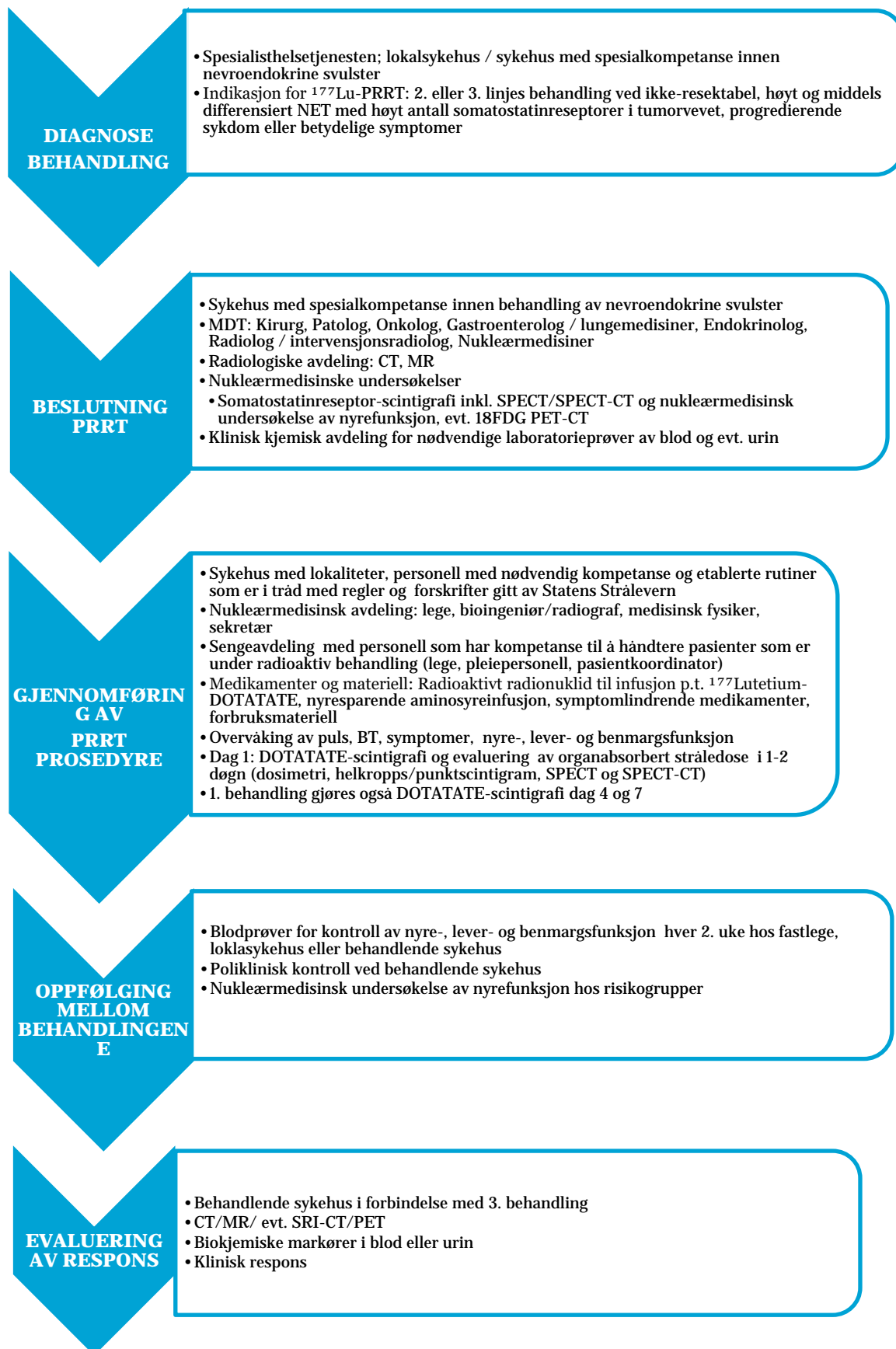
Ikke behov for vaktberedskap

Med utgangspunkt i 27 behandlede pasienter årlig ved OUS, hver med fire behandlinger som hver innebærer ett døgn innleggelse i sengepost, er det beregnet et behov for 2,23 sengeplasser per arbeidsuke i gjennomsnitt.

Oversikt av nødvendige ressurser for etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge

Figur 11 gir en oversikt over hvilke ressurser som trengs i de ulike stadiene i pasientforløpet og tabell 7 gir en oversikt over hva som må til for etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge.

Figur 11. Nødvendige ressurser i de ulike stadiene i pasientforløpet



Tabell 7. Nødvendige ressurser og tiltak for etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT

<p>Behov for kompetanse og kompetanseheving av personalet</p>	<p>Tilgang til spesialisert kompetanse er nødvendig for planlegging av utredning og seleksjon av pasienter i MDT samt gjennomføring av behandlingsprosedyren.</p> <p>Opplæring av personale som skal utføre behandlingen på nukleærmedisinsk avdeling og de som skal ivareta pasienten på sengepost.</p>
<p>Behov for endringer relatert til arbeidstid, bemanning, arbeidsmiljø, sikkerhet forbundet med strålerisiko e.l.</p>	<p>Økt bemanning på nukleærmedisinsk avdeling og på de avdelinger som skal ta seg av de pasientene som vil trenge sengeplass i ett døgn.</p> <p>Omfang vil være avhengig av aktivitet på avdelingen for øvrig, antall pasienter og behandlinger som skal gjennomføres.</p> <p>Regelverket fra Statens strålevern må følges på nukleærmedisinsk avdeling og sengepost.</p>
<p>Behov for lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden, og om det kan gi behov for bygningsmessige endringer der strålerisiko inngår</p>	<p>Når ¹⁷⁷Lu-DOTATATE skal forberedes til injeksjon, må dette foregå i et laboratorium som tilfredsstiller strålevernets krav.</p> <p>Infusjon av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE kan foregå i eksisterende lokaler på nukleærmedisinske avdelinger.</p> <p>Behov for isolatrom på sengepost. Vanlige enerom med eget bad kan brukes, forutsatt at bl.a. skjermingskrav er ivaretatt.</p>
<p>Hvordan kan andre avdelinger eller servicefunksjoner på sykehuset bli påvirket ved innføring av metoden</p>	<p>Alle nødvendige undersøkelser som inngår i utredningen, kan gjennomføres på norske universitetssykehus. Deler av utredningen kan foregå på lokalsykehus.</p>
<p>Hvordan kan innføring av metoden påvirke pasientstrømmer mellom sykehus og helseregioner</p>	<p>Det vil være avhengig av hvor mange sentra som skal utføre behandlingen og lokalisering av disse. Samarbeid mellom flere sykehus vil være nødvendig.</p>
<p>Hvordan vil innføring av metoden kunne påvirke samarbeidet med primærhelsetjenesten</p>	<p>Taking av blodprøver mellom behandlingene, ellers svært lite</p>
<p>Hvordan kan krav om sentralisering eller desentralisering påvirke implementering av teknologien</p>	<p>Liten og heterogen pasientgruppe der utredning og behandling krever spesialisert kompetanse og sentralisering til få sentra.</p> <p>Lokalisering av behandlingssentra må i tillegg til kompetanse, ta hensyn til demografiske forhold samt ulemper og utgifter knyttet til lange reiseavstander.</p> <p>Deler av utredning og oppfølging kan foregå på pasientens lokalsykehus, men forutsetter gode samarbeidsrutiner mellom sykehusene.</p>
<p>Eventuelle prosesser og tiltak som sikrer at aktuelle norske pasienter</p>	<p>Forløpet for utredning, beslutning og behandling beskrives i «Pakkeforløp for nevroendokrine svulster» og i «Nasjonalt handlingsprogram for nevroendokrine svulster» som forventes publisert i løpet av 2017/2018.</p>

får lik tilgang til behandlingen	
Eventuelle andre viktige organisatoriske konsekvenser som ikke er dekket av punktene over	<p>Målrettet radionuklid behandling / Targeted Radionuklid Therapy (TRT) som PRRT i behandling av kreft er et område i rask utvikling internasjonalt.</p> <p>En overordnet nasjonal plan for organisering av nukleærmedisinsk virksomhet og utvikling er nødvendig.</p>

OPPSUMMERING

- Selve behandlingsmetoden ^{177}Lu -PRRT er etablert som en del av behandlingstilbudet ved nevroendokrin kreft i en rekke europeiske land, inkludert Norge. Behandlingsmetoden føyer seg rent praktisk inn i rekken av andre nukleærmedisinske metoder som utføres ved sykehus i Norge. Pasientgruppen med nevroendokrin kreft er liten og heterogen, og den største organisatoriske utfordringen er knyttet til utredning og seleksjon av pasienter som er egnet for behandlingen.
- Sykehus som skal ta beslutningen om pasienten skal få tilbud om PRRT, må inneha nødvendig tverrfaglig kompetanse og erfaring i utredning og behandling av sykdommen. Det vil sannsynligvis være mest hensiktsmessig at selve behandlingen foregår på samme sykehus som beslutningen tas. En sentralisering av utredning og behandling til noen få sentra er derfor nødvendig. Lokaliseringen av slike sentra må i tillegg til kompetansehensyn, ta hensyn til ulemper og utgifter store reiseavstander medfører.
- Utvikling av nye radiofarmaka som er egnet til kreftbehandling er et stort satsingsområde innenfor nukleærmedisin. Dette må tas med i betraktningen når beslutning om innføring av dette behandlingstilbudet i Norge skal fattes, og også i planlegging av hvordan dette behandlingstilbudet i så fall skal organiseres.
- Organiseringen av dette behandlingstilbudet bør sees i sammenheng med annen nukleærmedisinsk virksomhet, slik at positive synergieffekter kan oppnås. En overordnet nasjonal plan for nukleærmedisinsk diagnostikk og behandling bør utarbeides.

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Evaluering av kostnadseffektivitet i Norge

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av alternative helsetiltak, hvor man tar i betraktning kostnader og konsekvenser. Kostnader er knyttet til ressursbruk, mens konsekvenser innbefatter alle andre effekter av et helsetiltak enn ressursbruk og fokuserer generelt på individets helsetilstand [69]. Et sentralt spørsmål i mange prioriteringsbeslutninger er kostnadseffektivitet, det vil si om effekten av et tiltak står i rimelig forhold til ressursbruk knyttet til tiltaket. Kostnadseffektivitet har vært et av de tre sentrale kriteriene for prioritering på overordnet nivå i den norske helsesektoren, på lik linje med tilstandens alvorlighetsgrad og nytte av behandling [70].

Prioriteringsmeldingen «Verdier i pasientenes helsetjeneste» (Meld. St. 34, 2015-2016)

I prioriteringsmeldingen «Verdier i pasientenes helsetjeneste» (Meld. St. 34, 2015-2016) fremmer regjeringen forslag til prinsipper for prioritering. Regjeringen foreslår at de tre kriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet skal brukes for å vurdere tiltak i helsetjenesten, og skal gjelde for spesialisthelsetjenesten, for legemidler finansiert over folketrygden og for fastlegenes samhandling med spesialisthelsetjenesten. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere ressursbruk kan aksepteres. Motsatt kan begrenset nytte og lav alvorlighet bare forsvares hvis ressursbruk er lav [71].

Type helseøkonomisk evaluering

En fullstendig økonomisk evaluering er et verktøy som kan gi en indikasjon på kostnadseffektivitet, forutsatt at det foreligger dokumentasjon av relativ effekt. Helsedirektoratets anbefalte metode for helseøkonomiske vurderinger er kostnad-per-kvalitetsjusterte leveår (QALY)-analyse (Cost-utility analysis, CUA). Valg av type analyse er imidlertid avhengig av problemstilling, samt tilgjengelighet og pålitelighet av data. I følge prioriteringsmeldingen skal kvalitetsjusterte leveår (QALY) i tråd med dagens praksis brukes som et uttrykk for gode leveår. Alvorlighet skal kvantifiseres gjennom å måle absolutt prognosetap (ATP), altså hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av den behandling som vurderes (det vil si med dagens standardbehandling). Absolutt prognosetap angis således ved tapte QALYs. Dersom effekt av de ulike tiltakene kan dokumenteres som lik, kan en kostnadsminimeringsanalyse (Cost-minimization analysis:

CMA) utføres, hvor man kun sammenligner kostnader forbundet med tiltakene. I en kostnadsminimeringsanalyse er det ikke nødvendig å beregne absolutt prognosetap [69, 71, 72].

Utgangspunkt for evalueringen av kostnader ved ¹⁷⁷Lu-PRRT

I denne metodevurderingen har vi sammenlignet etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i Norge med dagens praksis, som innebærer å sende norske pasienter til ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet. Vi har altså sammenlignet lik behandlingsmetode, men som utføres i ulike land. Vi har antatt at effekt ved behandlingstilbudene er uavhengig av om behandlingen utføres innenlands eller utenlands. Siden vi har vurdert behandlingstilbudene som likeverdige, med hensyn til effekt og sikkerhet, har vi utført en kostnadsminimeringsanalyse (Cost-minimization analysis: CMA). Vi har brukt Microsoft Excel 2013 til å utføre analysen.

Våre kostnadsestimater er gjort ut i fra et helsetjenesteperspektiv, med en tidshorison på ett år. Et helsetjenesteperspektiv tar i betraktning de kostnadene som berører helse-tjenesten i Norge. Som resultat av vår evaluering har vi valgt å presentere våre estimater som totalkostnader og gjennomsnittskostnader per pasient per år for ulike organiseringsalternativer. Kostnader som er blitt innhentet fra andre årstall enn 2016 er blitt justert til år 2016 ved hjelp av Statistisk sentralbyrå sin konsumprisindeks (KPI) [73]. Videre er kostnader uttrykt i norske kroner (NOK). Kostnader vi har innhentet i annen valuta er regnet om til norske kroner via Norges Bank sin valutakurs for år 2016, i form av årsgjennomsnitt [74]. Kostnader er rundet opp til nærmeste tusener (med unntak av vedlegg i rapporten). For å få et mest mulig realistisk bilde på kostnader har vi innhentet tilgjengelig informasjon direkte fra aktuelle kostnadskilder. Informasjonen inkluderte en detaljert beskrivelse av behandlingsmetoden, og søk etter kostnader for hver enkelt tilhørende kostnadskomponent.

Vi har ikke funnet noen studier som gir anslag over kostnader for etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge, som inkluderer alle pasienter i hele landet. Oslo universitetssykehus publiserte i 2015 en mini-metodevurdering om innføring av PRRT ved Oslo universitetssykehus (OUS). Funnene fra mini-metodevurderingen viser at etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge kan gi kostnadsbesparelser, for Oslo universitetssykehus og helseregionen Helse Sør-Øst sammenlignet med å sende pasienter fra Helse Sør-Øst til utlandet for behandling. I følge mini-metodevurderingen og søknaden om etablering av behandlingstilbud ved OUS ville Helse Sør-Øst oppnådd en estimert innsparing totalt på mellom 3 327 000 norske kroner og 4 724 000 norske kroner, avhengig av om man inkluderte oppstarts- og liggedøgnkostnader [1, 75].

Behandlingsalternativene

I vår helseøkonomiske evaluering sammenlignet vi ^{177}Lu -PRRT behandlingstilbud i Norge med ^{177}Lu -PRRT behandlingstilbud i utlandet som vår komparator. Legemiddelet som ble benyttet i vår helseøkonomiske evaluering, både for intervensjonen og komparatoren, var Lutathera 370 MBq/ml infusjonsvæske, oppløsning (heretter omtalt som Lutathera®) [65, 76]. Dette forutsetter at Lutathera® blir akseptert for bruk i Norge av Beslutningsforum. Det har ikke vært utført hurtig metodevurdering av Lutathera®. Videre forutsettes det at Lutathera® blir akseptert for bruk i Sverige og/eller Danmark, og at man fortsatt kan sende pasienter til Akademiska sjukhuset i Uppsala og/eller Rigshospitalet i København. Foreløpig er det ikke avklart om og når Lutathera® skal tas i bruk i aktuelle land. [77]. Derfor beskriver vi i tillegg kostnader forbundet med dagens behandlingstilbud i utlandet, hvor man fremstiller ^{177}Lu -PRRT i egen hotlab på sykehuset.

Vi har ikke brukt andre behandlingsmetoder som komparator som for eksempel everolimus og/eller sunitinib. I følge våre fageksperter er dette behandlingsmetoder som skal kunne brukes i tillegg til, og ikke istedenfor Lutathera®. Vi har tolket problemstillingen at man enten vil sende pasienter til utlandet eller etablere behandlingstilbud i Norge for PRRT.

Begrunnelse for valget av Lutathera® i denne helseøkonomiske analysen

I utgangspunktet kan det teoretisk skisseres tre ulike alternativer for å fremskaffe ^{177}Lu -DOTATATE: enten merke peptidet på den nukleærmedisinske avdelingen der behandlingen skal gis, få peptidet ferdig merket fra en annen nukleærmedisinsk avdeling i Norge eller utlandet, eller kjøpe preparatet som et godkjent radiofarmakon. Europakommisjonen (EU-kommisjonen) fattet 26. september 2017 vedtak om markedsføringstillatelse for legemiddelet Lutathera® (markedsføringstillatelsesnummer EU/1/17/1226) etter evaluering i den sentrale prosedyren. Kommisjonsvedtaket om markedsføringstillatelse gjelder i alle de 28 medlemslandene til Den europeiske union (EU), samt Norge, Island og Liechtenstein [76, 78]. Innehaver av markedsføringstillatelsen er Advanced Accelerator Applications (AAA). AAA produserer og framskaffer Lutathera®. AAA kjøpes nå opp av Novartis [79]. Sam Nordic er distributør for radiofarmaka og medisinsk teknisk utstyr i Norden, deriblant Lutathera® i Norge, Sverige og Danmark, på vegne av AAA [76, 80]. AAA har hatt «orphan» status for virkestoffet i Lutathera® siden 2008. I forbindelse med markedsføringstillatelsen til Lutathera® har en fornyelse av «orphan» status blitt innvilget, og derav markedseksklusivitet for Lutathera®, med startdato 28. september 2017 (EU/3/07/523). Markedseksklusiviteten er gjeldende i 10 år med utløpsdato den 28. september 2027 [81]. Kun legemidler mot sjeldne sykdommer kan få «orphan» status. Taket for betegnelse som sjelden, for en sykdom, er 5 av 10 000 mennesker [82]. Da GEP-NET fikk betegnelsen som sjelden var ca. [76]1,6 av 10 000 mennesker rammet av sykdommen i Den europeiske union, Norge, Island og Lichtenstein [46]. Når et preparat har «orphan» status er det indikasjonen som er beskyttet, ikke substansen [83, 84]. Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) definerer en indikasjon som «den medisinske tilstanden som et legemid-

del blir brukt for. Dette omfatter behandling, forebygging og diagnostisering av sykdom» [85]. Lutathera® er indisert for «behandling av inoperable eller metastatiske, progressive, høyt differensierte (G1 og G2), somatostatinreseptorpositive gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer (GEP-NET) hos voksne» [65]. Av denne grunn kan det ikke produseres direkte konkurrerende, lignende substanser, så lenge Lutathera® har «orphan» status. Dette inkluderer DOTATATE, DOTATOC og DOTATNOC (omtalt i klinisk effekt-kapittelet) og eventuelle andre peptider som kan brukes til samme indikasjon. Per i dag vil altså det å framskaffe behandlingen selv på nukleærmedisinsk avdeling på sykehuset der behandlingen skal gis eller det å få peptidet ferdig merket fra en annen nukleærmedisinsk avdeling i Norge eller utlandet ikke være lov så lenge Lutathera® har markedseksklusivitet [83, 84, 86].

Ved dagens ¹⁷⁷Lu-PRRT-tilbud er pasientene blitt sendt til Akademiska sjukhuset i Uppsala og noen til Rigshospitalet i København for behandling [87]. I Sverige har man brukt LuMark Lu-177 chloride og fått peptidet (DOTATATE) sendt separat. Deres farmasøytter har så gjort merkingen selv. Leverandøren de har brukt er IDB Holland [88]. IDB Holland ble for øvrig kjøpt opp av Advanced Accelerator Applications (AAA) [80]. I Danmark har man fått levert ¹⁷⁷Lu-DOTATATE som ferdig preparat av Danmarks Tekniske Universitet (DTU), Risø Campus [89]. Etter hva Folkehelseinstituttet er kjent med, må sykehusene skifte ut nåværende leverandører, og fremover ta i bruk Lutathera®, siden Lutathera® ble innvilget markedsføringstillatelse med «orphan» status av regulatoriske myndigheter. Nåværende ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet vil derfor ikke kunne videreføres hva angår priser. Dog har Akademiska sjukhuset i Uppsala fått midlertidig tillatelse til å fortsette å fremstille ¹⁷⁷Lu-PRRT i egen hotlab til en avklaring om bruk av Lutathera® er klar i Sverige [77]. Det er Lutathera® som må brukes i Norge også, hvis ¹⁷⁷Lu-PRRT blir bestemt etablert som behandlingstilbud i Norge [81, 86].

Scenarier ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge

Ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge har vi valgt å beregne kostnadsestimat for tre alternative scenarier, basert på ulike organiseringsstrategier. Vi gjorde dette for å se på hvordan tilbudet om ¹⁷⁷Lu-PRRT i norsk helsesektor, for eksempel, kan organiseres:

1. Behandlingen blir tilbudt ved ett senter i Norge
2. Behandlingen blir tilbudt ved to sentra i Norge
3. Behandlingen blir tilbudt ved fire sentra i Norge (ett senter i hvert regionale helseforetak)

I scenario 1 har vi basert våre kostnadsestimater på at alle pasienter sendes til Oslo universitetssykehus for behandling. I scenario 2 har vi basert våre kostnadsestimater på at pasientene sendes til Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus. I scenario 3 har vi basert våre kostnadsestimater på at pasientene sendes til de ovenfor nevnte sykehus, samt Universitetssykehuset Nord-Norge og St. Olavs Hospital. Valg av sykehus er kun for eksemplifisering med bakgrunn i demografiske forhold i Norge, og ikke et forslag til hvordan behandlingstilbudet skal organiseres. Vi forholder oss nøytrale, og gir ikke fortrinn til et eller flere sykehus fremfor et annet/andre.

Pasientvolum

Vi har brukt ulikt pasientvolum ved beregning av kostnader knyttet til intervensjonen (^{177}Lu -PRRT i Norge) og komparatoren (^{177}Lu -PRRT i utlandet). Det var enighet blant fagekspertene våre om at pasientvolum sannsynligvis vil øke ved etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge. Antall pasienter som ikke blir henvist til behandling i utlandet, men som kan bli behandlet i Norge, ble anslått til mellom fem og ni pasienter per år. Det er nå lange og krevende reiseveier, samt andre utfordringer ved å reise til utlandet, som fører til at noen aktuelle pasienter ikke kan få behandling i utlandet. Flere av disse pasientene vil trolig ha god nok helse og livssituasjon til å kunne motta ^{177}Lu -PRRT med kortere reisevei [62].

Pasientvolum ved etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge (intervensjon)

For å beregne et estimat på pasientvolum ved etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge har vi tatt utgangspunkt i faktiske pasientvolum (år 2014 og 2015) innhentet fra utenlandskontorene i de regionale helseforetakene [87, 90-92]. Videre har vi justert pasientvolumet til noe høyere enn ved dagens behandlingstilbud (46 pasienter i 2014 og 34 pasienter i 2015) i samråd med fagekspertene våre. Vi har anslått et pasientvolum på 50 pasienter totalt i hele landet ved etablering av ^{177}Lu -PRRT som behandlingstilbud i Norge. I tabell 8 har vi presentert antatt fordeling av pasienter og pasientvolum, som vi har brukt i våre kostnadsestimeringer i de tre ulike scenarioene.

Tabell 8. Antatt pasientvolum ved de ulike scenarioene i forbindelse med etablering av PRRT-tilbud i Norge

Scenario	Pasientvolum	Reiser til	Universitetssykehus
1	50	→	Oslo universitetssykehus
2	28	→	Oslo universitetssykehus
	22	→	Universitetssykehus X*
3	27	→	Oslo universitetssykehus
	12	→	Haukeland universitetssykehus
	7	→	St. Olavs Hospital
	4	→	Universitetssykehuset Nord-Norge

*Vi ønsker å stille oss nøytrale til hvilket annet universitetssykehus som har behandlingstilbud.

Pasientvolum ved ^{177}Lu -PRRT, som behandlingstilbud i utlandet (komparator)

Vi innhentet faktiske pasientvolum-data knyttet til ^{177}Lu -PRRT i utlandet for 2014 (46 pasienter) og 2015 (34 pasienter) fra utenlandskontorene ved de regionale helseforetakene [87, 90-92]. Vi har brukt et pasientvolum på 43 pasienter som utgangspunkt for våre beregninger, knyttet til utenlandsbehandling. Folkehelseinstituttet har ingen opplysninger om hvor mange pasienter som faktisk mottok behandling, og hvor mange pasienter som ikke gjennomførte (alle) behandling(ene). Vi var heller ikke kjent med andel pasienter som reiste til Sverige, og andel pasienter som reiste til Danmark, og heller ikke årsaken for at pasienter blir sendt til Sverige eller Danmark.

Kostnader forbundet med etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge

For å beregne estimat for kostnader forbundet med å etablere ^{177}Lu -PRRT i Norge innhentet vi data fra fire universitetssykehus i Norge, det vil si Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, St. Olavs Hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). I følge våre fagekspertter kan det være aktuelt å etablere ^{177}Lu -PRRT som behandlingstilbud på disse universitetssykehusene. Alle universitetssykehusene unntatt UNN er godkjent for bruk av ^{177}Lu -DOTATATE av Statens strålevern [93]. Universitetssykehuset Nord-Norge og St. Olavs Hospital har i stor grad basert sine kostnadsestimater på Oslo universitetssykehus sine beregninger, med noen egne justeringer [94, 95]. Oslo universitetssykehus sine beregninger er i stor grad basert på ressursbruk estimert i mini-metodevurderingen «Peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT)» og søknaden «Innføring av peptid reseptor radionuklid terapi ved Oslo universitetssykehus», utført av OUS [1, 75]. I mini-metodevurderingen ble det beregnet kostnadsestimat ved kjøp av ^{177}Lu -DOTATATE fra Risø i Danmark (Danmarks Tekniske Universitet). Det er for øvrig der Rigshospitalet i København per i dag har fått levert ^{177}Lu -DOTATATE fra . Etter hva Folkehelseinstituttet er kjent med, leveres preparatet ferdigstilt fra Risø. Da Lutathera® også er et ferdigstilt preparat, vil det være sannsynlig at ressursbruk vil være om lag tilsvarende som ved levering fra Risø. Vi har også tatt utgangspunkt i PRRT-behandlingsmodell og nåværende praksis ved Akademiska sjukhuset i Uppsala og Rigshospitalet i København for å beregne kostnadsestimat [59, 88, 89].

I vårt estimat for kostnader for etablering av behandlingstilbud i Norge har vi kun inkludert kostnader forbundet med selve gjennomføringen av ^{177}Lu -PRRT-prosedyren. Vi har altså ekskludert kostnader forbundet med alle andre faser av behandlingsforløpet, det vil si diagnostisering, beslutning, oppfølging mellom behandlingene og evaluering av respons (figur 11). Vi har antatt at disse kostnadene er de samme ved etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge som ved et behandlingstilbud i utlandet. Hovedsakelig gjøres dette i Norge uavhengig om man behandles i Norge eller utlandet, og disse kostnadene er derfor ikke påvirket ved valg av behandlingsalternativ. Vi har antatt at alle pasienter møter til avtalt behandling og innleggelse.

Vi har valgt å presentere resultatene våre for både første år etter introduksjon av ^{177}Lu -PRRT og påfølgende år. Første år inkluderer oppstartskostnader, mens det påfølgende året er oppstartskostnader ekskludert. Vi har ikke presentert gjennomsnittskostnad per pasient for første år ved etablering av ^{177}Lu -PRRT i Norge. Vi har delt opp kostnader i ulike kategorier: oppstartskostnader, kostnader forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera®, driftskostnader, og kostnader forbundet med reise og opphold. Vi har kun inkludert merverdiavgift (mva.), tilsvarende 25%, i oppstartskostnader [96, 97].

Oppstartskostnader

Oppstartskostnadene inkludert i analysen varierte mellom universitetssykehusene, avhengig av hva det individuelle sykehuset allerede var utstyrt med av bygg, innredning og kompetanse. Med kompetanse menes at helsepersonellet kan håndtere, behandle og følge opp pasienter som behandles med denne type radiofarmaka. Vi har ikke inkludert

eventuelle behov for nye investeringer, for håndtering av ikke anvendt radiofarmaka og radioaktivt avfall. Radioaktivt avfall skal håndteres i henhold til krav i Forskrift om radioaktiv forurensning og avfall [42]. Nukleærmedisinsk enhet/avdeling på aktuelle universitetssykehus skal ha rutiner for å ta hånd om dette. Nedenfor har vi oppsummert hva det kreves av investeringer ved oppstart av ^{177}Lu -PRRT ved de aktuelle universitetssykehusene.

Oslo universitetssykehus: Vi har inkludert kostnader forbundet med ombygging og innredning av rom for intravenøs infusjon av radioaktive substanser, herunder tralle og infusjonsstativ og IT-programvare. Vi inkluderte også varme-, ventilasjons-, og sanitærteknikk (VVS) og elektro, samt prosjektering og byggeledelse. Videre har vi estimert kostnader for nødvendig opplæring, hvor både ekstern og intern opplæring inngår, det vil si fem opplæringsbesøk fra Uppsala, og ti medarbeidere på kurs i håndtering av radioaktive substanser. Disse oppstartskostnadene er basert på et estimat fra Oslo universitetssykehus, med utgangspunkt i et pasientvolum på opptil 30 pasienter. Med 50 pasienter har vi antatt at det er behov for et ekstra infusjonsstativ med tralle. I følge universitetssykehuset skal verken bygge-kostnadene eller opplæringskostnadene bli særlig påvirket av økt volum opp til 50 pasienter [89, 98] (vedlegg 9, tabell I).

Universitetssykehuset Nord-Norge: Vi har inkludert kostnader for infusjonspumpe og –stativ, samt IT-programvare for doseberegning og behandlingsevaluering (OLINDA e.l.). Opplæring i bruk av disse er også inkludert. Innføring av behandlingstilbudet vil kreve opplæring eller kompetanseheving for leger, pleiepersonell, fysikere, og radiografer/bioingeniører. Dette vil skje ved hospitering i Danmark eller Sverige og kurs, sannsynligvis i Wien i regi av «European Association of Nuclear Medicine» (EANM). Vi har ikke mottatt estimat fra Universitetssykehuset Nord-Norge for opplæring, da dette var mer krevende å estimere. Vi har derfor antatt samme kostnad som ved St. Olavs Hospital på grunn av lik størrelsesorden på pasientvolumene [95] (vedlegg 9, tabell I).

St. Olavs Hospital: Vi har inkludert tralle og infusjonsstativ, IT-programvare og strålevernutstyr, samt opplæring og kompetanseoppbygging [94] (vedlegg 9, tabell I).

Haukeland universitetssykehus: Vi har inkludert strålevernutstyr, i form av pleksiglass-skjerming til infusjonsposer. Resterende utstyr har sykehuset på plass, da det allerede har en eksisterende infrastruktur med egen radiokjemi og radiofarmasi (for radiomerking/kvalitetskontroll av radiopeptidene) med egnede pasientrom på kreftavdeling (isolat), samt medisinfysikk (for dosimetri). Det vil ikke være betydelige kostnader forbundet med opplæring. Vi har antatt at et økt pasientvolum ikke vil ha innvirkning på oppstartskostnadene [99] (vedlegg 9, tabell I).

Kostnader forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera®

Vi har antatt at kostnadene forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera® er de samme, uavhengig av hvilket universitetssykehus som utfører behandlingen.

Lutathera®: Vi har brukt listeprisen til Lutathera®. Listepris representerer maksimal utsalgspris for apotek. Eventuelle rabatter som resultat av prisforhandlinger er foreløpig ikke kjent, derfor har vi i tillegg brukt to antatte størrelser på rabatt, 25% og 50%. Listeprisen tilsvarte 20 000 euro per dose eller enkeltbehandling [80]. En rabatt på 25% vil gi en pris på 15 000 euro per dose, og en rabatt på 50% vil gi en pris på 10 000 euro per dose. En pasient som har mottatt fire doser vil føre til en estimert kostnad på 80 000 euro med listepris, og 60 000 og 40 000 euro med 25% rabatt og 50% rabatt respektivt. Vi har presentert de ulike prisene i norske kroner justert etter Norges Bank valutakurs (28. september 2017) i tabell 9 [74]. Anbefalt behandlingsregime (dose og frekvens) for voksne inkluderer fire infusjoner på 7,4GBq per infusjon. Dette tilsvarer totalt 29,6GBq for de fire infusjonene. Intervallet mellom hver infusjon bør være 8 uker, et intervall som ved behov kan forlenges til maksimalt 16 uker ved dosemodifiserende toksisitet (DMT) (figur 12) [65]. Vi har antatt at 80% av pasientene får fire behandlinger i et kalenderår, og at 20% av pasientene får to behandlinger i et kalenderår. For 50 pasienter tilsvarte dette 180 behandlinger per år. Vi har justert kostnadsestimatene våre deretter. Antakelsen vår har bakgrunn i at ikke alle pasienter får alle fire behandlingene innenfor ett og samme kalenderår, for eksempel på grunn av dato for oppstart, ikke fullført behandling av diverse årsaker, antall henvisninger tidligere eller tilpasning av doseringer. Vi har mottatt faktiske data fra de regionale helseforetakene som underbygger dette [59, 65, 87, 90-92].

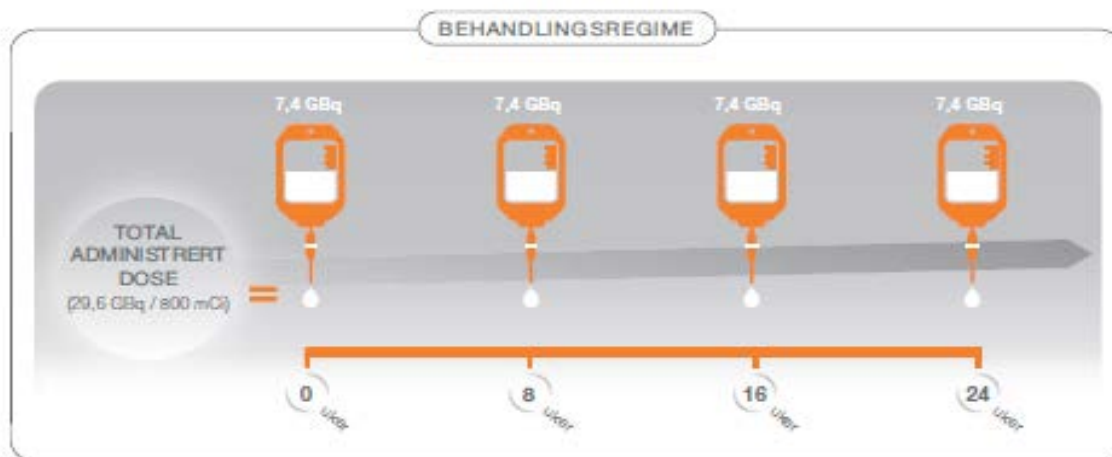
Tabell 9. Estimerte priser for Lutathera® med listepris og antatte rabatter (25% og 50%)

Fraktrute	Valuta	Listepris	Pris med 25% rabatt	Pris med 50% rabatt
En dose	NOK	183 000	137 000	92 000
Fire doser	NOK	732 000	549 000	366 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner.

Maksimalpris for Lutathera ble godkjent i Norge i mars 2018. Maksimal innkjøpspris for apotek tilsvarende 190 748 norske kroner per dose, og maksimal utsalgspris for apotek tilsvarende 243 836 norske kroner per dose. Priser brukt i rapporten kan avvike noe fra dette på grunn av endret valutakurs. Vi estimerte pris i norske kroner ut fra maksimalpris på 20 000 euro per dose i september 2017 [100].

Figur 12. Behandlingsregime ved Lutathera® (dose og frekvens). Kilde: LUTATHERA® ADMINISTRASJONSMÅTE [101].



Frakt av Lutathera®: For å estimere kostnad for frakt av Lutathera® fra produsent til behandlende sykehus har vi vært i kontakt med distributøren Sam Nordic, og Institutt for energiteknikk (IFE) [80, 102]. Før Lutathera® kan sendes fra produsent til behandlende sykehus må produktet via IFE. IFE er nasjonal grossist og detaljist (nasjonalt apotek) for radiofarmaka som omsettes i Norge. IFE skal oppfylle Statens legemiddelverk (SLV) sitt krav om at alle legemidler som importeres til Norge skal gjennom et grossistledd før utlevering til pasient. IFE står for import, farmasøytikkontroll (kvalitetssikring) og videre transport og utlevering direkte til sykehusavdelingene [102]. Produsenten har sett for seg å sende Lutathera® med direktefly (Scandinavian Airlines System (SAS) Cargo) fra Milano til Oslo Lufthavn Gardermoen, hvor IFE tar over ansvaret for leveringen [80, 102]. SAS Cargo tar hånd om overvektig bagasje, spesialbagasje, samt farlig gods [103]. Lutathera® klassifiseres som farlig gods (UN 2915, klasse 7 (radioaktivt gods)), og pakkes i overensstemmelse med IATA (International Air Transport Association) sine regler for radioaktiv stråling. En spesiell «type-A-boks» må brukes [80]. IFE henter leveringen med egne biler, hovedsaklig vanlige varebiler, på Oslo Lufthavn Gardermoen. Instituttet har en egen logistikktjeneste som er sertifisert for å frakte farlig gods klasse 7. Hvilken fraktløsning som brukes for frakt ut fra IFE avhenger av destinasjon og rute. Både Institutt for energiteknikk sin egen logistikktjeneste, eksterne bilfraktselskaper, samt en kombinasjon av bilfrakt og luftfrakt kan brukes [102]. Tiden fra Lutathera® er ferdig produsert til Lutathera® gis til pasient kan ikke overstige 72 timer. For å kunne være garantert levering av produktet må sykehusene bestille radiofarmakonet minst 15 dager i forveien [80].

Fraktkostnaden vi har fått oppgitt er todelt, og består av frakt fra produsent til IFE, samt frakt videre fra IFE til behandlende sykehus. Prisen på frakt er per levering, og ikke per dose [80, 102]. Vi har antatt at man klarer å kombinere frakt av to doser på samme levering. Vi har estimert fraktkostnaden fra produsent til IFE til å være 14 000 norske kroner (justert fra 1 500 euro etter Norges Bank valutakurs 28. september 2017) per levering [74]. Den estimerte kostnaden er ekskludert fortolling og eventuell fraktforsikring. Fraktkostnad fra IFE til behandlende sykehus ble estimert til å være 3 000 norske kroner per levering, inkludert fortolling og eventuell fraktforsikring. Fraktkostnadene til universitetssykehusene varierer i dag fra omtrent 1 000 til 5 000 norske

kroner per levering, og vi har brukt gjennomsnittet i våre estimater for alle sykehus [80, 102]. Total fraktkostnad for to doser ble dermed estimert til 17 000 norske kroner (tabell 10).

