

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i
kombinasjon med 5-fluorouracil til
behandling av voksne med
inoperable, avanserte eller
metastatiske nevroendokrine svulster
(NET) med opphav i pankreas

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

23-06-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Zanosar (streptozocin). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Zanosar i henhold til bestilling (ID2020_079: streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske neuroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Keocyt.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Zanosar i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) til systemisk behandling av inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 (grad 1 eller 2) NET med opphav i pankreas (også kalt P-NET). Den generelle kliniske effekten av Zanosar i kombinasjon med 5-FU ved behandling av P-NET er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er en etablert behandling av P-NET, og har vært brukt i flere tiår. Ulike generika er i bruk i ulike land, og norske pasienter har tidligere fått forskrevet streptozocin på godkjeningsfritak. Den 15.05.2018 fikk streptozocin (Zanosar) MT i Norge. Uregistrert streptozocin kan ikke lenger forskrives til behandling av P-NET når det nå eksisterer et preparat med streptozocin som har MT, med mindre det er medisinske grunner til at pasienten ikke kan bruke preparatet med MT.

Om sykdom/tilstand

NET er en samlebetegnelse på kreft som utvikles fra stamceller til hormonproduserende (neuroendokrine) celler. P-NET er en type NET-kreft som oppstår i bukspyttkjertelen. I henhold til WHO-klassifikasjonen deles NET inn i neuroendokrine tumorer grad 1, 2 og 3 (NET G1, G2 og G3, hvor NET G1 er den mest differensierte og minst aggressive). NET G3 behandles annerledes enn NET G1 og G2.

Pasientgrunnlag

Insidensen av P-NET i perioden 2014-2018 var 1,2 nye sykdomstilfeller per 100 000 personer, noe som utgjør cirka 60 nye tilfeller i Norge hvert år. Medianalder ved diagnosetidspunkt er 61 år. Denne metodevurderingen gjelder en undergruppe av pasienter med P-NET, avgrenset til voksne pasienter med en ikke-operabel, avansert eller metastatisk, progressiv og/eller symptomatisk, veldifferensiert G1 eller G2 pankreatisk neuroendokrin svulst. Om lag 14 norske pasienter er aktuelle for behandling med streptozocin i kombinasjon med 5-FU hvert år.

Behandling av P-NET i norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine svulster i fordøyelsessystemet. I dag er kirurgi eneste behandling som kan kurere pasienten, men det er generelt mindre enn 35 % av pasientene med P-NET som kan opereres med kurativ intensjon. Systemisk behandling blir da aktuelt. Denne består av ulike behandlingsalternativer:

- I første (eller senere linjer) er det anbefalt bruk av kjemoterapi (temozolomid + kapecitabin (CAPTEM) eller streptozocin + 5-FU) til pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom med Ki-67 < 20 % (P-NET G1-G2). Ki-67 proteinet/antigenet prosentandelen angir hvor stor andel av cellene er i delingsfase. CAPTEM og streptozocin + 5-FU gis anslagsvis til henholdsvis 60 % og 40 % av pasientene som mottar behandling med kjemoterapi i norsk klinisk praksis.
- Ved Ki-67 < 10 %, kan somatostatinanaloger vurderes i første linje.
- Everolimus eller sunitinib kan gis som andrelinjebehandling eller i senere linjer.
- Peptid reseptor radionukleide terapi (PRRT) vurderes hos egnede pasienter med svulster med høyt SSTR (somatostatin reseptor) uttrykk, og er først aktuelt i andre eller senere linjer.

Valg av behandling i første og senere linjer avhenger av faktorer som sykdomsutbredelse, tumors veksthastighet, Ki-67, forventet toleranse av behandlingen og pasientens preferanser. Legemiddelverket vurderer at relevant komparator for denne metodevurderingen er CAPTEM.

En kliniker Legemiddelverket har konferert med mener at det viktig å ha flere behandlingsalternativer tilgjengelige for å øke muligheten for å finne effektive behandlinger som tolereres av pasienten. De to kjemoterapiregimene har en ulik bivirkningsprofil, noe som er viktig med tanke på å individualisere beste behandling til hver enkelt pasient. Videre kan pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom leve i årevis, og de gjennomgår vanligvis flere behandlingslinjer. Det er derfor viktig å ha flere behandlingsmuligheter igjen etter første eller andre progresjon.

Alvorlighet og helsetap

P-NET er en alvorlig sykdom som fører til nedsettelse av livskvalitet og reduserer forventet levetid. Median overlevelse i en stor kohort av 324 pasienter med P-NET var 99 måneder. 5- og 10-års overlevelse var henholdsvis 64 % og 44 %. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Den kliniske effekten av streptozocin i kombinasjon med 5-FU er basert på randomiserte kliniske studier, ikke-randomiserte prospektive studier, prospektive ikke-komparative studier, og retrospektive studier. I kliniske studier har kombinasjonen streptozocin og 5-FU vist responsrater rundt 20-40 % ved behandling av pasienter med P-NET. De kliniske dataene kan også tyde på at CAPTEM kan være et effektivt behandlingsalternativ for pasienter med P-NET. Ifølge en systematisk litteraturgjennomgang, er det generelt lav kvalitet på studiedata innen terapifeltet. Mangel på data fra randomiserte kontrollstudier, lave pasientantall og heterogenitet mellom studiene, spesielt når det gjelder inklusjonskriteria, gjør det vanskelig å sammenligne den relative effekten av behandlinger.