Tabell 10. Estimerte kostnader forbundet med frakt av Lutathera®

Fraktrute	Valuta	Kostnad for frakt per levering (to doser)	Kilde
Produsent til IFE	NOK	14 000	Sam Nordic [80]
IFE til sykehus	NOK	3 000	Institutt for energiteknikk [102]
Totalt	NOK	17 000	-

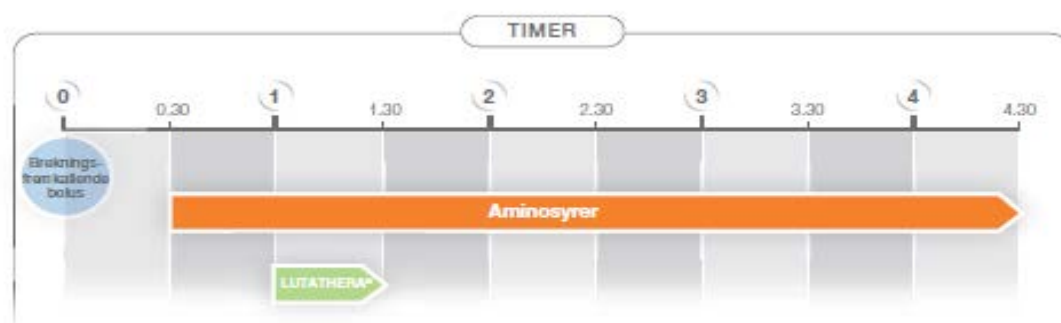
*IFE: Institutt for energiteknikk. Forkortelser: NOK, norske kroner.

Driftskostnader

Driftskostnader i kostnadsestimatet vårt inkluderte forbruksartikler, liggedøgnkostnader, og personell (presentert detaljert i vedlegg 9, tabell J til N). Vi valgte å standardisere kostnadene for forbruksartikler og liggedøgnkostnader for alle universitetssykehusene.

Forbruksartikler: Som forbruksartikler har vi inkludert engangsutstyr til infusjon (178 norske kroner per behandling), Vamin (aminosyreløsning) 2000ml per behandling (640 norske kroner per behandling) og premedisinering med antiemetika i form av Granisetron (Sancuso) (868 norske kroner per depotplaster). Engangsutstyr til infusjon av Lutathera® inkluderer sprøyter, kanyler, treveiskran, hansker, blodprøveglass og infusjonssett (infusjonspose med saltløsning) (vedlegg 9, tabell X) [89, 94, 95, 99]. Under administrasjon av Lutathera® bør det kun brukes engangsmateriale. Ved hjelp av engangsutstyret vil man, blant annet, kunne utføre biologiske tester for å evaluere pasientens tilstand og om nødvendig tilpasse den terapeutiske protokollen (dose, antall infusjoner, infusjonsintervall). Vi har ikke inkludert papir i kostnadsestimatene, som bør brukes til å dekke til gulv og møbler i administrasjonsrommet for å unngå utslippet kontaminasjon [65, 101]. Aminosyreløsning er for beskyttelse av nyrene, og må administreres via kontralateral, intravenøs infusjon i løpet av 4 timer. Infusjonen skal begynne 30 minutter før oppstart med infusjon av Lutathera®. Premedisinering med antiemetika via injeksjon (fordi aminosyrer kan fremkalle kvalme og oppkast) bør administreres 30 minutter før start av infusjon med aminosyreoppløsningen. Lutathera® må administreres med langsom infusjon over ca. 30 minutter. Hele administrasjonsprosedyren vil ta ca. 5 timer (figur 13) [65, 94]. Den anbefalte infusjonsmetoden for administrasjon av Lutathera® er gravitasjonsmetoden, siden den muliggjør infusjon av Lutathera® direkte fra originalbeholderen (hetteglasset). Lutathera® leveres i et Type I hetteglass, lukket med en brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling, som igjen omsluttet av en blybeholder. I følge preparatomtalen til Lutathera® kan oppbevaring gjøres i denne originalemballasjen, som beskytter mot ioniserende stråling (blybeskyttelse). Lutathera® må oppbevares ved høyst 25 °C. Vi har derfor antatt at det ikke påløper ekstra kostnader i forbindelse med oppbevaring av det radioaktive legemiddelet [65, 94, 101].

Figur 13. Produkter som skal gis, og tidspunkt. Kilde: LUTATHERA® ADMINISTRASJONS- MÅTE [101].



Liggedøgn: Liggedøgn kan defineres som antall døgn pasienten er innlagt med hel-døgnsoophold i sykehuset, i forbindelse med en behandlingssekvens [104]. Vi har inkludert ett liggedøgn per enkeltbehandling per pasient. Liggedøgnet innebærer at pasienten må oppholde seg isolert etter behandling på grunn av strålebeskyttelse (Statens strålevern kan sette krav til slike rom). Ordinære rom kan brukes, og aktuelle universitetssykehus er utstyrt med dette, ifølge våre fageksperter. Kostnad per liggedøgn ble estimert til 5 500 norske kroner. I scenario 2 og 3, hvor vi har estimert 27 til 28 behandlede pasienter ved Oslo universitetssykehus, vil man kunne bruke ledig kapasitet. Utgifter for liggedøgn er derfor allerede dekket i nåværende budsjett for dette pasientvolumet [1, 75]. I scenario 1 har vi inkludert liggedøgn-kostnader for 20 pasienter ved Oslo universitetssykehus.

Personell: Lutathera® skal kun administreres i dedikerte kliniske omgivelser (nukleærmedisinsk avdeling/seksjon på sykehus), av personer autorisert for å håndtere radiofarmasøytika [65]. Personell vi har inkludert er lege, bioingeniør/radiograf, sekretær, medisinsk fysiker (arbeider med dosimetri), koordinator, sykepleier (for å dekke opp lavdriftsperioder på sengepost samt de pasientene som skulle ha et uventet pleiebehov). Lutathera® er levert klart til bruk, som «engangsdose». I selve klargjøringen av det ferdigstilte produktet vil det være behov for bioingeniør/radiograf til å trekke opp dosen på «hotlab» og administrere dosen, samt fysiker for individuell doseplanlegging og tilstedeværelse under infusjonen på eget injeksjonsrom. Årsverk varierer sykehusene i mellom, og er blant annet avhengig av pasientvolum. I personalkostnadene har vi tatt utgangspunkt i Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus. Ved Oslo universitetssykehus er det brukt bruttolønnskostnader som utgangspunkt, multiplisert med sosiale utgifter (arbeidsgiveravgift, pensjonskostnad med mer) og overheadkostnader. Haukeland universitetssykehus har beregnet ut i fra maskintid og scintigrافي, inkludert sosiale utgifter og overheadkostnader. Maskintid er tid pasientene ligger på gammakamera. I tillegg til den terapeutiske strålingen inne i pasienten, sender pasienten ut gammastråling som kan måles med et gammakamera/SPE-CT. Dette kan potensielt ha betydning for radiograf/bioingeniør. Estimater for personellkostnader er basert på at pasienten mottar 4 behandlinger i et kalenderår, vi har ikke justert dette [94, 98, 99].

Reise- og oppholdskostnader

Vi har antatt at kostnader forbundet med reise og opphold, inkludert kost, kan bli re-fundert av pasientreiser, og derfor vil være en kostnad for helsetjenesten i Norge (vedlegg 9, tabell O til R). Det er de regionale helseforetakene som har ansvaret for og finansierer pasientreiser gjennom lokalt helseforetak [105]. Vi har antatt at alle pasienter benytter seg av pasientreiser. Kostnad for pårørende eller ledsager har vi ikke inkludert i kostnadsestimatene våre.

Reise: For å estimere reisekostnader beregnet vi et estimat for tur-retur per enkeltbehandling. Kostnad tur-retur per enkelt behandling tilsvarer summen av kostnad for kort reisevei, kostnad for moderat reisevei, og kostnad for lang reisevei, i hvert av scenarioene. Begrepene kort reisevei, moderat reisevei, og lang reisevei er definert i tabell 11. For å beregne kostnadsestimatene avhengig av reiselengde tok vi utgangspunkt i den generelle befolkningen, og areal i tettbygde og spredtbygde strøk i Norge per 1. januar 2016 [106]. Vi fant andel boende sentralt i de ulike regionale helseforetakene, og kom frem til andel pasienter med kort, moderat og lang reisevei. Andelen ble multiplisert med enhetskostnad for kort, moderat og lang reisevei. Enhetskostnaden ble estimert som et gjennomsnitt av tilgjengelige fly-, tog-, og taxipriser for reiser til de aktuelle sykehusene. Selskapene som ble brukt var Widerøes Flyveselskap AS, Scandinavian Airlines System (SAS), Norwegian Air Shuttle ASA, Norges Statsbaner AS (NSB), og Oslo Taxi [107-111].

Tabell 11. Definisjoner for kort reisevei, moderat reisevei og lang reisevei

Begrep	Definisjon
Kort reisevei	Pasient får behandlingstilbud i egen by
Moderat reisevei	Pasient får behandlingstilbud i eget regionalt helseforetak, men ikke i egen by
Lang reisevei	Pasient får behandlingstilbud i annet regionalt helseforetak

Opphold: Oppholdskostnadene er basert på at pasienten utskrives eller flyttes til pasienthotell, etter ett liggedøgn på sykehuset i forbindelse med behandling. Lengden, og dermed kostnaden, for opphold på pasienthotell er avhengig av reiselengde for den enkelte pasient. For å komme frem til totalt antall døgn en pasient kan benytte seg av pasienthotell per år (14 døgn), tok vi utgangspunkt i informasjonshefte om ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE behandling ved Rigshospitalet i København [59]. Vi har antatt at pasienter med kort reisevei ikke benytter seg av pasienthotell, pasienter med moderat reisevei benytter seg av pasienthotell 50% av mulige døgn, og pasienter med lang reisevei benytter seg av pasienthotell 100% av mulige døgn. Pris på opphold ble innhentet fra Ullevål pasienthotell, og vi har antatt at prisene gjelder for alle pasienthotell som brukes ved behandlingstilbud, hos de fire aktuelle universitetssykehusene. Ett døgn med full pensjon kostet 1 055 norske kroner, som vi multipliserte med antall døgn på pasienthotell [112]. Videre multipliserte vi dette med andel pasienter, med kort, moderat og lang reisevei, i de ulike scenarioene.

Kostnader forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i utlandet

For å beregne kostnadsestimat for ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i utlandet innhentet vi data fra Akademiska sjukhuset i Uppsala og Rigshospitalet i København, samt utenlandskontorene ved de fire regionale helseforetakene i Norge. Det er utenlandskontorene ved de regionale helseforetakene som mottar kvitteringer, og står for finansiering av denne typen utenlandsbehandling [87, 88, 90-92, 113]. Vi har brukt takstene på priser fra Akademiska sjukhuset i Uppsala, som grunnlag i våre kostnadsestimat, fordi de fleste pasienter sendes dit. Takstene varierer dog ikke betydelig mellom Uppsala og København. Vi har antatt at de totale kostnadene forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet bestod av kostnader knyttet til Lutathera® og frakt av Lutathera®, liggedøgn, samt reise og opphold. I tillegg har vi beregnet kostnader for nåværende behandling i utlandet, hvor man framstiller ¹⁷⁷Lu-PRRT i egen hotlab på sykehuset, fordi Akademiska sjukhuset i Uppsala har fått midlertidig tillatelse til å fortsette å framstille ¹⁷⁷Lu-PRRT til bruk av Lutathera® er avklart [77]. Vi har, som beskrevet for intervensjon, antatt at 80% av pasientene får fire behandlinger i et kalenderår, og at 20% av pasientene får to behandlinger i et kalenderår. Vi har justert kostnadsestimatene våre deretter.

Kostnader forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera®

Lutathera®: Vi har brukt listeprisen til Lutathera® på 20 000 euro per dose, eller enkeltbehandling. Eventuelle rabatter som resultat av prisforhandlinger er foreløpig ikke kjent, derfor har vi i tillegg brukt to antatte størrelser på rabatt, 25% og 50%. En rabatt på 25% vil gi en pris på 15 000 euro per dose, og en rabatt på 50% vil gi en pris på 10 000 euro per dose. En pasient som har mottatt fire doser vil føre til en estimert kostnad på 80 000 euro med listepris og 60 000 og 40 000 euro med 25% rabatt og 50% rabatt respektivt. Vi har presentert de ulike prisene i norske kroner justert etter Norges Bank valutakurs (28. september 2017) i tabell 9 [74].

Frakt av Lutathera®: Frakt fra produsent til behandlende sykehus i utlandet vil, teoretisk sett, skje på samme måte som ved frakt til behandlende sykehus i Norge. Det henvises derfor til det som står ovenfor, hvor frakt av Lutathera® er detaljert beskrevet i forbindelse med intervensjon. Fraktkostnaden består av frakt fra produsent til behandlende sykehus. Kontroll slik Institutt for energiteknikk gjør i Norge, utføres på sykehusene i Sverige og Danmark. Frakt fra produsent til sykehus i Sverige har en kostnad på 1 300 euro, og frakt fra produsent til sykehus i Danmark har en kostnad på 1 200 euro [80]. Dette tilsvarer henholdsvis 12 000 norske kroner og 11 000 norske kroner justert etter Norges Bank valutakurs (28. september 2017) [74]. Den estimerte kostnaden er ekskludert fortolling og eventuell fraktforsikring. Prisen på frakt er per levering, og ikke per dose [80]. Vi har antatt at man klarer å kombinere frakt av to doser på samme levering.

Kostnader forbundet med nåværende legemiddel (fremstille ¹⁷⁷Lu-PRRT i egen hotlab på sykehus)

Vi har brukt pris for ¹⁷⁷Lu-PRRT i Sverige i evalueringen vår. Prisen for ¹⁷⁷Lu-PRRT har ligget på rundt 48 000 norske kroner per dose eller enkeltbehandling, inkludert dosimetri. Til informasjon har prisen for behandling i Danmark ligget på 57 000 norske kroner per dose eller enkeltbehandling, inkludert dosimetri (vedlegg 9, tabell U og V).

Liggedøgn

Takstene fra Akademiska sjukhuset i Uppsala viser en takst på 64 000 norske kroner per enkeltbehandling [88] (vedlegg 9, tabell U). To liggedøgn er inkludert per behandling. Vi har ikke fått informasjon om nøyaktig hva som inngår i denne taksten.

Reise- og oppholdskostnader

Vi mottok kun informasjon om at kvitteringer fra Akademiska sjukhuset i Uppsala inkluderte hotell og taxi. Vi mottok ingen spesifisert kostnad på dette, fordi det varierte fra pasient til pasient [88]. Derfor har vi brukt faktiske kostnader, som vi mottok fra utenlandskontorene i de regionale helseforetakene i Norge, og laget et estimat på gjennomsnittskostnad per pasient per år. Kostnadene gjaldt for år 2015 (vedlegg 9, tabell S og T). Reise- og oppholdskostnadene inkluderte kost, samt kostnad for pårørende eller ledsager. I noen tilfeller var kostnad for taxi til og fra sykehus, samt opphold på hotell inkludert i behandlingsutgifter, fordi dette ble bestilt via Uppsala Care [90]. Vi fikk ingen oversikt over hvor stor andel deltakere som benyttet seg av pasientreiser, kun antall saker. Vi vet heller ikke om reise- og oppholdskostnadene inkluderer pasienter som har reist til utlandet, men ikke fått innvilget eller avbrutt behandling. Kostnader for reise og opphold knyttet til ¹⁷⁷Lu-PRRT var 1 090 000 norske kroner for hele Norge. Dette tilsvarte 32 000 norske kroner per pasient på et år, siden det var 34 pasienter med innvilget behandling i 2015. Vi justerte denne kostnaden med utgangspunkt i 43 pasienter, og fikk dermed en total kostnad på 1 376 000 norske kroner per år.

RESULTAT

Kostnader forbundet med etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT-tilbud i Norge

I denne delen av vår kostnadsevaluering presenterer vi våre estimater av total kostnader og gjennomsnittskostnader per pasient knyttet til etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge ved ulike scenarier. Først presenterer vi de samlede resultatene for totale kostnader, og deretter resultatene for de enkelte kostnadskomponentene, det vil si oppstartskostnader, kostnader forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera®, driftskostnader, og reise- og oppholdskostnader. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter.

Totale kostnader

Vi viser to resultater for de estimerte totale kostnadene, det vil si for første år separat fra påfølgende år etter at behandlingstilbud er introdusert og gjennomsnittskostnader

per pasient for påfølgende år. Resultatene er presentert i intervaller avhengig av organiseringsscenario og rabatter på pris for Lutathera®. Den estimerte totalkostnaden påfølgende år var mellom 24 595 000 og 43 518 000 norske kroner og gjennomsnittskostnaden per pasient per år var mellom 492 000 og 870 000 norske kroner. Våre estimeringer viser Lutathera® og frakt av Lutathera® som kostnadsdriveren, etterfulgt av drift av behandlingstilbud (tabell 12).

Tabell 12. Estimerte totale kostnader ved etablering av PRRT-tilbud i Norge, i form av ulike scenarier

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Oppstart	NOK	1 245 000	1 333 000	1 720 000
Lutathera® (forutsatt at prisen ligger i intervallet mellom 50% rabatt av listepris og listepris) og frakt av Lutathera®	NOK	18 075 000 – 34 470 000	18 075 000 – 34 470 000	18 075 000 – 34 470 000
Drift	NOK	8 336 000	5 956 000	6 958 000
Reise og opphold	NOK	712 000	564 000	409 000
Totalt 1. år	NOK	28 368 000 – 44 763 000	25 928 000 – 42 323 000	27 162 000 – 43 557 000
Totalt påfølgende år	NOK	27 122 000 – 43 518 000	24 595 000 – 40 990 000	25 442 000 – 41 837 000
Gjennomsnittskostnad per pasient påfølgende år	NOK	542 000 – 870 000	492 000 – 820 000	509 000 – 837 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimatenes er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter.

Oppstartskostnader

Vi har presentert estimerte oppstartskostnader i tabell 13, som viser at scenario 3 (fire sentra med ett i hvert regionale helseforetak) har høyest kostnader forbundet med oppstart av ¹⁷⁷Lu-PRRT. Kostnaden tilsvarer 1 720 000 norske kroner. Scenario 1 (ett nasjonalt senter) var estimert til å ha lavest oppstartskostnader, pålydende 1 245 000 norske kroner. Det var hovedsakelig kostnad for bygg (1 075 000 norske kroner) som drev totalkostnadene, og innebar en ombyggingskostnad på Oslo universitetssykehus i alle scenarier.

Tabell 13. Estimerte oppstartskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarier

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Bygg	NOK	1 075 000	1 075 000	1 075 000
Tralle/infusjonsstativ og –pumpe	NOK	75 000	37 500	112 500
IT-programvare	NOK	25 000	25 000	175 000
Strålevernutstyr	NOK	-	125 000	150 000
Opplæring og kompetanseoppbygging	NOK	70 000	70 000	187 500

Totalt	NOK	1 245 000	1 333 000	1 720 000
---------------	------------	------------------	------------------	------------------

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter.

Kostnader forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera®

Kostnader forbundet med Lutathera® og frakt av Lutathera® er presentert i tabell 14. I følge våre estimater er kostnaden for Lutathera®, uavhengig av scenario og avhengig av rabatt på pris, estimert til mellom 16 560 000 og 32 955 000 norske kroner per år. Den estimerte fraktkostnaden for Lutathera® er også lik, uavhengig av scenario, og estimert til 1 515 000 norske kroner per år. Gjennomsnittskostnad per pasient ble estimert til mellom 362 000 og 689 000 norske kroner per år i alle scenarioene.

Tabell 14. Estimerte kostnader for Lutathera® og frakt av Lutathera® ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Lutathera® med listepreis	NOK	32 955 000	32 955 000	32 955 000
Lutathera® med 25% rabatt av listepreis	NOK	24 660 000	24 660 000	24 660 000
Lutathera® med 50% rabatt av listepreis	NOK	16 560 000	16 560 000	16 560 000
Frakt av Lutathera®	NOK	1 515 000	1 515 000	1 515 000
Totalt per år (forutsatt at prisen for Lutathera® ligger i intervallet mellom 50% rabatt av listepreis og listepreis)	NOK	18 075 000 – 34 470 000	18 075 000 – 34 470 000	18 075 000 – 34 470 000
Gjennomsnittskostnad per pasient NOK		362 000 – 689 000	362 000 – 689 000	362 000 – 689 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter.

Driftskostnader

Våre estimerte driftskostnader resulterte i at scenario 1 (ett nasjonalt senter) hadde høyest kostnad totalt med en kostnad pålydende 8 336 000 norske kroner per år. Scenario 2 (to sentra) hadde den laveste estimerte driftskostnaden totalt med 5 956 000 norske kroner per år. Den laveste gjennomsnittskostnaden per pasient ble estimert til 119 000 norske kroner per år, ved scenario 2 (tabell 15).

Tabell 15. Estimerte driftskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Forbruksartikler	NOK	303 000	303 000	303 000
Liggedøgn	NOK	396 000	440 000	451 000
Personell	NOK	7 636 000	5 212 000	6 203 000
Totalt per år	NOK	8 336 000	5 956 000	6 958 000
Gjennomsnittskostnad per pasient NOK		167 000	119 000	139 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter.

Reise- og oppholdskostnader

Estimerte reise- og oppholdskostnader er presentert i tabell 16. Kostnadsestimatene viste at scenario 1 (ett nasjonalt senter) hadde høyest kostnad totalt, nemlig 712 000 norske kroner per år. Scenario 3, fire sentra, (ett i hvert regionale helseforetak) hadde den laveste estimerte kostnaden totalt med 409 000 norske kroner per år. Den laveste gjennomsnittskostnaden per pasient ble estimert til 8 000 norske kroner per år, ved scenario 3, fire sentra (ett i hvert regionale helseforetak).

Tabell 16. Estimerte reise- og oppholdskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Reise	NOK	296 000	234 000	168 000
Opphold	NOK	416 000	330 000	241 000
Totalt per år	NOK	712 000	564 000	409 000
Gjennomsnittskostnad NOK per pasient		14 000	11 000	8 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimatenes er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter.

Kostnader forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i utlandet

I denne delen av rapporten viser vi de estimerte totalkostnadene, og gjennomsnittskostnad per pasient knyttet til ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i utlandet. Vi har skilt mellom kostnader knyttet til bruk av Lutathera®, og kostnader knyttet til dagens behandlingsprinsipp hvor man selv framstiller ¹⁷⁷Lu-PRRT i egen hotlab på sykehus. Estimatenes er basert på et pasientvolum tilsvarende 43 pasienter.

Totale kostnader ved bruk av Lutathera®

Estimert totalkostnad for behandlingstilbud med Lutathera® er presentert i tabell 17. Totalkostnad ble estimert til mellom 26 295 000 og 40 322 000 norske kroner, og estimert gjennomsnittskostnad per pasient utgjorde mellom 612 000 og 938 000 norske kroner per år. Lutathera® var ifølge våre beregninger den største kostnadsdriveren tilsvarende mellom 14 168 000 og 28 195 000 norske kroner per år avhengig av nivå på rabatt.

Tabell 17. Estimerte totale kostnader ved ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet, med bruk av Lutathera®

Kostnadskomponent	Valuta	PRRT-behandlingstilbud i utlandet
Lutathera® med listepreis	NOK	28 195 000
Lutathera® med 25% rabatt av listepreis	NOK	21 098 000
Lutathera® med 50% rabatt av listepreis	NOK	14 168 000
Frakt av Lutathera®		916 000

Liggedøgn	NOK	9 832 000
Reise og opphold	NOK	1 379 000
Totalt (forutsatt at prisen for Lutathera® ligger i intervallet mellom 50% rabatt av listepriis og listepriis)	NOK	26 295 000 - 40 322 000
Gjennomsnittskostnad per pasient	NOK	612 000 - 938 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 43 pasienter.

Totale kostnader for dagens behandlingsprinsipp, framstilling i egen hotlab

Estimert total kostnad for behandlingstilbud hvor man framstiller ¹⁷⁷Lu-PRRT i egen hotlab på sykehus er presentert i tabell 18. Total kostnad ble estimert til 18 653 000 norske kroner, og estimert gjennomsnitt per pasient utgjorde 434 000 norske kroner per år. Den største kostnadsdriveren var liggedøgn tilsvarende 9 832 000 norske kroner per år. Til informasjon var den faktiske kostnaden for ¹⁷⁷Lu-PRRT 11 621 000 norske kroner totalt i 2015. Dette tilsvarte i gjennomsnitt 342 000 norske kroner per pasient (vedlegg 9, tabell S).

Tabell 18. Estimerte årlige totale kostnader for dagens behandlingsprinsipp i utlandet, framstilling i egen hotlab

Kostnadskomponent	Valuta	PRRT-behandlingstilbud i utlandet
PRRT-behandling	NOK	7 443 000
Liggedøgn	NOK	9 832 000
Reise og opphold	NOK	1 379 000
Totalt	NOK	18 653 000
Gjennomsnittskostnad per pasient	NOK	434 000

*Forkortelser: NOK, norske kroner. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 43 pasienter.

Kostnader forbundet med etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge vs. i utlandet ved bruk av Lutathera

I denne delen av rapporten har vi presentert våre estimerte total kostnader, og gjennomsnittskostnader per pasient, for intervensjon og komparator samlet. I tillegg har vi valgt å presentere resultatene ekskludert legemiddelkostnader (Lutathera® og frakt av Lutathera®), fordi legemiddelkostnadene er den mest usikre faktoren på det nåværende tidspunkt. Til slutt har vi illustrert ulike prisnivåer for Lutathera® og pris på nåværende bruk av legemiddel i utlandet.

Totale kostnader med bruk av Lutathera

I tabell 19 og figur 14 har vi presentert våre estimat for årlige total kostnader, og gjennomsnittskostnad per pasient knyttet til etablering av PRRT-behandlingstilbud i Norge, sammenlignet med PRRT-behandlingstilbud i utlandet. Estimert gjennomsnittskostnad per pasient viste at behandlingstilbud i utlandet hadde et intervall på 612 000 - 938

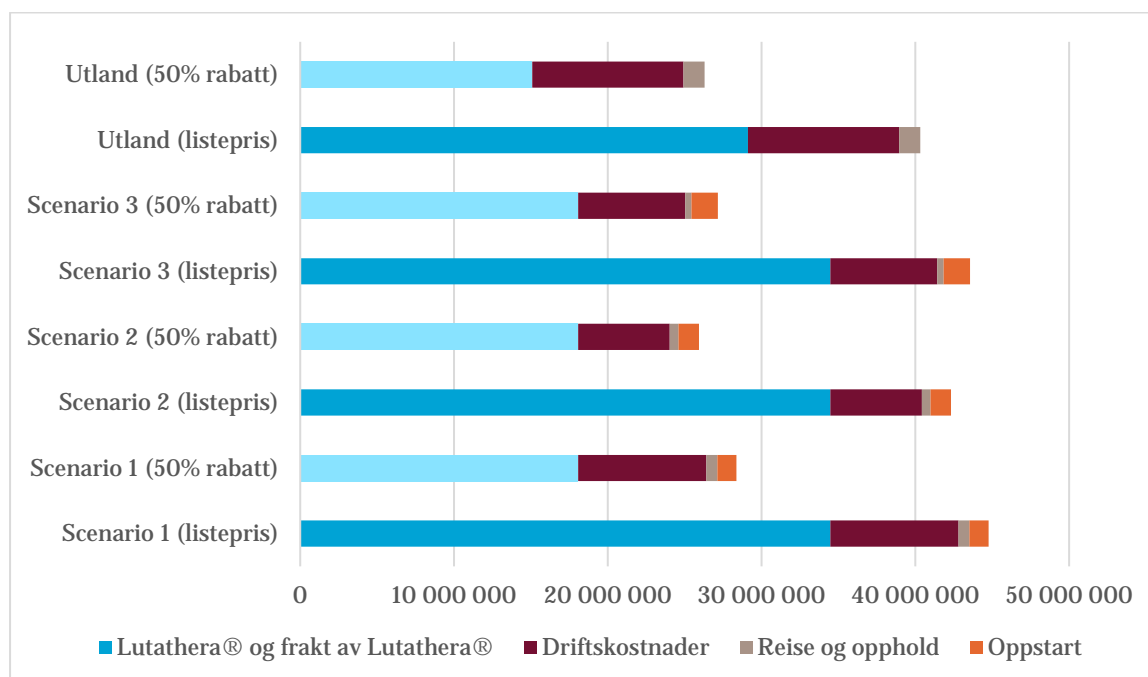
000 norske kroner. Etablering av behandlingstilbud i Norge lå på mellom 492 000 norske kroner og 870 000 norske kroner.

Tabell 19. Estimerte kostnader ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge, i form av ulike scenarioer, og ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet

Kostnadskomponent (Pasientvolum)	Valuta	Scenario 1 (50)	Scenario 2 (50)	Scenario 3 (50)	Utlandet (43)
Oppstart	NOK	1 245 000	1 333 000	1 720 000	-
Lutathera® og frakt av Lutathera®	NOK	18 075 000 – 34 470 000	18 075 000 – 34 470 000	18 075 000 – 34 470 000	15 084 000 – 29 111 000
Andre behandlingskostnader**	NOK	8 336 000	5 956 000	6 958 000	9 832 000
Reise og opphold	NOK	712 000	564 000	409 000	1 379 000
Totalt 1. år	NOK	28 368 000 – 44 763 000	25 928 000 – 42 323 000	27 162 000 – 43 557 000	26 295 000 – 40 322 000
Totalt påfølgende år	NOK	27 122 000 – 43 518 000	24 595 000 – 40 990 000	25 442 000 – 41 837 000	26 295 000 – 40 322 000
Gjennomsnittskostnad per pasient påfølgende år	NOK	542 000 – 870 000	492 000 – 820 000	509 000 – 837 000	612 000 – 938 000

**Andre behandlingskostnader tilsvarer drift ved etablering av behandlingstilbud i Norge (tabell 12), og liggedøgn ved behandlingstilbud i utlandet (tabell 17). *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Figur 14. Illustrasjon over forskjeller i kostnadsestimatene ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge ved ulike scenarioer vs. etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet



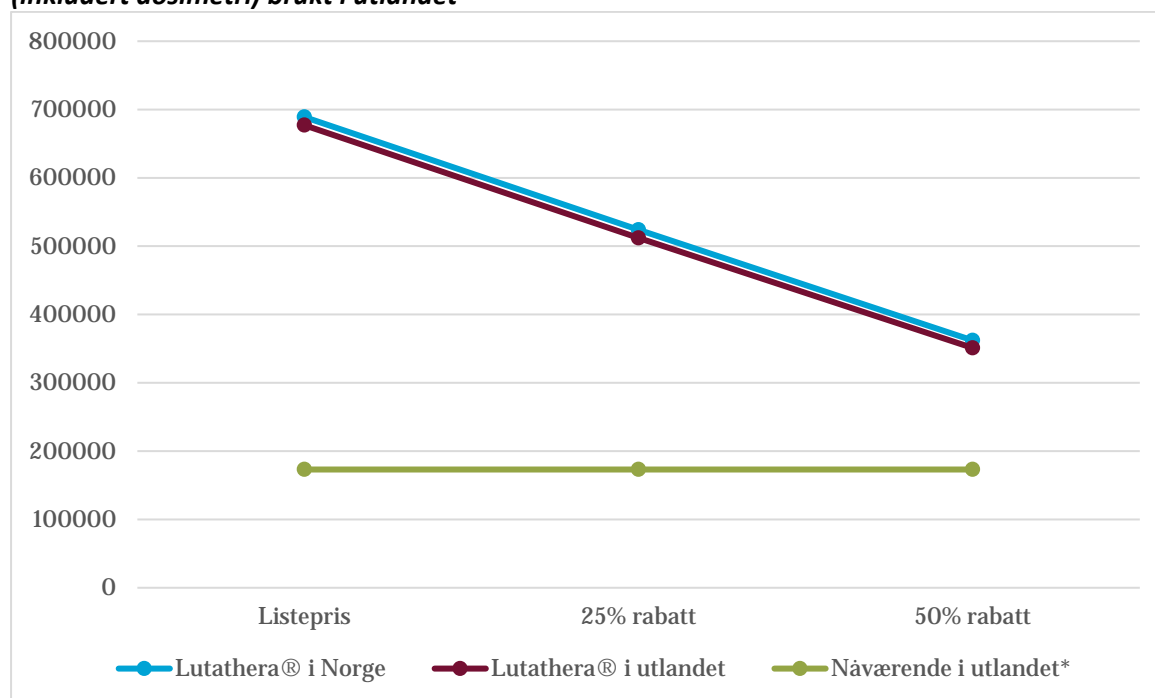
*X-akse: kostnadskomponent, y-akse: scenario. Lysblå: 50% rabatt av listepreis, mørkere blå: listepreis.

Estimatene er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge og 43 pasienter ved av ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet.

Prisnivåer for Lutathera® og pris på nåværende bruk av legemiddel i utlandet

Figur 15 illustrerer gjennomsnittlige prisnivåer per pasient for Lutathera® med listepris, 25% og 50% rabatt. Pris er inkludert frakt. Samtidig vises gjennomsnittspris per pasient for nåværende bruk av legemiddel i utlandet (inkludert dosimetri). Figuren illustrerer at behandling med Lutathera® vil bli dyrere enn nåværende behandlingstilbud uten Lutathera®, uansett lokalisasjon. Nåværende bruk av legemiddel i utlandet kan ikke virdereføres.

Figur 15. Ulike gjennomsnittlige prisnivåer per pasient for Lutathera® (inkludert frakt) i Norge og utlandet, og gjennomsnittspris per pasient for nåværende bruk av legemiddel (inkludert dosimetri) brukt i utlandet



*X-akse: Legemiddel og land, y-akse: norske kroner (NOK). Nåværende i utlandet tilsvarer pris på nåværende behandling i utlandet, altså ikke Lutathera®, og omfatter ikke rabatter. Prisen er derfor konstant. Estimaten er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge og 43 pasienter ved av ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet.

Totale kostnader, ekskludert Lutathera® og frakt av Lutathera®

I tabell 20 og figur 16 har vi presentert våre totale kostnadsestimat for intervensjon og komparator per år, ekskludert kostnad for Lutathera® og frakt av Lutathera®. Deretter har vi presentert årlig gjennomsnittskostnader per pasient. I følge våre estimater var utenlandsbehandling det mest kostbare alternativet totalt sett (11 210 000 norske kroner) per år. Videre var etablering av behandlingstilbud i Norge i form av scenario 2 det rimeligste alternativet totalt sett (6 520 000 norske kroner) per år. Våre estimat for årlig gjennomsnittskostnad per pasient viste høyest kostnad for behandlingstilbud i utlandet (261 000 norske kroner), og lavest kostnad for scenario 2 ved etablering av behandlingstilbud i Norge (130 000 norske kroner).

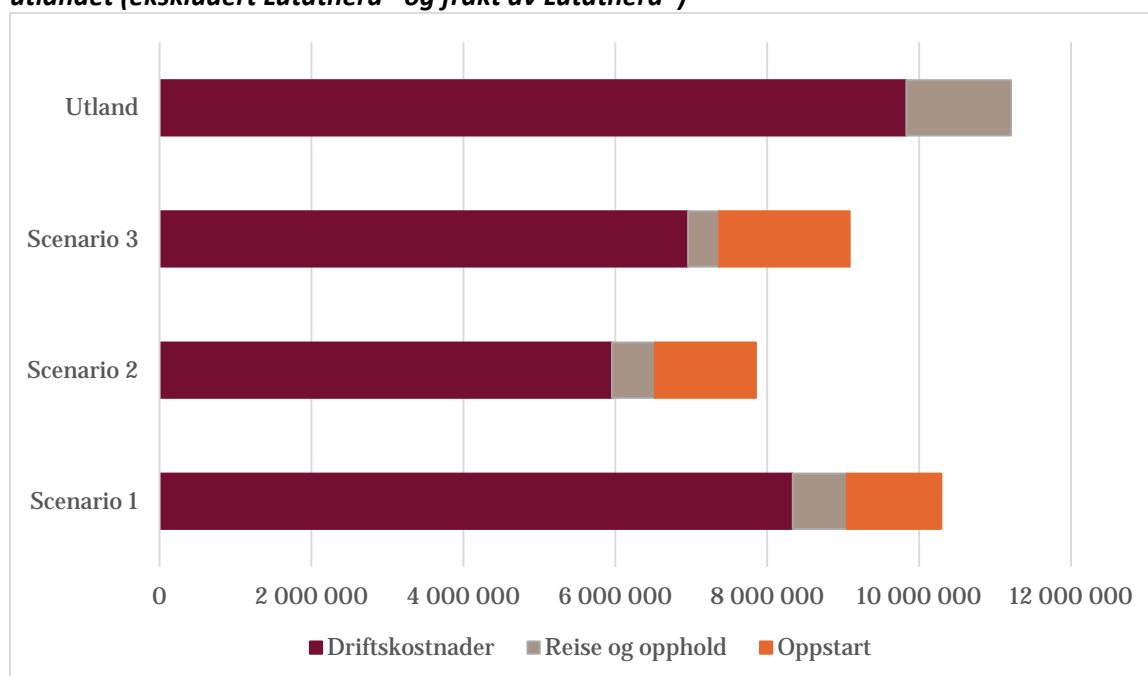
Tabell 20. Estimerte kostnader ved etablering av PRRT-tilbud i Norge, i form av ulike scenarioer, og PRRT-tilbud i utlandet ekskludert Lutathera® og frakt av Lutathera®

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Utlandet
-------------------	--------	------------	------------	------------	----------

<i>(Pasientvolum)</i>		<i>(50)</i>	<i>(50)</i>	<i>(50)</i>	<i>(43)</i>
Oppstart	NOK	1 245 000	1 333 000	1 720 000	-
Andre behandlingskostnader**	NOK	8 336 000	5 956 000	6 958 000	9 832 000
Reise og opphold	NOK	712 000	564 000	409 000	1 379 000
Totalt 1. år	NOK	10 293 000	7 853 000	9 087 000	11 210 000
Totalt påfølgende år	NOK	9 048 000	6 520 000	7 367 000	11 210 000
Gjennomsnittskostnad per pasient påfølgende år	NOK	181 000	130 000	147 000	261 000

**Andre behandlingskostnader tilsvarer drift ved etablering av behandlingstilbud i Norge (tabell 12), og liggedøgn ved behandlingstilbud i utlandet (tabell 17). *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Figur 16. Illustrasjon over forskjeller i kostnadsestimat ved etablering av PRRT-behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer, og PRRT-behandlingstilbud i utlandet (ekskludert Lutathera® og frakt av Lutathera®)



X-akse: kostnadskomponent, y-akse: scenario. Estimatenes er basert på et pasientvolum tilsvarende 50 pasienter ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge og 43 pasienter ved av ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet.

OPPSUMMERING

Vi har estimert kostnader for etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i Norge i form av tre alternative organisatoriske scenarioer. Scenario 1 innebar etablering av behandlingstilbud ved ett nasjonalt senter, Oslo universitetssykehus. Scenario 2 innebar etablering av behandlingstilbud ved to sentra, Oslo universitetssykehus og ett sykehus til. Scenario 3 innebar etablering av behandlingstilbud ved fire sentra, Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge og St. Olavs Hospital (ett i hvert regionale helseforetak). Videre har vi estimert kostnader forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet, som komparator.

Etablering av PRRT-tilbud i Norge har, ifølge våre estimater, en kostnad i størrelsesorden 24 439 000 norske kroner til 43 362 000 norske kroner per år, ekskludert oppstartskostnader på mellom ca. 1-2 millioner norske kroner som tilkommer det første året. PRRT-tilbud i utlandet har en kostnad på 26 295 000 - 40 322 000 norske kroner per år, i følge vårt kostnadsestimat. Gjennomsnittskostnad per pasient per år tilsvarer mellom 489 000 og 867 000 norske kroner ved etablering i Norge, og 612 000 og 938 000 norske kroner ved utenlandsbehandling. Kostnadsestimatene er et resultat av en antakelse om at prisen ligger mellom listepriis og 50% prisrabatt for Lutathera®. Hovedgrunnen til kostnadsforskjellen mellom de to alternativene er en antakelse om at flere pasienter vil motta PRRT-behandling om det etableres et norsk behandlingstilbud. Flere behandlede pasienter kan gi økt nytte i samfunnet. Den største kostnadsdriveren er legemiddelpris, som tilsvarer listepriis for Lutathera®, både ved å etablere PRRT-behandlingstilbud i Norge og ved PRRT-behandling i utlandet. Det er stor usikkerhet knyttet til hvor reell legemiddelprisen er, siden vi ikke kunne ta hensyn til resultater av fremtidig(e) prisforhandling(er). Allikevel vil sannsynligvis legemiddelpris med Lutathera® stige betraktelig i forhold til i dag, hvor man ikke bruker Lutathera®, og øke totalkostnadene for behandlingen uansett lokalisasjon. De årlige totale kostnadene for dagens behandlingsprinsipp i utlandet, hvor man framstiller ¹⁷⁷Lu-PRRT i egen hotlab på sykehus, er estimert til 18 653 000 norske kroner. Den årlige gjennomsnittskostnaden er estimert til 434 000 norske kroner per pasient.

Det vil være avgjørende for denne evalueringens validitet at vi får en minst like god pris ved innkjøp av Lutathera® til Norge, som de får i Sverige og/eller Danmark. Om det gis en rabattert pris i Sverige og/eller Danmark som ikke tilbys til Norge, vil prisen per pasient for behandling i utlandet sannsynligvis bli lavere enn tilsvarende i Norge. Dette er opplysninger som vil være av betydning for en beslutning om opprettelse av et nasjonalt behandlingstilbud, og som på nåværende tidspunkt er ukjent. Ettersom pris ikke er avklart i Sverige og Danmark, er det ikke mulig å lage noen evaluering som tar utgangspunkt i reelle tall for den største kostnadsdriveren. Kostnader knyttet til andre aspekter enn Lutathera® vil kunne være mer relevant når en beslutning skal tas.

Etikk

Bakgrunn og informasjonskilder

PRRT for nevroendokrine svulster er en livsforlengende behandling, som er relativt kostbar, og som innebærer en viss risiko for å skade pasienten og omgivelsene. På bakgrunn av dette er det derfor viktig å trekke frem og belyse forskjellige etiske aspekter knyttet til denne behandlingen i Norge.

Vi har valgt å belyse de etiske utfordringene som vi mener er relevante i forhold til tiltaket basert på et utvalg av spørsmål (sjekkliste) presentert i vår metodehåndbok [22]. Valgte spørsmål er vist og avmerket i vedlegg 10. I tillegg har forskningsbibliotekar (EH) søkt etter relevant litteratur i Pubmed. I alt 505 artikler ble identifisert basert på søkestrategi vist i vedlegg 10, hvorav de første 17 ble valgt etter relevans i basert på studiens tittel og videre 5 inkludert i vurderingen av etiske spørsmål.

To medarbeidere (LLH og KF) var ansvarlig for utarbeidelsen av den etiske vurderingen og drøftet problemstillingene ut fra artiklene identifisert i PubMed.

Vurdering av etiske spørsmål

Spørsmål knyttet til helsetiltaket

Dersom det ikke er etablert et godt kunnskapsgrunnlag for et helsetiltak, for eksempel at det er av eksperimentell karakter, kan det stilles spørsmål om nytten av dette hvis behandlingen er av eksperimentell karakter. Pasientene står uansett foran det samme valget om å ta denne behandlingen eller ikke. Aizer et al har belyst pasienters vilje til strålebehandling eller kirurgi for åtte forskjellige kreftformer i en amerikansk studie [114]. Til tross for legens anbefaling av slo et lite antall pasienter strålebehandling (0,9 %, 2 113 av 232 189 pasienter) og kirurgi (0,4 %, 2 441 av 692 938 pasienter). De forklaringsfaktorene som ble identifisert alder (høy), sivilstatus (enslig), inntekt (lav) og etnisitet. Med andre ord vegrer noen pasienter seg noe som kan spores i disse forklaringsvariablene, uavhengig om kunnskapsgrunlaget er godt eller ikke, og selv om et helsetiltak regnes som veletablert, som PRRT.

Dette helsetiltaket for behandling av alvorlig kreft utfordrer ikke sosial verdier eller ordninger direkte. Derimot vil det medføre behov for etableringskostnader ved aktuelle institusjoner for å utføre behandlingen av disse pasientene. Per i dag sendes pasientene til andre nordiske land for behandling, og det er nå ønskelig å etablere tilbudet i Norge.

Kreftbehandling er under rivende utvikling, inkludert PRRT, og det er et press for at ny kostbar behandling tilbys pasienter, som ikke har hatt effekt av behandlingen de har fått så langt. Dette kan medføre en forskyvning av annen behandling for kreftpasienter eller det kan ramme andre pasientgrupper da det ofte er en kamp om midler i spesialisthelsetjenesten. I så måte berøres likeverdsprinsipper. Dette er en reell problemstilling i mange land [115]. I tilfellet med PRRT, kan man dog argumentere med at siden det i dag sendes pasienter til andre nordiske land for behandling, vil man heller kunne bruke disse ressursene i Norge, dersom innført i norsk helsetjeneste. Det er mange fordeler for pasientene om behandlingen foregår i Norge. Aktuelle norske regionsykehus har faglig ekspertise til å håndtere denne typen behandling, fordi tilsvarende stråleterapi brukes ved andre kreftformer, som kreft i skjoldbruskkjertelen.

PRRT for nevroendokrin kreft utfordrer prinsippet om jevn fordeling av ressurser i helsetjenesten, da behandlingen i seg selv er meget kostbar per pasient, selv om det dreier seg om få pasienter per år. Men samtidig gjelder jo prinsippet om at pasienter skal ha tilgang til behandling, dersom denne er tilgjengelig. Imidlertid er det svært sjeldent at man kan få opp til tre års ekstra levetid på en palliativ kreftbehandling som har forholdsvis få bivirkninger. De fleste nye kreftmedikamenter gir ofte noen måneder ekstra levetid.

PRRT er en avansert form for kreftbehandling, hvor nytten må veies opp mot mulige skader og bivirkninger. Behandlere må derfor nøye redegjøre for hva PRRT er og konsekvenser av behandlingen. Behandlere har ansvar for å utfylle pasientens eventuelle kunnskapshull rundt nytte versus risiko og diskutere dilemmaer omkring behandlingen slik at pasienten kan gi et informert samtykke til behandlingen [116].

Spørsmål knyttet til ulike interessenter

Når denne pasientbehandlingen skal innføres i Norge, vil de regionale helseforetak måtte avtale hvordan etableringen skal foregå og hvem som skal ha ansvar. I så hen-seende vil denne metodevurderingen danne en del av grunnlaget for å ta kunnskapsbaserede beslutninger. For eksempel vil etablering av ett nasjonalt behandlingssenter fremfor flere innebære oppsamling av kompetanse på ett sted fremfor flere, noe som kan utfordre prinsippet om likt tilbud til alle pasienter i hele landet.

Personalet må følge stråleforebyggende rutiner også under behandlingen av pasienten. Pasienten er også radioaktiv over en lengre tid, og det er viktig at også nære kontakter av pasienten følger anviste rutiner for nærkontakt. Oppbevaring og eventuell tillaging av medikamentet må skje i beskyttede lokaler som ivaretar ansattes helse. Radioaktivt avfall må deponeres på vanlig måte for risikoavfall. Risiko berører med andre ord ikke bare pasienten selv, men også omgivelsene. Dette krever på samme måte, som for pasienten, at det gis riktig informasjon og at det tas hensyn til omgivelsene og miljøet.

Spørsmål om moralske aspekter ved metodologiske valg

Behandlingen bidrar til å begrense veksten av kreftsykdommen, og den gir sannsynligvis økt livskvalitet og livsforlengelse som verdsettes høyt av pasienter og deres pårørende. Dette er imidlertid lite dokumentert gjennom studier fordi pasientgruppen er svært liten og studier som regnes å være av høy kvalitet (store randomiserte studier med kontrollgruppe) er få (vi fant én relativt liten RCT). Det er viktig å påpeke at lav tilfylling til tilgjengelig dokumentasjon av effekt ikke betyr at det ikke *er* effekt av behandlingen, men at det ikke foreligger nok forskning til å vite. Andre hensyn må altså tas i betraktning, som for eksempel klinisk erfaring. Dette kan det være viktig å informere en vel-opplyst pasient om.

PRRT er utprøvd blant pasienter med forskjellige typer nevroendokrin kreftsykdom. Dette er viktig for å kunne belyse generaliserbarhet av effekt av behandlingen. Noen få observasjonsstudier (pasientserier) med et fåtalls deltakere omhandler barn. Disse berøres enda mer av forholdet beskrevet over, siden denne pasientgruppen er svært liten.

Det foreligger ikke norske studier. På generelt grunnlag anses det som uheldig, men med det veldig lave antallet pasienter innenfor disse forskjellige nevroendokrine kreftformene lar det seg i liten grad gjennomføre. Dog ville etablering av et kvalitetsregister og selv små pasientserier kunne gi mye informasjon om behandlingsresultat og gjennomføring av behandling i Norge.

Spørsmål knyttet til å gjennomføre en metodevurdering

Denne metodevurderingen inkluderer vurdering av effekt av behandling basert på et systematisk litteratursøk. Videre vurderes sikkerhet relatert til stråling, organisatoriske og økonomiske konsekvenser, samt etiske vurderinger for pasient, behandlere, pårørende og miljøet. I så måte er denne metodevurderingen av PRRT for behandling av avansert nevroendokrin kreft det beste kunnskapsgrunnlaget vi har per i dag knyttet til selve tiltaket for ta en beslutning om innføring eller ikke i norsk helsetjeneste. Overordnede vurderinger, som innebærer prioriteringer innen helsetjenesten må basere seg på andre vurderinger og grunnlag.

Diskusjon

Klinisk effekt, sikkerhet og organisering

Ut i fra litteratursøket utført i november 2016 og sist oppdatert i mars 2017 er 9 studier inkludert for vurdering av klinisk effekt inkludert bivirkninger og uønskede hendelser. Dette dokumentasjonsgrunnlaget bestående av én RCT og åtte observasjonsstudier med til sammen ca. 1 200 pasienter er generelt sett sparsomt og av lav kvalitet. De sikreste effektestimaterne kommer fra en nylig publisert RCT, men denne studien pågår fortsatt. Estimaterne fra denne RCT-en er med andre ord foreløpige (interime).

¹⁷⁷Lu-PRRT reduserer trolig generell dødelighet og øker både generell og progresjonsfri overlevelse, men forskningsgrunnlaget er for sparsomt for å kunne trekke en endelig konklusjon. Forlenget levetid er muligens mellom 40 og 70 måneder avhengig av type NET, men det er stor usikkerhet knyttet til estimatet. Estimaterne er noe sikrere for progresjonsfri overlevelse (PFS) og ligger kanskje mellom 30 og 50 måneder. Et sikrere estimat gjelder tumor-responsraten ved bruk av RECIST-kriteriene, hvor TRR er signifikant forbedret med ¹⁷⁷Lu-PRRT. Videre er det registrert få alvorlige uønskede hendelser og bivirkninger forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT. Både RCT-en og observasjonsstudiene viser at de viktigste er knyttet til benmarg- og nyrefunksjon, og generelle bivirkninger, som kvalme, magesmerter og hårfall. I mesteparten av tilfellene gjenopprettes normal benmargsfunksjon, nyrefunksjonen forverres ikke, mens kvalme, oppkast og hårfall er forbigående. Da hendelsene i utgangspunktet er sjeldne, er det usikkert om ¹⁷⁷Lu-PRRT forårsaker MDS og akutt leukemi, men andelen som rammes ligger kanskje rundt 1 %. Om ¹⁷⁷Lu-PRRT forbedrer livskvalitet eller ikke kan vi ikke si sikkert på bakgrunn av det vi har av forskningsdokumentasjon.

Andre varianter av ¹⁷⁷Lu-PRRT har vært utprøvd (¹⁷⁷Lu-DOTATOC og ¹⁷⁷Lu-DOTANOC), men studiene vi har funnet via søket vårt er både få og med svært få deltakere [117-120]. Noe data forligger for bruk av et annet peptid, DOTATOC istedenfor DOTATATE (som er peptidet i Lutathera®). Resultatene fra de få studiene tyder på at DOTATOC også kan brukes i ¹⁷⁷Lu-basert PRRT, men det ser ut til at ¹⁷⁷Lu-DOTATATE er best egnet fordi det avgir større doser til tumorvev (høy affinitet) samtidig som den utsetter resten av kroppens vev for minst stråling. Dessuten ser det ut til at det ikke er aktuelt å benytte andre varianter foreløpig, siden Lutathera® som nå har markedseksklusivitet som skal benyttes.

Siden vårt litteratursøk utført i mars 2017 har det blitt publisert en nyere studie [121], men det ser ut til at populasjonen delvis er sammenfallende med den som er blitt vurdert i tidligere studier fra den nederlandske gruppen inkludert i metodevurderingen vår [30, 31, 36]. Pasientene inkludert er nemlig rekruttert siden 2000, i så måte er denne studien mer å betrakte som en oppfølgingsstudie. Funn i Brabander et al. er i tråd med de tidligere studiene og i samsvar med konklusjonene våre. Med en median oppfølgingsperiode på 78 måneder i en populasjon på 443 nederlandske pasienter, var progresjonsfri overlevelse på median 29 måneder, tid til progresjon på median 36 måneder og generell overlevelse på median 63 måneder (spenn var ikke oppgitt). I evalueringen av responseraten og kontroll av sykdom, samt mål på sikkerhet var 610 pasienter inkludert. Den objektive responseraten var 39 % og stabilisering av sykdommen var oppnådd hos 43 % av pasientene. Toksisitet på lengre sikt innebar akutt leukemi hos fire pasienter (0,7 %) og myelodysplastisk syndrom hos ni av pasientene (1,5 %), mens det ikke var noe tilfelle av nyre- eller leversvikt.

Forskningdokumentasjon om mulig bedre livskvalitet med ^{177}Lu -PRRT er meget sparsomt, men en studie basert på NETTER-1 RCT-en ble nylig presentert på en konferanse [122].

Nefrotoksitet kan oppstå som følge av PRRT, og enkelte risikofaktorer, som for eksempel hypertensjon og diabetes, kan muligens øke risikoen for nyreskade enda mer. Dette er blitt undersøkt i en studie, hvor nyrefunksjonen ble monitorert hos 323 pasienter som hadde fått ^{177}Lu -PRRT [31]. Forfatterne rapporterte ingen signifikant effekt av noen av disse risikofaktorene på nyrefunksjonen over tid.

Når det gjelder strålevern vurderer vi at PRRT ved bruk av ^{177}Lu -DOTATATE overveiende er til nytte for pasienten ut fra forventet behandlingsresultat og den skade som strålingen ev. måtte medføre, dvs. at bruk av ^{177}Lu -DOTATATE er berettiget (jfr. Strålevernforskriften 2016). Ved strålebehandling med radiofarmaka tilstrebes adekvat stråledose til målvolument samtidig med en lavest mulig stråledose til vev utenom målvolument. I forbindelse med bruk av Lutathera® i kliniske studier er det gjort vurderinger av behandlingseffekt og stråledose til pasient, bl.a. hvilken strålingsrisiko som kan vurderes som akseptabel for pasienten pga. dosebegrensninger til nyrer og benmarg. Det er etablert prosedyrer knyttet til PRRT-metoden som gir informasjon for gjennomføring av behandlingen. Disse bidrar til mindre strålerisiko for både personale, omsorgspersoner og allmenhet. Vi vurderer derfor at bruk av ^{177}Lu -DOTATATE til den aktuelle behandlingen vil oppfylle strålevernlovens krav om forsvarlighet (jfr. § 5 i strålevernloven) og strålevernforskriftens krav om berettigelse og optimalisering (jfr. §§ 39 og 40 i strålevernforskriften).

Hospitalisering av pasienter som gjennomgår behandling med Lutathera® vil være forbundet med betydelige kostnader for både pasienter og sykehus, i tillegg til at yrkesmessig stråledose til involvert personale vil øke. På den annen side vil hospitalisering redusere ekstern stråling til allmenhet og omsorgsytere og eksponeringskontroll av avfall.

^{177}Lu har tilsvarende halveringstid som ^{131}I (6,7 og 8 dager respektivt), men har en mindre andel γ -stråling (11 %) og lavere γ -strålingsenergi (208 keV) enn ^{131}I (81 % med 364 keV). I tillegg er den spesifikke γ -strålekonstanten for ^{177}Lu om lag 10 ganger mindre enn for ^{131}I . Den radiologiske giftigheten for inhalasjon og inntak er og betydelig lavere for ^{177}Lu enn for ^{131}I . Derfor kan retningslinjene som brukes for utskriving av pasienter behandlet med I-131 også være godt egnet til bruk for pasienter behandlet med ^{177}Lu . Med et slikt utskrivningsregime vil en være på den trygge og forsvarlige siden.

Sykehus som skal ta beslutningen om pasienten skal få tilbud om ^{177}Lu -PRRT må ha nødvendig tverrfaglig kompetanse og erfaring i utredning og behandling av sykdommen.

Organiseringen av dette behandlingstilbudet bør sees i sammenheng med annen nukleærmedisinsk virksomhet, slik at positive synergieffekter kan oppnås. En overordnet nasjonal plan for nukleærmedisinsk diagnostikk og behandling bør utarbeides.

Helseøkonomisk evaluering

Vi har estimert kostnader for etablering av ^{177}Lu -PRRT som behandlingstilbud i Norge i form av tre alternative organisatoriske scenarier. Scenario 1 innebærer etablering av behandlingstilbud ved ett nasjonalt senter, Oslo universitetssykehus. Scenario 2 innebærer etablering av behandlingstilbud ved to sentra, Oslo universitetssykehus og ett sykehus til. Scenario 3 innebærer etablering av behandlingstilbud ved fire sentra, Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge og St. Olavs Hospital (ett i hvert regionale helseforetak). Videre har vi estimert kostnader forbundet med ^{177}Lu -PRRT i utlandet, som komparator. Det var utfordrende å beregne kostnadsestimat for komparator, da dette i utgangspunktet skulle tilsvare dagens ^{177}Lu -PRRT i utlandet. Etter hva Folkehelseinstituttet er kjent med kan ikke dagens behandlingstilbud videreføres med like priser og leverandører. Markedsføringstilatelsen av Lutathera og dets status som «orphan drug» har ført til at dagens bruk av radiofarmaka i Sverige og Danmark må erstattes med Lutathera® [80, 86, 88, 113]. Akademiska sjukhuset i Uppsala har imidlertid fått midlertidig tillatelse til å fortsette å framstille ^{177}Lu -PRRT i egen hotlab til en avklaring rundt innføring av Lutathera® er tatt [77]. Vi har derfor både inkludert priser for Lutathera® og nåværende priser i utlandet i vår vurdering.

Vi har valgt å ikke sammenligne med andre komparatorer i form av annen behandlingsmetode, som for eksempel everolimus og sunitinib. For det første er ^{177}Lu -PRRT en allerede etablert behandlingsmetode som vi i Norge er villige til å betale for effekten av, ved å sende pasienter til utlandet. På den annen side vil prisen til behandlingen trolig øke betydelig ved innføring av Lutathera®, uansett behandlingssted. For det andre har vi tolket vår problemstilling til å handle om at man enten vil sende pasienter til utlandet for ^{177}Lu -PRRT eller etablere behandlingstilbudet i Norge. Til slutt er ^{177}Lu -PRRT ifølge våre fagekspertene noe som skal kunne brukes *i tillegg til* annen behandling, for eksempel med everolimus og sunitinib, og *ikke istedenfor* [62, 89].

Hovedutfordringen i den helseøkonomiske evalueringen vår har vært å samle inn data, da verken intervensjon eller komparator tilsvarer et etablert behandlingstilbud per i dag (komparator innebærer endrede priser). Det bør derfor tas i betraktning at kostnadene vi har brukt hovedsakelig er estimater og ikke faktiske kostnader, som igjen innebærer usikkerhetsmomenter på grunn av flere antakelser og forenklinger. Videre har vi ikke utført noen sensitivitetsanalyse. Tidshorisonten i analysen vår var ett år, og det blir anbefalt av Helsedirektoratets veileder for helseøkonomisk evaluering av helsetiltak at tidshorisont bør være så lang at alle viktige forskjeller mellom alternativenes kostnader og helseeffekter fanges opp.

Helsedirektoratet anbefaler i sin veileder for helseøkonomisk evaluering at helseøkonomiske evalueringer utføres som en kostnad-per-QALY analyse («cost-utilityanalysis», CUA), og dermed at QALY brukes som mål på størrelsen av helsegevinster [69]. Vi valgte i samråd med fagekspertene våre som nevnt ovenfor, å ikke gjøre en CUA vedrørende komparator, og på bakgrunn av vår problemstilling om å enten sende pasienter til utlandet for behandling eller etablere behandlingstilbud i Norge [62, 89]. På den annen side har everolimus (Afinitor®) sin Europeiske evaluerings rapport (EPAR) blitt oppdatert, og kan tenkes å være aktuell som komparator [80, 123]. En helseøkonomisk evaluering bør inkludere prioriteringskriteriet alvorlighet [71]. Vi har ikke inkludert alvorlighet-aspektet da vi har utført en kostnadsminimeringsanalyse og ikke har brukt QALY-data. Vi innhentet detaljert data, blant annet fra fagekspertene våre. Fagekspertene våre arbeider på universitetssykehusene som er aktuelle for etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge. Det er derfor nærliggende å tro at vi har brukt realistiske kostnads-estimat for etablering av behandlingstilbud i Norge. På den annen side har vi basert våre kostnadsestimat for PRRT-behandlingstilbud i utlandet på dagens takster, unntatt priser på selve PRRT-behandlingen. Vi vet ikke om takstene vil endres ved eventuell innføring av Lutathera® i utlandet.

Hovedfunnene fra den helseøkonomiske evalueringen

Vi har illustrert hvilke kostnadskomponenter som har størst påvirkning på det estimerte totalresultatet og forskjellen mellom alternativer og scenarioer i figur 14 og figur 16. Lutathera® er den største kostnadsdriveren i analysen vår. Vi har brukt listepreisen til Lutathera® for både intervensjon og komparator, da dette er den eneste prisen som er kjent per i dag. Informasjon om eventuelle rabatter er utilgjengelig på nåværende tidspunkt, og listepreisen er lik for begge alternativer. Vi har i tillegg presentert scenarioer med en prisrabatt tilsvarende 25% av 50% for behandling i Norge og utlandet. Vi vet ikke hva og hvor varierende prisene vil bli i Norge, Sverige og Danmark, med eventuelle rabatter. Rabatter varierer ofte fra land til land. Hvis pris på Lutathera®, etter eventuelle prisforhandlinger i Norge, Sverige og Danmark, blir om lag den samme, vil sannsynligvis de andre kostnadene knyttet til administrering av legemiddel, reise- og opphold, samt oppstart og investeringer ha mer å si og bli viktigere i en beslutningsprosess (tabell 20 og figur 16). I tillegg kan det tenkes at jo lavere legemiddelprisene kan bli forhandlet ned, jo viktigere vil de andre kostnadene bli for totalkostnadene. Vi vet dog ikke om alle de skandinaviske land gir grønt lys til statlig refusjon av Lutathera®.

Sykehusene kan ikke gi et fullstendig tilbud for behandling av norske pasienter, inkludert legemiddelkostnader, før endelig innkjøpspris for legemiddelet er klart. Det er verd å merke seg at det forventes en kostnadsøkning for legemiddelet i behandlingen med Lutathera®, sammenlignet med legemiddel uten Lutathera®. Dette gjelder selv med eventuelle rabatter (figur 15). Totalkostnadene for ¹⁷⁷Lu-PRRT sammenlignet med i dag vil derfor øke, uansett om behandlingen gjennomføres i Norge eller i utlandet. Totale estimerte kostnader, ekskludert Lutathera® og frakt av Lutathera®, viser at det mest kostbare scenarioet ved etablering av behandlingstilbud i Norge, scenario 1 (9 048 000 norske kroner) og behandlingstilbud i utlandet (11 210 000 norske kroner) har en kostnadsforskjell på 2 162 000 norske kroner per år. Behandlingstilbud i utlandet har, også i dette tilfellet, den høyeste årlige gjennomsnittskostnaden per pasient.

I følge våre kostnadsestimat vil det ikke være relativt store kostnadsforskjeller totalt mellom de ulike scenarioene forbundet med å etablere ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge, når prisrabatt for Lutathera® er konstant. Dette gjelder også estimert årlig gjennomsnittskostnad per pasient. Forskjellen ligger på en størrelseorden rundt 2 530 000 norske kroner for estimerte totalkostnader per år, etter introduksjonsåret. Forskjellen i estimerte årlige gjennomsnittskostnader per pasient er omtrent 50 000 kroner (scenario 1). Årsaken til at scenario 1 har høyere estimerte kostnader ser ut til å være høyest kostnader relatert til drift, samt reise- og opphold (tabell 12). Scenario 2 hadde de laveste estimerte kostnadene på grunn av lavest driftskostnader. I følge våre estimat var forskjell i estimerte driftskostnader mellom scenarioene i størst grad påvirket av forskjell i estimerte personellkostnader mellom universitetssykehusene. Denne variasjonen i estimerte personellkostnader kan være relatert til ulikt behov for kompetanse og antall personell, stillingsandeler og lønnssetninger i estimatene våre (vedlegg 9, tabell L til N). Forskjeller i estimerte liggedøgnkostnader mellom scenarioene skyldes at Oslo universitetssykehus allerede kan dekke liggedøgnkostnader for opptil 30 pasienter i nåværende budsjett (tabell 15 og vedlegg 9, tabell K). Når det gjelder forskjell i estimerte reise- og oppholdskostnader, kan grunnen til at scenario 1, ett nasjonalt senter, har høyest estimert kostnad være at flere pasienter må reise lenger, og flere må benytte seg av pasienthotell, og derfor får lenger opphold på pasienthotell. Motsatt har scenario 3, fire sentra (ett i hvert regionale helseforetak), lavest reise- og oppholdskostnader, da flere pasienter kan få behandlingstilbud nærmere bosted (tabell 16 og vedlegg 9, tabell O). For å estimere årlige gjennomsnittskostnader per pasient har vi tatt utgangspunkt i påfølgende år, og ikke første år. Det er viktig å merke seg at estimerte oppstartskostnader kun gjelder for første år, og derfor ikke er inkludert i estimerte årlige gjennomsnittskostnader per pasient. Oppgradering av utstyr etter et visst antall år vil sannsynlig tilkomme.

Estimerte kostnadsresultater for etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge sammenlignet med ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet viser at forskjellen i kostnader ikke er relativt store, og at kostnadsintervallene overlapper hverandre. Estimert totalkostnad for behandlingstilbud i utlandet ligger mellom 26 295 000 og 40 322 000 norske kroner per år. Tilsvarende i Norge ligger mellom 24 595 000 og 43 518 000. Kostnadene kan altså både bli mindre og mer kostbart ved en etablering av PRRT-behandlingstilbud i Norge, avhengig av prisrabatt for Lutathera® i de ulike landene, samt organseringsscenario i Norge. Et viktig aspekt i vår evaluering er at pasientvolum ble antatt å være lavere ved ¹⁷⁷Lu-PRRT i

utlandet. Ved etablering av behandlingstilbud i Norge vil man spare inn noe på reise- og oppholdskostnader (tabell 19 og figur 14).

Mini-metodevurderingen fra Oslo universitetssykehus ble gjort fra et sykehusperspektiv [1]. Hovedforskjellen mellom mini-metodevurderingen og vår helseøkonomiske evaluering er at vi har inkludert estimat for pasienter fra hele Norge, og ikke kun fra Helse Sør-Øst. Videre tok vi ikke hensyn til inntekter for sykehuset i form av aktivitetsbasert-finansiering og DRG-koder, fordi dette utgjør en kostnad for staten og fra et nasjonalt perspektiv.

Pasientvolum

Pasientvolum knyttet til ¹⁷⁷Lu-PRRT har variert fra år til år. I 2014 ble 46 pasienter fra Norge sendt til utlandet for behandling, mens i 2015 ble 34 pasienter sendt til utlandet [62, 87]. I denne evalueringen tok vi utgangspunkt i 43 pasienter ved utenlandsbehandling. Kostnadene vil variere i forhold til pasientvolum (vedlegg 9, tabell T). Vi har antatt at totalt antall pasienter tilsvarer 50 på landsbasis, ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge. Det var krevende å justere kostnadsestimatene etter pasientvolum, spesielt personell- og oppstartskostnader. Estimaten ble derfor forenklet med en del forutsetninger. Vi har, som tidligere skrevet, brukt ulikt pasientvolum i kostnadsestimatene for intervensjon og komparator. Flere pasienter vil, ifølge våre fagekspertter, kunne motta behandlingstilbud i Norge enn i utlandet [62, 89, 94, 99, 124]. Vi har antatt en differens på 7 pasienter. Dette vil igjen kunne føre til høyere total kostnader ved behandlingstilbud i Norge enn behandlingstilbud i utlandet, men samtidig føre til høyere nytte for samfunnet totalt sett. Enkelte pasienter er for dårlige til å reise utenlands. I følge våre fagekspertter vil det være mindre belastende og tidkrevende å behandles i Norge enn i utlandet, som igjen kan føre til mindre behov for sykemelding og/eller fravær fra hjemmet. På en annen side kan det argumenteres for at dette synspunktet vil avhenge av hvilken organiseringsstruktur man velger ved en eventuell etablering av behandlingstilbud i Norge. For eksempel vil scenario 1, ett nasjonalt senter medføre lang reisevei for noen pasienter selv om behandlingstilbudet er etablert i Norge. Hvis dette er tilfelle, kan pasientvolum tenkes å bli påvirket av dette. Hvis organiseringsstrukturen tilsvarer scenario 3, fire sentra, vil imidlertid pasienter få relativt kort reisevei og kunne behandles i eget regionalt helseforetak.

I scenario 1 har vi antatt at 50 pasienter fra hele landet behandles ved Oslo universitetssykehus. I følge Oslo universitetssykehus vil de neppe klare å håndtere 50 pasienter. Universitetssykehuset har, innenfor de rammene som er der per i dag, sett for seg å ha kapasitet til å behandle opp til 30 pasienter med fire behandlinger per år. Den største utfordringen ved å øke pasientvolum til over 30 pasienter vil være sengekapasitet og pleiepersonell, samt arealer i form av rom, som trolig da må økes [62, 89]. I våre kostnadsestimat for scenario 1 er det lagt til grunn for at universitetssykehuset kan håndtere 50 pasienter med samme areal som i dag. Vi har for øvrig inkludert kostnader for personell og liggedøgn, samt kostnader ved oppstart, ved en økning til 50 pasienter [98]. Statens strålevern har imidlertid vurdert det som trygt å bruke ¹⁷⁷Lu-PRRT som poliklinisk behandling av pasienter under visse betingelser (tilsvarende utslippsregime

som for I-131) og dette innebærer en godkjenning av poliklinisk behandling [93]. Kapasitetsproblemet vil derfor bli mindre enn beskrevet ovenfor [89].

Antakelser og eksklusjoner knyttet til kostnadsestimatene

I prioriteringsmeldingen «Verdier i pasientens helsetjeneste» (Meld. St. 34, 2015-2016) gis det forslag til avgrensning av hvilken nytte og ressursbruk som skal vektlegges i prioriteringsbeslutninger. Blant annet kan helseforbedringer for pårørende i relevante tilfeller telles med i beregning av nytte. Vi har ikke inkludert dette aspektet, da nytte ikke er inkludert i en kostnadsminimeringsanalyse. Aspektet kan imidlertid tenkes å være relevant i tilfeller hvor pårørende reiser til utlandet med pasient for behandling. Videre skrives det i prioriteringsmeldingen at effekter på ressursbruk i den kommunale helse- og omsorgstjenesten utløst av tiltak i spesialisthelsetjenesten skal tas hensyn til i metodevurderinger på gruppenivå. Vi har ikke tatt hensyn til den kommunale helse- og omsorgstjenesten i våre estimater. Prioriteringsmeldingen nevner også at pasientens tidsbruk knyttet til gjennomføring av helsehjelpen skal tas hensyn til, som ikke er inkludert i våre estimater [71].

Vi har antatt at en pasient er innlagt på sykehuset ett døgn (24 timer) etter behandlingen, i samsvar med dagens praksis for at pasienten må være isolert på grunn av fare for stråling [62, 94, 95, 99]. Ifølge preparatomtalen til Lutathera® må pasient være igjen på sykehuset noen timer (4 til 5 timer) etter behandling [65]. Preparatomtalen kan derfor åpne diskusjon for poliklinisk behandling. Poliklinisk behandling med Lutathera® må da innebære at pasient får infusjon om morgenen, for deretter å reise hjem om kvelden [80]. Vi har som nevnt vurdert det som trygt å bruke ¹⁷⁷Lu-PRRT som poliklinisk behandling av pasienter under visse betingelser (tilsvarende utslippsregime som for ¹³¹I) og dette innebærer en godkjenning av poliklinisk behandling i Norge [93]. Reglene angående poliklinisk behandling vil kunne variere fra land til land. Kostnaden for poliklinisk behandling og 4 til 5 timer isolasjon, inkludert poliklinisk konsultasjon, vil for øvrig ikke være betydelig forskjellig sammenlignet med kostnaden vi har inkludert for et liggedøgn med isolasjon [125].

Fraktkostnader for Lutathera® er et grovt estimat, og det må tas forbehold om at noe kan endre seg i praksis. Vi har estimert et gjennomsnitt for fraktkostnad og antatt at fraktkostnad er lik uavhengig av hvilket sykehus Lutathera® fraktes til (tabell 10 og tabell 14). I følge Institutt for energiteknikk vil fraktkostnad variere fra rundt 1 000 norske kroner til 5 000 norske kroner for de fire aktuelle sykehusene. Det kan være sannsynlig at fraktkostnad er ulik til, for eksempel, Universitetssykehuset Nord-Norge og Oslo universitetssykehus [102]. Vi har ingen informasjon om man kan få rabatt på frakt. Både per i dag og lenger frem i tid vil det dog være aktuelt å samkoordinere behandling av pasienter for å redusere fraktkostnad. Høyere grad av samsending av Lutathera® vil redusere fraktkostnad per dose, da fraktkostnad er per levering og ikke per dose [89, 99, 102]. Lutetium (¹⁷⁷Lu) har en halveringstid på 6,647 dager [65]. Allikevel må Lutathera® gis til pasient innen 72 timer (3 dager) fra da det ble framskaffet. Dette er begrunnet i at selv om isotopen kan være stabil (som gjelder halveringstid), kan selve legemiddelet gi andre reaksjoner når man setter sammen ¹⁷⁷Lu og peptidet DOTATATE. I følge firmaet som leverer Lutathera® er tanken å framskaffe og sende

Lutathera® på tirsdag, slik at aktuelt sykehus mottar Lutathera® onsdag, og pasient får infusjon torsdag. Institutt for energiteknikk sin kontroll og kvalitetssikring må inkluderes i løpet av denne tiden.

Vi har ikke inkludert alle kostnader knyttet til hele ¹⁷⁷Lu-PRRT-behandlingsforløpet i våre kostnadsestimat. Kun kostnader knyttet til gjennomføring av selve behandlingen er inkludert (figur 11). Kostnader knyttet til diagnostisering, kontroll og oppfølging ble ikke inkludert, fordi vi antar at de nevnte fasene gjennomføres i Norge uavhengig av om selve behandlingstilbudet utføres i Norge eller i utlandet. Vi har gjort en rekke antakelser i vår helseøkonomiske evaluering, som er en kilde til usikkerhet. Vi har antatt at hver av de fire behandlingsrundene en pasient er anbefalt å motta, fører til lik ressursbruk. Det er imidlertid flere rutiner knyttet til behandling 1 (for eksempel bilder etter fjerde og syvende døgn, blodprøver og måling av dosehastighet) som ikke gjennomføres ved påfølgende behandlinger. Der kostnadsestimatene har mangel på konsistens mellom universitetssykehusene i Norge, har vi standardisert kostnadene der det var naturlig å tenke at kostnadene var like. Vi brukte for eksempel gjennomsnittet på forbruksmateriell. Premedisinering inkludert i forbruksmateriell kan være overestimert fordi sykehus muligens kjøper dette rimeligere enn maksimal utsalgspris for apotek. Vi har ekskludert noen oppstartskostnader som Oslo universitetssykehus i ettertid av sin mini-metodevurdering mener de har behov for å oppgradere. Dette gjelder blant annet strålevernutstyr som LAF-benk, og ny dosekalibrator. I tillegg bør det investeres i blyskjermer på hjul (vedlegg 9, tabell W) [89]. Det er mye ulikt utstyr som hele tiden er under nyskaping og i utvikling. Vi har i våre kostnadsestimat kun tatt for oss utstyret som i dag er nødvendig, og ikke tatt høyde for at det på området raskt utvikles nyere og bedre utstyr. Dette kan inkludere utstyr som kan brukes på tvers av indikasjoner, og da kan aktuelle kostnader fordeles på de ulike sykdomsgruppene. Når det gjelder reise- og oppholdskostnader for ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet brukte vi faktiske kostnader fra 2015. Utenlandskontorene ved de fire regionale helseforetakene var ikke konsistente på hvilke kostnadskomponenter som var inkludert i ulike kostnadsgrupper. Vi kunne derfor ikke skille reisekostnader fra oppholdskostnader. Oppholdskostnader var noen steder inkludert i behandlingstkostnader, som vi ikke har inkludert. Pårørende og ledsager var inkludert i kostnader for reise og opphold knyttet til ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet, men ikke i reise- og oppholdskostnader for etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge. Vi hadde tilgang til faktiske reise- og oppholdskostnader for utenlandsbehandling, men ikke andel av kostnader som har gått til pårørende og ledsager. Av den grunn ble det vanskelig å lage et kostnadestimat for pårørende og ledsager for behandlingstilbud i Norge.

Vi har ikke inkludert aspekter knyttet til forskjeller ved utenlandske og norske behandlingstilbud, og mulige forskjeller i pasientenes velferdsgevinster (pasienttilfredshet, språkproblemer osv). Disse aspektene kan også tas i betraktning ved siden av i denne evalueringen, og vil trolig kunne telle positivt inn for etablering av et eller flere norske behandlingssentre.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser for helsetjenesten, ved å etablere ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge, ønskes belyst fra et nasjonalt perspektiv i denne metodevurderingen. Budsjettkonsekvenser kan i

denne sammenheng defineres som inkrementelle kostnader i forhold til dagens praksis, ved å innføre ^{177}Lu -PRRT i Norge. Inkrementelle kostnader kan defineres som den ekstra kostnaden generert av å velge et alternativ i stedet for et annet alternativ [126]. Vi har derfor valgt å ikke belyse budsjettkonsekvenser da dagens behandlingstilbud ikke kan videreføres med lik pris på radiofarmaka, og leverandør. Det er allikevel verd å merke seg at det forventes en prisøkning ved å ta i bruk Lutathera®, som vil føre til en økning av totalkostnaden for å tilby ^{177}Lu -PRRT til norske pasienter, uavhengig om behandlingen gis i Norge eller i utlandet. Ved vurdering av budsjettkonsekvenser kan det tas i betraktning at behandling i Norge og behandling i utlandet, vil belastes ulike budsjett. En etablering av PRRT-behandlingstilbud i Norge vil medføre at kostnadene påløper på sykehusbudsjettene, mens kostnader for å sende pasienter til utlandet for ^{177}Lu -PRRT vil påløpe budsjett for utenlandsbehandling, som i dag. En stor andel av utenlandsbudsjettet for Helse Sør-Øst brukes på denne behandlingen i dag [127]. Det er for øvrig de regionale helseforetakene som disponerer begge disse budsjettene.