En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at begge kjemoterapiregimene har tilsvarende effekt på gruppenivå.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Zanosar i kombinasjon med 5-FU til behandling av P-NET vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 NEVROENDOKRINE SVULSTER MED OPPHAV I PANKREAS	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV NEVROENDOKRINE SVULSTER MED OPPHAV I PANKREAS.....	11
1.4.1 <i>Behandling med streptozocin i kombinasjon med 5-fluorouracil</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Plassering av streptozocin i behandlingstilbudet</i>	13
1.4.4 <i>Komparator</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
2.1.1 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon for intervensjonen (streptozocin + 5-FU)</i>	15
2.1.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon for komparatoren (CAPTEM)</i>	19
2.1.3 <i>Studier som pågår</i>	19
2.2 OPPSUMMERING AV KLINISK EFFEKT.....	20
3 AVSLUTTENDE MERKNADER	24
REFERANSER.....	25
APPENDIKS 1 OPPSUMMERING AV STUDIERESULTATER FOR INTERVENSJONEN	28
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	31

LOGG

Bestilling:	ID2020_079
Bestillingsordlyd:	<i>Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Keocyt
Preparat:	Zanosar
Virkestoff:	Streptozocin
Indikasjon:	Systemisk behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.
ATC-nr:	L01A D04
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	15.05.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.09.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.01.2021
Klinikere kontaktet for første gang	30.03.2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08.03.2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10.03.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11.03.2021
Rapport ferdigstilt:	23.06.2021
Saksbehandlingstid:	152 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 150 dager.
Saksutredere:	Kristie van Lieshout
Kliniske eksperter:	Halfdan Sørbye
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
CAPTEM	Temozolomid + kapecitabin
CR	Komplett respons
DCR	Sykdomskontrollrate (DCR = CR + PR + SD)
DNA	Deoksyribonukleinsyre
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G1	Grad 1
G2	Grad 2
G3	Grad 3
HR	Hasard ratio
Ki-67	Ki-67 proteinet/antigenet
MIB-1	Mindbomb homolog 1
MR	Liten respons
MT	Markedsføringsstillatelse
NEC	Neuroendokrine karsinomer
NEN	Nevroendokrine neoplasmer
NET	Nevroendokrine svulster
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Sykdomsprogresjon
PFS	Progresjonsfri overlevelse
P-NET	Nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas
PR	Delvis respons
PRRT	Peptid reseptor radionukleide terapi
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Quality of Life; livskvalitet
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SD	Stabil sykdom
SSTR	Somatostatin reseptor
TTP	Tid til progresjon
WHO	World Health Organization; Verdens helseorganisasjon
5-FU	5-fluorouracil
95 % KI	95 %-konfidensintervall

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Zanosar (streptozocin) som systemisk behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 neuroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av streptozocin i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (1), og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Keocyt.

Streptozocin fikk markedsføringstillatelse (MT) i 11 land i Europa (inkludert Norge) gjennom en gjensidig anerkjennelsesprosedyre i mai 2018 for følgende indikasjon: *systemisk behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 neuroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil* (2). Virkestoffet har hatt MT i Frankrike siden 1985. Legemiddelet har vært tilgjengelig i mange tiår og ulike generika er i bruk i ulike land. Legemiddelet har vært tilgjengelig i Norge i mange år (godkjenningssfritak). Per i dag er det omtrent 14 norske pasienter med NET med opphav i pankreas (P-NET) som får behandling med streptozocin + 5-FU hvert år. Både intervensjonen og komparatoren i denne metodevurderingen er etablerte behandlinger av pasienter med P-NET.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av streptozocin i kombinasjon med 5-FU til behandling av P-NET vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

1.2 NEUROENDOKRINE SVULSTER MED OPPHAV I PANKREAS

Neuroendokrine svulster (NET) er en samlebetegnelse på kreft som utvikles fra stamceller til hormonproduserende (neuroendokrine) celler. Slike celler er lokalisert i de fleste av kroppens organer. Det blir oppdaget ca. 550 nye tilfeller per år i Norge, hyppigst utgående fra fordøyelsessystemet, oftest tyntarm, bukspyttkjertel eller blindtarmsvedheng (appendiks). Median alder ved diagnose er 65 år.

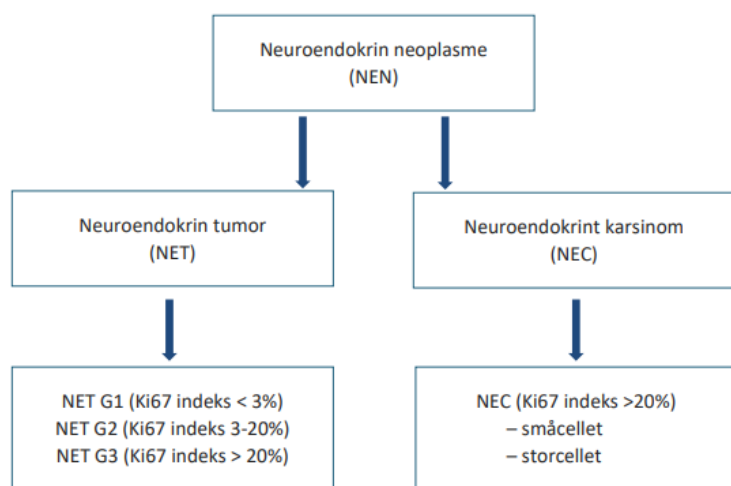
Pankreatisk neuroendokrine svulster (P-NET) er en type NET-kreft som oppstår i bukspyttkjertelen. Vanlige symptomer er magesmerter, diaré, vekttap, slapphet og generell uvelhetsfølelse. Svulstene deles i to hovedgrupper:

- De funksjonelle, som har kliniske symptomer relatert til produksjon av ett eller flere hormoner.
- De mer vanlige ikke-funksjonelle, som kan gi symptomer som ved adenokarsinom i pankreas.

Blant de funksjonelle svulstene er insulinomer de vanligste, etterfulgt av gastrinomer. Prognosen er avhengig av differensieringsgrad. For pasienter hvor P-NET har spredd seg til leveren er overlevelse etter fem år om lag 33 % (3-6).

NET-kreft klassifiseres i henhold til gjeldende WHO-klassifikasjonen fra 2019 og er skjematisk fremstilt i Figur 1. WHO's klassifisering av NET-kreft baserer seg på forekomsten av Ki-67 proteinet/antigenet. Ki-67 prosentandel angir hvor stor andel av cellene i svulsten som er i delingsfase. En Ki-67 på 5 % betyr at 5 % av cellene i svulsten er i ferd med å dele seg. Jo flere celler i delingsfase, desto mer ondartet er svulsten. Prosentandelen av påvist Ki-67 kan være forskjellig i forskjellige områder i svulsten, og er ofte høyere i metastasene enn i primærsvulsten. Området med høyest Ki-67 % («hot spots») i primærsvulsten gir grunnlag for klassifiseringen av svulstene.