PRRT og annen målrettet radionuklidbehandling er et område der det forskes mye og det vil trolig komme flere lignende radiofarmaka i fremtiden. Man er i dag godt utstyrt på sykehusene til denne type behandling, med allerede etablerte PET-sentra. På lang sikt vil PRRT-behandling både i form av kjøp av Lutathera® og egenproduksjon, kunne føre til en betydelig kompetanseheving i Norge på området. Behandlingen bør sees i en større sammenheng med tanke på gunstige synergieffekter når det gjelder oppbygging og utvikling av nukleærmedisinsk diagnostikk og behandling.

Andre metodevurderinger

På vegne av NICE (National Institute for Health and Care Excellence) har PenTAG (Peninsula Technology Assessment Group) utført en kostnadseffektivitetsevaluering av Lutathera®, [128, 129]. Evalueringen ble gjort ut i fra Storbritannias nasjonale helse-tjenesteperspektiv (UK NHS), samt personlige sosiale tjenester (PSS). Evalueringen skilte mellom P-NETs og GI-NETs. Komparator i P-NETs evalueringen var everolimus (10 mg per dag) og sunitinib (37, 5 mg per dag). Komparator i GI-NETs evalueringen var kun everolimus [130, 131]. I «base-case» analysen av P-NETs var ^{177}Lu -DOTATATE den foretrukne behandlingen sammenlignet med everolimus og sunitinib, basert på rapporterte ICERe. I sammenligningen med sunitinib var ^{177}Lu -DOTATATE estimert til å være mindre kostbart og produsere flere QALYs, og derfor dominant. I «base-case» analysen av GI-NETs var også ^{177}Lu -DOTATATE den foretrukne behandlingen, basert på rapporterte ICERe. Det ble beskrevet at årsaken var høyere overlevelse med ^{177}Lu -DOTATATE [132]. NICE anbefaler dog ikke å refundere bruk av ^{177}Lu -DOTATATE til nåværende pris i England og Wales [130]. Prosessen hos NICE pågår og jobbes før øvrig videre med [80].

Kunnskapshull

Dokumentasjon av høy kvalitet er per i dag sparsom og mer forskning er derfor ønskelig. Gjennom databasene registrene ISRCTN og ClinicalTrials.gov har vi funnet at det er

17 studier som pågår, hvorav mange er planlagt ferdige om et par år, blant annet tre RCT-er som sammenligner ¹⁷⁷Lu-basert PRRT henholdsvis med sunitinib, everolimus og capecitabin (CAP)/temozolomid. Således kan vi kanskje forvente økt dokumentasjonsgrunnlag og sikrere estimater innen relativt kort tid.

Konklusjon

- ^{177}Lu -PRRT reduserer muligens generell dødelighet og øker trolig både generell og progresjonsfri overlevelse, men forskningsgrunnlaget, det vil si en interim-analyse av én pågående RCT med 229 pasienter og åtte store pasienterserier og registerstudier med totalt ca. 1 000 pasienter, er for sparsomt for å kunne trekke en endelig konklusjon.
- Forlenget levetid er muligens mellom 40 og 70 måneder, mens progresjonsfri overlevelse (PFS) kanskje er mellom 30 og 50 måneder.
- Trolig er tumor-responsraten ved bruk av RECIST-kriteriene forbedret med ^{177}Lu -PRRT.
- Det er generelt sett få alvorlige uønskede hendelser og bivirkninger forbundet med ^{177}Lu -PRRT. Disse er knyttet til benmargs- og nyrefunksjon, og generelle bivirkninger, som kvalme, magesmerter og håravfall. Siden hendelsene i utgangspunktet er sjeldne, er det usikkerhet om ^{177}Lu -PRRT forårsaker MDS og akutt leukemi, men andelen ligger muligens rundt 1 %.
- Det kan være at at ^{177}Lu -PRRT forbedrer livskvalitet med hensyn til emosjonell og sosial funksjon, men det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen.
- Forhåpentligvis kan vi forvente økt dokumentasjonsgrunnlag for effekt, bivirkninger og uønskede hendelser innen relativt kort tid, siden minst 17 relevante studier pågår, hvorav flere er kontrollerte studier planlagt ferdige om noen år.
- Med hensyn til strålevern vurderes ^{177}Lu -PRRT overveiende til å være av nytte for pasienten ut fra forventet behandlingsresultat og den skade som strålingen evt. måtte medføre, dvs. at bruk av ^{177}Lu -DOTATATE er berettiget i følge strålevernforskriften. Bruk av ^{177}Lu -DOTATATE oppfyller dessuten strålevernlovens krav om forsvarlighet.
- Den største organisatoriske utfordringen er knyttet til utredning og seleksjon av pasienter som er egnet for behandlingen. Sykehus som skal ta beslutningen om pasienten skal få tilbud om PRRT, må inneha nødvendig tverrfaglig kompetanse og erfaring i utredning og behandling av sykdommen.

- Det vil sannsynligvis være mest hensiktsmessig at selve behandlingen foregår på samme sykehus som beslutningen tas. En sentralisering av utredning og behandling til noen få sentra vil derfor være nødvendig. Lokaliseringen av slike sentra må i tillegg til kompetansehensyn, ta hensyn til ulemper og utgifter store reiseavstander medfører.
- Organiseringen av dette behandlingstilbudet bør sees i sammenheng med annen nukleærmedisinsk virksomhet, slik at positive synergieffekter kan oppnås. En overordnet nasjonal plan for nukleærmedisinsk diagnostikk og behandling bør utarbeides.
- Kostnader for dagens ¹⁷⁷Lu-PRRT-tilbud ved å sende pasienter til utlandet for behandling kan ikke videreføres basert på samme pris og leverandør som tidligere, grunnet markedseksklusivitet for legemiddelet Lutathera®.
- Estimert årlig gjennomsnittskostnad per pasient ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT som behandlingstilbud i Norge er mellom 492 000 og 870 000 norske kroner avhengig av organiseringsscenario og prisrabatt for Lutathera®. Tilsvarende i utlandet er mellom 612 000 og 938 000 norske kroner avhengig av prisrabatt for Lutathera®.
- De totale kostnadene for å etablere behandlingen i Norge er estimert til mellom 25 928 000 og 44 763 000 norske kroner første år, og mellom 24 595 000 og 43 518 000 norske kroner påfølgende år avhengig av organiseringsscenario og prisrabatt for Lutathera®. Totalkostnadene for behandling i utlandet er estimert til mellom 26 295 000 og 40 322 000 norske kroner per år, avhengig av prisrabatt for Lutathera®, da man regner med at flere pasienter vil kunne tilbys behandlingen dersom den etableres i Norge.
- Den største kostnadsdriveren er legemiddelprisen for Lutathera®, og er uavhengig av om ¹⁷⁷Lu-PRRT etableres i Norge eller om pasientene behandles i utlandet. Det er stor usikkerhet knyttet til hvor reell legemiddelprisen er, siden Folkehelseinstituttet ikke er kjent med resultater av fremtidig(e) prisforhandling(er).
- ¹⁷⁷Lu-PRRT for nevroendokrin kreft berører få etiske spørsmål, men siden intervensjonen innebærer en viss risiko, må nytten i form av forlenget levetid og trolig bedre livskvalitet veies opp mot mulige skader og bivirkninger. Behandlere har derfor plikt til å redegjøre for disse, slik at pasienten kan gi et informert samtykke til å gjennomføre behandlingen.
- Denne behandlingen for nevroendokrin kreft kan utfordre prinsippet om jevn fordeling av ressurser i helsetjenesten, da behandlingen i seg selv er meget kostbar per pasient, selv om det dreier seg om få pasienter per år. Men samtidig må man veie opp mot det gjeldende prinsippet om at en pasient har rett til behandling, inkludert livsforlengende behandling, dersom den er tilgjengelig.

Referanser

1. *Peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT)*. [Mini-metodevurdering]. 2015, Oslo universitetssykehus HF: Oslo.
2. Boyar Cetinkaya, R., et al., *Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010*. *Neuroendocrinology*, 2017. **104(1)**: p. 1-10.
3. Bergestuen, D.S., et al., *Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival*. *Scand J Gastroenterol*, 2009. **44(9)**: p. 1084-91.
4. Boyar Cetinkaya, R., et al., *Survival and prognostic factors in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors*. *Scand J Gastroenterol*, 2014. **49(6)**: p. 734-41.
5. Sandvik, O.M., et al., *Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria*. *The British Journal of Surgery* 2016. **103(3)**: p. 226-232.
6. Nesbakken, A., S.G. Larsen, and M.G. Guren. *Kreft i tykk- og endetarm (tarmkreft)*. [database] 2016 25. mai 2016 16. februar 2018]; Available from: <http://oncolex.no/Tykkarm>.
7. Thiis-Evensen, E. *Nevroendokrine svulster (nevroendokrine neoplasmer, NEN)*. [database] 2016 26. februar 2016 16. februar 2018]; Available from: <http://oncolex.no/Nevroendokrine>.
8. Hicks, R.J., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues*. *Neuroendocrinology*, 2017. **105(3)**: p. 295-309.
9. Gill, M.R., et al., *Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens*. *Lancet Oncol* 2017. **18(7)**: p. 414-423.
10. European Association of Nuclear Medicine. *Radionuclide Metabolic Therapy*. Available from: http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/Radionuclide_Metabolic_Therapy.pdf.
11. European Association of Nuclear Medicine. *tech radiopharmacy*. 09/2017]; Available from: http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/tech_radiopharmacy.pdf.
12. International Atomic Energy Agency, *Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) for Neuroendocrine Tumours*. IAEA Human Health Series. 2013, Vienna: International Atomic Energy Agency.
13. Kam, B.L., et al., *Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012. **39 Suppl 1**: p. 103-12.
14. European Medicines Agency. *Summary of opinion (initial authorisation)*. *Lutathera. Lutetium (177Lu) oxodotreotide*. 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004123/WC500231838.pdf.

15. Janson, E.T., et al., *Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*. Acta Oncol, 2014. **53(10)**: p. 1284-97.
16. Kwekkeboom, D.J., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pep-tide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs*. Neuroendocrinology, 2009. **90(2)**: p. 220-6.
17. Pavel, M., et al., *ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Un-known Primary Site*. Neuroendocrinology, 2016. **103**: p. 172-185.
18. Öberg, K., et al., *Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. 120-3.
19. Öberg, K., et al., *Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. 124-30
20. National Comprehensive Cancer Network, *Neuroendocrine Tumors. Version 2.2016*, in *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2016, National Comprehensive Cancer Network: Fort Washington, PA.
21. *Radionuclide Therapy for Patients with Neuroendocrine Tumours (NETs) in Ontario: Ontario Neuroendocrine Expert Panel Report 2011*. 2011, Cancer Care Ontario: Toronto, ON.
22. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, «Slik oppsummerer vi forskning»: *Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*. 2015: Oslo.
23. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. *RECIST 1.1*. 2009 16. februar 2018]; Available from: <http://www.irrecist.com/recist/>.
24. *ISRCTN Registry*. [database]; Available from: <http://www.isrctn.com/>.
25. *ClinicalTrials.gov*. [database]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
26. Cochrane Community. *Review Manager 5 2017*; Available from: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5>.
27. GRADE working group. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* [cited 2017; Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
28. *PRISMA: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses: flow diagram* Available from: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>.
29. Strosberg, J., et al., *Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors*. N Engl J Med 2017. **376(2)**: p. 125-135.
30. Bergsma, H., et al., *Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016. **43(3)**: p. 453-63.
31. Bergsma, H., et al., *Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016. **43(10)**: p. 1802-11.
32. Bodei, L., et al., *Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42(1)**: p. 5-19.
33. de Keizer, B., et al., *Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35(4)**: p. 749-55.
34. Hörsch, D., et al., *Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up*. Eur J Cancer 2016. **58**: p. 41-51.
35. Khan, S., et al., *Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate*. J Nucl Med 2011. **52(9)**: p. 1361-8.

36. Kwekkeboom, D.J., et al., *Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival*. J Clin Oncol, 2008. **26(13)**: p. 2124-30.
37. Sabet, A., et al., *Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate*. J Nucl Med, 2013. **54(11)**: p. 1857-61.
38. *Nuclide Safety Data Sheet: Lutetium-177*. Available from: <http://www.hpschapters.org/northcarolina/NSDS/177LuPDF.pdf>.
39. *Nuclide Safety Data Sheet: Iodine-131* Available from: <http://www.hpschapters.org/northcarolina/NSDS/131IPDF.pdf>.
40. *Lov om strålevern og bruk av stråling [strålevernloven]*, in LOV-2000-05-12-36. 2000.
41. *131I therapy: Patient release criteria*. 2010, Heads of the European Radiological protection Competent Authorities (HERCA): Montrouge.
42. *Forskrift om radioaktiv forurensning og avfall*, in FOR-2010-11-01-1394. 2010.
43. *Forskrift om strålevern og bruk av stråling (strålevernforskriften)*, in FOR-2016-12-16-1659. 2016.
44. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen (kap 7.2.3)* 2017.
45. Kam, B.L.R. and e. al., *Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumors*. Eur J Med Mol Imaging, 2012. **39 (Suppl 1)**: p. 103-S112.
46. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation. Lutetium (177Lu)-N-[(4,7,10-Tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-threoninyl-L-cysteinyl-L-threonine-cyclic(2-7)disulfide for the treatment of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tu-mours*. 2011.
47. Archer, J., M. Carroll, and S. Vinjamuri, *Clearance of 177Lu-DOTATATE from patients receiving peptide receptor radionuclide therapy*. RAD Magazine, 2013: p. 13-15.
48. IFE. 2017; Available from: https://www.ife.no/no/ife/avdelinger/reaktordrift_og_vedlikehold/detaljer/details.2006-03-10.6652320772.
49. Olmstead, C., et al., *Quantifying public radiation ex-posure related to lutetium-177 octreotate therapy for the development of a safe outpa-tient treatment protocol*. Nuclear Medicine Communications 2015 **Vol 36 No 2**
50. Bakker, W.H., et al., *Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu][DOTA0, Tyr3]octrotate*. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006. **50**: p. 265-71.
51. Calais, P.J. and J.H. Turner, *Radiation safety of outpatient 177Lu-octreotate radiopeptide ther-apy of neuroendocrine tumors*. Ann Nucl Med, 2014. **28**: p. 531-539.
52. Stefanoyiannis, A.P. and e. al., *Radiation exposure to caregivers from patients undergoing common radionuclide therapies: a review*. Rad Prot Dos, 2015. **Vol 167, No. 4**: p. 542-551.
53. Turner, J.H., *Outpatient therapeutic nuclear oncology*. Ann Nucl Med, 2012(26(4)): p. 289-297.
54. *EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0* 2016, EUnetHTA.
55. *Radionuclide Metabolic Therapy Clinical Aspects, Dosimetry and Imaging: A Technologist's Guide*, C. Peştean, V. Veloso Jérónimo, and P. Hogg, Editors. 2013, European Association of Nuclear Medicine: Vienna, Austria.
56. *The Radiopharmacy: A Technologist's Guide*, in *A Technologist's Guide*. 2008, European Association of Nuclear Medicine: Vienna, Austria.
57. Akademska sjukhuset i Uppsala. *Uppsala Centre of Excellence for Endocrine Tumors*. 09/2017]; Available from: <http://www.akademiska.se/en/CoE/EndocrineTumors/Startpagewide/>

58. Akademiska sjukhuset i Uppsala. *Lutetiumterapi*. 09/2017]; Available from: <http://www.akademiska.se/Verksamheter/Bild--och-funktionsmedicinskt-centrum-rontgen/For-patienter/Undersokningar/Nuklearmedicin-inklusive-PET/Behandlingar/Lutetiumterapi/>.
59. *Patientinformation: Radionuklid-behandling med 177Lutetium-DOTATATE*. 2011, Rigshospitalet: København
60. Carcinor. *Behandling med Lutetium177 DOTATATE*. 14. august 2017]; Available from: <http://www.carcinor.no/index.php/nevroendorkin-kreft/behandling/lutetium-dotatate-behandling>.
61. Helse- og omsorgsdepartementet, *Nasjonal helse- og sykehusplan (2016–2019)*, in *Meld. St. 11 (2015-2016)*. 2015.
62. Thiis-Evensen, E., *Personlig meddelelse*.
63. Helsedirektoratet, *Pakkeforløp for nevroendokrine svulster*, in *Pakkeforløp IS-2512*. 2016, Helsedirektoratet: Oslo.
64. Rigshospitalet Neuroendokrine Tumor Center, *Neuroendokrine svulster: Patientinformation*. 2012, Rigshospitalet: Glostrup.
65. Advanced Accelerator Applications, *Preparatomtale Lutathera (AAA)*. 2017.
66. *Veileder om nukleærmedisin: Veileder til forskrift om strålevern og bruk av stråling*, in *Veileder nr. 10*. 2008, Statens strålevern: Østerås.
67. Statens strålevern, *Nukleærmedisinske undersøkelser og behandlinger i 2014*. Stråleverninfo, 2016(2): p. 1-4.
68. Statens strålevern. *Stor økning i bruken av PET/CT og behandling med radionuklider*. 2016 11. februar 2016 14. august 2017]; Available from: <http://www.nrpa.no/nyheter/92971/stor-oekning-i-bruken-av-pet-ct-og-behandling-med-radionuklider>.
69. Helsedirektoratet, *Økonomisk evaluering av helsetiltak - en veileder*. 2012: Oslo.
70. NOU 1997:17, *Finansiering og brukerbetaling for pleie- og omsorgstjenester*. 1997.
71. Helse- og omsorgsdepartementet, *Verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering*, in *Meld. St. 34 (2015–2016)*. 2016.
72. Statens legemiddelverk, *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*. 2017: Oslo.
73. Statistisk sentralbyrå. *Konsumprisindeksen*. 2017; Available from: <https://www.ssb.no/kpi>
74. Norges Bank. *Valutakurser*. 2017; Available from: <http://www.norges-bank.no/statistikk/valutakurser/>.
75. Oslo universitetssykehus, *Innføring av peptid reseptor radionuklid terapi ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet*. 2015.
76. European Commission, *Community register of orphan medicinal products*. 2017.
77. Alverlind, S., *Personlig meddelelse (ved Sveriges Kommuner och Landsting)*. 2017.
78. Advanced Accelerator Applications, *Advanced Accelerator Applications (AAA) Announces European Approval of Lutetium (177Lu) Oxodotreotide (Lutathera®) for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine (GEP-NET) Tumors*. 2017, Globe Newswire: SAINT-GENIS-POUILLY, France.
79. *Novartis completes tender offer for Advanced Accelerator Applications S.A. and announces commencement of subsequent offering period*. 2018 22. januar 2018 16. februar 2018]; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-completes-tender-offer-advanced-accelerator-applications-sa-and-announces-commencement-subsequent-offering-period>
80. Sam Nordic, *Personlig meddelelse (ved Annette Andrén og Isabell Ahlén)*. 2017.
81. European Commission, *Community register of medicinal products for human use*. 2017.
82. European Medicines Agency. *Orphan designation*. 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp.

83. European Medicines Agency. *Orphan medicinal product designation*. 2015; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104234.pdf.
84. European Commission, *B REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1)*. 1999.
85. Legemiddelindustrien, *Prinsipper for verdifastsettelse - legemidler med flere indikasjoner*. 2017.
86. Statens legemiddelverk, *Personlig meddelelse (ved diverse kontaktpersoner)*. 2017.
87. Helse Sør-Øst, *Personlig meddelelse (via utenlandskontoret)*. 2017.
88. Akademiska sjukhuset i Uppsala, *Personlig meddelelse*. 2017.
89. Oslo universitetssykehus, *Personlig meddelelse (ved Mona E Revheim)*. 2017.
90. Helse Midt, *Personlig meddelelse (via utenlandskontoret)*. 2017.
91. Helse Nord, *Personlig meddelelse (via utenlandskontoret)*. 2017.
92. Helse Vest, *Personlig meddelelse (via utenlandskontoret)*. 2017.
93. Statens strålevern, *Personlig meddelelse (ved Jan Frede Unhjem)*. 2017.
94. St Olavs Hospital, *Personlig meddelelse (ved Marianne L Stokkan)*. 2017.
95. Universitetssykehuset Nord-Norge, *Personlig meddelelse (ved Rune Sundset)*. 2017.
96. Helsedirektoratet, *Nøytral merverdiavgift for helseforetak*. 2017.
97. Skatteetaten. *Merverdiavgift - mva*. 2017; Available from: <http://www.skatteetaten.no/no/Bedrift-og-organisasjon/avgifter/merverdiavgift/>
98. Oslo universitetssykehus, *Personlig meddelelse (ved Arne Fosseng)*. 2017.
99. Haukeland universitetssykehus, *Personlig meddelelse (ved Torjan M. Haslerud)*. 2017.
100. Statens legemiddelverk. *Lutathera - 370 MBq/ ml*. 2018; Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=f3aed4a-b5c2-4d23-9c6f-d536c6a5751d&searchquery=lutathera&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Ikk;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
101. Advanced Accelerator Applications, *LUTATHERA® (AAA). ADMINISTRASJONSMÅTE. FOR PASIENTER MED GASTROENTEROPANKREATISKE NEVROENDOKRINE SVULSTER*. 2017.
102. Institutt for energiteknikk, *Personlig meddelelse (ved Silje Sivesind)*. 2017.
103. Scandinavian Airlines System Denmark - Norway - Sweden. *CARGO*. 2017; Available from: <https://www.flysas.com/en/travel-info/baggage/cargo/>.
104. Statistisk sentralbyrå. *Variabeldefinisjon. Liggedager*. 2017; Available from: <http://www.ssb.no/a/metadatas/conceptvariable/vardok/2561/nb>.
105. Pasientreiser, *Om pasientreiseordningen*. 2017: Skien.
106. Statistisk sentralbyrå. *Befolkning og areal i tettsteder, 1. januar 2016*. 2016; Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/befsett/aar/2016-12-06>.
107. Norges Statsbaner AS. *NSB - Kjøp togbillett - nsb.no*. 2017; Available from: <https://www.nsb.no/>.
108. Norwegian Air Shuttle ASA. *Norwegian - Billige flybilletter*. 2017; Available from: <https://www.norwegian.no/?gclid=EA1aIQobChMIhp7hk9eG1wIVWs-yCh3enQycEAAYASAAEgljgvD BwE&dclid=CPmszZ7XhtcCFcQJGQodpvoL8g>.
109. Oslo Taxi. *Oslo Taxi*. 2017; Available from: <https://www.oslotaxi.no/>.
110. Scandinavian Airlines System Denmark - Norway - Sweden. *SAS: Billige flybilletter og flyreiser - søk og bestill fly*. 2017; Available from: <https://www.sas.no/>.
111. Widerøe. *Widerøe. Fly fra din lokale flyplass*. 2017; Available from: <https://www.wideroe.no/>.
112. Pasienthotell Ullevål, *Takster priser overnatting pasienthotell*. 2016: Oslo.

113. Rigshospitalet København, *Personlig meddelelse (ved Bregendahl)*. 2017.
114. Aizer, A.A., et al., *Refusal of curative radiation therapy and surgery among patients with cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **15;89(4)**: p. 756-64.
115. de Groot, F., et al., *Ethical Hurdles in the Prioritization of Oncology Care*. Appl Health Econ Health Policy, 2017. **Apr;15(2)**: p. 119-126.
116. Rosenthal, M.S., *Patient misconceptions and ethical challenges in radioactive iodine scanning and therapy*. J Nucl Med Technol, 2006. **Sep;34(3)**: p. 143-50.
117. Baum, R.P., et al., *[(177)Lu-DOTA](0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide ((177)Lu-DOTATOC) For Peptide Receptor Radiotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours: A Phase-II Study*. Theranostics, 2016. **6(4)**: p. 501-10.
118. Esser, J.P., et al., *Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? . Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006. **33(11)**: p. 1346-51.*
119. Schuchardt, C., et al., *The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor ra-dionuclide therapy using (177)Lu-DOTATATE, (177)Lu-DOTANOC, and (177)Lu-DOTATOC*. Recent Results Cancer Res 2013. **194**: p. 519-36.
120. Wehrmann, C., et al., *Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC* Cancer Biother Radiopharm, 2007. **22(3)**: p. 406-16.
121. Brabander, T., et al., *Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors*. Clin Cancer Res, 2017. **23(16)**: p. 4617-4624.
122. Strosberg, J.R., et al., *Quality-of-life findings in patients with midgut neuroendocrine tumors: Results of the NETTER-1 phase III trial. Abstract. . 2018.*
123. European Medicines Agency, *EPAR summary for the public. Afinitor. everolimus*. 2016.
124. Universitetssykehuset Nord-Norge, *Personlig meddelelse (ved Trond Bogsrud)*. 2017.
125. Helsedirektoratet, *Innsatsstyrt finansiering – Regelverk 2017*.
126. Drummond, M.F., et al., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third Edition ed. 2005: Oxford University Press.
127. Rootwelt, T., *Neuroendokrin kreft - etablering av PRRT behandlingstilbud i OUS*. 2016.
128. Haasova, M., et al., *The effectiveness and cost-effectiveness of everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and economic evaluation*. PROSPERO, 2016. **CRD42016041303**.
129. University of Exeter Medical School. *PenTAG Health Technology Assessment*. 2017; Available from: <http://medicine.exeter.ac.uk/esmi/workstreams/pentaghealthtechnologyassessment/>.
130. Martin, G., *AAA confident of convincing NICE of Lutathera value 2017*, The pharma letter: London.
131. National Institute for Health and Care Excellence. *Neuroendocrine tumours (metastatic, unresectable, progressive) - 177 Lu-dotatate [ID1224]*. 2017; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10167>.
132. National Institute for Health and Care Excellence, *Multiple Technology Appraisal. 177Lu-dotatate for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease [ID1224]. Committee papers*. 2017.
133. Felleskatalogen. *Sancuso*. 2017; Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sancuso-kyowa-kirin-ltd-584914>.
134. Statens legemiddelverk. *Sancuso - 3.1 mg/24 timer*. 2017; Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=2fc8>

[a61c-4337-4662-87f5-7ec97ecc9746&searchquery=granisetron&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0.](https://www.mn.uio.no/ibv/om/hms/prosedyrer/prosedyre-sikkerhetsbenker-1.html)

135. Universitetet i Oslo. *Prosedyre for bruk av sikkerhetsbenker*. 2014; Available from: <https://www.mn.uio.no/ibv/om/hms/prosedyrer/prosedyre-sikkerhetsbenker-1.html>.

Vedlegg

Vedlegg 1. Prosjektplan

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering av peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av neuroendokrin kreft

Prosjektnummer: ID2016_065 (Nye metoder)

Plan utarbeidet: November 2016 – Januar 2017

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) ved neuroendokrin kreft

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) benyttes for å behandle undergrupper av pasienter med neuroendokrin kreft. Aktuelle norske pasienter blir i dag sendt utenlands for behandling, men det vurderes nå å etablere behandlingstilbudet i Norge. Bestillerforum RHF har i den forbindelse bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering for PRRT.

Kort beskrivelse/sammendrag

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) er i økende grad tatt i bruk som behandling for undergrupper av pasienter med neuroendokrin kreft. Den vitenskapelige dokumentasjonen har vært begrenset, men den kliniske erfaringen tyder på at selekterte pasienter har god nytte av behandlingen. Siden 2002 er norske pasienter (ca. 50 per år de senere år) blitt sendt til Sverige eller Danmark for å få behandling, da behandlingstilbudet ikke finnes i Norge. Det er nylig gjort beregninger som viser at denne praksisen koster mye mer enn om behandlingen utføres ved et norsk sykehus. I tillegg innebærer dagens utenlandsbehandling en merbelastning for både pasient og pårørende. PRRT som behandlingsmetode ansees som relativt enkel å utføre og krever ikke store investeringer i nytt utstyr, men metoden krever organisatorisk tilrettelegging der behandlingen skal gis og for pasientflyten i behandlingsskjeden. Dette er bakgrunnen for at Bestillerforum RHF har bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering som skal vurdere klinisk effekt og sikkerhet av behandlingen, organisatoriske og helseøkonomiske konsekvenser, samt etiske aspekter ved å etablere eller ikke etablere behandlingstilbudet i Norge.

English:

Project plan for the full health technology assessment (HTA) of ¹⁷⁷Lutetium-based peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for treating neuroendocrine tumors

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for neuroendocrine tumors

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is used for treating subgroups of patients with neuroendocrine tumors. Today, Norwegian patients are treated abroad, however making the treatment available in Norway is now under consideration. The «Commission Forum», where the four Norwegian Regional Health Authorities and the Directorate of Health

are represented, has therefore asked the Norwegian Institute of Public Health to carry out a full health technology assessment (HTA) of PRRT.

Brief summary

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) has increasingly been used for treating subgroups of patients with neuroendocrine tumors. Scientific evidence for the effect of PRRT is limited, however clinical experience indicates favorable outcomes in selected patients. Since 2002 Norwegian patients (approx. 50 per year the past years) have been sent to Sweden or Denmark for this treatment, as PRRT currently is not available in Norway. Recent evaluations of costs have shown that today's practice is far more expensive than performing the treatment in a Norwegian hospital. In addition, carrying out the treatment abroad constitutes an extra load for both patients and their relatives. PRRT as treatment modality is considered to be relatively easy to perform and does not require large investments in terms of new equipment. However, certain organizational requirements must be in place, this also to ensure an appropriate clinical pathway for the patient. This is the background for the request from The Commission Forum representing the four Norwegian Regional Health Authorities and the Directorate of Health to the Norwegian Institute of Public Health to carry out a full health technology assessment (HTA). The report will include the assessment of clinical effectiveness and safety, organizational and economic consequences, in addition to ethical aspects related to establishing PRRT in Norway.

Prosjektkategori og oppdragsgiver	
Produkt (programområde):	Fullstendig metodevurdering
Tematisk område:	Spesialisthelsetjenesten
Oppdragsgiver:	Bestillerforum RHF
Prosjektledelse og medarbeidere	
Prosjektleder:	Katrine B. Frønsdal, seniorforsker
Prosjektansvarlig (gruppeleder):	Brynjar Fure, forskningsleder
Interne medarbeidere:	Åse Skår, seniorrådgiver Lise Lund Håheim, seniorforsker Elisabet Hafstad, forskningsbibliotekar Ulrikke Højslev Lund, helseøkonom Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom
Eksterne medarbeidere:	Fagekspert oppnevnt av de regionale helseforetakene: - Espen Thiis-Evensen (OUS) - Marianne Leirdal Stokkan (St. Olav) - Torjan Haslerud (Haukeland, Helse-Bergen) - Rune Sundset (UNN) - Mona-Elisabeth Revheim (OUS) - Oddvar Mathias Sandvik (SUS) Representant fra Statens strålevern: - Jan Frede Unhjem, seniorrådgiver, avd. strålebruk Brukerrepresentant: - Tore Åsbu, leder av pasientforeningen CarciNor
Interne fagfeller	Ingvil von Mehren Sæterdal, fung. seksjonsleder Liv Merete Reinar, seksjonsleder
Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres fravær:	Prosjektansvarlig skaffer erstatting

Forkortelser

CCO	Cancer Care Ontario
CMA	Cost minimization analysis / kostnads-minimeringsanalyse
CT	Computer tomografi
CUA	Cost-utility analysis / kost-nytte analyse
EANM	European Association of Nuclear Medicine

EMA	European Medicines Agency
ENET	European Neuroendocrine Tumor Society
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration (US)
FHI	Folkehelseinstituttet
GDT	Guideline Development Tool
GEP-NET	Gastroenteropankreatisk neuroendokrin svulst eller tumor
G-I-N	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
HUS	Haukeland universitetssykehus
IAEA	International Atomic Energy Agency
KI	Konfidensinterval
MD	Mean difference (gjennomsnittsdifferanse)
MR	Magnet resonans tomografi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (US)
NEN	Nevroendokrin neoplasi
NET	Nevroendokrin tumor eller svulst
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTG	Norsk neuroendokrin tumorgruppe
OR	Odds ratio
OUS	Oslo universitetssykehus
PICOS	Population Intervention Comparator Outcomes Study design
P-NET	Nevroendokrin svulst eller tumor i lunge
PRRT	Peptid reseptor radionuklid terapi
QALY	Quality-adjusted life-year (kvalitetsjustert leveår)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RHF	Regionalt helseforetak
RR	Relativ risiko
SMD	Standard Mean Difference (Standardisert gjennomsnittsdifferanse)
SUS	Stavanger universitetssykehus
UNN	Universitetssykehuset i Nord-Norge
WMD	Weighted Mean Difference (vektet gjennomsnittsdifferanse)

Mandat

Utgangspunktet for oppdraget er at Oslo Universitetssykehus (OUS) har foreslått å etablere PRRT som behandlingstilbud for aktuelle pasienter med neuroendokrin kreft i Helse Sør-Øst. Ca. 20-30 pasienter sendes fra Helse Sør-Øst til utlandet for denne behandlingen hvert år, og dette utgjør en relativt stor andel av budsjettet i Helse Sør-Øst som er satt av til medisinsk behandling i utlandet. OUS utførte en mini-metodevurdering som ble ferdigstilt i desember 2015 (1). På bakgrunn av denne bestemte Bestillerforum RHF i slutten av august 2016 at PRRT skal vurderes både med hensyn til klinisk effekt og sikkerhet, hvordan behandlingstilbudet eventuelt kan etableres på nasjonalt nivå (organisering) og kostnader knyttet til en eventuell etablering. Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag fra Bestillerforum RHF å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT) som behandlingstilbud til aktuelle pasienter med neuroendokrin kreft i hele landet (2).

Avklaring rundt oppdraget

I bestillingen var det i utgangspunktet ikke definert hvilke spesifikke radioaktive isotoper knyttet til somatostatinanaloger som skulle inngå i denne fullstendige metodevurderingen. Vi er kjent med at ¹¹¹Indium og ⁹⁹Yttrium har vært brukt, men ifølge faggruppen er det ¹⁷⁷Lutetium som per i dag er aktuell. Det ble derfor bestemt ved innledningsmøtet med faggruppen den 20. oktober 2016 at det er bruk av radionukliden ¹⁷⁷Lutetium som skal vurderes.

Mål

Målet med metodevurderingen er å:

- 6) Systematisk identifisere, kvalitetsvurdere og oppsummere tilgjengelig forskning om klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av PRRT i behandling av ikke-resektabel eller metastatisk neuroendokrin kreft

- 7) Utrede organisatoriske forhold og konsekvenser knyttet til å etablere PRRT som behandlingstilbud i Norge
- 8) Presentere mulige scenarier for organisering av behandlingen
- 9) Utføre en helseøkonomisk evaluering for aktuelle organisatoriske scenarier
- 10) Belyse mulige etiske utfordringer

Bakgrunn (prosjektplan)

Nevroendokrin kreft

Nevroendokrine svulster eller neoplasier (NEN) utgår fra hormonproduserende celler og kan i utgangspunktet oppstå i alle kroppens organer. Det er stor variasjon i aggressivitet, fra svulster som knapt vokser målbart fra år til år (høyt differensierte) til svulster som er blant de mest aggressive kreftformene som finnes (lavt differensierte). Tidligere ble de høyt differensierte nevroendokrine svulstene gjerne kalt carcinoider, som betyr "kreftliknende". Uttrykket carcinoid brukes nå lite, og i stedet brukes betegnelsen nevroendokrin tumor (NET) om de langsamst voksende (høyt differensierte) formene av nevroendokrin kreft. Det er i denne gruppen det er pasienter som kan være aktuelle for behandling med PRRT.

En helt annen type NEN er de nevroendokrine karsinomene (NEC). Disse svulstene er lavt differensierte og har et langt mer aggressivt og alvorlig forløp enn NET. PRRT er ikke en aktuell behandling for denne pasientgruppen, som derfor heller ikke vil inngå i metodevurderingen om PRRT.

De fleste NET utgår fra fordøyelsessystemet, det vil si magesekk, tynntarm, blindtarm, tykktarm, endetarm og bukspyttkjertel. Omtrent 45-65 % av NEN oppstår i magesekk eller tarm, 3-7 % oppstår i bukspyttkjertelen og rundt 10 % i lungene (3). Når det gjelder NET som utgår fra fordøyelsessystemet, omtales de i litteraturen ofte som gastroenteropankreatiske nevroendokrine svulster (GEP-NET), og de som utgår fra lunge som lunge-NET (P-NET). De fleste NET vokser langsomt og gir få eller ingen symptomer i den tidlige fasen. Når de gir symptomer har de ofte allerede spredt seg. Hos en økende andel pasienter oppdages NET som et tilfeldig funn ved utredning for andre tilstander.

Noen NET kan produsere hormoner som kan gi forskjellige typer symptomer. Noen kan gi det såkalte «carsinoide-syndrom», med symptomer som rødme, diaré, astmalignende symptomer og hjerteproblemer (påvirkning av hjerteklaffer). Andre hormoner kan gi overproduksjon av magesyre eller forstyrrelser i blodsukkeret. Prognosen regnes vanligvis som god, men avhenger av svulstens utgangspunkt, utbredelse og aggressivitetsgrad. Livslengden vil bli forkortet for de fleste pasienter som ikke kan bli kurert ved at svulsten (-e) fjernes kirurgisk. Som eksempel kan nevnes at 5-års overlevelse for en pasient som får diagnosen NET i tynntarm med samtidig spredning til lever vil være ca. 63 % (4) og for en pasient med spredning til lever fra NET i bukspyttkjertel vil 5-års overlevelsen være ca. 33 % (5).

Forekomst

Årlig diagnostiseres ca. 370 tilfeller av NET, det vil si at insidensen er 7.2 tilfeller per 100.000 innbyggere per år (6). Svulstene er oftest lokalisert i tynntarmen (ca. 20 %), lunge (17 %) blindtarmen (ca. 14 %) og pankreas (ca. 14 %) (6). Median alder ved diagnosetidspunkt er 65 år, med unntak av pasientene med svulster i blindtarmen og rektum som er yngre (7). På diagnosetidspunktet har mindre enn en tredjedel av pasientene sykdom som kan kureres ved kirurgisk intervensjon. Resten har spredning eller svulster som ligger slik til at de ikke kan fjernes kirurgisk.

Forekomsten (prevalensen) av GEP-NEN har vært angitt å være opptil 35 tilfeller per 100 000 innbyggere (6, 7). Av pasienter med kreft i fordøyelseskanalen er det kun tykk- og endetarmskreft som har en høyere prevalens i befolkningen. Denne høye prevalensen skyldes at pasienter med de langsomtvoksende formene (NET) ofte lever lenge med sykdommen.

Behandling

Kirurgi er den eneste potensielt kurative behandlingen. Alle andre behandlinger har som mål å redusere plager og å forlenge pasientens liv. For NET finnes det flere behandlingsmuligheter. En rekke biologiske behandlinger som interferon, somatostatinaloger, everolimus, sunitinib samt «milde» cellegifter (som

streptozocin, 5-FU, capecitabin og temozolomid) kan brukes. Disse behandlingene har som regel effekt ved at svulstene stopper å vokse eller skrumper hos 60-80 % av de behandlede (3). Tiden fra behandlingen startes til svulstene på nytt begynner å vokse varierer fra 6-15 mnd (personlig kommunikasjon Espen Thiis-Evensen).

De siste 10 årene har nukleærmedisinske behandlingsformer, særlig PRRT, fått økende plass i behandlingen av undergrupper av pasienter med NET. Denne behandlingsformen synes å ha bedre effekt enn andre etablerte behandlingsmetoder.

PRRT

Behandlingen baserer seg på at nevroendokrine svulster ofte har et høyt antall somatostatinreseptorer på celleoverflaten (1). Ved PRRT kobles peptider som har evne til å feste seg til somatostatinreseptorene (disse peptidene omtales som somatostatinanaloger) til radioaktive molekyler som ¹⁷⁷Lutetium. Dette radioaktive preparatet injiseres i blodbanen og fester seg til pasientenes kreftceller via somatostatinreseptorene og avgir lokalisert stråling i form av betastråling, som dreper hele eller deler av svulsten. Betastråler har kort rekkevidde og strålebelastningen på annet vev blir liten. De radioaktive nedbrytningsproduktene skiller ut gjennom nyrene som følgelig blir utsatt for en relativt høy stråledose som igjen kan påvirke nyrefunksjonen. Benmargsfunksjonen kan også bli påvirket av behandlingen slik at produksjonen av blodlegemer kan bli redusert. Pasienten må derfor i utgangspunktet ha god benmargs- og nyrefunksjon for å være aktuell for behandlingen.

Behandlingsprinsippet kan på flere måter sammenlignes med behandling med radioaktivt jod (¹³¹I) i behandling av struma og kreft i skjoldbruskkjertelen. Da utnyttes jod-molekylenes affinitet (tiltrekning) til celler i skjoldbruskkjertelen. Andre eksempler er ²²³Radium, som har sterk affinitet for hydroksoapatitt som akkumuleres i skjelettmetastaser, og brukes i behandling av utbredt skjelettmetastaser, eller ¹³¹I-MIBG-behandling som blir brukt ved feokromocytom og neuroblastom. Det kan også nevnes at ¹⁷⁷Lutetium er under utprøving som behandling for follikulært lymfom (koblet til antistoff CD37) og for prostatakreft (koblet til prostataspesifikt membran antigen PSMA). Forskjellige radioaktive substanser kan imidlertid ha ulike krav til utstyr, isolasjonsregimer eller andre strålehygieniske tiltak. Det kan være aktuelt å se ulike nukleærmedisinske behandlingsformer i sammenheng når det gjelder organisatoriske forhold.

PRRT er kun aktuelt ved svulster som har tett med somatostatinreseptorer på kreftcelleoverflatene (1). Grad av tetthet av disse reseptorene påvises ved somatostatinreseptor-scintigrafi, Octreoscan. Undersøkelsen er en del av rutineutredningen av pasienter som har fått diagnostisert NET.

Etter injeksjonen av det radioaktive preparatet må pasienten være isolert grunnet stråling til omgivelsene fra substansen som sitter på svulstene og må kunne stelle seg selv. Betastrålingen fra ¹⁷⁷Lutetium avtar raskt, og det holder med ett døgn isolasjon. De neste dagene kan pasienten være hjemme, eller evt. på et hotell i nærheten av sykehuset. Med 1 til 3 dagers mellomrom i opptil 1 uke vil det ved poliklinisk oppmøte foretas målinger av den radioaktive aktiviteten i svulstene (dosimetri) for å planlegge dosen ved neste behandling og påse at nyrene ikke får for stor stråledose. Det gis normalt 4 behandlinger med 8 ukers mellomrom. Responsen evalueres etter gitte kriterier ved å måle størrelse og utbredelse av svulstene ved CT eller MR.

Den europeiske NET organisasjonen ENETS og flere europeiske retningslinjer anbefaler PRRT som behandling av egnede pasienter med NET (8, 9, 10, 11, 12). Norsk nevroendokrin tumorgruppe (NNTG) følger de nordiske retningslinjene og anbefaler PRRT som andre eller tredje linjes behandling (9). Amerikanske NCCN (13) og kanadiske CCO (14) er noe mer forbeholdne og anbefaler behandlingen, men at den gis innenfor rammene av et forskningsprosjekt.

De aller fleste vestlige land, inkludert land i Øst-Europa, gir denne behandlingen som en del av sitt behandlingstilbud til denne pasientgruppen (1). Eksempelvis tilbys behandlingen ved tre sykehus i Sverige og ved to sykehus i Danmark (1). Siden 2002 har aktuelle norske pasienter blitt henvist til behandling med PRRT ved Akademiska sjukhuset i Uppsala eller Rigshospitalet i København Dette medfører unødvendig belastning for pasient og pårørende, og kostnadsberegninger utført ved OUS viser at det vil være billigere å behandle disse pasientene i Norge (1).

Klinisk effekt og sikkerhet (prosjektplan)

For vurdering av behandlingseffekt vil vi utarbeide en systematiske oversikt der vi benytter metoder beskrevet i Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttets metodebok «Slik oppsummerer vi forskning» (15). Metoden går i korthet ut på å formulere forskningsspørsmål definert ved hjelp av PICOS, dvs. Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design (se Inklusjonskriterier under), søke etter litteratur, velge ut studier, vurdere studienes metodiske kvalitet, hente ut data, sammenstille data og gradere det totale kunnskapsgrunnlaget. Gjennom denne tilnærmingen vil vi også kunne identifisere eventuelle forskningshull. En engelsk versjon av protokollen vil bli publisert i det internasjonale registeret for systematiske oversikter PROSPERO (16) og i det europeiske nettverket for HTA (EUnetHTA) sin POP-database, Planned-and-Ongoing-Projects (17).

Inklusjonskriterier

Populasjon (P):

Pasienter med neuroendokrine svulster av typen NET, alle lokalisasjoner, ingen aldersbegrensning

Intervensjon (I):

¹⁷⁷Lutetium merket (¹⁷⁷Lu) somatostatinanalog

Komparator (C-comparator):

Ingen behandling eller annen systemisk tumorrettet behandling som interferon alfa, somatostatinanaloger (lanreotide, oktreetid), mTor-hemmer (everolimus), tyrosinkinasehemmer (sunitinib), kjemoterapi eller medisinsk støttebehandling (best supportive care).

Ekskludert som komparator er kirurgi, ablasjonsterapi eller konvensjonell strålebehandling (som er 1. linje behandlinger).

Utfall (O-outcome):

- *For klinisk effekt:* generell overlevelse, progresjonsfri overlevelse, tid til progresjon, symptomkontroll, livskvalitet og responsrate i form av veksthemming/reduksjon i svulststørrelse - som oftest målt ved bruk av RECIST-kriteriene (18): stable disease (SD), partial response (PR), complete response (CR)
- *For sikkerhet:* behandlingsrelatert mortalitet, komplikasjoner under eller etter behandling, bivirkninger samt uønskede effekter eller hendelser for pasient, nærkontakter og personell eller miljø på grunn av stråling

Studiedesign (S):

- *For klinisk effekt:* systematiske oversikter og HTAer av høy kvalitet, prospektive studier med kontroll-gruppe (i utgangspunktet RCT, men om ikke tilgjengelig inkluderer vi ikke-randomiserte studier). Om sistnevnte ikke er tilgjengelig inkluderer vi kohorter og pasientserier, men ikke kassuistikker.
- *For sikkerhet:* samme som for klinisk effekt, men i tillegg retrospektive studier inkludert registerstudier

Litteratursøk

Vi vil utføre litteratursøk etter publikasjoner som inkluderer kombinasjon av populasjonen og intervensjonen som beskrevet i inklusjonskriteriene uten avgrensning for studiedesign, i følgende databaser:

- Cochrane library
- Embase
- HTA (CRD)
- MEDLINE
- PubMed (NOT MEDLINE)
- Epistemonikos
- SveMed+
- Web of Science

Etter dublettsjekk og fjerning av dyrestudier, vil to forskere gå gjennom listen av abstracts, uavhengig av hverandre. Relevante og mulig relevante referanser bestilles og leses i fulltekst, og inkluderes dersom de oppfyller inklusjonskriteriene. I tillegg vil vi gå gjennom referanselister i relevante publikasjoner.

Studieutvelging, vurdering av metodisk kvalitet, dataekstraksjon og sammenstilling

Studier som oppfyller inklusjonskriteriene inkluderes i datagrunnlaget. Om det skulle foreligge nyere systematiske oversikter eller HTA'er, vil vi inkludere de med høy kvalitet og oppsummere disse. For vurdering

av kvaliteten av systematiske oversikter benytter vi egnet sjekkliste (19). Dersom vi ikke finner noen systematisk oversikt av høy kvalitet, vil vi inkludere primærstudier. For randomiserte kontrollerte studier, vil vi vurdere disse ved hjelp av «Risk of Bias» verktøyet (19). Dette verktøyet benytter et sett av kriterier for å kritisk vurdere kjente kilder til systematiske skjevheter. Kriteriene er knyttet til generering av randomiseringssekvens, skjult fordeling til grupper, blinding (av deltakere, personell og databehandlere), ufullstendige resultatdata, selektiv rapportering og andre kilder til systematiske skjevheter. Kvalitetsvurdering av studier av andre typer design blir gjort ved hjelp av egnet sjekkliste (19). Alle kvalitetsvurderingene gjøres av to personer, uavhengig av hverandre. Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller kvalitetsvurdering av studiene løses ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

En medarbeider trekker ut relevante data ved bruk av et datauttrekksskjema. Dataene sjekkes av en annen medarbeider. Det registreres førsteforfatter, publikasjonsår, land, studiedesign, studievarighet, antall deltakere, deltakernes alder, kjønn, diagnose og eventuelle andre relevante karakteristika (lokalisasjon av tumor, sykdomsstadium, histologisk klassifikasjon, somatostatinreseptortetthet, hormonsekresjon etc.), sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Vi sammenstiller resultater i tekst og tabeller. Hvis dataene tillater det, vil vi sette resultatene sammen i meta-analyser ved hjelp av Review Manager 5.0 (20). Vi vil vurdere å bruke en «random effects» modell som åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. En eventuell heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vil bli testet med I-square (I^2) og Chi-square (χ^2). En høy verdi ($I^2 > 50-60\%$, $p\text{-verdi} \leq 0,1$) angir stor heterogenitet mellom studiene. Effektestimatene for absolutte utfallsmål kan blant annet være Relativ Risiko (RR) eller Odds Ratio (OR) med 95 % konfidensintervall. Effektestimatene for kontinuerlige utfallsmål presenteres som gjennomsnittlige forskjeller mellom gruppene (MD). Hvis studiene bruker ulike skalaer for å måle samme utfallsmål, vil vi bruke standardisert eller vektet gjennomsnittsdifferanse (SMD eller WMD) og beregne 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimatene.

Gradering av kunnskapsgrunnlaget

For hvert utfallsmål vil vi vurdere vår tillit til den samlede dokumentasjonen ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (21). Vi bruker dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/>. Metoden hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til den samlede dokumentasjonen for hvert utfallsmål (Tabell 1).

Metoden inkluderer vurdering av:

- Risiko for systematisk skjevhet («Risk of Bias»)
- Konsistens, det vil si hvorvidt det er samsvar i resultatene mellom studiene
- Sammenlignbarhet eller direktehet, det vil si hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man er opptatt av)
- Presisjon, altså hvor nøyaktige resultatestimater er
- Risiko for publiseringsskjevheter

Ved bruk av GRADE kan vi også se om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE kan bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte studier, men det er kun ikke-randomiserte studier som kan graderes opp.

Tabell 1. GRADE-kategoriens betydning for påliteligheten av effektestimater

<i>Kvalitet</i>	<i>Betydning</i>
Høy	Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet
Middels	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning kan også endre effektestimatet.
Lav	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet.
Svært lav	Effektestimatet er veldig usikkert.

Pågående studier

Vi vil lage en liste med kort beskrivelse av pågående studier ved å søke i registrene «Current Controlled Trials» (22) og «ClinicalTrials.gov» (23), samt FDA og EMA sine nettsider (24, 25).

Organisering (prosjektplan)

Etablering av PRRT som et behandlingstilbud i Norge, vil kreve organisatoriske endringer og tilpasninger.

Metode

Vi vil utrede de organisatoriske problemstillingene ut fra spørsmålene som foreligger i skjemaet for minimetodevurderinger (<http://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/skjema>). Disse er knyttet til:

- Behov for kompetanse og kompetanseheving av personalet
- Behov for endringer relatert til arbeidstid, bemanning, arbeidsmiljø, sikkerhet forbundet med strålerisiko e.l.
- Behov for lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden, og om det kan gi behov for bygningsmessige endringer der strålerisiko inngår
- Hvordan andre avdelinger eller servicefunksjoner på sykehuset kan bli påvirket ved innføring av metoden
- Hvordan innføring av metoden kan påvirke pasientstrømmer mellom sykehus og helseregioner
- Hvordan innføring av metoden vil kunne påvirke samarbeidet med primærhelsetjenesten
- Eventuelle andre viktige organisatoriske konsekvenser som ikke er dekket av punktene over

I tillegg har vi tatt med to aktuelle spørsmål fra sjekklisten i EUnetHTA HTA Core Model Organisational aspects, vist i Vedlegg 1 (26). Disse er relatert til:

- Hvordan krav om sentralisering eller desentralisering kan påvirke implementering av teknologien
- Eventuelle prosesser og tiltak som sikrer at aktuelle norske pasienter får lik tilgang til behandlingen

For å kunne belyse problemstillingene som er nevnt over vil vi gi en kort beskrivelse av:

- Behandlingsløpet for PRRT (¹⁷⁷Lutetium-behandling) slik det praktiseres i Norge i dag (se Vedlegg 3)
- Standard behandlingsforløp for PRRT (¹⁷⁷Lutetium-behandling) med vekt på berørte virksomheter
 - o Diagnostikk, indikasjonsstilling og utvelgelse av pasienter
 - o Gjennomføring av behandlingen
 - o Oppfølging under behandlingene
 - o Oppfølging i perioden mellom behandlingene
 - o Håndtering av komplikasjoner
 - o Oppfølging etter at behandlingen er avsluttet
 - o Strålehygieniske aspekter
- Organiseringen av nukleærmedisinsk behandling i Norge i dag
- Tre alternative organiseringsmodeller for behandling med PRRT i Norge:
 1. Som nå, pasientene behandles i utlandet og får utgiftene dekket av helseforetakene
 2. Ett nasjonalt senter der alle norske pasienter får behandlingen
 3. 1-4 regionale sentra. Pasientene får behandling i sin helseregion. Pasienter fra helseregioner som ikke har etablert et behandlingstilbud henvises til et av de regionale sentra eller eventuelt til utlandet.

Denne utredningen vil være en del av grunnlaget for den helseøkonomiske evalueringen.

Kunnskapsgrunnlag

Utredningen om organisatoriske forhold vil basere seg på informasjon fra:

- Relevante publikasjoner identifisert i systematisk søk beskrevet i avsnittet «Klinisk effekt og sikkerhet»
- Minimetodevurdering OUS desember 2015: Peptid reseptor radionuklid terapi (1)
- Rapport fra OUS: Thiis-Evensen E., Revheim M-E, Stokke C. Innføring av peptid reseptor radionuklid terapi ved Oslo Universitetssykehus 16.09.15 (Vedlegg 2)
- Radionuclide Metabolic Therapy Clinical Aspects, Dosimetry and Imaging, The European Association of Nuclear Medicine (27)

- The Radiopharmacy, The European Association of Nuclear Medicine (28)
- Practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) for neuroendocrine tumours, International Atomic Energy Agency (29)
- Uppsala Centre of Excellence for Endocrine Tumors, nettside (30, 31)
- Rigshospitalet Danmark's nettside: Patientinformation Radionuklid-behandling med ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE (32)
- CarciNor – Nevroendokrin kreft pasientforening's nettside: Behandling med Lutetium 177 DOTATATE (33)
- Nasjonal helse- og sykehusplan (2016-2019) Meld. St. 11 (2015-2016) Tabell 12.1. (34)
- Fagekspertter
- Statens Strålevern når det gjelder strålehygieniske forhold knyttet til metoden

Internasjonale anbefalinger og retningslinjer

Vi vil presentere en kort sammenfatning av noen utvalgte retningslinjer og anbefalinger for bruk av PRRT fra andre land, blant annet:

- Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (9)
- ENETS guidelines (8)
- Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines (35)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Neuroendocrine Tumors (13, 11, 12)
- Cancer Care Ontario (CCO) Neuroendocrine Tumours Radionuclide Therapy Services (14)
- NICE guidelines (dersom ferdigstilt i tide) (36)

Helseøkonomisk evaluering (prosjektplan)

Kostnadseffektivitet har vært et av de tre sentrale prinsippene for prioritering på overordnet nivå i den norske helsesektoren, på lik linje med tilstandens alvorlighetsgrad og nytte av behandling (37). Den nye prioriteringsmeldingen til regjeringen (38) nevner også ressursbruk som et av hovedkriteriene, ved siden av alvorlighetsgrad og nytte. Helsedirektoratets anbefalte metode for helseøkonomiske vurderinger er kostnad-per-kvalitetsjusterte leveår (QALY)-analyse (Cost-utility analysis, CUA) (39).

En helseøkonomisk vurdering kan defineres som en sammenlignende analyse av alternative handlingsmåter, både gjeldende kostnader og konsekvenser. I denne problemstillingen vil de ulike alternativene som sammenlignes bestå av lik behandlingsform (PRRT), og dermed lik effekt. Dermed vil analysen begrense seg til en kostnads-minimeringsanalyse (Cost-minimization analysis, CMA), hvor kun kostnadene ved alternativene er sammenlignet. Vi vil sammenligne nåværende behandlingstilbud, hvor pasienter reiser til utlandet for å få behandling med PRRT, med et tilbud om behandling i Norge. Vi vil beskrive kostnader forbundet med tre ulike scenarier på hvordan tilbudet om PRRT i norsk sykehus kan organiseres:

- Behandlingen blir tilbudt ved ett senter i Norge
- Behandlingen blir tilbudt ved to sentra i Norge
- Behandlingen blir tilbudt ved fire sentra i Norge (ett senter i hvert RHF)

Vi vil presentere resultater per år (tidshorisont 1 år) fra et helsetjenesteperspektiv. Det benyttes relevant litteratur fra litteratursøket (andre helseøkonomiske evalueringer). I tillegg hentes det inn informasjon fra de regionale helseforetakene og fra andre ressurspersoner. Den publiserte mini-metodevurderingen fra OUS vil også bli benyttet (1). I tillegg, vil vi se budsjettkonsekvensene ved å innføre PRRT i norske sykehus.

Etikk (prosjektplan)

For å identifisere og belyse viktige etiske utfordringer knyttet til bruk og eventuell innføring av metoden benytter vi en metode som er utviklet av Kunnskapssenteret (15). Metoden består av seks trinn, der man:

1. Identifiserer hensikten med tiltaket og beskriver målsettingen med metodevurderingen.
2. Identifiserer berørte parter og interessenter.
3. Identifiserer relevante moralske spørsmål ut fra sjekklisten vist i Vedlegg 3 (19) og grunngir valgene.
4. Samler informasjon for å besvare spørsmålene som er valgt ut i punkt 3 ved hjelp av egnede metoder (litteratursøk, høringer, brukermedvirkning).
5. Ordner kunnskapen i egnede tema og analyser disse.

6. Oppsummerer og sammenfatter prosessen.

I vår diskusjon vil vi også benytte oss av publiserte artikler funnet gjennom søket etter litteratur om effekt og sikkerhet, samt retningslinjer, dersom disse har diskuterte etiske aspekter. I tillegg vil faggruppen og brukerrepresentanter være informasjonskilder.

Metoder og arbeidsform for denne metodevurderingen (prosjektplan)

Prosjektleder Katrine B. Frønsdal har det overordnede ansvaret for gjennomføringen av metodevurderingen, men hovedansvaret for de ulike delene av metodevurderingen er fordelt mellom prosjektmedarbeiderne. Katrine B. Frønsdal med hjelp fra Lise Lund Håheim vil stå for vurdering av effekt og sikkerhet, Åse Skår har ansvar for kapittelet om organisering, Ulrikke Højslev Lund og Anna Stoinska-Schneider vil utføre den helseøkonomiske evalueringen og Katrine B. Frønsdal vil ha hovedansvar for kapittelet om etikk.

I prosjektet vil vi benytte oss av faggruppen, ekspertise fra Statens strålevern og brukerrepresentanten. Disse vil bidra med sin fagkunnskap innen feltet og kjennskap til organisering av berørte tjenester samt ved å gi innspill til inklusjonskriterier, litteratur, bakgrunnsinformasjon om pasientgruppen og intervensjonene, og med innspill til og tolking av resultater. Både interne medarbeidere og faggruppen vil bidra til diskusjon og kvalitetssikring av den endelige rapporten.

Fagfellevurdering og kvalitetssikring (prosjektplan)

To interne medarbeidere ved Folkehelseinstituttet som ikke er involvert i prosjektet og to eksterne fagpersoner (én fra Sverige og én fra Norge), i tillegg til faggruppen, vil fagfellevurdere utkast til prosjektplan og rapportutkast. Ledelsen i Folkehelseinstituttet, område for kunnskapsoppsummering er ansvarlig for at både prosjektplanen og metodevurderingen følger Folkehelseinstituttets kvalitetsstandarder. Det betyr at minst én forskningsleder ved område for kunnskapsoppsummering som ikke er involvert i arbeidet, gjennomgår og gir innspill til utkast av både prosjektplanen og metodevurderingen.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan (prosjektplan)

Oppstartsdato (for FHI.no):

Prosjektet startet den 20. oktober 2016, dato for det innledende møtet med faggruppen.

Sluttdato

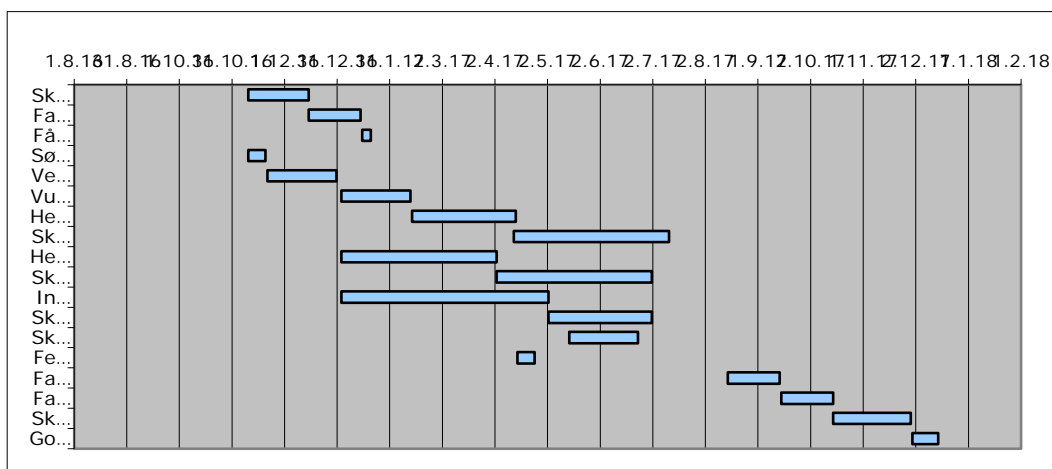
Metodevurderingen planlegges publisert medio desember 2017, da vi beregner at tid for å utarbeide en full metodevurdering tar ca. ett år.

Publikasjon/formidling

- *Prosjektets sluttprodukt er en fullstendig metodevurdering.*
- *Målgruppe for produktet er primært oppdragsgiver (fagdirektørene i RHF-ene).*
- *Tidspunkt for offentliggjøring er to uker etter oversendelse til oppdragsgiver.*
- *Produktet skal formidles direkte til oppdragsgiver, og via Folkehelseinstituttets nettsider og i nyhetsbrev fra Folkehelseinstituttet.*
- *Rapporten distribueres elektronisk.*
- *Skriving av artikkel til nasjonalt og/eller internasjonalt tidsskrift.*

Gantt-diagram

Oppgave	Ansvarlig	Startdato	Kalender- tid i dager
Skrive prosjektplan	KBF	10.11.2016	35
Fagfellevurdering av prosjektplan	Fagfeller	15.12.2016	30
Få godkjent og publisert prosjektplan	BF	15.01.2017	5
Søke etter litteratur (effekt+sikkerhet)	EH + KBF	10.11.2016	10
Velge ut studier (effekt+sikkerhet)	LLH + KBF	21.11.2016	40
Vurdere studienes metodiske kvalitet (E+S)	LLH + KBF	03.01.2017	40
Hente ut data, sammenstille og gradere (E+S)	LLH + KBF	13.02.2017	60
Skrive effekt+sikkerhet kapittel	LLH + KBF	13.04.2017	90
Hente inn info for organisering	AS	03.01.2017	90
Skrive organiseringskapittelet	AS	03.04.2017	90
Innhente info for økonomisk evaluering	UHL+ASS	03.01.2017	120
Skrive H-Ø kapittelet	UHL+ASS	03.05.2017	60
Skrive etikk-kapittelet	KBF	15.05.2017	40
Ferdigstille utkast til metodevurdering	Alle	15.04.2017	10
Fagfellevurdering (interne, faggr, SStrål, bruker)	Fagfeller	15.08.2017	30
Fagfellevurdering (eksterne)	Fagfeller	15.09.2017	30
Skrive ferdig rapport	Alle	15.10.2017	45
Godkjenne og publisere	KBF+BF	30.11.2017	15



Medforfatterskap

Medforfatterskap bygger på Vancouver-reglene for publisering i medisinske fagtidsskrift. Medforfatterskap avtales basert på bidrag i alle ledd av prosessen frem til ferdigstillelse av metodevurderingen. Både interne medarbeidere og medlemmer av faggruppen er aktuelle som medforfattere. Prosjektleder er førsteforfatter og prosjektansvarlig sisteforfatter. Medarbeidere og medlemmer av faggruppen som ikke oppfyller kriterier for medforfatterskap, eller ikke ønsker å være medforfattere takkes for bidraget i forordet i metodevurderingen og i etterord av eventuelle vitenskapelige publikasjoner som bygger på arbeidet. Forfatterne har det faglige ansvaret for innholdet og kan ikke instrueres i spørsmål knyttet til tolkning av resultater. Prosjektleder vil i samråd med prosjektansvarlig ta avgjørelser ved eventuelle uenigheter.

Risikoanalyse

Tiltak for å begrense risikoelementer sannsynlighet og konsekvens

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENNS	RISIKOFAKTOR
Stor dokumentasjonsmengde	Middels	Aktivitet tar lengre tid enn estimert	Middels
Lengre sykefravær	Liten	Aktivitet tar lengre tid enn estimert	Liten*
Vurdering av dokumentasjonspakke fra produsent	Middels	Aktivitet tar lengre tid enn estimert	Middels

*Seksjonsleder ansvarlig for å skaffe erstatter ved et evt. lengre fravær av en medarbeider i prosjektgruppen.

Referanser/litteratur (prosjektplan)

1. OUS (minimetodevurderingen): Oslo Universitetssykehus, Peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT), desember 2015. [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/Minimetodevurdering%20\(PRRT\)%20Del%201.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/Minimetodevurdering%20(PRRT)%20Del%201.pdf) (nettside besøkt desember 2016)
2. Nye metoder (bestillingen): <https://nyemetoder.no/metoder/peptid-reseptor-radionuklid-pprt> (nettside besøkt november 2016)
3. Oncolex: <http://oncolex.no/Nevroendokrine> (nettside besøkt november 2016)
4. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(9):1084-91.
5. Boyar Cetinkaya R, Vatn M, Aabakken L, Bergestuen DS, Thiis-Evensen E. Survival and prognostic factors in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(6):734-41
6. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):1-10.
7. Sandvik OM, Soreide K, Gudlaugsson E, Kvaloy JT, Soreide JA: Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *The British journal of surgery* 2016;103(3):226-232.
8. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K. all other Vienna Consensus Conference participants. 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;103:172-185
9. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønåbæk H, Hellman P, Ladekar M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jääntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2014;53(10):1284-97.
10. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):220-6.
11. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii124-30 (a)
12. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120-3 (b)
13. NCCN (National Comprehensive Cancer Network): http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (nettside besøkt desember 2016)

14. CCO (Cancer Care Ontario): <https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=86867>
(nettside besøkt november 2016)

15. Kunnskapssenteret: Slik oppsummerer vi forskning: Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utgave. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/slik-oppsummerer-vi-forskning> (nettside besøkt november 2016)

16. PROSPERO ([International prospective register of systematic reviews](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/)): <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
(nettside besøkt desember 2016)

17. EUnetHTA POP-databasen: <http://www.eunethta.eu/pop-database> (nettside besøkt desember 2016)

18. RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): <http://www.irrecist.com/recist/> (nettside besøkt desember 2016)

19. Kunnskapssenterets sjekklister: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Vedlegg 2: Sjekklister. <http://kilden.kunnskapssenteret.no/h%C3%A5ndb%C3%B8ker/h%C3%A5ndbok-slik-oppsummerer-vi-forskning/attachment/17943?ts=13d695ccbc3> (nettside besøkt november 2016)

20. Cochrane Community: Review Manager 5 (RevMan 5). <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5> (nettside besøkt november 2016)

21. GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation <http://www.gradeworking-group.org/> (nettside besøkt november 2016)

22. ISRCTN: International Standard Randomized Controlled Trial Number <http://www.isrctn.com/> (nettside besøkt desember 2016)

23. ClinicalTrials.gov registry: <https://clinicaltrials.gov/> (nettside besøkt desember 2016)

24. FDA: US Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/> (nettside besøkt desember 2016)

25. EMA: European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/ema/> (nettside besøkt desember 2016)

26. EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA Core Model on organisational aspects: <http://mekat.hl.fi/htacore/model/AE-tables-interventions-3.0.pdf> (nettside besøkt november 2016)

27. EANM (a): European Association of Nuclear Medicine. http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/Radionuclide_Metabolic_Therapy.pdf (nettside besøkt november 2016)

28. EANM (b): European Association of Nuclear Medicine. http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/tech_radiopharmacy.pdf (nettside besøkt november 2016)

29. IAEA: International Atomic Energy Agency. http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560_web.pdf
(nettside besøkt november 2016)

30. Akademiska sjukhuset (a): <http://www.akademiska.se/en/CoE/EndocrineTumors/Startpagewide/> (nettside besøkt november 2016)

31. Akademiska sjukhuset (b): <http://www.akademiska.se/Verksamheter/Bild--och-funktionsmedicinskt-centrum-rontgen/For-patienter/Undersokningar/Nuklearmedicin-inklusive-PET/Behandlingar/Lutetiumterapi/> (nettside besøkt november 2016)

32. Rigshospitalet Danmark's nettsider: Patientinformation Radionuklid-behandling med 177Lutetium-DOTATATE http://www.carcinor.no/images/stories/Brosjyrer/Patient_folder_DOTATATE_marts_11.pdf

33. CarciNor – Nevroendokrin kreft pasientforening's nettside: Behandling med Lutetium 177 DOTATATE <http://www.carcinor.no/index.php/nevroendokrin-kreft/behandling/lutetium-dotatate-behandling>

34. Nasjonal helse- og sykehusplan (2016-2019): <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-11-20152016/id2462047/> (nettside besøkt november 2016)

35. ESMO: European Society for Medical Oncology, *guideline update September 2016* <http://www.esmo.org/Guidelines/Neuroendocrine-Tumours/Neuroendocrine-Gastroenteropancreatic-Tumours> (nettside besøkt november 2016)

36. NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10024/documents/final-protocol>

37. NOU 1997: 17. Finansiering og brukerbetaling for pleie- og omsorgstjenester. <https://www.regjeringen.no/contentassets/ec41a72fc8594103a052d5f8ef92afd4/no/pdfa/nou199719970017000dddpdfa.pdf>

38. HOD: Tilråding fra Helse- og omsorgsdepartementet (Regjeringen Solberg). Meld. St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering.

39. Helsedirektoratet: Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.

Indeksring for hjemmesiden

Neuroendokrin kreft; neuroendokrine svulster; peptid receptor radionuclid terapi; PRRT; ¹⁷⁷Lutetium; 177-Lutetium; Lutetium-177; Lu-177; somatostatinanalog; radioaktivt-merket somatostatinanalog; Lutetium-177 DOTATATE; Lutathera; Lutetium; neuroendocrine tumors; somatostatin; radioisotopes

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

Lenke til metodevarselet: <http://www.mednytt.no/legemidler/kreft/attachment/3094?ts=15852c2f1a0>

Lenke til mini-metodevurderingen fra OUS: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/Minimetodevurdering%20\(PRRT\)%20Del%201.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/Minimetodevurdering%20(PRRT)%20Del%201.pdf)

Lenke til nasjonalt handlingsprogram: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-neuroendokrine-svulster>

Lenke til pågående retningslinjearbeid ved NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10024/documents>

Lenke til protokollen for metodevurderingen for NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10024/documents/final-protocol>

VEDLEGG (prosjektplan)

Vedleggene i prosjektplanen finnes på: <https://www.fhi.no/prosjekter/peptidreseptor-radionuklidterapi-prrt-ved-neuroendokrin-kreft/>

Vedlegg 2. Søkestrategi

Primærsøk (november 2016): PRRT/ Lutetium 177 – Søkestrategier + logg:

Cochrane Library	18
Embase	1590/1130
Epistemonikos	18
HTA (CRD)	3
MEDLINE	616/587
PubMed (NOT MEDLINE)	148
SveMed+	2
Web of Science	795
Totalt	3190/2701

Cochrane Library

(((*[mh "Neuroendocrine Tumors"]*) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*)) AND (*[mh Lutetium]*) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[177Lu]" OR

"[Lu(177)]" OR peptide-receptor*-radio* OR somatostatin-receptor*-radio* OR PRRT))

[in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials, Methods Studies, Economic Evaluations and Cochrane Groups]

Epistemonikos

((neuroendoc* OR "neuro-endocrine" OR "neuro endocrine" OR carcinoid* OR paraganglioma*) AND (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR "Lu-177" OR "177-Lu" OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[177Lu]" OR "[Lu(177)]" OR "peptide receptor radionuclide" OR "peptide receptor radiotherapy" OR "somatostatin receptor radionuclide" OR "somatostatin receptor radiotherapy" OR PRRT))

Embase

((exp neuroendocrine tumor/) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*).mp) AND ((lutetium 177/) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[177Lu]" OR "[Lu(177)]" OR peptide receptor* radio* OR somatostatin receptor* radio* OR PRRT).mp)) use oemezd

HTA (CRD)

((MeSH DESCRIPTOR Neuroendocrine Tumors EXPLODE ALL TREES) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*)) AND ((MeSH DESCRIPTOR Lutetium) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR peptide receptor* radio* OR somatostatin receptor* radio* OR PRRT)) [in HTA]

MEDLINE

((exp Neuroendocrine Tumors/) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*).mp) AND ((Lutetium/) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[177Lu]" OR "[Lu(177)]" OR peptide receptor* radio* OR somatostatin receptor* radio* OR PRRT).mp)) use ppez

PubMed

((neuroendocrine OR neuro-endocrine OR carcinoid OR paraganglioma) AND (Lutathera OR lutetium OR 177Lutetium OR 177Lu OR Lu177 OR "Lu-177" OR "177-Lu" OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[177Lu]" OR "[Lu(177)]" OR "peptide receptor radionuclide" OR "peptide receptor radiotherapy" OR "somatostatin receptor radionuclide" OR "somatostatin receptor radiotherapy" OR PRRT)) NOT medline[sb])

SveMed+

exp:"Neuroendocrine Tumors" AND noexp:"Lutetium"

Web of Science

TS=((neuroendoc* OR neuro-endoc* OR "neuro endocrine" OR carcinoid* OR paraganglioma*) AND (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu*

OR “(177)Lu” OR “Lu(177)” OR “[177)Lu]” OR “[Lu(177)]” OR “peptide receptor* radio*” OR “somatostatin receptor* radio*” OR PRRT))

Oppdateringssøk (mars 2017): PRRT/ Lutetium 177 – Søkestrategier + logg:

	Antall treff eksportert	Antall nye, unike treff oppdateringssøk
Cochrane Library	18	0
Embase	157*	127
Epistemonikos	0	0
HTA (CRD)	0	0
MEDLINE	33*	2
PubMed (NOT MEDLINE)	5	0
SveMed+	0	0
TOXLIN	2	1
Web of Science	161	6
Totalt	376	136

* Etter deduplisering i OVID

Cochrane Library

((([mh “Neuroendocrine Tumors”]) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*)) AND (([mh Lutetium]) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR “(177)Lu” OR “Lu(177)” OR “[177)Lu]” OR “[Lu(177)]” OR peptide-receptor*-radio* OR somatostatin-receptor*-radio* OR PRRT)))

[in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials, Methods Studies, Economic Evaluations and Cochrane Groups]

Publication year: 2016-2017

All hits from Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 2 of 12, February 2017

Epistemonikos

((neuroendoc* OR “neuro-endocrine” OR “neuro endocrine” OR carcinoid* OR paraganglioma*) AND (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR “Lu-177” OR “177-Lu” OR “(177)Lu” OR “Lu(177)” OR “[177)Lu]” OR “[Lu(177)]” OR “peptide receptor radionuclide” OR “peptide receptor radiotherapy” OR “somatostatin receptor radionuclide” OR “somatostatin receptor radiotherapy” OR PRRT))

Added to database: From 10-11-2016 To 02-03-2017

Embase 1974 to 2017 March 01

1. (((exp neuroendocrine tumor/) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*).mp) AND ((lutetium 177/) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR “(177)Lu” OR “Lu(177)” OR “[177)Lu]” OR “[Lu(177)]” OR peptide receptor* radio* OR somatostatin receptor* radio* OR PRRT).mp)) use omezd

2. ("201645" or "201646" or "201647" or "201648" or "201649" or 20165* or 2017*).em.
3. 1 and 2

HTA (CRD)

((MeSH DESCRIPTOR Neuroendocrine Tumors EXPLODE ALL TREES) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*)) AND ((MeSH DESCRIPTOR Lutetium) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR peptide receptor* radio* OR somatostatin receptor* radio* OR PRRT))) [in HTA]

Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to Present

1. (((exp Neuroendocrine Tumors/) OR (neuroendoc* OR neuro-endoc* OR carcinoid* OR paraganglioma*).mp) AND ((Lutetium/) OR (Lutathera OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[(177)Lu]" OR "[Lu(177)]" OR peptide receptor* radio* OR somatostatin receptor* radio* OR PRRT).mp)) use ppez
2. (201611* or 201612* or 2017*).ed.
3. 1 and 2

PubMed

((("Neuroendocrine Tumors"[mh] OR neuroendocrine[tiab] OR neuro-endocrine[tiab] OR carcinoid[tiab] OR paraganglioma[tiab]) AND (Lutetium[mh] OR Lutathera[tiab] OR lutetium[tiab] OR 177Lu*[tiab] OR Lu177[tiab] OR "Lu-177"[tiab] OR "177-Lu"[tiab] OR "(177)Lu"[tiab] OR "Lu(177)"[tiab] OR "[(177)Lu]"[tiab] OR "[Lu(177)]"[tiab] OR "peptide receptor radionuclide"[tiab] OR "peptide receptor radiotherapy"[tiab] OR "somatostatin receptor radionuclide"[tiab] OR "somatostatin receptor radiotherapy"[tiab] OR PRRT[tiab])) AND pubmednotmedline[sb])