I henhold til WHO-klassifikasjonen deles neuroendokrine neoplasmer (NEN) inn i neuroendokrine tumorer grad 1, 2 og 3 (NET G1, G2 og G3, hvor NET G1 er den mest differensierte og minst aggressive) og neuroendokrine karsinomer (NEC). NET er høyt differensierte NEN, og NEC er lavt differensierte NEN. NET G3 behandles annerledes enn NET G1 og G2 (4).



Figur 1 Skjematisk fremstilling av WHO-klassifikasjon av 2019 for gradering av NEN. Kilde: (4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Ifølge kreftregisteret var insidensen av P-NET i perioden 2014-2018 1,2 nye sykdomstilfeller per 100 000 personer i Norge, noe som utgjør cirka 60 nye tilfeller hvert år. Data fra kreftregisteret opplyser videre om en medianalder ved diagnosetidspunkt på 61 år, og at 55 % av tilfellene er menn.

Denne metodevurderingen gjelder en undergruppe av pasienter med P-NET, avgrenset til voksne pasienter med en ikke-operabel, avansert eller metastatisk, progressiv og/eller symptomatisk, veldifferensiert G1 eller G2 pankreatisk neuroendokrin svulst (Ki-67 < 20 %). Keocyt anslår at mellom 12-17 pasienter vil være aktuelle for behandling med streptozocin hvert år i Norge. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår et intervall mellom 10-15 pasienter hvert år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

P-NET er en alvorlig sykdom som fører til nedsettelse av livskvalitet og reduserer forventet levetid. Median overlevelse i en stor kohort av 324 pasienter med P-NET var 99 måneder. 5- og 10-års overlevelse var henholdsvis 64 % og 44 % (4).

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Keocyt dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV NEUROENDOKRINE SVULSTER MED OPPHAV I PANKREAS

1.4.1 Behandling med streptozocin i kombinasjon med 5-fluorouracil

- Indikasjon
Streptozocin er indisert for systemisk behandling av voksne pasienter med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 neuroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.
- Virkningsmekanisme
Streptozocin gjennomgår en spontan spalting som produserer reaktive metyl-karboniumioner. Disse alkylere DNA (deoksyribonukleinsyre) og forårsaker interkjedede kryssbindinger. Alvorlig DNA-skade forårsaket av streptozocin resulterer i celledød ved apoptose eller nekrose. Videre kan brudd på DNA-trådene, grunnet streptozocins alkylende effekt, føre til kromosomomrokninger. I tillegg kan cytogenetisk skade fra streptozocin manifesteres som kromosomavvik, søsterkromatidutvekslinger eller mikronuklei.
- Dosering
To forskjellige doseringsregimer kan brukes:
 - Seks ukers regime: streptozocin 500 mg/m² kroppsoverflate/dag, intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke. Doseopptrapping anbefales ikke ved dette regimet.
 - Tre ukers regime (som brukes mest i norsk klinisk praksis): streptozocin 500 mg/m² kroppsoverflate/dag, intravenøst i 5 påfølgende dager under 1. behandlingssyklus, etterfulgt av streptozocin 1000 mg/m² kroppsoverflate hver 3. uke i de påfølgende syklusene.

Den optimale varigheten på vedlikeholdsbehandling med streptozocin er ikke fastslått. I Norge er det vanlig at behandlingen fortsetter inntil pasienten opplever sykdomsprogresjon eller

uhåndterbar toksisitet, men det er også vanlig å legge inn en behandlingspause etter 1-1,5 år med behandling.

Antiemetisk premedisinering anbefales for å forebygge kvalme og oppkast. Infusjonsvarigheten bør være mellom 30 minutter og 4 timer.

Streptozocin gis i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU):

- Fluorouracil 400 mg/m² kroppsoverflate/dag, intravenøst på dag 1-3 under 1. behandlingssyklus, etterfulgt av fluorouracil 400 mg/m² kroppsoverflate hver 3. uke i de påfølgende syklusene, hvor fluorouracil og streptozocin skal gis på samme dag.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene rapportert med streptozocin i kombinasjon med 5-FU er gastrointestinale (alvorlig kvalme og oppkast) og nyrelidelser (nyretoksisitet - proteinuri, proksimal tubuliskade, fosfaturi, akutt nyresvikt og urinveislidelser). Førstnevnte er ikke livstruende, men kan være forstyrrende for pasienten og føre til seponering hvis de er svært alvorlige. Sistnevnte er smertefritt, men potensielt alvorlig.

Bruken av effektive antiemetiske midler har ført til at hyppigheten og intensiteten av kvalme og oppkast har blitt redusert over tid. I de tidligste studiene rapporterte opptil 80-90 % pasienter kvalme og oppkast, mens denne prosenten lå mellom 23-37 % i de nyere studiene. I de tidligste studiene ble alvorlig kvalme og oppkast rapportert hos 20-41 % pasienter. I en randomisert studie publisert i 2014, ble grad 3-4 kvalme og oppkast rapportert hos 4,6 % pasienter (2).

Litteratordata tyder på at nyre- og urinveislidelser forekommer hyppig. Nyretoksisitet er doserelatert og kumulativ i de fleste tilfeller, og kan være alvorlig eller fatalt. Nøyaktig forekomst kan imidlertid ikke anslås grunnet mangel på prospektive studier av nyere dato som bruker omfattende toksisitetsrapportering. I prospektive studier publisert etter 2000, ble ingen grad 3 til 5 toksisitet rapportert (2).

For utfyllende informasjon om streptozocin henvises det til godkjent preparatomtale (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine svulster i fordøyelsessystemet utgitt av Helsedirektoratet (sist oppdatert oktober 2020) (4). I dag er kirurgi eneste behandling som kan kurere pasienten, men det er generelt mindre enn 35 % av pasientene med P-NET som kan opereres med kurativ intensjon (7). Ofte er tumoren ikke-operabel eller har metastasert seg når sykdommen oppdages. Systemisk behandling blir da aktuelt. Denne består av ulike behandlingsalternativer:

I første (eller senere linjer) er det anbefalt bruk av kjemoterapi til pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom med Ki-67 < 20 % (P-NET G1-G2). Ifølge Handlingsprogrammet brukes temozolomid + kapecitabin (CAPTEM) ofte som førstevalg av kjemoterapi, og er streptozocin i kombinasjon med 5-FU (streptozocin + 5-FU) et alternativ til CAPTEM (4). Ifølge en kliniker Legemiddelverket har konferert med, gis CAPTEM og streptozocin + 5-FU anslagsvis til henholdsvis 60 % og 40 % av pasientene som mottar behandling med kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Valg av kjemoterapiregime avhenger mye av behandlingssenterets tradisjoner. Kliniske studier med en direkte sammenligning mellom streptozocin-basert kjemoterapi og temozolomid-basert kjemoterapi er ikke utført ifølge Keocyt.