Publication date from 2016/11/01

SveMed+

exp:"Neuroendocrine Tumors" AND noexp:"Lutetium"

TOXLINE

'lutetium [kw] lutetium 177 [kw] lutetium 177 177 lu [kw] lutetium 177lu dota oc-treatat dotatate [kw] ' Sort by: year of publication

Web of Science

TS=((neuroendoc* OR neuro-endoc* OR "neuro endocrine" OR carcinoid* OR paraganglioma*) AND ("Lutathera" OR lutetium* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR 177-Lu* OR "(177)Lu" OR "Lu(177)" OR "[(177)Lu]" OR "[Lu(177)]" OR "peptide receptor* radio*" OR "somatostatin receptor* radio*" OR "PRRT"))

Timespan=2016-2017

Vedlegg 3. Ekskluderte publikasjoner

Tabell A. Ekskluderte studier

Referanse	Begrunnelse
A. Long-term efficacy, survival and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2016;14(12):14-5.	Konferanse abstrakt
Acar E, Durak H, Capa Kaya G. Hepatopulmonary Shunt Reduction With 177Lu-DOTATATE Therapy. <i>Clin Nucl Med</i> 2016;41(11):866-71.	Konferanse abstrakt
Ahlman H, Larsson M, Bernhardt P, Wangberg B, Forssell-Aronsson E, Svensson JB. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with 177Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. <i>EJNMMI Research</i> 2012;2(1):49.	Pasientserie, n<100, ikke aktuelle utfall
Ahlman H, Svensson J, Larsson M, Bernhardt P, Kolby L, Wangberg B, et al. [177Lu-DOTA 0-Tyr 3]-octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney. <i>World J Surg</i> 2010;34(6):1368-72.	Pasientserie, n<100
Arico D, Bodei L, Paganelli G, Sansovini M, De Simone M, Pacifici M, et al. Lymphocytic toxicity in patients after peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with 177Lu-DOTATATE and 90Y-DOTATOC. <i>Cancer Biother Radiopharm</i> 2009;24(6):659-65.	Pasientserie, n<100
Banks M, Cuthbertson DJ, Daousi C, Dobson R, Vinjamuri S, Wiesmann H, et al. Treatment of orbital metastases from a primary midgut neuroendocrine tumor with peptide-receptor radiolabeled therapy using 177 lutetium-DOTATATE. <i>J Clin Oncol</i> 2013;31(17):e272-5.	Kasuistikk
Basu S, Goel M, Thapa P, Shrikhande SV, Ostwal V, Ranade R. Performance of 177Lu-DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: a multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics. <i>Nucl Med Commun</i> 2016;37(10):1030-7.	Pasientserie, n<50
Basu S, Ranade R. 177Lu-DOTATATE PRRT in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor and a Single Functioning Kidney: Tolerability and Effect on Renal Function. <i>J Nucl Med Technol</i> 2016;44(2):65-9.	Pasientserie, n=6
Basu S, Thapa P, Ranade R. 177Lu-DOTATATE versus 177Lu-EDTMP versus cocktail/sequential therapy in bone-confined painful metastatic disease in medullary carcinoma of the thyroid and neuroendocrine tumour: can semi-quantitative comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-fluoride PET-CT aid in personalized treatment decision making in selecting the best therapeutic option? <i>Nucl Med Commun</i> 2016;37(1):100-2.	Narrativ review, ikke relevant spørsmål
Basu S, Thapa P, Ranade R. Metastatic Neuroendocrine Tumor with Extensive Bone Marrow Involvement at Diagnosis: Evaluation of Response and Hematological Toxicity Profile of PRRT with (177)Lu-DOTATATE. <i>World J Nucl Med</i> 2016;15(1):38-43.	Pasientserie, n=5
Bengel FM, Wollenweber T, Gratz KF, Haense C, Brunz F, Schatka I. Peptide receptor-targeted radionuclide therapy alters inflammation in atherosclerotic plaques. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;62(24):2344-5.	Ingen aktuelle utfall
Berg G, Svensson J, Larsson M, Bernhardt P, Wangberg B, Forssell-Aronsson E. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during 177Lu-DOTATATE treatment. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2015;42(6):947-55.	Pasientserie, n=51

Biersack HJ, Pape UF, Sabet A, Haslerud T, Ezziddin S, Ahmadzadehfar H, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014;41(3):505-10.	Pasientserie, n<100
Biersack HJ, Sabet A, Ezziddin S, Ahmadzadehfar H, Willinek W, Guhlke S, et al. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. <i>Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine</i> 2014;55(2):183-90.	Ikke relevant spørsmål (korrelasjonsstudie)
Biersack HJ, Sabet A, Ezziddin S, Yong-Hing CJ. Comment on Campana et al.: Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014;41(1):174-5.	Ikke relevant spørsmål (korrelasjonsstudie)
Bomanji JB, Kayani I, Novruzov F, Jaunmuktane Z, Aliyev JA. The Use of Ga-68 DOTATATE PET/CT for Diagnostic Assessment and Monitoring of Lu-177 DOTATATE Therapy in Pituitary Carcinoma. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(1):47-53.	Kasuistikk
Buteau FA, Makis W, McCann K, McEwan AJ. Complete Resolution of Neuroendocrine Tumor Soft Tissue Metastases After 177Lu DOTATATE PRRT Induction and Maintenance Therapy. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(8):663-6.	Kasuistikk
Buteau FA, Makis W, McCann K, McEwan AJ. Liver and bone metastases from small bowel neuroendocrine tumor respond to 177Lu-DOTATATE induction and maintenance therapies. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(2):162-5.	Kasuistikk
Buteau FA, Makis W, McCann K, McEwan AJ. Resolution of Malignant Ascites and Stabilization of Metastases in a Patient With Small Bowel Neuroendocrine Tumor With 177Lu-DOTATATE Following Progression After 17 131I-MIBG Treatments and Chemotherapy. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(7):564-6.	Kasuistikk
Chiesa C, Bajetta E, Seregni E, Bombardieri E, Maccauro M, Martinetti A, et al. Treatment with tandem [(90)Y]DOTA-TATE and [(177)Lu] DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results. <i>The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging</i> 2010;54(1):84-91.	Pasientserie, n<100
Cortelazzo S, Negri G, Paganelli G, Grana CM, Piccin A, Pusceddu I. Secondary acute myeloid leukaemia after peptide receptor radionuclide therapy. <i>Ann Hematol</i> 2012;91(2):299-300.	Kasuistikk
Couture F, Douville P, Mac-Way F, Beauregard JM, Iliuta IA. Reversal of Severe and Refractory Humoral Hypercalcemia With 177Lu-Octreotate Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumor of the Pancreas. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(9):e448-50.	Kasuistikk
de Jong M, Krenning EP, Forrer F, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2009;36(7):1138-46.	Pasientserie, n<100
de Ridder MA, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Hermans JJ, de Krijger RR, Kam BL, et al. Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. <i>J Nucl Med</i> 2012;53(9):1359-66.	Ikke aktuelt utfall ift PICO
Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. <i>Semin Nucl Med</i> 2016;46(5):462-78.	Narrativ review
Eriksson B, Johansson S, Sandstrom M, Granberg D, Sundin A, Lubberink M, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing 177Lu-DOTA-octreotate treatment. <i>J Nucl Med</i> 2013;54(1):33-41.	Ikke aktuelt utfall ift PICO
Ferrari M, Cremonesi M, Bodei L, Baio SM, Paganelli G, Grana CM, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors.[Erratum appears in <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2008 Oct;35(10):1928]. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2008;35(10):1847-56.	Pasientserie, n<100

Fischer T, Schmitz S, Drzezga A, Markiefka B, Stippel D, Schmidt MC, et al. Complete Remission of Metastatic Neuroendocrine Paragastric Carcinoma After "Neoadjuvant" Peptide Receptor Radionuclide Therapy and Surgery. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(8):667-9.	Kasuistikk
Forrer F, Mueller-Brand J, Maecke HR, Storch D, Uusijarvi H. Treatment with ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ⁹⁰ Y-DOTATOC. <i>J Nucl Med</i> 2005;46(8):1310-6.	Pasientserie, n<100
Forrer F, Nicolas G, Giovacchini G. Peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. <i>Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents</i> 2012;12(5):526-42.	Narrativ review
Grunwald F, Biersack HJ, Pape UF, Sabet A, Sabet A, Haslerud T, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷ Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014;41(2):205-10.	Pasientserie, n<100
Grunwald F, Biersack HJ, Sabet A, Sabet A, Haslerud T, Ezziddin S, et al. Can peptide receptor radionuclide therapy be safely applied in florid bone metastases? A pilot analysis of late stage osseous involvement. <i>Nucl Med (Stuttg)</i> 2014;53(2):54-9.	Pasientserie, n<100
Gupta SK, Singla S, Bal C, Thakral P. Erratum: Dosimetric analyses of kidneys, liver, spleen, pituitary gland, and neuroendocrine tumors of patients treated with ¹⁷⁷ Lu-Dotatate (Clinical Nuclear Medicine (2013) 38:3 (e188-e194)). <i>Clin Nucl Med</i> 2013;38(7):588.	Erratum
Gupta SK, Singla S, Bal C. Renal and hematological toxicity in patients of neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. <i>Cancer Biother Radiopharm</i> 2012;27(9):593-9.	Pasientserie, n<100
Gupta SK, Singla S, Bal CS, Thakral P. Dosimetric analyses of kidneys, liver, spleen, pituitary gland, and neuroendocrine tumors of patients treated with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. [Erratum appears in <i>Clin Nucl Med</i> . 2013 Jul;38(7):588]. <i>Clin Nucl Med</i> 2013;38(3):188-94.	Pasientserie, n<100, ikke aktuelt utfall
Gustafsson T, Wenzel R, Kulkarni H, Sundler F, Baum RP, Falkmer UG, et al. Malignant presacral ghrelinoma with long-standing hyperghrelinemia. <i>Ups J Med Sci</i> 2015;120(4):299-304.	Kasuistikk
Haddad MM, Haidar M, Shamseddine A, Jreige M, Ghosn JA, Chehade F. Metabolic radiotherapy of neuroendocrine tumors using DOTATATE labeled with lutetium 177: Lebanese experience about 6cases with review of the literature. [French]. <i>Medecine Nucleaire</i> 2013;37(10):490-7.	Kasuistikk, n=6
Handkiewicz-Junak D, Kowalska A, Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Jakucinski M, Kaminski G, et al. Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. <i>Recent Results Cancer Res</i> 2013;194:467-78.	Pasientserie, n<100
Heinemann F, Biersack HJ, Sabet A, Ezziddin S, Ahmadzadehfar H, Willinek W, et al. Response and long-term control of bone metastases after peptide receptor radionuclide therapy with (¹⁷⁷)Lu-octreotate. <i>J Nucl Med</i> 2011;52(8):1197-203.	Pasientserie, n<100
Herbst R, Salavati A, Prasad V, Schneider CP, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy of Merkel cell carcinoma using (¹⁷⁷)lutetium-labeled somatostatin analogs in combination with radiosensitizing chemotherapy: a potential novel treatment based on molecular pathology. <i>Ann Nucl Med</i> 2012;26(4):365-9.	Kasuistikk
Hofmann M, Weber F, Bockisch A, Frilling A, Broelsch CE, Mueller-Brand J, et al. Treatment with (⁹⁰)Y- and (¹⁷⁷)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. <i>Surgery</i> 2006;140(6):968-76; discussion 76-7.	Pasientserie, n<100
Horsch D, DGN APR. Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: a multiinstitutional registry study with prospective follow up on 450 patients. <i>Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes</i> 2013;121(3).	Oppdatert i nyere publikasjon
Hutchinson L. Neuroendocrine cancer: Combining two radiopeptide therapies improves survival. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> 2012;9(5):250.	Omtale av annen artikkel

Ibrahim T, Nicolini S, Caroli P, Monti M, Severi S, Bodei L, et al. Feasibility and utility of re-treatment with (177)Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with (90)Y-DOTATOC. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2015;42(13):1955-63.	Pasientserie, n<100
Iodice S, Lombardo D, Cremonesi M, Bodei L, Baio SM, Fazio N, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2011;38(12):2125-35.	Pasientserie, n<100
Jensen R, Ito T, Grossman A, Baudin E, O'Toole D, Ruzniewski P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. <i>Ann Oncol</i> 2015;26(8):1604-20.	Retningslinje, lite om PRRT
Johansson S, Freedman N, Sandstrom M, Garske-Roman U, Ilan E, Karlberg A. Method dependence, observer variability and kidney volumes in radiation dosimetry of (177)Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours. <i>Ejnmms Physics</i> 2015;2(1):24.	Pasientserie, n<100
Juan H, Javier G, Victoria T, Andrea P, Patricia O, Balter H, et al. ¹⁷⁷ Lu-Labeled Agents for Neuroendocrine Tumor Therapy and Bone Pain Palliation in Uruguay. <i>Current Radiopharmaceuticals</i> 2016;9(1):85-93.	Kasuistikk, n=4
Kendler D, Gabriel M, Andergassen U, Putzer D, Kroiss A, Virgolini JJ, et al. Individualized peptide-related-radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. <i>The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging</i> 2010;54(1):92-9.	Pasientserie, n<100
Khan S, Krenning E, Kwekkeboom D, Van Essen M, Teunissen J, Kam B. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic tumors or bronchial carcinoids treated with [¹⁷⁷ Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate. <i>Neuroendocrinology</i> 2010;92:37-8.	Oppdatert i 2011
Khan S, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Teunissen JJM, Van Essen M, Kam BLR. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic tumours or bronchial carcinoids treated with ¹⁷⁷ Lu-DOTA0,Tyr3 octreotate. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2009;36:S219-S20.	Oppdatert i 2010
Kong G, Callahan J, Hofman MS, Pattison DA, Akhurst T, Michael M, et al. High clinical and morphologic response using ⁹⁰ Y-DOTA-octreotate sequenced with ¹⁷⁷ Lu-DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2017;44(3):476-89.	Pasientserie, n<100
Krause BJ, Knapp WH, Haug A, Schumichen C, Biersack HJ, Bengel FM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. <i>Recent Results Cancer Res</i> 2013;194:457-65.	Oppdatert i 2016
Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ, Van Essen M. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. <i>Acta Oncol</i> 2007;46(6):723-34.	Narrativ review
Krenning EP, Feelders RA, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, van Essen M, et al. Effects of therapy with [¹⁷⁷ Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. <i>J Nucl Med</i> 2006;47(10):1599-606.	Ikke relevant utfall
Krenning EP, Feelders RA, Kwekkeboom DJ, van Essen M, de Herder WW, Kam BL. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>J Nucl Med</i> 2010;51(3):383-90.	Pasientserie, n<100
Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, van Essen M, de Herder WW, van Aken MO. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷ Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2007;34(8):1219-27.	Pasientserie, n<100
Krenning EP, Kwekkeboom DJ, de Herder WW. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>Endocrinol Metab Clin North Am</i> 2011;40(1):173-85, ix.	Narrativ review

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Teunissen JJ, Esser JP, et al. Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(11):1346-51.	Kasuistikk, n=7
Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. J Clin Oncol 2004;22(13):2724-9.	Pasientserie, n<100
Krenning EP, Kwekkeboom DJ, van Essen M, de Herder WW, van Aken MO, Kam BL. Report on short-term side effects of treatments with 177Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(4):743-8.	Kasuistikk, n=7
Krenning EP, Zillikens MC, Peeters RP, de Rijke YB, Kwekkeboom DJ, de Herder WW, et al. Hypocalcaemia after treatment with [177Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(12):1843-52.	Pasientserie, n<100
Krogh K, Gregersen T, Kjaer A, Knigge U, Muller-Brand J, Gronbaek H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. Neuroendocrinology 2011;93(3):189-96.	Pasientserie, n<100
Kulkarni H, Bitterlich N, Baum RP, Kluge A, Schorr-Neufing U, Sayeg M, et al. Retrospective phase II study of efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-DOTATOC peptide receptor radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours. Journal of Clinical Oncology Conference 2016;34(4).	Konferanse abstrakt
Kulkarni H, Bitterlich N, Baum RP, Schorr-Neufing U, Niepsch K, Kluge AW, et al. [(177)Lu-DOTA](0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide ((177)Lu-DOTATOC) For Peptide Receptor Radiotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours: A Phase-II Study. Theranostics 2016;6(4):501-10.	Pasientserie, n<100
Kulkarni HR, Baum RP. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. Theranostics 2012;2(5):437-47.	Narrativ review
Kvols LK, Jamar F, Krenning EP, Barone R, Jong M, Walrand S, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 2005;46:83s-91s.	Pasientserie, n<100
Kvols LK, Simon J, Krenning EP, Camp A, Mojtahedi A, O'Dorisio TM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. Pancreas 2014;43(4):518-25.	Pasientserie, n<100
Larsson E, Tennvall J, Sundlov A, Gleisner KS, Brolin G, Mjekiqi E, et al. Long-Term Retention of 177Lu/177mLu-DOTATATE in Patients Investigated by gamma-Spectrometry and gamma-Camera Imaging. J Nucl Med 2015;56(7):976-84.	Ikke aktuelt spørsmål
Lehner S, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Boning G, Ilhan H, Delker A, et al. The Influence of Early Measurements Onto the Estimated Kidney Dose in [(177)Lu][DOTA(0),Tyr(3)]Octreotate Peptide Receptor Radiotherapy of Neuroendocrine Tumors. Mol Imaging Biol 2015;17(5):726-34.	Ikke aktuelt spørsmål
Makis W, McCann K, McEwan AJ, Bryanton M. Cardiac metastases of neuroendocrine tumors treated with 177Lu DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy or 131I-MIBG therapy. Clin Nucl Med 2015;40(12):962-4.	Kasuistikk
Makis W, McCann K, McEwan AJ, Riauka TA. Ectopic Corticotropin-Producing Neuroendocrine Tumor of the Pancreas Treated With 177Lu DOTA-TATE Induction and Maintenance Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Clin Nucl Med 2016;41(1):50-2.	Kasuistikk
Makis W, McCann K, McEwan AJ, Riauka TA. Glucagonoma Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treated With 177Lu DOTATATE Induction and Maintenance Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Clin Nucl Med 2015;40(11):877-9.	Kasuistikk

Makis W, McCann K, McEwan AJ. Orbital Metastases of Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-DOTATATE PRRT or 131I-MIBG Therapies. Clin Nucl Med 2016;41(2):137-41.	Kasuistikk
Makis W, McCann K, McEwan AJ. Thymoma treated with 177Lu DOTATATE induction and maintenance PRRT. Clin Nucl Med 2015;40(5):e278-81.	Kasuistikk
Makis W, McCann K, McEwan AJB. Extraventricular Neurocytoma Treated With Lu-177 DOTATATE PRRT Induction and Maintenance Therapies. Clin Nucl Med 2015;40(3):234-6.	Kasuistikk
Makis W, McCann K, McEwan AJB. Rhabdoid Papillary Meningioma Treated With Lu-177 DOTATATE PRRT. Clin Nucl Med 2015;40(3):237-40.	Kasuistikk
Mariani L, Chiesa C, Seregni E, Bombardieri E, Maccauro M, Buzzoni R, et al. Treatment with tandem [90Y]DOTA-TATE and [177Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(2):223-30.	Pasientserie, n<100
Martinelli G, Gigli F, Gardellini A, Bertazzoni P. Secondary haematological malignancies after radioimmunotherapy. Ann Hematol 2012;91(6):969.	Kasuistikk
Matovic M. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: Case series. Arch Oncol 2012;20(3):143-8.	Pasientserie, n<100
Mayer K, Essler M, Yordanova A, Ahmadzadehfar H. Successful Repeated Peptide Receptor Radionuclide Therapies in Renal Neuroendocrine Tumor With Osseous Metastasis. Clin Nucl Med 2016;41(12):977-9.	Kasuistikk
Miao Y, Quinn TP. Peptide-targeted radionuclide therapy for melanoma. Critical Reviews in Oncology-Hematology 2008;67(3):213-28.	Kasuistikk
Michael M, Hicks RJ, Johnson V, Kong G, Hubble D, Ramdave S. 177Lu-octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity 111In-octreotide. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37(10):1869-75.	Pasientserie, n<100
Michael M, Hicks RJ, Kashyap R, Kong G, Zannino D, Eu P, et al. Favourable outcomes of (177)Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42(2):176-85.	Pasientserie, n<100
Michael M, Thompson M, Collins M, Hicks RJ, Johnston V, Kong G, et al. Assessment of predictors of response and long-term survival of patients with neuroendocrine tumour treated with peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41(10):1831-44.	Pasientserie, n<100
Monarca B, Capurso G, Panzuto F, Delle Fave G, Campana D, Tomassetti P, et al. Acute leukaemia following low dose peptide receptor radionuclide therapy for an intestinal carcinoid. Dig Liver Dis 2010;42(6):457-8.	Kasuistikk
Moncayo R, Traeger A. Decreased selenium levels after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with neuroendocrine tumours: implications for the antioxidant status. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(8):1580-1.	Pasientserie, n<100
Muller D, Prasad V, Kulkarni HR, Baum RP, Schuchardt C, Zachert C. The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using (177)Lu-DOTATATE, (177)Lu-DOTANOC, and (177)Lu-DOTATOC. Recent Results Cancer Res 2013;194:519-36.	Pasientserie, n<100
Muller D, Wehrmann C, Baum RP, Zachert C, Senftleben S. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC. Cancer Biother Radiopharm 2007;22(3):406-16.	Pasientserie, n<100
Pach D, Kolodziej M, Pawlak D, Chrzan R, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(9):1669-74.	Ikke relevant ihht PICO (kun Y-dota-tate)
Pach D, Pawlak D, Mikolajczak R, Jabrocka-Hybel A, Kunikowska J, Krolicki L, et al. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)--results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. Radiother Oncol 2012;102(1):45-50.	Pasientserie, n<100

Patsouris E, Chondrogiannis S, Colletti PM, Rubello D, Cook GJ, Michalaki V, et al. Comparison of 111In-[DTPA0]Octreotide Versus Non Carrier Added 177Lu- [DOTA0,Tyr3]-Octreotate Efficacy in Patients With GEP-NET Treated Intra-arterially for Liver Metastases. <i>Clin Nucl Med</i> 2016;41(3):194-200.	Pasientserie, n<100, ikke relevant utfall
Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R, Kunikowska J, Krolicki L, Sowa-Staszczak A. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: Which is a better therapy option? <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2011;38(10):1788-97.	Pasientserie, n<100
Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R, Kunikowska J, Krolicki L, Sowa-Staszczak A. Nephrotoxicity after PRRT - still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE. <i>Endokrynol Pol</i> 2013;64(1):13-20.	Ikke relevant ihht PICO
Prasad V, Baum RP, Horsch D. Longterm outcome of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in 454 patients with progressive neuroendocrine tumors using yttrium-90 and lutetium-177 labelled somatostatin receptor targeting peptides. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26(15).	Konferanse abstrakt
Raderer M, Kurtaran A, Virgolini I, Dudczak R, Uffmann M, Traub-Weidinger T, et al. Improved quality of life in patients treated with Peptide radionuclides. <i>World J Nucl Med</i> 2011;10(2):115-21.	Ikke relevant ihht PICO (90Y-Yttrium)
Rajkumar K, Danthala M, Kallur KG, Prashant GR, Raghavendra Rao M. (177)Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours: 5 years' experience from a tertiary cancer care centre in India. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014;41(7):1319-26.	Pasientserie, n<100
Rinke A, Lehnert H, Goretzki P, Izbicki JR, Hoffmann J, Anlauf M, et al. [Neuroendocrine tumours of the GI tract—data from the German NET Registry]. <i>Zentralbl Chir</i> 2014;139(3):276-83.	Ikke relevant spørsmål (histologiske beskrivelser)
Ruszniewski P, Maire F, Fenaux P, Lebtahi R, Palazzo M, Hammel P, et al. High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after 177Lu-octreotate PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2016;23(5):L17-L23.	Pasientserie, n<100
Sansovini M, Severi S, Ianniello A, Nicolini S, Fantini L, Mezzenga E, et al. Erratum to: Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2017;44(2):352.	Erratum
Scarpi E, Donati C, Monti M, Amadori D, Severi S, Ambrosetti A, et al. 177Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014;41(10):1845-51.	Pasientserie, n<100
Sharma N, Naraev BG, Engelman EG, Zimmerman MB, Bushnell DL, O'Doriso TM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy outcomes in a North American cohort with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors. <i>Pancreas</i> 2017;46(2):151-6.	Registerstudie, n<100
Silva CP, Muramoto E, Mengatti J, de Araujo EB, Caldeira Filho JS, Nagamati LT, et al. A comparative study of 131I and 177Lu labeled somatostatin analogues for therapy of neuroendocrine tumours. <i>Appl Radiat Isot</i> 2009;67(2):227-33.	Ikke relevant (dyrestudie)
Simon B, Biersack HJ, Sabet A, Sabet A, Haslerud T, Ezziddin S, et al. Bone metastases in GEP-NET: response and long-term outcome after PRRT from a follow-up analysis. <i>Am J Nucl Med Mol Imaging</i> 2013;3(5):437-45.	Pasientserie, n<100
Singh A, Puranik AD, Kulkarni HR, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y/ (177)Lu-labelled peptides for inoperable head and neck paragangliomas (glomus tumours). <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2015;42(8):1223-30.	Pasientserie, n<100
Singh M, Wild D, Bennett B, Metz DC, Soulen MC, Nicolas G, et al. Systemic Toxicity after Delayed Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. <i>Pancreas</i> 2014;43(3):503-4.	Pasientserie, n<100

Strosberg J, Kvols L, Gardner N. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. <i>Neuroendocrinology</i> 2009;89(4):471-6.	Ikke relevant ihht PICO
Svensson J, Bernhardt P, Wangberg B, Magnander T, Hagmarker L. Radiation exposure of the spleen during (177)Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. <i>Ejnmni Physics</i> 2016;3(1):15.	Pasientserie, n<100
Svensson J, Hindorf C, Tennvall J, Ohlsson T, Bernhardt P, Sundlov A, et al. A Multicenter Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Activity Escalation with Lu-177-DOTA-TATE in Patients with Disseminated Neuroendocrine Tumors, Based on Detailed Dosimetry and Patient Selection. <i>Pancreas</i> 2014;43(3):506-7.	Konferanse abstrakt
Thompson M, Hicks RJ, Jackson P, Denoyer D, Lobachevsky P, Martin OA. Analysis of (177)Lu-DOTA-octreotate therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with neuroendocrine tumors. <i>J Nucl Med</i> 2015;56(4):505-11.	Pasientserie, n<100
Toumpanakis C, Rossi RE, Mandair D, Caplin M, Naik KB. Rectal neuroendocrine tumors: A review of clinical outcomes. <i>Neuroendocrinology</i> 2014;99:242.	Konferanse abstrakt
Turner JH, Claringbold P, Kesavan M. Hematological toxicity of combined lutetium-177 octreotate radiopeptide-chemotherapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors followed long-term. <i>Neuroendocrinology</i> 2014;99:283.	Konferanse abstrakt
Turner JH, Claringbold PG, Kesavan M. Hematological toxicity of combined 177Lu-octreotate radiopeptide chemotherapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in long-term follow-up. <i>Neuroendocrinology</i> 2014;99(2):108-17.	Pasientserie, n<100
Turner JH, Claringbold PG, Price RA, Brayshaw PA. Phase II study of radiopeptide 177Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2011;38(2):302-11.	Pasientserie, n<100
Turner JH, Claringbold PG, Price RA. Phase I-II study of radiopeptide 177Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. <i>Cancer Biother Radiopharm</i> 2012;27(9):561-9.	Pasientserie, n<100,
Turner JH, Claringbold PG. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. <i>Cancer Biother Radiopharm</i> 2015;30(6):261-9.	Pasientserie, n<100
Umlauf M, Radojewski P, Spanjol PM, Dumont R, Marincek N, Kollar A, et al. Diabetes mellitus and its effects on all-cause mortality after Radiopeptide therapy for Neuroendocrine tumors. <i>J Nucl Med</i> 2017;58(1):97-102.	Ikke relevant utfallsmål ihht PICO
Valle JW, Ashton CE, Jeans SP. Combination therapy of 177Lu and 90Y Dotatate for treatment of neuroendocrine cancer. <i>Nucl Med Commun</i> 2014;35(6):585-7.	Narrativ review
Van Cutsem E, Verslype C, Haustermans K, Mottaghy FM, Mortelmans L, Borbath I, et al. Significant impact of transient deterioration of renal function on dosimetry in PRRT. <i>Ann Nucl Med</i> 2013;27(1):74-7.	Kasuistikk
van Eijck CH, de Jong M, Krenning EP, Koning GA, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Preclinical and clinical studies of peptide receptor radionuclide therapy. <i>Semin Nucl Med</i> 2010;40(3):209-18.	Narrativ review
van Eijck CH, de Jong M, Krenning EP, Srinivasan A, Feelders RA, Kwekkeboom DJ, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2003;30(3):417-22.	Pasientserie, n<100
van Eijck CH, de Jong M, Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2010;17(1):R53-73.	Narrativ review

van Eijck CH, Krenning EP, Feelders RA, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23(12):2754-62.	Oppdaterte resultater, 2008
van Eijck CH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, van Essen M, de Herder WW, Kam BL, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>Semin Nucl Med</i> 2010;40(2):78-88.	Narrativ review
Vegt E, de Jong M, Oyen WJ, Melis M, Wetzels JF, Boerman OC, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. <i>J Nucl Med</i> 2010;51(7):1049-58.	Narrativ review
Walter MA, Brunner P, Briel M, Maecke HR, Muller-Brand J, Radojewski P, et al. Somatostatin Receptor-Targeted Radiopeptide Therapy with Y-90-DOTATOC and Lu-177-DOTATOC in Progressive Meningioma: Long-Term Results of a Phase II Clinical Trial. <i>J Nucl Med</i> 2015;56(2):171-6.	Pasientserie, n<100
Wardelmann E, Brockmann H, Biersack HJ, Sabet A, Ezziddin S, Ahmadzadehfar H, et al. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2011;38(3):459-66.	Pasientserie, n<100
Weber W, Seufert J, Laubner K, Brass V. Current diagnostics and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). [German]. <i>Onkologe</i> 2013;19(3):218-23.	Narrativ review
Werner RA, Lassmann M, Nowak C, Scherthan H, Buck AK, Bluemel C, et al. DNA damage in blood lymphocytes in patients after ¹⁷⁷ Lu peptide receptor radionuclide therapy. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2015;42(11):1739-49.	Pasientserie, n<100
Wild D, Bennett B, Metz DC, Soulen MC, Nicolas G, Pryma DA, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy-Induced Hepatotoxicity in Patients With Metastatic Neuroendocrine Tumors. <i>Clin Nucl Med</i> 2015;40(11):845-50.	Pasientserie, n<100
Yao JC, Dasari A, Halperin DM. [177Lu-DOTA0,Tyr3]-octreotate in the treatment of midgut neuroendocrine tumors. <i>Future Oncology</i> 2016;12(3):313-21.	Narrativ review
Zerbi A, Pasquali C, Falconi M, Delle Fave G, Campana D, Rindi G, et al. Treatment of malignant pancreatic neuroendocrine neoplasms: middle-term (2-year) outcomes of a prospective observational multicentre study. <i>HPB (Oxford)</i> 2013;15(12):935-43.	Pasientserie, n<100
Walter MA, Brunner P, Romer A, Seiler D et al. Somatostatin-based radiopeptide therapy with (177Lu-DOTA)-TOC versus (90Y-DOTA)-TOC in neuroendocrine tumours. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2014; 41:214-222	Ikke relevant komparator (90Y)
Walter MA, Villard L, Romer A, Marincek N, Brunner P et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with (90Y-DOTA)-TOC versus (90Y-DOTA)-TOC plus (177Lu-DOTA)-TOC in neuroendocrine cancers. <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:1100-1106	Ikke relevant intervensjon/komparator (90Y)

Vedlegg 4. Kjennetegn ved inkluderte studier

Tabell B. Detaljert beskrivelse av RCT-en

Strosberg 2017	Phase 3 trial of 177Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors	
Study description	First Author	Strosberg
	Year of publication	2017
	Setting	Multi-center (41 centers in 9 countries)
	Countries	USA, Germany, UK, France, Belgium, Spain, Netherlands, Sweden, Italy, Portugal
	Aim (as described in the article)	To evaluate the efficacy and safety of 177Lu-Dotatate as compared with high-dose octreotide long-acting repeatable (LAR) in patients with advanced, progressive, somatostatin-receptor-positive midgut neuroendocrine tumors
	Study design	Randomized controlled trial (RCT), open-label, 1:1 ratio
	Inclusion period (year start-year end)	September 2012 to mid-January 2016 (still ongoing study, but stopped recruiting participants)
Mean / median / minimum / maximum / period of follow-up	Interim data are reported in this publication: at 20 months.	
	Number of deaths reported in July 2015. Further records of overall survival planned after max 5 years after the last patient underwent randomization or after 158 deaths have occurred, whichever occurs first.	
Intervention	PRRT:	PRRT using 177Lu DOTATATE
	Specify procedures	<p>Intervention group: 177Lu-Dotatate at a dose of 7.4 GBq every 8 weeks (four intravenous infusions, plus best supportive care including octreotide long-acting repeatable [LAR] administered intramuscularly at a dose of 30 mg) (177Lu-Dotatate group). Briefly, 7.4 GBq (200 mCi) of 177Lu-Dotatate was infused intravenously over a period of 30 minutes. Patients received four infusions every 8 weeks (cumulative radioactivity, 29.6 GBq [800 mCi]) unless unacceptable toxic effects occurred, centrally confirmed disease progression (according to RECIST) was present on imaging, the patient was unable or unwilling to adhere to trial procedures, the patient withdrew consent, or the patient died. For renal protection, an intravenous amino acid solution (Aminosyn II 10% [21.0 g of lysine and 20.4 g of arginine in 2 liters of solution] or VAMIN-18 [18 g of lysine and 22.6 g of arginine in 2 liters of solution]) was administered concomitantly for at least 4 hours, starting 30 minutes before infusion of the radiopharmaceutical. Patients continued to receive supportive care with octreotide LAR, which was administered intramuscularly at a dose of 30 mg approximately 24 hours after each infusion of 177Lu-Dotatate and then monthly after completion of all four treatments.</p> <p>Control group: octreotide LAR alone administered intramuscularly at a dose of 60 mg every 4 weeks.</p> <p>In this group, octreotide LAR at a dose of 60 mg was administered intramuscularly every 4 weeks. In both treatment groups, patients were allowed to receive subcutaneous rescue injections of octreotide in the event of hormonal symptoms (i.e., diarrhea or flushing) associated with their carcinoid syndrome.</p>
N total	N (total) = 229; N (intervention) = 116 and N (control) = 113 (where 111 in the intervention group and 110 in the control group received at least one dose of trial treatment)	
N lost to follow-up	None (all patients were accounted for in the analyses)	
Age Mean (+/- SD)	Intervention group: 63 +/- 9 years	Control group: 64 +/- 10 years

Population characteristics	<i>Sex; F/M</i>	Intervention group: 53 (46%) / 63 (54%)	Control group: 60 (53%) / 53 (47%)
	<i>Median time since diagnosis (yr)</i>	Intervention group: 3,8 years	Control group: 4,8 years
	<i>Ki67 index, no. (%) Grade 1 and 2</i>	Intervention group: 76 (66%) and 40 (35%)	Control group: 81 (72%) and 32 (28%)
	<i>SRS, Krenning scale, no. (%)</i>	Intervention group:	Control group:
	<i>Grade 2</i>	11 (9%)	12 (11%)
	<i>Grade 3</i>	34 (29%)	34 (30%)
	<i>Grade 4</i>	71 (61%)	67 (59%)
<i>Metastases, no. (%)</i>		Intervention group:	Control group:
	- Liver	97 (84%)	94 (83%)
	- Lymph nodes	77 (66%)	65 (58%)
	- Mesentery	17 (15%)	8 (7%)
	- Bone	13 (11%)	12 (11%)
	- Lungs	11 (9%)	5 (4%)
<i>Primary tumor sites</i>	Balanced between the two treatment groups in term of demographic and clinical characteristics; the ileum was the primary tumor site in a majority of patients (74%), and most patients presented with metastases in the liver (83%), the lymph nodes (62%), or both, typically in the mesentery or retroperitoneum (midgut = 97%; ileum=74%; small intestine = 10%; midgut not specified =7%; jejunum = 6%; right colon = 2%; appendix = 1%)		
<i>Tumor grades</i>	The treatment groups were balanced with respect to tumor grade (low-grade [grade 1] Ki67 proliferation index in 66% of patients in the 177Lu-Dotatate group and in 72% in the control group) and with respect to the highest uptake of tumor somatostatin radiotracer (high-grade [grade 4] uptake in 61% of patients in the 177Lu-Dotatate group and in 59% of patients in the control group).		
<i>Previous treatments</i>	Approximately 80% of the patients had undergone previous surgical resection (78% in the 177Lu-Dotatate group and 82% in the control group), and nearly half the patients had undergone a previous form of systemic therapy other than somatostatin analogue therapy (41% of patients in the 177Lu- Dotatate group and 45% in the control group).		
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	<p>Eligible patients were adults who had midgut neuroendocrine tumors that had metastasized or were locally advanced, that were inoperable, that were histologically confirmed and centrally verified, and that showed disease progression (according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], version 1.119) on either computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) over the course of a maximum period of 3 years during treatment with octreotide LAR (20 to 30 mg every 3 to 4 weeks for at least 12 weeks before randomization).</p> <p>Patients were required to have a Karnofsky performance-status score of at least 60 (on a scale from 0 to 100, with lower numbers indicating greater disability), a tumor with well-differentiated histologic features, and somatostatin receptors present on all target lesions (as confirmed by blinded, independent central review). Well-differentiated histologic features were defined as a Ki67 index (the percentage of cells that are positive for Ki67 as determined by immunostaining of the primary tumor) of 20% or less; tumors were assessed as low-grade if they had a Ki67 index of 0 to 2%, intermediate-grade if they had a Ki67 index of 3 to 20%, or high-grade if they had a Ki67 index of greater than 20%, with a lower grade indicating a lower rate of proliferative activity. Target lesions were selected from CT or MRI, and the degree of expression of somatostatin receptors was determined on the basis of the lesion that had the highest uptake of radiotracer observed on planar somatostatin receptor scintigraphy within 24 weeks before randomization.</p>	

<i>Main statistical analysis</i>	All patients who underwent randomization were included in the analyses of efficacy, demographics, and baseline characteristics. The safety population, which comprised all patients who underwent randomization and received at least one dose of trial treatment, was used for all safety analyses. The median point estimate and 95% confidence interval for progression-free survival and overall survival were estimated by means of the Kaplan–Meier method. Objective response rates and corresponding 95% confidence intervals were calculated for each treatment group and were compared with the use of Fisher’s exact test. Survival curves were compared with the use of an unstratified log-rank test and were tested against the null hypothesis. Hazard ratios were estimated with the use of an unstratified Cox proportional-hazards model.
<i>Power calculation description</i>	Authors calculated the required number of patients for the trial assuming that the median progression-free survival would be 30 months in the 177Lu-Dotatate group and 14 months in the control group, the study would have 90% nominal power at an alpha level of 5%, and the prespecified enrollment period and follow-up period for both groups would be 18 months. On the basis of those assumptions, we calculated that we needed a sample of 124 patients, and the analysis of the primary end point was planned to be conducted after at least 74 events of disease progression or death that were centrally confirmed and could be evaluated had occurred. However, the sample size of the trial was adjusted to 230 patients to enable us to detect a statistically significant and clinically relevant difference between the two treatment groups in overall survival as a secondary end point. This calculation was based on the assumption that the median overall survival would be 50 months in the 177Lu-Dotatate group and 32 months in the control group, with 80% nominal power at an alpha level of 5%, and a prespecified enrollment period of 18 months and a long-term follow-up period of 60 months.
Results	<p data-bbox="347 1010 529 1066"><i>Primary endpoints of study</i></p> <p data-bbox="557 1010 1414 1099">Progression-free survival: defined as the time from randomization to documented disease progression (as evaluated by independent central review by radiologists who were unaware of the treatment assignments) or death from any cause.</p> <hr/> <p data-bbox="347 1122 529 1178"><i>Secondary endpoints of study</i></p> <p data-bbox="557 1122 1414 1178">Overall survival (interim analysis): defined as the time from randomization to death from any cause.</p> <p data-bbox="557 1182 1414 1395">Tumor response/response rate: objective tumor assessment on CT or MRI was performed every 12 weeks after the date of randomization in both treatment groups. The treatment was considered to have failed if a patient had progressive disease on imaging, according to central assessment with the use of RECIST criteria, and patients with treatment failure proceeded directly to the long-term follow-up phase. We calculated the response rate as the percentage of patients who had a response according to RECIST (sum of partial responses and complete responses).</p> <p data-bbox="557 1400 1414 1581">Safety and side-effects profile: safety was assessed (at least every 2 to 12 weeks, depending on the phase of the trial [treatment phase or follow-up phase] and treatment group) on the basis of adverse events (which were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03), laboratory results (hematologic, chemical, and urologic), physical examinations, vital signs, electrocardiography, and Karnofsky performance status.</p>
<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	<i>Conclusion as described by authors:</i> 177Lu-Dotatate resulted in markedly longer progression-free survival than high-dose octreotide LAR and was associated with limited acute toxic effects in a population of patients who had progressive neuroendocrine tumors that originated in the midgut

Tabell C. Beskrivelse av alle de inkluderte studiene

Author Year Country	Study design	Treatment type (% of the patients) Dose (Gbg) Regime (cycles, timing)	No. Patients Age Karnofsky performance score (KPS) or equivalent	Type of NET/NEN (%) – primary site	Time since diagnosis	Tumor grade	Previous treatments	Follow-up	Outcomes <i>Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Tumor response rate (TRR), Time to progression (TTP), Adverse events (AE)</i>
Strosberg 2017 International	RCT <i>NB: Interim data</i>	177Lu-DOTATATE = 100% 7.4 GBq (200 mCi) per cycle dosage in most patients; 30 min of 4 infusions (doses/cycles) every 8 weeks with a cumulative median radioactivity of 29.6 GBq (800 mCi)	229 Mean age 64y KPS at least 60	Midgut (97%) Ileum (74%) Small intestine (10%) Midgut not specified (7%) Jejunum (6%) Right colon (2%) Appendix (1%)	4-5 years	Intermediate or high (Krenning scale) Grade 4 = 60% Grade 3 = 30% Grade 2 = 10% Liver metastases 84% Lymph nodes meta 62% Bone metastases 11%	Surgical resection (80%) Systemic therapy other than PRRT (50%)	20 months (mean) so far in the study	OS, PFS, TRR (RECIST criteria), AE (CTCAE criteria) including all types of AE due to the intervention (including deaths and MDS), as well as general side-effects (e.g. fatigue) and hematotoxic effects, but nephrotoxicity
Hörsch 2016 Germany & others	Registry study with prospective follow-up	177Lu-DOTATATE/DO-TATOC = 54% (241 patients) No dosage information <i>NB: 46% treated with 90Y or both with 90Y and 177Lu (combined)</i>	450 Mean age 61y KPS at least 60	Midgut (33%) (<i>Ileum and jejunum</i>) Pancreas (42%) Unknown (21%)	Not specified	Progressive (23% in 177Lu group), low or intermediate proliferation index Ki67 Grades 1-2 = 55% Grade 3 = 5% Unknown = 40% Liver metastases NR Lymph nodes meta NR Bone metastases NR	Most had at least one other therapy No therapy = 70	24.4 months (mean)	OS, PFS, TRR (RECIST criteria), AE (CTCAE criteria) including hemato- and nephrotoxicity
Kwekkeboom 2008 Netherlands	Patient series (prospective)	177Lu-DOTATATE = 100% 7.4 GBq (200 mCi) per cycle dosage in majority of patients 30 min of 4 infusions every 6-10 weeks with a cumulative median radioactivity of 750-800 mCi (27.8-29.6 GBq)	504 where 301 analyzed Mean 59y (range 21-85) 15% >70y KPS >70 in 87% of patients	458/504 (91%) GEP The 310 GEP-NET assessed for efficacy: Carcinoid (61%) Pancreas (23%) Unknown (10%) Gastrinoma (4%) Insulinoma (1.5%) VIPoma (0.5%)	21 months (median time between diagnosis and referral)	Intermediate or high (Southwest Oncology Group solid tumor response criteria) Octreoscan: Grade 4 = 23% Grade 3 = 75% Grade 2 = 2% Liver metastases 89% Lymph nodes meta NR Bone metastases 22%	Surgery (49%) Radiotherapy (5%) Chemotherapy (17%) Somatostatin analog (54%)	48 months (median) since diagnosis	OS, PFS, TRR (criteria used not stated), TTP, AE (WHO grade criteria) including deaths and MDS, as well as general side-effects and more specifically hematotoxic and nephrotoxic effects (efficacy assessed in 310 patients and toxicity assessed in 504 patients)

Bodei 2015 Italy, USA, Germany, Netherlands	Retro- spective registry study	177Lu-DOTATATE= 41% (333) = 34 % (278 patients) per protocol and 7% (55) as adjunctive salvage PRRT Protocol PRRT = median total cumulated activity was 22.9 GBq (range 1.7-31.8 GBq) with mean treatments cycles = 5.1 <i>NB: 358 (44%) treated with 90Y and 157 (20%) treated with 90Y and 177Lu com- bined, and 14 (2%) with PRRT combined with other agents</i>	807 (where 333 re- ceived 177Lu) Mean age at diag- nosis (all study) = 53 y (10-85) KPS= NR	Neuroendocrine tumors for all 807: GEP= 605 (75%) Gut=276 (34.2%) Pancreas=329 (40.8%) Bronchial=109 (13.5%) Unknown primary site= 93 (11.5%) No distribution only for the 177Lu group was provided	Not speci- fied	Grade not specified Liver rmetastases NR Lymph nodes meta NR Bone metastases NR	Chemo- therapy (29%) and radiother- apy (3%)	30 months (1-180 months)	AE (CTCAE criteria) in terms of renal and bone marrow toxicity (patients included in the anal- yses toxicities = 290 patients) Risk factors: possible correla- tions between toxicities and risk factors, PRRT parameters and associated clinical features
Bergsma (a) 2016 Netherlands	Patient series (prospec- tive)	177Lu-DOTATATE = 100% 7.4 GBq (200 mCi) per cy- cle dosage in majority of patients 30 min of 4 infusions every 6-16 weeks (cumulative median radioactivity, 29.6 GBq (800 mCi) ranging from 7.4 to 29.6 GBq	324 (where 4 ex- cluded) 19% >70y KPS>70 in 86% of patients	Neuroendocrine (87%) Type not specified	Not speci- fied	Grade not specified Liver rmetastases NR Lymph nodes meta NR Bone metastases 23%	Chemo- therapy (12%) and external radiother- apy (10%)	At least 6 months	AE (CTCAE criteria) in terms of short-term hematotoxicity and risks factors related to hemato- toxicity
Bergsma (b) 2016 Netherlands	Patient series (prospec- tive)	177Lu-DOTATATE = 100% 7.4 GBq (200 mCi) in ma- jority of patients 30 min of 4 infusions every 6-16 weeks (cumulative median radioactivity, 29.6 GBq (800 mCi) ranging from 7.4 to 29.6 GBq	615 where 554 met inclusion criteria In 323 Dutch pa- tients followed-up: 20% >70y KPS>70 in 86% of patients	Neuroendocrine tumors (87%) Type not specified	Not speci- fied	Grade not specified Liver rmetastases NR Lymph nodes meta NR Bone metastases NR	Chemo- therapy (12%) and external radiother- apy (10%)	27 months (12-36) Among the 323, 114 were lost to follow- up after 1 yr 1, 2 & 3 years fol- low-up = 209, 155, & 98 patients re- spectively, i.e. 2,22 years = 27 months (mean) with range 12-36 months	AE (CTCAE criteria) in terms of nephrotoxicity and risk factors related to nephrotoxicity

Sabet 2013 Germany	Retrospective study of consecutive patients	177Lu-DOTATATE = 100% Mean activity administrated = 7.9 GBq (216 mCi) per cycle with goal of 4 courses at standard intervals of 3 months (10-14 wk) Dose actually given = median, 3 treatment courses per patient; cumulated administered activity = 4.9-37.8 GBq)	203 patients (632 PRRT courses) Mean age 63y (range 34-89) KPS=NR	Metastatic neuroendocrine tumors of type GEP-NET Pancreatic = 72 patients (36%) GE-NET = 122 (60%) Unknown origin = 9 (4%) Non-pancreatic = 131 (64%)	Not specified	Grade not specified Liver metastases NR Lymph nodes meta NR Advanced bone metastases 10% (n=21)	Chemotherapy 27% (n=54) Splenectomy 8% (n=16)	Median 31 months (95%KI 20-71)	AE (CTCAE criteria) in terms of long-term hematotoxicity and risks factors related to hematotoxicity
De Keizer 2008 Netherlands	Patient series (prospective)	177Lu-DOTATATE = 100% Totally 1,693 administrations of 7.4 MBq 177Lu-octreotate	479 Mean age 56y (range 16-85) Mean KPS = 90 (range 50-100)	GEP-NET=476 (99.4%) Metast. carcinoid =265 (53%) Dig.tract carcinoid=241 (50%) Bronchial carcinoid=20 (4%) Thymic carcinoid=4 (1%) PNET (nonfunct.) = 124 (26%) PNET (functioning) = 35 (7%), where VIPomas=3 (1%), insulinomas=11 (2%) and gastrinomas=21 (4%) NET unknown = 52 (11%) Pheochromo. = 3 (0.6%)	Not specified	Grade not specified Liver metastases 88% Lymph nodes meta MR Bone metastases 26%	SSA (42%)	Not specified (Probably >48 months as same patients as in Kwekkeboom 2008)	AE in terms of general side-effects and hormonal crises or carcinoid crises (severe symptoms because of massive release of bioactive substances after first cycle of 177Lu-DOTATATE).
Khan 2011 Netherlands	Patient series (prospective)	177Lu-DOTATATE = 100% 241/265 received 22.2-29.6 GBq Same protocol as Kwekkeboom (7.4 GBq (200 mCi) per cycle dosage; 30 min of 4 infusions every 6-10 weeks.	265 Mean age 58.5y (range 23-83) Mean KPS = 89 (range 50-100)	Metast. or inoperable NET=265 (100%) Carcinoid = 169 (64%) PNET (nonfunct.) = 60 (23%) PNET (functioning) = 11 (4%), where VIPomas =2 (1%), insulinomas = 5 (2%), gastrinomas = 3 (1%) and glucagonoma = 1 (0.4%) NET unknown = 25 (9%)	Not specified	Grade not specified Liver metastases 68% (n=179) Lymph nodes meta NR Bone metastases 3% (n=8) Liver&bone metas.18% (n=48) Progressive disease before PRRT (n= 128) 48%; Non-progressive disease before PRRT (n=51) 19%; Unknown state (n= 86) 32% Baseline tumor resp. gr.: -remission (45%) n=118 -stable disease (35%) n= 94 -progressive (14%) n=38 -unknown (6%) n=15	SSA (62%) Surgery (18%) Chemotherapy (9%) Radiotherapy (5%)	Not specified (Probably >48 months as same patients as in Kwekkeboom 2008)	Symptoms, KPS and QoL using QoL questionnaire of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) named QLQ-C30 on GHS (global health status) where change in 10 points was considered as significant (265/282 Dutch patients who were part out of a larger study of 408 completed the questionnaire) Each patient completed one QLQ before and one after at first visit (unaware of clinical outcome of treatment!)

Vedlegg 5. Risiko for skjevheter (Rob) i de inkluderte studiene

Tabell D. Sjekklisten for risiko for skjevheter (internal validity) for RCT-en

Strosberg et al. 2017		
<i>Issue</i>	<i>Judgement</i>	<i>Description</i>
Random sequence generation (selection bias)	Low	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 (grade 2, 3, or 4 on a scale ranging from 0 [no uptake by tumor] to 4 [very intense uptake by tumor] with higher grades indicating a higher level of expression of somatostatin receptors) and according to the length of time that a patient had been receiving a constant dose of octreotide (≤ 6 months or > 6 months).
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not described.
Blinding of participants	High	Open-label
Blinding of outcome assessment (detection bias) – all outcomes	Low	Radiologists assessing tumor response were unaware of the treatment assignments and the somatostatin receptor expression levels
Incomplete outcome data (attrition bias) – all outcomes	Unclear	For outcome tumor response and safety data are missing for 15 patients in the intervention group and 13 in the control group. Although no assumptions or ITT analysis have been made for the missing data in the analysis, the missing data do not affect the stratification in the two groups and the number of patients missing in each group are comparable.
Selective reporting (reporting bias)	Low	The study was sponsored by the manufacturer producing of ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. Sponsorship may have influence upon design, performance and analysis of the study, but we believe chances are low (extensive and detailed protocol)
Other bias	Low	
Overall	Unclear	

Tabell E. Sjekklistene for risiko for skjevheter (internal validity) for observasjonsstudiene (pasientserier, registerstudier)

Spørsmål	Hörsch 2016	Kwekkeboom 2008	Bodei 2015	Bergsma (a) 2016	Bergsma (b) 2016	Sabet 2013	De Keizer 2008	Khan 2011
Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei
Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?	Usikkert	Usikkert	Usikkert	Usikkert	Usikkert)	Usikkert	Usikkert	Usikkert
Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Er svarprosenten høy nok?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?	Nei	Nei	Usikkert	Usikkert	Usikkert	Usikkert	Usikkert	Usikkert
Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Usikkert
Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktors fordeling beskrevet?	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Var registreringen av data prospektiv?	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Usikkert	Ja	Ja
Samlet vurdert kvalitet:	Middels	Middels	Lav	Middels	Middels	Lav	Middels	Lav

Vedlegg 6. Resultattabeller og forest plots

Tabell F. Resultatene fra RCT-en (Strosberg et al. 2017)

Primære utfallsmål*	177Lu-DOTATATE + octreotid LAR# (N=116)	Octreotid LAR# (N=113)	Effekt Estimat HR/MD eller WMD	P-verdier/ Komment.
Generell overlevelse[‡]:				
- antall døde pasienter ved 20 mnd etter randomisering	14	26	HR=0,40 (95% KI = ?)	P=0,004
- antall tilfeller med sykdomsprogresjon eller døde ved analysetidspunkt (juli 2015)	23	68	Ikke rapportert	P<0,001
Progresjonsfri overlevelse:				
- ved 20 mnd etter randomisering målt i % (95% KI)	65,2 (50,0 – 76,8)	10,8 (3,5 – 23,0)		P<0,001
- tid (median) i mnd (95% KI)	-	8,4 (5,8 – 9,1)		
- Hazard ratio ved 20 mnd for sykdomsprogresjon eller død, HR (95% KI)			0,21 (0,13 – 0,33)	P<0,001
Responstrate/tumorrespons: (iht. RECIST kriteriene og målt hos 201 pasienter):				
- antall med full respons (og %)	1 (1 %)	0 (0 %)		
- antall med delvis respons (og %)	17 (17 %)	3 (3 %)		
- antall objektiv respons (sum)	18	3		
- responstrate i % (95% KI)	18 (10-25)	3 (0-6)		P<0,001
Tid til progresjon	Ikke rapportert	Ikke rapportert		
Symptomkontroll	Ikke rapportert	Ikke rapportert		
Livskvalitet	Ikke rapportert	Ikke rapportert		
Sekundære utfallsmål*				
Bivirkninger/uønskede hendelser (UH)	N=111	N=110		
	Observert i antall pasienter (%)	Observert i antall pasienter (%)		
UH generelt				
Alle UH	106 (95 %)	95 (86 %)		P=0,02
Alle UH (grad 3 & 4)	46 (41 %)	36 (33 %)		P=0,01
UH forbundet med beh.	95 (86 %)	34 (31 %)		P<0,001
Alle alvorlige UH	29 (26 %)	26 (24 %)		P=0,76
Alle alv. UH forb. m/ beh.	10 (9 %)	1 (1 %)		P=0,01
Tatt ut av studien pga UH	7 (6 %)	10 (9 %)		P=0,46
Tatt ut av studien pga UH forb. m/ beh.	5 (5 %)	0 (0 %)		P=0,06
Bivirkninger forbundet med behandlingen				

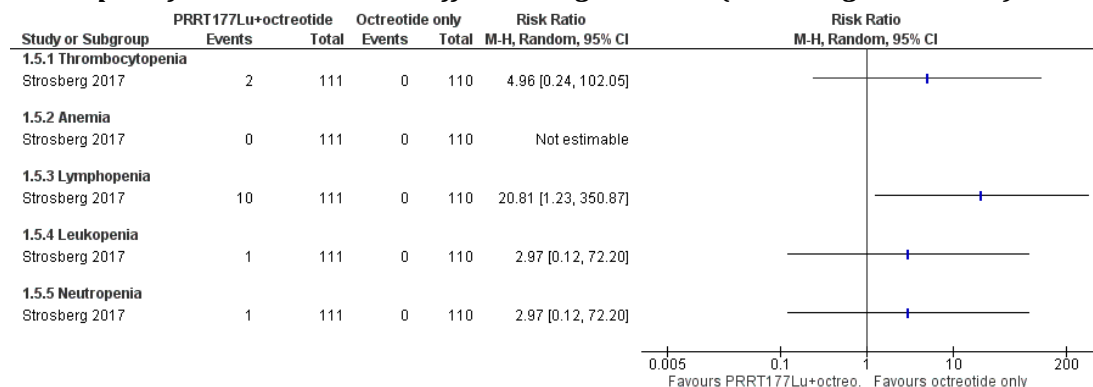
Behandlingsrelatert død:	Ikke rapportert		Ikke rapportert		
Generelle bivirkninger:	Alle gr.	Gr. 3 & 4	Alle gr.	Gr. 3 & 4	
- kvalme	65 (59 %)	4 (4 %)	13 (12 %)	2 (2 %)	P<0,001
- oppkast	52 (47 %)	8 (7 %)	11 (10 %)	1 (1 %)	P<0,001
- abdominalsmerter	29 (26 %)	3 (3 %)	29 (26 %)	6 (5 %)	P=1,0
- diaré	32 (29 %)	3 (3 %)	21 (19 %)	2 (2 %)	P=0,11
- utmattelse (fatigue)	44 (40 %)	2 (2 %)	28 (25 %)	2 (2 %)	P=0,03
- ødem (perifert)	16 (14 %)	0 (0 %)	8 (7 %)	0 (0 %)	P=0,13
- smerte (muskel/skjelett)	32 (29 %)	2 (2 %)	22 (20 %)	1 (1 %)	P=0,16
- svimmelhet	12 (11 %)	0 (0 %)	6 (5 %)	0 (0 %)	P=0,22
- hodepine	18 (16 %)	0 (0 %)	5 (5 %)	0 (0 %)	P=0,007
- nedsatt appetitt	20 (18 %)	0 (0 %)	9 (8 %)	0 (0 %)	P=0,04
- rødme	14 (13 %)	1 (1 %)	10 (9 %)	0 (0 %)	P=0,52
Bivirkninger knyttet til hematotoksisitet:	Alle gr.	Gr. 3 & 4	Alle gr.	Gr. 3 & 4	
- neutropeni	6 (5 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	P=0,12
- trombocytopeni	28 (25 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	P<0,001
- leukopeni	11 (10 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	P= 0,005
- lymfopeni	20 (18 %)	10 (9 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	P<0,001
- anemi	16 (14 %)	0 (0 %)	6 (5 %)	0 (0 %)	P=0,04
Bivirkn. knyttet til nefrotoksisitet[§]:	Ingen (rapportert i teksten)		Ingen (rapportert i teksten)		

*= tabellen presenterer primære og sekundære utfallsmål iflg. PICO for metodevurderingen (ikke slik de er presentert i artikkelen)

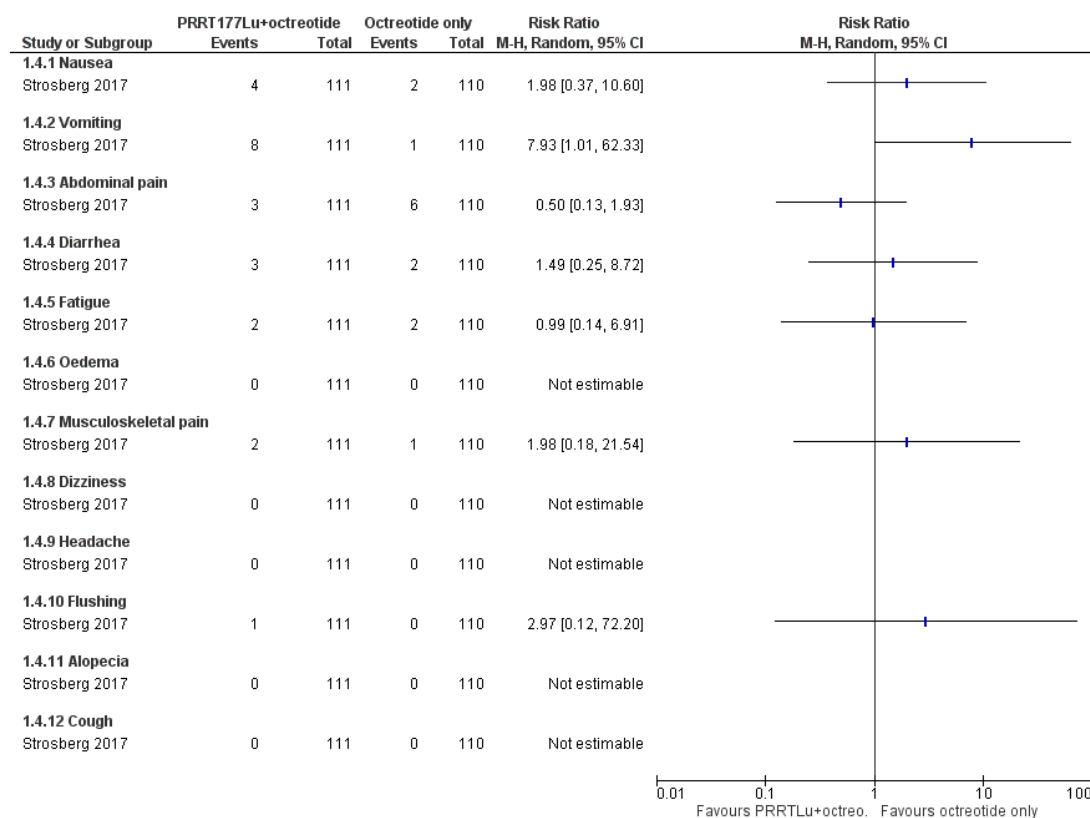
‡= interim-data (median-verdi ikke nådd)

= mens det var administrert dose på 30 mg octreotid LAR i intervensjonsgruppen var dose i kontrollgruppen på 60 mg. Forfatterne har ikke gjort rede for denne forskjellen

Forest plots for hematotoksiske effekter av grad 3 & 4 (Strosberg et al. 2017)



Forest plot for generelle bivirkninger av grad 3 og 4 (Strosberg et al. 2017)



Tabell G. Oversikt over alle resultater fra alle studiene

Utfall	Strosberg 2017 (intervention group)	Hörsch 2016	Kwekkeboom 2008	Bodei 2016	Bergsma (a) 2016	Bergsma (b) 2016	Sabet 2013	De Keizer 2008	Khan 2011
Overall survival (OS)	<p>Median OS not reached</p> <p>Deaths = 14/116 (13%) at 20 months after randomization</p> <p>July 2015: 23 cases of deaths or disease progression in intervention group (20%) vs 68 in control group (60%)</p>	<p>Median OS for 177Lu group NR</p> <p>Total population of 450 patients = median of 59 (95% CI 49-70) months</p> <p>Patients with small NENs of small bowel had significantly increased OS (hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.18-0.87) compared to NENs of other locations.</p> <p>Deaths (177Lu) = 29/241 (12%) at 24 months Total deaths= 103/450 (23%) at 24 months</p>	<p>Median OS = 46 months since treatment (in 310 GEP-NETs with median follow-up 19 months; 101 deaths)</p> <p>Median OS = 128 months since diagnosis</p> <p>Compared with historical controls survival benefit was 40-72 months from diagnosis</p>	NR	NR	<p>NR</p> <p>Deaths 12 months after last PRRT = 8/323 patients (2.5%)</p> <p>Deaths 24 months after last PRRT = 9/323 patients (2.8%)</p> <p>Deaths 36 months after last PRRT = 12/323 patients (3.7 %)</p>	NR	NR	NR
Progr. free survival (PFS) and time to progr. (TTP)	<p>Mean PFS = 65,2 (50,0– 76,8) months</p>	<p>Median PFS for 177Lu group = 40 (29.5-50.5) months</p> <p>Total population of 450 patients = median of 41 (35.9-46.1) months</p> <p>Grading had no significant impact on PFS, and patients</p>	<p>Median PFS = 33 months</p> <p>Median disease-related survival > 48 months (in 310 GEP-NETs with median follow-up 18 months; 81 deaths)</p> <p>Factors increasing disease-specific survival were non progressing disease, KPS>70, high uptake on pre-treatment OctreoScan, no bone metastases, low</p>	NR	NR	<p>NR</p> <p>Patients lost to follow-up due to progressive disease were 43 (13%), 47 (15%) og 56 (17%) after respectively 1, 2 and 3 years after last PRRT</p>	<p>NR</p> <p>47 patients (23%) had their treatment stopped due to disease progression (18 after 1 cycle and 29 after 2 cycles)</p>	NR	NR

		with unknown grading had similar OS and PFS as patients with a grade II.	tumor load in the liver, and tumor type not being gastrinomas, insulinomas, or VIPomas Median TTP = 40 months in the 249 patients who did not have progressive disease						
Tumor response rate (TTR)	Total TTR = 18% Complete remission 1% Partial remission 17%	Total TTR = 35% Complete remission 7% (n=25) Partial remission 28% (n=101) Stable 59% (n=231) Progressive 5% (n=18) <i>NB: Results are from 79% of the patients</i>	Total TTR = 30% (and 46% if minor response included, i.e. tumor size reduction) Complete remission 2% Partial remission 28% Minor tumor response (decrease in size > 25% but < 50%) occurred in 16% P-NET, gastrinomas, insulinomas, VIPomas had higher responses than carcinoids 3 of 4 cases of inoperable P-NETS (type non-functioning) were successfully operated 6-12 months after PRRT	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Adverse events (AE) and QoL	AE data available for 201/229 (88%) of the population Retrievals due to AEs = in 5% (5 patients) General side-effects (gr 3&4): Nausea = in 8% (7)	AE data available for 90% of patients but not for 177Lu group separately Retrievals due to AEs = NR General side-effects = NR Hematotoxicity: Leucopenia (gr3) = in 1.1% (5)	AE data available for 100% of the patients Retrievals due to AE (thrombocytopenia) = in 0.4% (2 patients) Nausea (after 24h) = in 25% of administrations Vomiting, abdominal discomfort or pain = 10% of administrations	AE data available for 290 of the 333 patients (87%) treated with 177Lu which is 36% of the whole population of the study including 807 patients in total Hematotoxicity: Grade 0 = 23 (7.9%) Grade 1 = 188 (64.8%) Grade 2 = 70 (24.1%) Grade 3 = 9 (3.1%)	AE data available for 320/324 (99%) of the population Retrievals due to AEs = NR General side-effects = NR Hematotoxicity (gr3/4): Pancytopenia = in 11% (34)	AE data available 323 (Dutch)/554 (58%) of the patients Retrievals due to AEs = NR General side-effects = NR Lost to follow-up due to complications (bleeding, infection, ileus, dyspnoea) = 11 (3.4%), 13 (4%) and 19 (6%) after 1, 2 and 3 years respectively after PRRT Liver failures cumulated after 3 years occurred in 6 patients (2%)	AE data available for all 203 patients Relevant hematotoxicity (i.e. grades 3 & 4) occurred 2-8 wk after 29 administrations, i.e. after at least 1 administration in 23 patients (11.3%) Leukopenia in 13 patients (6.4%)	AE data available for all 479 patients After 10 of 1,691 (0.6%) adm. of 177Lu-octreotate in 6 (1%), readmission or prolonged hospitalization due to hormonal release-induced crisis 2/20 bronchial carcinoids	AES and QoL data available for 265 patients (see results in

<p>Fatigue = in 2% (2) Pain (abd/muscle) in 3% (29)</p> <p>Hematotoxicity (gr3&4): Leucopenia = in 1% (1) Thrombopenia = in 2% (2) Anemia = in 0% (0) Lymphopenia = in 10% (9) Neutropenia = in 1% (1)</p> <p>Myelodysplastic syndrome = 1 case assessed as possibly related to PRRT177Lu</p> <p>Nephrotoxicity: no data (textually reported no AE observed)</p> <p>Risk parameters not assessed</p>	<p>Thrombopenia (gr3) = in 1.3% (6) and (gr4) = in 0.2% (1) Anemia (gr3) = in 4% (18) Lymphopenia = NR Neutropenia = NR</p> <p>Myelodysplastic syndrome not reported</p> <p>Nephrotoxicity: Kidney function deterioration (gr3) = in 0.2% (1)</p> <p>AEs of bone marrow and kidney function higher than grade 3 occurred in 0.2-1.5% of patients.</p> <p>Risk parameters not assessed</p>	<p>Subacute (after 4-8 weeks) hematotoxicities gr3 & 4 occurred after 3.6% of administrations or in 10% of the patients.</p> <p>Temporary hair loss (WHO gr.1) = 62%</p> <p>Myelodysplastic syndrome occurred in 3 patients due to PRRT (1%)</p> <p>Temporal non-fatal liver toxicity in 2 patients (1%)</p> <p>Risk parameters not assessed</p>	<p>Grade 4 = 0 (0%)</p> <p>Hematotox gr. 1/2= 89% Hematotox gr. 3/4= 3.1%</p> <p>Any grade (including transient) nephrotoxicity affected 25.5% and persistent (not recovering) nephrotoxicity affected 13% of patients treated with 177Lu.</p> <p>Creatinine clearance loss in patients with persistent nephrotoxicity during a median follow-up of 47 months was median 31% (range -9-76%)</p> <p>Of the 290 patients, 25.5% had grades 1 or 2 nephrotoxicity (none had grades 3 or 4)</p> <p>MDS=in 2.35% (19) of the patients and AL=in 1.1% (8), but this is for all treatments (Y, Y+Lu and Lu)</p> <p>Risk parameters were not provided for 177Lu alone</p>	<p>Leucopenia = in 5% (17) Thrombocytopenia = 8% (25) Anemia = in 3% (10) Lymphopenia = NR Neutropenia = NR</p> <p>Toxicity persisted for more than 6 months or blood transfusions needed in 50% (n=30)</p> <p>Myelodysplastic syndrome and acute leukemia observed according to the text (no data reported)</p> <p>Nephrotoxicity: NR</p> <p>Hematotoxicity risk parameters were evaluated in 30 patients: Hematotoxicity gr3&4 was associated with decreased renal function, WBC < 4.0x10⁹ /L, age > 70 years, extensive tumor mass, and tumor uptake on the Octreoscan more than uptake of the kidneys, but no association with previous chemotherapy.</p>	<p>Hematotoxicity: Bone marrow suppression had occurred in 4 (1.2%), 7 (2.2%) and 9 (3%) after 1, 2 and 3 years respectively after the last PRRT</p> <p>Renal toxicity: <u>Short-term (323)</u> Subacute renal toxicity (gr1) = in 4% (14) i.e. creatinine increase >26.5µmol/l Subacute renal toxicity (gr1) = in 1% (3) creatinine increase >1.5 – 3.0 times baseline or upper limit of normal). No subacute gr3 or 4 nephrotoxicity observed.</p> <p>Renal toxicity: <u>Long-term (208)</u> Estimated average baseline CLR (±SD) was 108 ± 5 ml/min and the estimated average annual decrease in CLR (±SD) was 3.4 ± 0.4 %.</p> <p>CLR time course: 203/208 (98%) = annual decrease in renal function was <10 %; 5/208 (2%) had ≥10 % decrease; 2/208 (1%) had ≥15 % decrease; none had decrease of ≥20 %. In 29/208 (14 %) had positive annual change in CLR (improvement in renal function) was observed.</p> <p>Nephrotoxic risk parameters: none among the assessed, i.e. hypertension, diabetes, high cumulative injected activity, radiation dose to the kidneys and CTCAE grade at baseline</p>	<p>Thrombocytopenia in 10 (5%)</p> <p>Anemia in 7 patients (3.4%)</p> <p>Sign. BM impairment after 13 adm. in 8 patients (4%)</p> <p>Blood transfusion needed for 2 patients (1%)</p> <p>Complete blood count recovery in all patients except one (died because of disease progression) occurred at 12 months (range 3-22)</p> <p>None of the splenectomy patients developed gr. 3 or 4 hematotoxicity and had positive effect on leukopenia and thrombocytopenia.</p> <p>MDS occurred in 3 patients (1.4%) at 14, 29 and 34 months. One MDS patient (0.5%) developed AL at 36 months</p>	<p>2/3 VIPomas</p> <p>1/241 digestive tract carcinoids</p> <p>1/3 pheo-chromocytomas</p> <p>Common features of these 6 patients with hormonal crisis: extensive metastatic disease, all with liver metastases, and 3 with skeletal metastases with following symptoms: flushing and severe diarrhea.</p> <p>All 6 patients recovered after high-dose octreotide, i.v. fluid replacement and other supportive measures, 3 developed new crisis after subsequent 177Lu-octreotate cycle.</p> <p>Risk parameters not assessed</p>	<p>next table)</p>
--	--	--	---	--	--	---	--	--------------------

Tabell G (forts.). Resultater fra Khan et al.

Outcomes	Results as reported in the text (baseline scores were compared with scores after PRRT) in the whole group (265 patients), remission group (118), stable disease group (94) and progressive disease group (38) <i>Only 4.5% (12/265) of the patients scored no symptoms or GHS/QoL 100 at baseline. All other patients scored either GHS/QoL less than 100 or symptom score more than 0</i> <i>Deterioration=loss of at least 10 points in the scales</i>
All outcomes	-Symptoms significantly improved in 38%–90% of the patients within the different subgroups who had a specific symptom before therapy. -KPS and 8 of the 15 scales of the EORTC QLQ-C30—GHS/QoL, role functioning, emotional functioning, social functioning, fatigue, insomnia, appetite loss, and diarrhea—improved significantly after 177Lu-octreotate therapy, even though a large proportion of patients already used SSA (62%). -The most important improvements, such as for diarrhea, pain, nausea, and vomiting, were observed in patients who had tumor regression after therapy with 177Lu-octreotate, that is, concordant with the tumor response, strongly suggesting that the improvement was a direct result of treatment with 177Lu-octreotate. -GHS/QoL, KPS, and symptoms improved significantly after 177Lu-octreotate therapy, and there was no significant decrease in QoL in patients who had no symptoms before therapy. In patients who had suboptimal scores for GHS/QoL or symptoms before therapy, a clinically significant improvement was demonstrated.
Physical, role, cognitive functioning	-Did not change significantly after therapy in either groups
Emotional functioning	-Better in total group
Social functioning	-Better in total group
KPS	-No change in total group -Better in remission group
GHS/QoL	-Better in total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 36% had improved GHS/QoL improved after therapy
Nausea/vomiting	-NR for total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 70% had improved GHS/QoL improved after therapy
Pain	-NR for total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy; in patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 53% had improved GHS/QoL improved after therapy -Seventy-two of 154 patients (47%) used pain medication before therapy, and 82 (53%) did not use medication. Sixty-one of 123 patients (50%) who had no change in the dose of pain medication—including patients who did not use any medication at all—scored a decrease in pain after therapy -Twenty of 26 patients (77%) in the group that had a decrease in the dose of pain medication also scored a decrease in pain, whereas none of the 5 patients who had an increased dose of pain medication scored less pain in the questionnaires
Dyspnoe	-NR for total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 44% had improved GHS/QoL improved after therapy;
Fatigue	-NR for total group -Better in remission group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 49% had improved GHS/QoL improved after therapy,
Insomnia	-Better in total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 59% had improved GHS/QoL improved after therapy
Appetite loss	-Better in total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 63% had improved GHS/QoL improved after therapy
Diarrhea	-Better in total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy; in patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 67% had improved GHS/QoL improved after therapy -In 129 patients with diarrhea, 87 (67%) used SSA or antidiarrheic medication before therapy and 42 (33%) did not use medication. -Seventy-four of 111 patients (67%) who had no change in the dose of SSA or antidiarrheic medication—including patients who did not use any medication at all—scored a decrease in diarrhea after therapy
Constipation	-NR for total group -No statistically significant deterioration after therapy in patients who had GHS/QoL 100 or no symptoms before therapy -In patients with GHS/QoL less than 100 and with symptoms at therapy start 60% had improved GHS/QoL improved after therapy,

Tabell H. Konklusjoner fra studiene (som beskrevet av forfatterne)

Study	Conclusions
Strosberg 2017	Treatment with ¹⁷⁷ Lu-Dotatate resulted in markedly longer progression-free survival and a significantly higher response rate than high-dose octreotide LAR among patients with advanced midgut neuroendocrine tumors. Preliminary evidence of an overall survival benefit was seen in an interim analysis; confirmation will be required in the planned final analysis. Clinically significant myelosuppression occurred in less than 10% of patients in the ¹⁷⁷ Lu-Dotatate group.
Hörsch 2016	These results indicate that peptide receptor radionuclide therapy is a highly effective therapy for patients with low to intermediate grade neuroendocrine neoplasms with minor adverse events.
Kwekkeboom 2008	Treatment with [¹⁷⁷ Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate has few adverse effects. Tumor response rates and progression-free survival compare favorably to the limited number of alternative treatment modalities. Compared with historical controls, there is a benefit in OS from time of diagnosis of several years.
Bodei 2015	In conclusion, our observations indicate that toxicity was related to exceeding the individual threshold of tolerance of the involved organs in a particular individual. Overall, the level of intolerance to PRRT could be associated with a variety of risk and coassociated clinical features.
Bergsma (a) 2016	The incidence of subacute haematological toxicity after PRRT with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE is acceptable (11 %). Patients with impaired renal function, low WBC count, extensive tumourmass, high tumour uptake on the OctreoScan and/or advanced age are more likely to develop grade 3/4 haematological toxicity.
Bergsma (b) 2016	Nephrotoxicity in patients treated with ¹⁷⁷ Lu-octreotate was low. No (sub)acute grade 3 or 4 renal toxicity occurred and none of the patients had an annual decrease in renal function of >20 %. No risk factors for renal toxicity could be identified.
Sabet 2013	The overall incidence of PRRT-induced myelosuppression was acceptable, and this condition had a transient nature, even after the use of high levels of cumulative administered activities (29.6 GBq). Besides administered activity, initial cytopenia was the only factor contributing to myelosuppression, whereas splenectomy may exert a protective effect. Contrary to the findings of previous studies, we found that advanced osseous metastatic disease and previous chemotherapy did not increase the rate of hematotoxicity and should not preclude patients from receiving PRRT with ¹⁷⁷ Lu-octreotate.
De Keizer 2008	Hormonal crises after ¹⁷⁷ Lu-octreotate occur infrequently. In our series, only 6 of 479 patients had such a crisis. Patients treated for VIPoma or bronchial carcinoids are most at risk. All patients with a hormonal crisis eventually recovered. Other less serious side effects shortly after ¹⁷⁷ Lu-octreotate, such as nausea, vomiting, and abdominal pain, are more common and can be controlled by supportive measures. Generally, ¹⁷⁷ Lu-octreotate therapy is well tolerated.
Khan 2011	GHS/QOL, KPS, and symptoms improved significantly after ¹⁷⁷ Lu-octreotate therapy, and there was no significant decrease in QOL in patients who had no symptoms before therapy. In patients who had suboptimal scores for GHS/QOL or symptoms before therapy, a clinically significant improvement was demonstrated. Our results indicate that ¹⁷⁷ Lu-octreotate therapy not only reduces tumors and prolongs overall survival but also improves the patients' self-assessed QOL.