Ved Ki-67 < 10 %, kan somatostatinanaloger vurderes i første linje. Everolimus eller sunitinib kan gis som andrelinjebehandling eller i senere linjer. Det foreligger ingen prospektiv studie som peker på hvilket av alternativene som er førstevalg. Ved insulinomer bør imidlertid everolimus være første linje grunnet blodsukkerhevende effekt. Peptid reseptor radionukleide terapi (PRRT) vurderes hos egnede pasienter med svulster med høyt SSTR (somatostatin reseptor) uttrykk, og er først aktuelt i andre eller senere linjer. Valg av behandling i første og senere linjer avhenger av faktorer som sykdomsutbredelse, tumors veksthastighet, Ki-67, forventet toleranse av behandlingen og pasientens preferanser (4).

1.4.3 Plassering av streptozocin i behandlingstilbudet

Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er i dag en av flere etablerte behandlinger av pasienter med P-NET, og har vært brukt i flere tiår (4). Som angitt i avsnittet over, er valg av behandling i første og senere linjer avhengig av forskjellige faktorer. Kjemoterapi (CAPTEM eller streptozocin + 5-FU) er anbefalt til pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom med Ki-67 < 20 % (P-NET G1-G2).

Per i dag er det omtrent 14 norske pasienter med P-NET som får behandling med streptozocin + 5-FU hvert år. Antallet pasienter med P-NET aktuelle for behandling med streptozocin + 5-FU eller CAPTEM forventes å ikke bli påvirket av at metoden innføres. Ifølge en klinisk ekspert er det viktig å ha flere behandlingalternativer tilgjengelige for å øke muligheten for å finne effektive behandlinger som tolereres av pasienten. De to kjemoterapiregimene har en ulik bivirkningsprofil, noe som er viktig med tanke på å individualisere beste behandling til hver enkelt pasient. Videre kan pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom leve i årevis, og de gjennomgår vanligvis flere behandlingslinjer. Det er derfor viktig å ha flere behandlingmuligheter igjen etter første eller andre progresjon.

1.4.4 Komparator

Basert på Handlingsprogrammet og tilbakemeldinger fra en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener vi at relevant komparator for denne metodevurderingen er temozolomid i kombinasjon med kapecitabin (CAPTEM). Kapecitabin og temozolomid gis peroralt i tablettform i sykluser på 28 dager:

- Kapecitabin 750 mg/m² kroppsoverflate to ganger daglig på dag 1-14
- Temozolomid 150-200 mg/m² kroppsoverflate på dag 10-14

Behandlingen fortsetter inntil pasienten opplever sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet, og noen klinikere vil legge inn en behandlingspause. Antiemetisk premedisinering anbefales.

For kapecitabin er de hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fot syndrom, kronisk tretthet, asteni, anoreksi, kardiotoxiskitet, forverring av nyrefunksjonen hos de med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli (8).

Hos pasienter behandlet med temozolomid er svært vanlige bivirkninger som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer kvalme, oppkast, forstoppelse, hodepine, fatigue og utslett. Vanlige bivirkninger som kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer er hematologiske bivirkninger (reduert antall blodceller; nøyttropeni, lymfopeni og trombocytopeni) og infeksjoner (9, 10).

I en metaanalyse av sikkerhetsdata fra ulike studier av CAPTEM hos pasienter med NEN var de vanligst rapporterte grad 3-4 bivirkninger trombocytopeni (3,36 %), nøyttropeni (0,69 %), lymfopeni (0,65 %), anemi (0,59 %), infeksjoner i munnhulen (0,57 %), fatigue (0,54 %), diaré (0,49 %), kvalme (0,39 %) og forhøyede transaminaser (0,13 %) (11). Legemiddelverket har ikke vurdert kvaliteten av denne metaanalysen.

For utfyllende informasjon om kapecitabin og temozolomid henvises det til deres respektive godkjente preparatomtaler (8, 10).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

MT har blitt innvilget basert på en bibliografisk dossier (dokumentasjon). I dokumentasjonen ble det presentert effektdata fra >1 000 pasienter som har blitt behandlet for P-NET, og sikkerhetsdata fra >1 500 pasienter som har fått streptozocin (uansett type neuroendokrin tumor). Nytte-/risikoforholdet ved streptozocin anses å være positivt ved bruk hos voksne pasienter med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 neuroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

2.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon for intervensjonen (streptozocin + 5-FU)

Klinisk effekt er basert på randomiserte kliniske studier, ikke-randomiserte prospektive studier, prospektive ikke-komparative studier, og retrospektive studier. En oppsummering av de aktuelle studier presenteres i tabellene under. De tre randomiserte kliniske studiene anses som mest relevant for metodevurderingen og beskrives derfor i mer detalj.

Tabell 1 Oversikt over relevante, innsendte randomiserte kliniske studier.

Studie	Populasjon	Behandlingsarmer	Utfallsmål
Moertel 1980 (12)	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET (N=84)	- Streptozocin - Streptozocin + 5-FU	Objektiv respons ^a , komplett respons (CR) ^b , totaloverlevelse (OS), sikkerhet
Moertel 1992 (13)	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET (N=105)	- Streptozocin + 5-FU - Streptozocin + doksorubicin - Klorozotocin	Objektiv respons ^a , CR, OS, sikkerhet
Meyer 2014 (NCT00602082) (14)	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET eller ikke-pankreatisk NET (N=86)	- Streptozocin + kapecitabin - Streptozocin + kapecitabin + cisplatin	Objektiv responsrate (ORR) etter RECIST v1.0, sykdomskontrollrate (DCR), progresjonsfri overlevelse (PFS), OS, sikkerhet, livskvalitet (QoL)

^aObjektiv respons: svulstreduksjon av >50 %. ^bKomplet respons: forsvinning av ondartet sykdom.