Vedlegg 7. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE

Author(s): Strosberg 2017

Date: assessed September 2017

Question: 177Lu-DOTATATE + Octreotide compared to Octreotide only for neuroendocrine tumors

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	177Lu-DOTATATE + Octreotide	Octreotide only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Progresjonsfri overlevelse 20 mnd. etter randomisering (follow up: mean 20 months; assessed with: %; Scale from: 0 to 100)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	116	113	-	MD 54.4 % more (43.1 more to 65.7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Mortality 20 months after randomization (follow-up: mean 20 months; assessed with: number of events)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	14/116 (12.1%)	26/113 (23.0%)	RR 0.52 (0.29 to 0.95)	110 fewer per 1 000 (from 12 fewer to 163 fewer)	⊕⊕○○ LOW
Tumor response rate (RECIST) (follow up: mean 20 months; assessed with: %; Scale from: 0 to 100)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	101	100	-	MD 15 % more (7.5 more to 22.5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Adverse events (all types) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^d	serious ^c	none	95/111 (85.6%)	35/110 (31.8%)	RR 2.77 (2.10 to 3.65)	563 more per 1 000 (from 350 more to 843 more)	⊕⊕○○ LOW
Adverse events (serious only) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^d	serious ^c	none	10/111 (9.0%)	1/110 (0.9%)	RR 9.00 (1.29 to 75.90)	73 more per 1 000 (from 3 more to 681 more)	⊕⊕○○ LOW
Retrievals from the study due to adverse events (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{c,e}	none	5/111 (4.5%)	0/110 (0.0%)	RR 10.89 (0.61 to 194.40)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW
Hematotoxic side-effects of all grades (thrombocytopenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^{c,e}	none	28/111 (25.2%)	1/110 (0.9%)	RR 27.75 (3.84 to 200.40)	243 more per 1 000 (from 26 more to 1 000 more)	⊕⊕○○ LOW
Hematotoxic side-effects of all grades (anemia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	16/111 (14.4%)	6/110 (5.5%)	RR 2.64 (1.07 to 6.50)	89 more per 1 000 (from 4 more to 300 more)	⊕⊕○○ LOW
Hematotoxic side-effects of all grades (lymphopenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	20/111 (18.0%)	2/110 (1.8%)	RR 9.91 (2.37 to 41.39)	162 more per 1 000 (from 25 more to 734 more)	⊕⊕○○ LOW
Hematotoxic side-effects of all grades (leukopenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	11/111 (9.9%)	1/110 (0.9%)	RR 10.90 (1.43 to 83.01)	90 more per 1 000 (from 4 more to 746 more)	⊕⊕○○ LOW
Hematotoxic side-effects of all grades (neutropenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	6/111 (5.4%)	1/110 (0.9%)	RR 5.95 (0.73 to 48.58)	45 more per 1 000 (from 2 fewer to 433 more)	⊕○○○ VERY LOW

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	177Lu-DO-TATATE + Octreotide	Octreotide only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
General side-effects of all grades (nausea) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	65/111 (58.6%)	13/110 (11.8%)	RR 4.95 (2.91 to 8.45)	467 more per 1 000 (from 226 more to 880 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
General side-effects of all grades (vomiting) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	52/111 (46.8%)	11/110 (10.0%)	RR 4.68 (2.58 to 8.49)	368 more per 1 000 (from 158 more to 749 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
General side-effects of all grades (abdominal pain) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	29/111 (26.1%)	29/110 (26.4%)	RR 0.99 (0.64 to 1.54)	3 fewer per 1 000 (from 95 fewer to 142 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (diarrhea) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	32/111 (28.8%)	21/110 (19.1%)	RR 1.51 (0.93 to 2.45)	97 more per 1 000 (from 13 fewer to 277 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (fatigue) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	44/111 (39.6%)	28/110 (25.5%)	RR 1.56 (1.05 to 2.31)	143 more per 1 000 (from 13 more to 333 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (oedema) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	16/111 (14.4%)	8/110 (7.3%)	RR 1.98 (0.88 to 4.44)	71 more per 1 000 (from 9 fewer to 250 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (musculoskeletal pain) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	32/111 (28.8%)	22/110 (20.0%)	RR 1.44 (0.90 to 2.32)	88 more per 1 000 (from 20 fewer to 264 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (dizziness) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	12/111 (10.8%)	6/110 (5.5%)	RR 1.98 (0.77 to 5.09)	53 more per 1 000 (from 13 fewer to 223 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (headache) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	18/111 (16.2%)	5/110 (4.5%)	RR 3.57 (1.37 to 9.27)	117 more per 1 000 (from 17 more to 376 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (decreased appetite) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	20/111 (18.0%)	9/110 (8.2%)	RR 2.20 (1.05 to 4.62)	98 more per 1 000 (from 4 more to 296 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (flushing) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	14/111 (12.6%)	10/110 (9.1%)	RR 1.39 (0.64 to 2.99)	35 more per 1 000 (from 33 fewer to 181 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (alopecia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	12/111 (10.8%)	2/110 (1.8%)	RR 5.95 (1.36 to 25.95)	90 more per 1 000 (from 7 more to 454 more)	⊕⊕○○ LOW
General side-effects of all grades (cough) (follow up: mean 20 months)											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	177Lu-DO-TATATE + Octreotide	Octreotide only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	12/111 (10.8%)	6/110 (5.5%)	RR 1.98 (0.77 to 5.09)	53 more per 1 000 (from 13 fewer to 223 more)	⊕⊕○○ LOW
Hematotoxic side-effects of grades 3 & 4 (thrombocytopenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	2/111 (1.8%)	0/110 (0.0%)	RR 4.96 (0.24 to 102.05)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○○ VERY LOW
Hematotoxic side-effects of grades 3 & 4 (anemia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	0/111 (0.0%)	0/110 (0.0%)	not estimable		⊕○○○○ VERY LOW
Hematotoxic side-effects of grades 3 & 4 (lymphopenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	10/111 (9.0%)	0/110 (0.0%)	RR 20.81 (1.23 to 350.87)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○○ VERY LOW
Hematotoxic side-effects of grades 3 & 4 (leukopenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	1/111 (0.9%)	0/110 (0.0%)	RR 2.97 (0.12 to 72.20)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○○ VERY LOW
Hematotoxic effects of grades 3 & 4 (neutropenia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	1/111 (0.9%)	0/110 (0.0%)	RR 2.97 (0.12 to 72.20)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (nausea) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{c,e}	none	4/111 (3.6%)	2/110 (1.8%)	RR 1.98 (0.37 to 10.60)	18 more per 1 000 (from 11 fewer to 175 more)	⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (vomiting) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	8/111 (7.2%)	1/110 (0.9%)	RR 7.93 (1.01 to 62.33)	63 more per 1 000 (from 0 fewer to 558 more)	⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (abdominal pain) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	3/111 (2.7%)	6/110 (5.5%)	RR 0.50 (0.13 to 1.93)	27 fewer per 1 000 (from 47 fewer to 51 more)	⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (diarrhea) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	3/111 (2.7%)	2/110 (1.8%)	RR 1.49 (0.25 to 8.72)	9 more per 1 000 (from 14 fewer to 140 more)	⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (fatigue) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	2/111 (1.8%)	2/110 (1.8%)	RR 0.99 (0.14 to 6.91)	0 fewer per 1 000 (from 16 fewer to 107 more)	⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (oedema) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	0/111 (0.0%)	0/110 (0.0%)	not estimable		⊕○○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (musculoskeletal pain) (follow up: mean 20 months)											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	177Lu-DO-TATATE + Octreotide	Octreotide only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	2/111 (1.8%)	1/110 (0.9%)	RR 1.98 (0.18 to 21.54)	9 more per 1 000 (from 7 fewer to 187 more)	⊕○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (dizziness) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	0/111 (0.0%)	0/110 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (headache) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	0/111 (0.0%)	0/110 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (flushing) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	1/111 (0.9%)	0/110 (0.0%)	RR 2.97 (0.12 to 72.20)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (alopecia) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	0/111 (0.0%)	0/110 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW
General side-effects of grades 3 & 4 (cough) (follow up: mean 20 months)											
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{b,e}	none	0/111 (0.0%)	0/110 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Participants not blinded
- b. One study only
- c. One study only, but not further downgraded (e.g. due to large effect size)
- c. Composite outcome
- d. Broad confidence interval
- e. Few events

Vedlegg 8. Liste over pågående studier

Søkeord i databasene: neuroendocrine tumors; Lutetium; 177Lu; PRRT; 177Lu-octreotate; 177Lu-DOTATE; 177Lu-DOTA0,Tyr3

Referanse	Status
NCT01860742: Carcinoid Tumors After Failure of Somatostatin Analogs: a Randomized Phase III of Octreotide Lutate Peptid Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) Versus Interferon α -2b (CASTOR) Study design: randomized comparative, prospective (Belgium) Estimated enrollment: 0 with time frame up to 3 years Outcome measures: death; PFS; TTR; AEs Started: December 2014 Estimated primary completion: October 2016	Withdrawn before recruitment started
NCT01578239: A Multicentre, Stratified, Open, Randomized, Comparator-controlled, Parallel-group Phase III Study Comparing Treatment With 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1): Study design: RCT (Belgium, France, Germany, Italy, Portugal, Spain, United Kingdom, United States) Estimated enrollment: 231 Outcome measures: OS; PFS; TTR; AEs (time frame up to 5 years) Started: September 2012 Estimated primary completion: February 2021	Active ongoing not recruiting
NCT02743741: Efficacy and Safety of Lutetium-177 Octreotate (Lu-DOTATATE) Treatment With Individualized Dosimetry in Patients With 68Ga-DOTATATE Identified Somatostatin Receptor Positive Neuroendocrine Tumors Study design: prospective single arm, multicenter study (Canada) Estimated enrollment: 195 Outcome measures: OS, TRR, QoL (time frame up to 5 years) Started: July 2016 Estimated completed: January 2024	Recruiting
NCT01201096: Neo-adjuvant Peptide Receptor Mediated Radiotherapy With 177Lutetium in Front of Curative Intended Liver Transplantation in Patients With Hepatic Metastasis of Neuroendocrine Tumors (NEO-LEBE) Study design: case control, prospective (Germany) Estimated enrollment: 50 Outcome measures: tumor-free survival; QoL (time frame up to 5 years) Started: September 2010 Estimated primary completion: September 2018	Recruiting
NCT01763554: Review of Medical Records of Patients Who Have Been Treated With Lutetium at the Cross Cancer Institute Between January 2010 and July 31, 2012 (REV-LUT-001) Study design: observational, cohort (Canada) Estimated enrollment: 69 Outcome measures: efficacy; safety; QoL (time frame: retrospective) Started: October 2012 Estimated primary completion: August 2016	Ongoing but not recruiting
NCT01237457: 177Lutetium-DOTA-Octreotate Therapy in Somatostatin Receptor-Expressing Neuroendocrine Neoplasms Study design: single-arm prospective (USA) Estimated enrollment: 60 Outcome measures: PFS; dose limiting toxicity (time frame: 5 years) Started: October 2010 Estimated primary completion: August 2015	Recruitment status unknown
NCT01842165: The LuMEEn Study - 177Lu-octreotate Treatment Outcome Prediction Using Multimodality Imaging in Refractory Neuroendocrine Tumours . Study design: single-arm prospective (Belgium) Estimated enrollment: 39 Outcome measures: PFS; TTP; TRR (time frame: 3-4 years) Started: May 2013 Estimated primary completion: May 2018	Recruiting
NCT01876771: An Open-label, Phase II, Registry Study of Lutetium-177 [DOTA0, Tyr3] Octreotate (Lu-DOTA-TATE) Treatment in Subjects With Somatostatin Receptor Positive Tumours Study design: single-arm prospective (Alberta) Estimated enrollment: 400 Outcome measures: TRR, safety tolerability (time frame: up to 4 years) Started: April 2014 Estimated primary completion: April 2023	Recruiting
NCT02125474: Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Metastatic Inoperable Neuroendocrine Tumors Using 177-Lu-DOTA 0, Tyr 3 Octreotate Study design: single-arm prospective (Colombia) Estimated enrollment: 39 Outcome measures: survival rate; TRR, side-effects; QoL (time frame: up to 5 years) Started: November 2013 Estimated primary completion: October 2019	Recruiting
NCT02236910: An Open Label Registry Study of Lutetium-177 (DOTA0, TYR3) Octreotate (Lu-DOTA-TATE) Treatment in Patients With Somatostatin Receptor Positive Tumours	Recruiting

<p>Study design: two-arms retrospective one with 177Lu as primary therapy and the other arm with 177Lu as secondary treatment (Canada) Estimated enrollment: 200 Outcome measures: PFS; TRR; QoL (time frame: up to 7 years) Started: July 2014 Estimated primary completion: September 2021</p>	
<p>NCT02230176: Antitumor Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lutetium -Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II (OCCLURANDOM) Study design: RCT (France) Estimated enrollment: 80 Outcome measures: OS; PFS; TRR (time frame: up to 48 months) Started: February 2015 Estimated primary completion: October 2023</p>	Recruiting
<p>NCT02754297: Personalized PRRT of Neuroendocrine Tumors (P-PRRT) Study design: single-arm prospective (Quebec) Estimated enrollment: 85 Outcome measures: OS; PFS; TRR; AEs (time frame: up to 5 years) Started: April 2016 Estimated primary completion: April 2021</p>	Recruiting
<p>NCT03049189: A Prospective, Randomised, Controlled, Open-label, Multicentre Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) With 177Lu-Edotreotide Compared to Targeted Molecular Therapy With Everolimus in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor-positive (SSTR+), Neuroendocrine Tumours of Gastroenteric or Pancreatic Origin (GEP-NET) (COMPETE) Study design: RCT (Australia, Austria, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, South Africa, Switzerland, United Kingdom) Estimated enrollment: 300 Outcome measures: OS; PFS; (time frame: at least 24 months) Started: February 2016 Estimated primary completion: May 2021</p>	Recruiting
<p>NCT02489604: Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) With 177Lu-DOTATATE in Advanced Gastroentero Pancreatic Neuroendocrine Tumors (LUNET) Study design: two arms randomized study i.e. with two different 177Lu dosages (Italy) Estimated enrollment: 98 Outcome measures: OS; PFS; TRR; toxicities (time frame: up to 7 years) Started: December 2013 Estimated primary completion: December 2020</p>	Recruiting
<p>NCT02358356: Two parallel phase II randomized open label trials of Lutetium-177 Octreotate (177Lu-Octreotate) peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) and capecitabine (CAP)/temozolomide (TEM) chemotherapy (chemo): (i) versus CAPTEM alone in the treatment of low to intermediate grade pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs); (ii) versus PRRT alone in the treatment of low to intermediate grade mid gut neuroendocrine tumours (mNETs). Study design: three arms comparative randomized study (Australia) Estimated enrollment: 165 Outcome measures: OS; PFS; TRR; AE; QoL resource utilization (time frame: up to 24 months) Started: November 2015 Estimated primary completion: December 2018</p>	Recruiting
<p>NCT02705313: Expanded Access Protocol for Therapeutic Use of 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate in Patients With Inoperable, Somatostatin Receptor Positive, Neuroendocrine Tumors, Progressive Under Somatostatin Analogue Therapy Study design: ? Estimated enrollment: ? Outcome measures: ? Started: ? Estimated primary completion: ?</p>	? (first posted March 2016 on clinical-trials.gov)
<p>NCT03308682: 177Lu-DOTA-EB-TATE in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors Study design: single-arm prospective (China) Estimated enrollment: 30 Outcome measures: Standardized uptake; AEs (time frame: up to 1 year) Started: April 2017 Estimated primary completion: May 2018</p>	Recruiting
<p>NCT02592707: An International, Multicenter, Open-label Study to Evaluate Safety, Tolerability, Biodistribution, Dosimetry and Preliminary Efficacy of 177Lu-OPS201 for the Therapy of Somatostatin Receptor-positive Neuroendocrine Tumors (NETs) Study design: single-arm prospective (Australia, Austria, Denmark, Switzerland, United Kingdom) Estimated enrollment: 45 Outcome measures: TTR; QoL; safety and tolerability (time frame: up to 32 months) Started: March 2017 Estimated primary completion: May 2022</p>	Recruiting
<p>NCT01456078: A Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety of 177Lu-DOTA-TATE Based on Kidney-Dosimetry in Patients With Disseminated Neuroendocrine Tumors (LUMINET) Study design: single-arm prospective (Sweden) Estimated enrollment: 60 Outcome measures: TTR (time frame: up to 3 months) Started: October 2011 Estimated primary completion: January 2021</p>	Recruiting

Vedlegg 9. Estimerte kostnader

Tabell I. Estimerte oppstartskostnader ved etablering av behandlingstilbud ved Oslo universitetssykehus (OUS), Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), St. Olavs Hospital, og Haukeland universitetssykehus

Kostnads-komponent	Valuta	Oslo universitetssykehus (OUS)	Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)	St. Olavs Hospital	Haukeland universitetssykehus
Bygg	NOK	1 075 000	-	-	-
Tralle/infusjons-stativ og –pumpe	NOK	37 500 (75 000)	37 500	37 500	-
IT-programvare	NOK	25 000	25 000	125 000	-
Strålevernutstyr	NOK	-	-	62 500	100 000
Opplæring og kompetanse-oppbygging	NOK	70 000	50 000	50 000	-
Totalt	NOK	1 207 500 (1 245 000)	112 500	275 000	125 000

*OUS har basert sine kostnadsestimat på 27-30 pasienter. Tall i parentes representerer beregninger for 50 pasienter. *Kostnad for bygg ved OUS inkluderer å bygge om gammelt arkiv som ligger vegg i vegg med hotlab. I kostnader for bygg er 170 000 norske kroner for prosjektering og byggeledelse inkludert. *Kilder: dataen ble hentet fra aktuelle universitetssykehus [1, 75, 89, 94, 95, 99]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell J. Estimerte kostnader (og enhetskostnader) for forbruksartikler ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Vamin 2000 ml (per behandling)	NOK (NOK)	115 200 (640)	115 200 (640)	115 200 (640)
Engangsutstyr til infusjon (per behandling)	NOK (NOK)	32 040 (178)	32 040 (178)	32 040 (178)
Premedisinering med Granisetron (Sancuso)	NOK (NOK)	156 240 (868)	156 240 (868)	156 240 (868)
Totalt per år	NOK	147 240	147 240	147 240

*Data vi innhentet for engangsutstyr til infusjon var ulik mellom Oslo universitetssykehus og Haukeland (70 norske kroner og 286 norske kroner, respektivt). Vi brukte gjennomsnittskostnaden på 178 norske kroner. *Kilder: dataen ble hentet fra aktuelle universitetssykehus, og basert på antakelser. Premedisinering med Granisetron er i form av depotplaster 3,1mg/24 t [1, 75, 94, 95, 99, 133, 134]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell K. Estimerte liggedøgnkostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Liggedøgn per behandling	NOK	5 500	5 500	5 500
Totalt per år	NOK	396 000	440 000	451 000

*Ved scenario 1 og 2 var 30 og 28 pasienter, respektivt, hos Oslo universitetssykehus dekket i nåværende budsjett. Ved scenario 3 var 27 pasienter på Oslo universitetssykehus dekket i nåværende budsjett. Kilder: dataen er hentet fra aktuelle universitetssykehus [1, 75, 94, 95, 99] *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell L. Estimerte personellkostnader ved etablering av behandlingstilbud ved Oslo universitetssykehus (OUS), Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), og St. Olavs Hospital

Type personell	Benevning	OUS	UNN	St. Olavs
Seksjon, avdeling		Nukleærmedisin		Bilddiagnostikk, nukleærmedisin
Lege (Stillingsandel)	NOK (%)	1 018 080 (80%)	-	301 653 (24%)
Bioingeniør/radiograf (Stillingsandel)	NOK (%)	777 700 (100%)	-	230 430 (30%)
Sekretær (Stillingsandel)	NOK (%)	96 152 (20%)	-	28 489 (6%)
Seksjon, avdeling		Diagnostisk fysikk		Bilddiagnostikk, nukleærmedisin
Medisinsk fysiker (Stillingsandel)	NOK (%)	989 800 (100%)	-	293 274 (30%)
Seksjon, avdeling		Fordøyelsessykdommer	Fordøyelsessykdommer	Medisinsk, Kreftklinikken
Lege (Stillingsandel)	NOK (%)	707 000 (50%)	141 400 (10%)	209 481 (15%)
Sykepleier (Stillingsandel)	NOK (%)	268 660 (50%)	53 732 (10%)	83 793 (15%)
Koordinator (Stillingsandel)	NOK (%)	282 800 (50%)	56 560 (10%)	79 603 (15%)
Totalt per år	NOK	4 140 192	251 692	1 226 724

*Ved ett nasjonalt senter (scenario 1) vil om lag 50 pasienter sendes til OUS, da vil personellkostnader hos OUS øke til 7 636 307 norske kroner totalt, per år. Vi har ikke fått tilgang til data om hva slags type personell, og nøyaktig hvor mye (stillingsandel) som vil øke. *Vi har antatt likt estimat for OUS i scenario 2 og scenario 3. *Estimater ble basert på 4 behandlinger, per pasient per år. *Årslønn er inkludert sosiale utgifter (1,414%). *Stillingsandel ved St. Olavs er direkte omregnet fra OUS og lønn er prisjustert med 2% per år. *Kilder: dataen er hentet fra aktuelle universitetssykehus [1, 75, 94, 95, 98, 99]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell M. Input brukt for estimerte personellkostnader ved etablering av behandlingstilbud ved Haukeland universitetssykehus

Type personell	Benevning	Årslønn	Timepris (Timer per år)	Antall personell	Pris per undersøkelse (Tid per undersøkelse)
Fysiker	NOK	997 680	586 (1 703)	1	49 (0,08)
Nukleærmedisiner	NOK	1 406 565	775 (1 816)	1	387 (0,50)
Radiograf	NOK	758 400	471 (1 612)	2	706 (0,75)
Merkantilt	NOK	662 394	411	1	68

			(1 612)		(0,17)
Totalt	NOK	-	-	5	1 210 (1,50)

*Vi har antatt likt estimat i scenario 2 og scenario 3. *Årslønn er inkludert sosiale utgifter (1,508%) og overhead kostnader (1,200%). *Det er tatt utgangspunkt i lønn fra et tidligere årstall, og justert til 2017 nivå. *Kilder: dataen er hentet fra Haukeland universitetssykehus [99]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell N. Estimerte personellkostnader ved etablering av behandlingstilbud ved Haukeland universitetssykehus

Kostnad	Benevning	Kostnad (12 pasienter)	Kostnad (22 pasienter)
Undersøkelser (Scintigrafi)	NOK	174 301	319 554
Maskintid (Maskintid per time)	NOK (NOK)	410 397 (3 800)	752 397 (3 800)
Totalt per år	NOK	584 698	1 071 951

*Maskintid er tid pasientene ligger på gammakamera, og undersøkelseskostnader er scintigrafi. Tid per undersøkelse i beregning av maskintid var 0,75 timer. *Estimatene ble basert på 4 behandlinger, per pasient per år. *Kilder: dataen er hentet fra Haukeland universitetssykehus [99]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell O. Estimerte reise- og oppholdskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Type personell	Benevning	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Reise (Tur-retur per behandling per pasient)	NOK (NOK)	295 527 (1 642)	234 000 (1 300)	168 300 (935)
Opphold (Per pasient alle behandlinger)	NOK (NOK)	416 403 (8 328)	330 459 (6 609)	240 555 (4 811)
Totalt per år	NOK	711 930	564 459	408 855

*Kilder: dataen er basert på informasjon fra pasienthotellet ved Ullevål sykehus, Statistisk sentralbyrå (SSB), Widerøes Flyveselskap AS, Scandinavian Airlines System (SAS), Norwegian Air Shuttle ASA, Norges Statsbaner AS (NSB), Oslo Taxi, og antakelser [99, 106-112]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell P. Input brukt for estimerte reise- og oppholdskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarioer

Type personell	Benevning	Kort reisevei	Moderat reisevei	Lang reisevei
Enhetskostnad (alle scenarioer)	NOK	480	1 108	2 588
Pasienter		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Kort reisevei	Andel	0,187	0,236	0,276
Moderat reisevei	Andel	0,373	0,535	0,724
Lang reisevei	Andel	0,440	0,230	-
Kostnad tur-retur		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Kort reisevei	NOK	90	113	133

Moderat reisevei	NOK	413	592	802
Lang reisevei	NOK	1 139	595	-
Gjennomsnittlig reisekostnad per behandling	NOK	1 642	1 300	935

*Enhetskostnader brukt i alle scenarier er basert på folkekongde i tettbygde og spredtbygde strøk, per 1. januar 2016, via Statistisk sentralbyrå (SSB) [106]. *Kilder: dataen er basert på informasjon Statistisk sentralbyrå (SSB), Widerøes Flyveselskap AS, Scandinavian Airlines System (SAS), Norwegian Air Shuttle ASA, Norges Statsbaner AS (NSB), Oslo Taxi, og antakelser [106-111]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell Q. Input brukt for estimerte oppholdskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarier

Type personell	Benevning	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Enhetskostnad (et døgn)	NOK	1 055	1 055	1 055
Beskrivelse		Kort reisevei	Moderat reisevei	Lang reisevei
Opphold	-	Ingen opphold	50% opphold	Fullt opphold
Døgn ved 2 behandlinger	Antall	-	4	7
Døgn ved 4 behandlinger	Antall	-	7	14
Kostnad per pasient		Kort reisevei	Moderat reisevei	Lang reisevei
2 behandlinger	NOK	-	3 693	7 385
4 behandlinger	NOK	-	7 385	14 770
Gjennomsnittskostnad per pasient		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Vektet for 2 og 4 behandlinger	NOK	8 328	6 609	4 811

*I følge informasjonshefte om ¹⁷⁷Lu-DOTATATE behandling ved Rigshospitalet København ankommer norske pasienter tirsdag, hvor de tirsdag eller onsdag får ordnet journal, tar blodprøver, og har samtale med lege og sykepleier. Vi har derfor antatt opphold på pasienthotell fra tirsdag til torsdag før behandling, torsdag morgen innlegges pasient, til fredag. Fredag flyttes pasienten tilbake til pasienthotell. Ved 1. behandling er pasient innlagt til torsdag uken etter på grunn av etterfølgende scanning. Ved 2. og 4. behandling er pasient innlagt til lørdag samme uke som behandling gis. *Kostnadsestimat brukt i alle scenarier er basert på folkekongde i tettbygde og spredtbygde strøk, per 1. januar 2016, via Statistisk sentralbyrå (SSB). *Kilder: dataen er basert på informasjon fra Rigshospitalet København, pasienthotellet ved Ullevål sykehus, Statistisk sentralbyrå (SSB), og antakelser [59, 106, 112]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell R. Befolkningsdata brukt som input for estimerte reise- og oppholdskostnader ved etablering av behandlingstilbud i Norge, i form av ulike scenarier

Mennesker	Benevning	Helse Sør-Øst	Helse Midt	Helse Vest	Helse Nord
Folkemengde	Antall	2 920 730	715 059	1 096 202	484 166

Bosatt i sentral del av regionalt helseforetak	Antall	975 744	177 617	252 772	34 283
	Prosent	33,4	24,8	23,1	7,1
Scenario 1 Pasienter		Helse Sør-Øst	Helse Midt	Helse Vest	Helse Nord
Kort reisevei	Prosent	33,4	-	-	-
Moderat reisevei	Prosent	66,6	-	-	-
Lang reisevei	Prosent	-	100	100	100
Scenario 2 Pasienter		Helse Sør-Øst	Helse Midt	Helse Vest	Helse Nord
Kort reisevei	Prosent	33,4	-	23,1	-
Moderat reisevei	Prosent	66,6	-	76,9	-
Lang reisevei	Prosent	-	100	-	100
Scenario 3 Pasienter		Helse Sør-Øst	Helse Midt	Helse Vest	Helse Nord
Kort reisevei	Prosent	33,4	2,48	23,1	0,71
Moderat reisevei	Prosent	66,6	75,2	76,9	92,9
Lang reisevei	Prosent	-	-	-	-

*Folkemengde er basert på folkemengde i tettbygde og spredtbygde strøk, per 1. januar 2016, via Statistisk sentralbyrå (SSB). *Kilder: dataen er basert på informasjon fra Statistisk sentralbyrå (SSB), og antakelser [106].

Tabell S. Faktiske kostnader forbundet med PRRT-behandlingstilbud i 2015

Regionalt helseforetak	Benevning	Behandling	Reise og opphold	Totalt	Gjennomsnitt per pasient (antall pasienter)
Helse Sør-Øst	NOK	6 891 120	731 290	7 622 410	381 121 (20)
Helse Midt	NOK	1 713 223	114 786	1 828 009	304 668 (6)
Helse Vest	NOK	1 467 941	109 856	1 577 797	262 966 (6)
Helse Nord	NOK	496 540	96 387	592 927	296 463 (2)
Hele landet	NOK	10 568 824	1 052 319	11 621 143	341 798 (34)

*Kostnader gjeldende Helse Sør-Øst er ikke faktiske kostnader, men et estimat fra utenlandskontoret Helse Sør-Øst (Helse Sør-Øst 2017). Vi justerte kostnadene basert på at 80% av pasientene fikk fire behandlinger og 20% av pasientene fikk to behandlinger per kalenderår. *Kilder: dataen er hentet fra utenlandskontorene ved de regionale helseforetakene i Norge [87, 90-92]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell T. Estimerte behandlingstkostnader for ulike pasientvolum ved behandlingstilbud i utlandet

Kostnadskomponent	Valuta	Kostnad (34 pasienter)	Kostnad (43 pasienter)	Kostnad (46 pasienter)
-------------------	--------	------------------------	------------------------	------------------------

¹⁷⁷ Lu DOTATATE	NOK	23 062 331	29 111 467	31 379 893
Liggedøgn x 2	NOK	7 788 758	9 831 711	10 597 818
Reise og opphold	NOK	1 090 202	1 378 785	1 474 979
Totalt	NOK	31 941 291	40 321 963	43 452 691
Gjennomsnittskostnad per pasient	NOK	939 450	937 720	944 624

*Kilder: dataen er hentet fra Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sam Nordic, og basert på antakelser. Dataen er justert til 2016 [73, 80, 88]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell U. Takster på priser for behandlingstilbud ved Akademiska sjukhuset Uppsala i 2016, for en normalpasient

Kostnadskomponent	Valuta	Kostnad
¹⁷⁷ Lu DOTATATE	NOK	48 330
Liggedøgn x 2	NOK	63 842
Totalt per enkeltbehandling	NOK	112 172

*Prisen for ¹⁷⁷Lu DOTATATE er inkludert dosimetri. *Kilder: dataen er hentet fra Akademiska sjukhuset i Uppsala [88]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell V. Takster på priser for behandlingstilbud ved Rigshospitalet København i 2016, for en normalpasient

Kostnadskomponent	Valuta	Kostnad 1. behandling	Kostnad påfølgende behandling
Innlagt torsdag til fredag	NOK	4 943	4 943
¹⁷⁷ Lu DOTATATE	NOK	56 600	56 600
Pasienthotell tirsdag-torsdag	NOK	3 953	3 953
Pasienthotell fredag-torsdag	NOK	9 883	-
Pasienthotell fredag-lørdag	NOK	-	1 977
Totalt per enkeltbehandling	NOK	75 379	67 473

*Prisen for ¹⁷⁷Lu DOTATATE er inkludert dosimetri. *Prisen for behandling blir gjenberegnet hvert år på bakgrunn av Rigshospitalets omkostninger og aktivitet. *Kilder: dataen er hentet fra Rigshospitalet København og utenlandskontoret ved Helse Vest [92, 113]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell W. Kostnadskomponenter og estimerte kostnader for hva som kan være aktuelt å innskaffe ved framstilling av PRRT-behandling (i form av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE eller ¹⁷⁷Lu-DOTATOC) på sykehusene

Kostnadskomponent	Benevning	Kostnad	Kilde
Oppgradering av eksisterende LAF-benk på Radiofarmasiorom (defekt motor)	NOK	750 000	Oslo universitetssykehus
Ny dosekalibrator	NOK		Oslo universitetssykehus

Dedikerte syntesemoduler		900 000	Haukeland universitetssykehus
Bioingeniør/farmasøyt i 50-100% stilling (i tillegg til estimat for personell i denne rapporten).	NOK	778 000	Oslo universitetssykehus
«Hotceller»	NOK	3 000 000 – 6 000 000	Haukeland universitetssykehus
Blyskjermer på hjul	NOK	37 500	Oslo universitetssykehus

*Vi har ikke estimert total kostnad fordi det varierer mellom universitetssykehusene hva som trengs. Samtidig er det usikkerhet i nøyaktig hva som trengs. Vi har antatt at investeringskostnadene (ekskludert personell) er inkludert mva. *LAF-benk beskytter materialet mot kontaminering [135]. *Siden dette er et terapeutisk nuklide (produkt) er det viktig å kontrollere eventuell krysskontaminasjon med dedikerte syntesemoduler. *Bioingeniør/farmasøyt tilsvarende 778 000 norske kroner (per år) gjelder 100% stilling. *Kilder: dataen er hentet fra Oslo universitetssykehus (basert på modell fra Uppsala) og Haukeland universitetssykehus [89, 99]. *Forkortelser: NOK, norske kroner.

Tabell X. Beskrivelse av legemidler, utstyr og apparater som bør brukes i behandling med Lutathera®

Legemidler	Beskrivelse
Lutathera®	Ett hetteglass
Natriumklorid	En pose, 9mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning (500ml)
Aminosyreoppløsning	Pose(r)
Antiemetika	Forebygge og lindre kvalme og brekninger
Utstyr og apparater	Beskrivelse
Infusjonsstativ	To
Nål	En lang (90-100mm) og en kort
Intravenøs gravitasjonsinfusjonssett	To, med en klemme til å regulere eller stoppe flyten (en for Lutathera®, en for administrasjon av aminosyreoppløsning)
Intravenøs plastkateter	To perifere
Steril slange med klemme	En, for å regulere eller stoppe flyten
Tenger	Et par, for håndtering av hetteglass med Lutathera®
Kalibrert radioaktivitetsmålesystem og geigerteller	For å overvåke radioaktiviteten til Lutathera®

*Kilder: LUTATHERA® ADMINISTRASJONSMÅTE [101].

Vedlegg 10. Litteratursøk for etikk og sjekkliste for etiske spørsmål

Litteratursøk etter publikasjoner vedrørende etiske spørsmål

Database	Søkestrategi	Treff
PubMed	(("Radiotherapy"[mh] OR radionuclide[tiab] OR peptide-receptor*[tiab] OR somatostatin-receptor*[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR radiation-therap*[tiab]) AND bioethics[sb])	505

Sjekkliste for etiske spørsmål

(Spørsmål som er understreket er de som er valgt ut som relevante for denne metodevurderingen)

Moralsk relevante spørsmål for bruk i vurdering av helsetiltak

GENERELLE MORALSKE SPØRSMÅL

- 1) Hva er problemet som helsetiltaket skal løse? Hvem definerer problemet og løsningsalternativer? (Beskriv også alternativene.)
- 2) Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk helsetiltaket? (Inkluder risiko, usikkerhet og områder for uvitenhet som kan knyttes til teknologien.)
- 3) Utfordrer innføring eller bruk av helsetiltaket pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter?
- 4) Følger det moralske forpliktelser med å innføre og bruke helsetiltaket?
- 5) Utfordrer helsetiltaket sosiale verdier, ordninger eller institusjoner?
- 6) Forandrer utstrakt bruk av helsetiltaket vår oppfatning av bestemte personer eller grupper (for eksempel personer med bestemte diagnoser)?
- 7) Virker helsetiltaket støtende i forhold til religiøse, sosiale eller kulturelle overbevisninger?
- 8) Utfordrer helsetiltaket relevante lover?
- 9) Hvordan forholder det aktuelle helsetiltaket seg til generelle kritikker av moderne medisin (for eksempel medikalisering)?
- 10) Finnes det beslektede tiltak som har vist seg å være moralsk kontroversielle?
- 11) Utfordrer eller forandrer helsetiltaket på noen måte forholdet mellom helsepersonell og pasient?
- 12) Hvordan påvirker implementering og bruk av helsetiltaket fordelingen av helsetjenester?
- 13) Hvordan bidrar helsetiltaket til å styrke eller svekke profesjonell selvbestemmelse?
- 14) Kan helsetiltaket skade pasienten?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL ULIKE INTERESSENER

- 15) Hvilke pasientgrupper har nytte av helsetiltaket?
- 16) Er tredjeparter involvert, og hva er i så fall deres interesser?
- 17) Hvilke interesser har de som bruker helsetiltaket?
- 18) Hvilke interesser har produsentene av helsetiltaket? (Industri, universitet)

SPØRSMÅL KNYTTET TIL HELSETILTAKET

19) Er moralske utfordringer knyttet til deler av helsetiltaket relevante for helsetiltaket som helhet?

20) Hva er karakteristisk for helsetiltaket som vurderes?

21) Har helsetiltakets symbolske verdi noen moralsk relevans?

SPØRSMÅL OM MORALSKE ASPEKTER VED METODOLOGISKE VALG

22) Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?

23) Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til inklusjonen av studier i metodevurderingen?

24) Er brukerne i studiene representative for dem som vil bruke helsetiltaket i klinisk praksis?

25) Er det moralsk relevante aspekter knyttet til hvordan kunnskapen generaliseres?

26) Finnes det forskningsetiske utfordringer knyttet til metodevurderingen?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL Å GJENNOMFØRE EN METODEVURDERING (HTA)

27) Hva er grunnen til at dette helsetiltaket vurderes (eventuelt i forhold til andre tiltak)?

28) Er metodevurderingen egnet til å belyse alle relevante aspekter ved helsetiltaket?

29) Hvilke interesser har de som deltar i vurderingen?

30) På hvilket stadium i utviklingen av helsetiltaket blir metodevurderingen gjennomført?

31) Finnes det beslektede tiltak som ikke er vurdert?

32) Hva er metodevurderingens moralske konsekvenser?

Utgitt av Folkehelseinstituttet
April 2018
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no