Tabell 2 Oversikt over relevante, innsendte ikke-randomiserte prospektive studier og prospektive ikke-komparative studier. Bare studier som inkluderte >30 pasienter er presentert her.

Studie	Populasjon	Behandlingsarmer	Utfallsmål
Frame 1988 (15)	Pasienter med symptomatisk og metastatisk P-NET eller ikke-pankreatisk NET (N=33)	- Streptozocin + doksorubicin	Delvis respons (PR) ^a , liten respons (MR) ^b , stabil sykdom (SD), sykdomsprogresjon (PD), responsvarighet, OS, sikkerhet
Eriksson 1990 (16)	Pasienter med P-NET (N=84)	- Streptozocin + doksorubicin - Streptozocin + 5-FU	Objektiv respons ^c , SD, PD, responsvarighet, OS, sikkerhet
Fjällskog 2008 (17)	Pasienter med ikke-resekerbar P-NET (N=30)	- Streptozocin + doksorubicin	Objektiv respons ^c , SD, PD, PFS, OS, sikkerhet
Turner 2010 (18)	Pasienter med NET-kreft (N=82)	- Streptozocin + 5-FU + cisplatin	Objektiv respons etter RECIST, tid til respons, DCR, PFS, OS, sikkerhet
Ducreux 2014 (19)	Pasienter med progressiv, metastatisk, veldifferensiert P-NET (N=34)	- Streptozocin + 5-FU + bevacizumab	Objektiv respons etter RECIST, PFS, OS, sikkerhet, QoL

^aPR: delvis respons, svulstreduksjon av $\geq 50\%$ - $< 100\%$. ^bMR: liten respons, svulstreduksjon av 25-49%. ^cObjektiv respons: svulstreduksjon av $> 50\%$.

Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte retrospektive studier. Bare studier som inkluderte >30 pasienter er presentert her.

Studie	Populasjon	Behandlingsarmer	Utfallsmål
Kouvaraki 2004 (20)	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET (N=84)	- Streptozocin + 5-FU + doksorubicin	Objektiv respons etter RECIST, responsvarighet, PFS, OS
Delaunoy 2004 (21)	Pasienter med avansert, veldifferensiert, ikke-resekerbar P-NET (N=45)	- Streptozocin + doksorubicin	ORR, PR ^a , MR ^b , SD, PD, PFS, OS, sikkerhet
Dilz 2015 (22)	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET (N=96)	- Streptozocin + 5-FU	Objektiv respons etter RECIST v. 1.0, DCR, tid til progresjon, OS, sikkerhet
Antonodimitrakis 2016 (23)	Pasienter med P-NET (N=133)	- Streptozocin + 5-FU	Objektiv respons etter RECIST v. 1.1, DCR, PFS, OS, sikkerhet
Krug 2015 (24)	Pasienter med avansert P-NET eller ikke-pankreatisk NET (N=77)	- Streptozocin + doksorubicin - Streptozocin + 5-FU	Objektiv respons etter RECIST, DCR, PFS, OS, sikkerhet
Schrader 2019 (25)	Pasienter med avansert P-NET (N=32)	- Streptozocin + 5-FU	Objektiv respons etter RECIST v. 1.1, DCR, PFS, OS, sikkerhet

^aPR: delvis respons, svulstreduksjon av $\geq 50\%$. ^bMR: liten respons, svulstreduksjon av 25-49 %.

- Moertel 1980:

I denne randomiserte studien ble effekt og sikkerhet av streptozocin sammenlignet mot streptozocin i kombinasjon med 5-FU hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET. Inkluderte pasienter ble randomisert til å få streptozocin 500 mg/m² kroppsoverflate intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke, eller streptozocin 500 mg/m² kroppsoverflate + 5-FU 400 mg/m² kroppsoverflate intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke. Behandlingen kunne fortsette inntil pasienten opplevde sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Ved bivirkninger kunne streptozocin og 5-FU doseringen reduseres. Antiemetisk medisinerings ble anbefalt for å forebygge og behandle kvalme og oppkast. 49 % av de inkluderte pasientene var menn, og gjennomsnittsalderen var 53 år (range: 15-81 år). De fleste pasientene hadde god funksjonsstatus ved baseline, og bare to pasienter hadde mottatt kjemoterapi tidligere (12).

- Moertel 1992:

Denne randomiserte studien inkluderte pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET. Pasienter ble randomisert til å få streptozocin + 5-FU, streptozocin + doksorubicin, eller klorozotocin alene:

- Streptozocin 500 mg/m² kroppsoverflate + 5-FU 400 mg/m² kroppsoverflate intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke
- Streptozocin 500 mg/m² kroppsoverflate intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke + doksorubicin 50 mg/m² kroppsoverflate intravenøst på dag 1 og 22 av hver 6-ukers-syklus
- Klorozotocin 150 mg/m² kroppsoverflate intravenøst hver 7. uke.

Behandlingen fortsatte inntil pasienten opplevde sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Doseringene kunne reduseres ved bivirkninger. Studien hadde en «cross-over» design, noe som betyr at pasientene ble randomisert til en annen behandling i tilfelle den første tildelte behandlingen mislyktes.

Pasienter som fikk klorozotocin alene ble randomisert til å få streptozocin + 5-FU eller streptozocin + doksorubicin, og pasienter som fikk ett av de to streptozocin-regimene byttet til klorozotocin ved behandlingssvikt. 31 pasienter byttet behandling etter behandlingssvikt. Studiepopulasjonens baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom alle tre behandlingsarmer i studien. 49 % av de inkluderte pasientene var menn, og medianalder var 51 år (range: 18-78 år), 53 år (range: 16-75 år) og 57 år (range: 25-80 år) for henholdsvis streptozocin + 5-FU, streptozocin + doksorubicin, og klorozotocin. De fleste pasientene hadde god funksjonsstatus ved baseline, og var nylig diagnostisert (< 3 måneder) (13).

- Meyer 2014:

I denne randomiserte studien ble effekt og sikkerhet av streptozocin + kapecitabin med eller uten cisplatin vurdert hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk P-NET eller ikke-pankreatisk NET som ikke hadde mottatt kjemoterapi tidligere. Cirka halvparten av pasientene i denne studien (48 %) hadde P-NET. Inkluderte pasienter ble randomisert 1:1 til å få seks 3-ukers-behandlingscykluser streptozocin + kapecitabin + cisplatin eller streptozocin + kapecitabin:

- Streptozocin 1,0 g/m² kroppsoverflate intravenøst på dag 1 + kapecitabin 625 mg/m² kroppsoverflate oralt, 2 ganger daglig på dag 1-21 + cisplatin 70 mg/m² kroppsoverflate intravenøst på dag 1
- Streptozocin 1,0 g/m² kroppsoverflate intravenøst på dag 1 + kapecitabin 625 mg/m² kroppsoverflate oralt, 2 ganger daglig på dag 1-21.

Pasientene kunne få samme behandling utover seks behandlingssykluser hvis de hadde en positiv behandlingseffekt. Doseredusering eller -opphold var tillatt ved håndtering av bivirkninger. Medianalder var 57 år (range: 28-80 år) og 59 år (range: 40-77 år) for henholdsvis streptozocin + kapecitabin og streptozocin + kapecitabin + cisplatin, og 58 % av pasientene var menn. Alle pasienter hadde en ECOG status ≤ 2 (14).

For utfyllende informasjon om studiene oppsummert i Tabell 2 og Tabell 3 henvises det til deres respektive publikasjoner.

2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon for komparatoren (CAPTEM)

Ifølge Keocyt har det blitt publisert mange studier som har undersøkt effekten av temozolomid med eller uten kapecitabin, men var ingen av disse studiene en randomisert kontrollstudie. Keocyt henviser i innsendt dokumentasjon til en systematisk litteraturgjennomgang fra 2015 som har undersøkt effekten av temozolomid-basert kombinasjonsbehandling hos pasienter med NEN (26), og en metaanalyse fra 2018 med effekt- og sikkerhetsdata fra ulike studier av CAPTEM hos pasienter med NEN (11). Keocyt har ikke anvendt et litteratursøk for å identifisere relevant effektdokumentasjon. Legemiddelverket vil påpeke at vi derfor ikke kan være sikre på at de studiene som er presentert her er de mest relevante.

- Abdel-Rahmen 2015:

I denne systematiske litteraturgjennomgangen ble effekten av temozolomid-basert kombinasjonsbehandling hos pasienter med forskjellige typer avanserte NEN undersøkt. Utfallsmål var PFS, OS, bivirkninger og tumorrespons. Det ble inkludert 16 studier (6 fase II-studier, 8 retrospektive studier og 2 case-serier), med totalt 348 pasienter. 11 av de 16 studiene undersøkte kombinasjonen kapecitabin + temozolomid (CAPTEM). 5 studier rapporterte ECOG funksjonsstatus. De fleste pasienter hadde ECOG status 0-1 (26).

- Lu 2018:

I denne metaanalysen ble effekten og sikkerheten av CAPTEM hos pasienter med avanserte NEN undersøkt. Inkluderte utfallsmål var PFS, OS, tumorrespons og bivirkninger. 15 studier ble inkludert (N=384), hvorav 14 retrospektive studier og 1 prospektiv fase II-studie. I de inkluderte studiene var antall pasienter med P-NET fra 38,9 % til 100 %, var gjennomsnittsalder mellom 47 og 66 år, og var andel menn mellom 30-72 %. 6 studier rapporterte ECOG funksjonsstatus, som var mellom 0-2 (11).

2.1.3 Studier som pågår

De ovenfor nevnte studiene for streptozocin er avsluttet. I tillegg til disse studiene har Keocyt trukket frem følgende studie som pågår med streptozocin hvor resultater enda ikke er publisert:

- BETTER 2 (NCT03351296): *“Randomized Phase 2 Trial Of Two Chemotherapy Regimens Plus Or Minus Bevacizumab In Patients With Well Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors”*:

Tabell 4 Oversikt over relevante, innsendte pågående studier med streptozocin.

Studie	Populasjon	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Tidsperspektiv resultater
BETTER 2 (NCT03351296) Åpen, komparativ fase II-studie med to randomiseringer	Lokalavansert eller metastatisk, veldifferensiert G1, G2 eller G3 P-NET (estimert N = 140)	Streptozocin + 5-FU ± bevacizumab	Temozolomid + kapecitabin ± bevacizumab	PFS	Rekrutering pågår Primært utfallsmål: juli 2022, endelig: februar 2025

Den kliniske studien BETTER 2 vil være den første direkte sammenligning mellom intervensjonen og relevant komparator. Denne studien forventes å bli avsluttet i 2025.

2.2 OPPSUMMERING AV KLINISK EFFEKT

Effektdata

En oppsummering av effektdata for streptozocin + 5-FU og CAPTEM presenteres i tabellene under. Resultater for de ikke-randomiserte prospektive studiene, prospektive ikke-komparative studiene, og retrospektive studiene av streptozocin presenteres i Appendiks 1.

I kliniske studier har kombinasjonen streptozocin og 5-FU vist responsrater rundt 20-40 % ved behandling av pasienter med P-NET. De høye responsene oppnådd i de to første studiene (Moertel 1980/1992) ble basert på vurdering av biokjemiske markører og klinisk hepatomegali. Disse høye responsratene har ikke blitt oppnådd i senere studier grunnet strengere effektivitetskriterier (2). De kliniske dataene antyder også at CAPTEM kan være et effektivt behandlingsalternativ for pasienter med P-NET. Ifølge en systematisk litteraturgjennomgang, er det generelt lav kvalitet på studiedata innen terapifeltet (27). Mangel på data fra randomiserte kontrollstudier, lave pasientantall og heterogenitet mellom studiene, spesielt når det gjelder inklusjonskriteria, gjør det vanskelig å sammenligne den relative effekten av behandlinger. En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at begge kjemoterapiregimene har tilsvarende effekt på gruppenivå.

Tabell 5 Oppsummering av studieresultater for intervensjonen (streptozocin).

Studie	Resultater
Moertel 1980 (12) Randomiserte klinisk forsøk	Objektiv respons: 36 % med streptozocin alene vs. 63 % med streptozocin + 5-FU (p<0,01); median varighet: 17 måneder CR: 12 % med streptozocin alene vs. 33 % med streptozocin + 5-FU (p≅0,01); median varighet: 24 måneder OS (median): 16,5 måneder med streptozocin vs. 26 måneder med streptozocin + 5-FU
Moertel 1992 (13) Randomiserte klinisk forsøk	Objektiv respons: <ul style="list-style-type: none"> - 69 % med streptozocin + doksorubicin vs. 45 % med streptozocin + 5-FU (p=0,05) - 69 % med streptozocin + doksorubicin vs. 30 % med klorozotocin (p=0,002) CR: 14 % med streptozocin + doksorubicin vs. 4 % med streptozocin + 5-FU vs. 6 % med klorozotocin OS (median): <ul style="list-style-type: none"> - 2,2 år med streptozocin + doksorubicin vs. 1,4 år med streptozocin + 5-FU (p<0,004) - 2,2 år med streptozocin + doksorubicin vs. 1,5 år med klorozotocin (p<0,03)
Meyer 2014 (14) Randomiserte klinisk forsøk	ORR: 12 % (95 % KI: 2-22) med streptozocin + kapecitabin vs. 16 % (95 % KI: 4-27) med streptozocin + kapecitabin + cisplatin; hos pasienter med pankreatisk NET (48 %), var responsraten 17 % uansett behandling DCR: 80 % med streptozocin + kapecitabin vs. 74 % med streptozocin + kapecitabin + cisplatin; hos pasienter med pankreatisk NET var DCR 86 % uansett behandling PFS (median): 10,2 måneder med streptozocin + kapecitabin vs. 9,7 måneder med streptozocin + kapecitabin + cisplatin (HR=0,74; 95 % KI: 0,46-1,20) OS (median): 26,7 måneder streptozocin + kapecitabin vs. 27,5 måneder med streptozocin + kapecitabin + cisplatin (HR=1,16; 95 % KI: 0,65-2,07)

Tabell 6 Oppsummering av effektdata av CAPTEM hos pasienter med avanserte NEN, basert på en systematisk litteraturgjennomgang. Kilde: (26).

Studie, år	Antall pasienter	Median OS	Median PFS/TTP	DCR	CR	PR	SD	PD
Fine, 2013	18	83 måneder (28-140 måneder)	14 måneder (11,3-18,0 måneder)	82,2 %	1 (5,5 %)	10 (55,5 %)	4 (22,2 %)	3 (16,8 %)
Strosberg, 2011	30	Kan ikke estimeres	18 måneder (95 % KI: 9-31 måneder)	97 %	0	21 (70 %)	8 (27 %)	1 (3 %)
Welin, 2011	24	22 måneder	6 måneder	70 %	1 (2 %)	7 (30 %)	9 (38 %)	7 (30 %)
Abbasi, 2014	21	Ikke rapportert	16,5 måneder (range: 14,8-18 måneder)	80 %	0 %	12 (57 %)	5 (23 %)	4 (20 %)
Saif, 2013	7	24 måneder	12 måneder (range: 10-16 måneder)	71 %	0 %	3 (42 %)	2 (29 %)	2 (29 %)
Saranga-Perry, 2013	3	Ikke rapportert	Ikke rapportert	100 % (av de tre evaluerbare pasientene)	0 %	1 (33 %)	2 (67 %)	0 %
Claringbold, 2012	35	Ikke nådd med 90 % som overlever ved 24-måneder follow-up (range: 12-30)	31 måneder (95 % KI: 21-33)	91 %	15 % (95 % KI: 3-27)	38 % (95 % KI: 22-55)	38 % (95 % KI: 22-55)	9 %
Zacharia, 2014	4	Ikke rapportert	Ikke rapportert	100 % (av de fire evaluerbare pasientene)	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	0 %
Ganelsky, 2012	20	Ikke rapportert	16,4 måneder	65 %	0 %	6 (30 %)	7 (35 %)	7 (35 %)
Spada, 2014	29	Ikke rapportert	9 måneder (95 % KI: 5,6-N.E.)	73 %	0 %	4 (14 %)	17 (59 %)	8 (27 %)
Soulen, 2014	8	Ikke rapportert	Ikke rapportert	100 % (av evaluerbare pasienter ved 3 måneder)	0 %	4 (100 % av evaluerbare pasientene)	0 %	0 %
Fine, 2014	28	> 25,3 måneder	> 20 måneder	97 %	11 %	32 %	54 %	3 %

(DCR = CR + PR + SD).

Tabell 7 Oppsummering av effektdata av CAPTEM hos pasienter med avanserte NEN, basert på en metaanalyse. Kilde: (11).

Summary of tumor responses to CAPTEM.

Study, year	Patients	mOS (M)	mPFS (M)	DCR (n)	CR (n)	PR (n)	SD (n)	PD (n)
Abbasi, 2014	21	N/A	16.5	80.95%(17)	0.00%(0)	57.14%(12)	23.81%(5)	19.04%(4)
Chaves, 2016	10	48	N/A	50.00%(5)	10.00%(1)	10.00%(1)	30.00%(3)	20.00%(2)
Crespo, 2016	65	38.3	16.1	89.23%(58)	3.10%(2)	44.60%(29)	41.50%(27)	10.80%(7)
Crespo, 2016	25	8	4.4	44.00%(11)	0.00%(0)	4.00%(1)	40.00%(10)	0.00%(0)
Fine, 2013	18	83	14	77.78%(14)	5.50%(1)	55.50%(10)	22.2.0%(3)	16.80%(3)
Fine, 2014	28	N/R	N/R	96.43 (27)	10.71%(3)	32.14%(9)	53.57%(15)	3.57%(1)
Ganetsky, 2012	20	N/A	16.4	65.00%(13)	0.00%(0)	30.00%(6)	35.00%(7)	35.00%(7)
Liu, 2017	14	N/R	8.9	42.86%(6)	7.14%(1)	7.14%(1)	28.57%(4)	14.29%(2)
Lopez, 2013	34	N/A	N/A	70.59%(24)	0.00%(0)	38.24%(13)	32.40%(11)	0.00%(0)
Ramirez, 2016	29	na	12	65.52%(19)	0.00%(0)	17.24%(5)	48.28%(10)	34.48%(10)
Saif, 2013	7	24	12	71.43%(5)	0.00%(0)	42.86%(3)	28.57%(2)	28.57%(2)
Spada, 2015	52	N/A	N/A	71.15%(37)	0.00%(0)	29.00%(15)	43.00%(22)	0.00%(0)
Strosberg, 2011	30	N/A	18	96.67%(29)	0.00%(0)	70.00%(21)	26.67%(8)	3.33%(1)
Tran, 2015	6	N/A	3.4	50.00%(3)	0.00%(0)	16.67%(1)	33.33%(2)	0.00%(0)
Welin, 2011	25	22	6	72.00%(18)	4.00%(1)	28.00%(7)	40.00%(10)	28.00%(7)

CR = complete response, DCR = disease control rate, G = grade, mOS = median overall survival, mPFS = median progression-free survival, N/A = not applicable, N/R = not reported, PR = partial response, SD = stable disease.

Sikkerhet/bivirkninger

Det henvises til kapittel 1.4.1 og 1.4.4 for en oppsummering av vanlige bivirkninger ved behandling med streptozocin + 5-FU og CAPTEM.

Ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med har streptozocin + 5-FU og CAPTEM en ulik bivirkningsprofil. Han beskriver at frekvensen av bivirkninger er sammenlignbar, men at streptozocin er nefrotoksisk mens CAPTEM kan føre til spesielt hematologiske bivirkninger. At kjemoterapiregimene fører til ulike typer bivirkninger er viktig med tanke på å individualisere beste behandling til hver enkelt pasient.

3 AVSLUTTENDE MERKNADER

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med streptozocin i kombinasjon med 5-FU.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av streptozocin i kombinasjon med 5-FU til behandling av nevroendokrine svulster med opphav i pankreas vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Streptozocin i kombinasjon med 5-FU er en etablert behandling av P-NET, og har vært brukt i flere tiår. Ulike generika er i bruk i ulike land, og norske pasienter har tidligere fått forskrevet streptozocin på godkjeningsfritak. Den 15.05.2018 fikk streptozocin (Zanosar) MT i Norge (og 10 andre land i Europa gjennom en gjensidig anerkjennelsesprosedyre) for systemisk behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU). Uregistrert streptozocin kan ikke lenger forskrives til behandling av P-NET når det nå eksisterer et preparat med streptozocin som har MT, med mindre det er medisinske grunner til at pasienten ikke kan bruke preparatet med MT.

Statens legemiddelverk, 23.06.2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristie van Lieshout
saksbehandler

REFERANSER

1. Nye Metoder. ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske neuroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/streptozocin-zanosar>].
2. European Medicines Agency. Preparatomtale Zanosar 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10960.pdf>].
3. Oslo universitetssykehus. Neuroendokrine svulster 2021 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/neuroendokrine-svulster>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine svulster i fordøyelsessystemet 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/neuroendokrine-svulster-i-fordoyelsessystemet-handlingsprogram/Nevroendokrine%20svulster%20i%20ford%C3%B8yelsessystemet%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/d4a01993-b669-412a-b099-8bb7e52beaae:76b881519a777d5a487f815dfa3ff2441ccb9750/Nevroendokrine%20svulster%20i%20ford%C3%B8yelsessystemet%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf].
5. Kreftforeningen. Bukspyttkjertelkreft 2021 [Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/bukspyttkjertelkreft/>].
6. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, This-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. Scandinavian journal of gastroenterology. 2009;44(9):1084-91.
7. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. New England Journal of Medicine. 2011;364(6):514-23.
8. European Medicines Agency. Preparatomtale Capecitabine Accord 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf].
9. Norsk legemiddelhåndbok. L2.1.1.10 Temozolomid 2018 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.1.10/Temozolomid>].
10. European Medicines Agency. Preparatomtale Temodal 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_no.pdf].
11. Lu Y, Zhao Z, Wang J, Lv W, Lu L, Fu W, et al. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: a meta-analysis. Medicine. 2018;97(41).
12. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 1980;303(21):1189-94.

13. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(8):519-23.
14. Meyer T, Qian W, Caplin ME, Armstrong G, Lao-Sirieix S-H, Hardy R, et al. Capecitabine and streptozocin±cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Cancer*. 2014;50(5):902-11.
15. Frame J, Kelsen D, Kemeny N, Cheng E, Niedzwiecki D, Heelan R, et al. A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. *American journal of clinical oncology*. 1988;11(4):490-5.
16. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Öberg K. Medical treatment and long - term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer*. 1990;65(9):1883-90.
17. Fjällskog M-LH, Janson ET, Falkmer UG, Vatn MH, Öberg KE, Eriksson BK. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008;88(1):53-8.
18. Turner N, Strauss S, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer*. 2010;102(7):1106-12.
19. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)—a phase II non-randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2014;50(18):3098-106.
20. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(23):4762-71.
21. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin J-C, Duvillard P, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? *European Journal of Cancer*. 2004;40(4):515-20.
22. Dilz L-M, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape U-F, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of cancer*. 2015;51(10):1253-62.
23. Antonodimitrakis PC, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-fluorouracil for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy, prognostic factors and toxicity. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):345-53.
24. Krug S, Boch M, Daniel H, Nimphius W, Müller D, Michl P, et al. Streptozocin-based chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine neoplasms—predictive and prognostic markers for treatment stratification. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143822.
25. Schrader J, Henes FO, Blaeker M, Zimmermann-Fraedrich K, Pace A, Perez D, et al. Extended cycle streptozotocin/5-FU chemotherapy for maintenance therapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine*. 2019;65(2):460-7.
26. Abdel-Rahman O, Fouad M. Temozolomide-based combination for advanced neuroendocrine neoplasms: a systematic review of the literature. *Future oncology*. 2015;11(8):1275-90.

27. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(3):376-89.

APPENDIKS 1 OPPSUMMERING AV STUDIERESULTATER FOR INTERVENSJONEN

Tabell 8 Oppsummering av studieresultater for intervensjonen (streptozocin).

Studie	Resultater
Moertel 1980 (12) Randomiserte klinisk forsøk	Objektiv respons: 36 % med streptozocin alene vs. 63 % med streptozocin + 5-FU (p<0,01); median varighet: 17 måneder CR: 12 % med streptozocin alene vs. 33 % med streptozocin + 5-FU (p≅0,01); median varighet: 24 måneder OS (median): 16,5 måneder med streptozocin vs. 26 måneder med streptozocin + 5-FU
Moertel 1992 (13) Randomiserte klinisk forsøk	Objektiv respons: - 69 % med streptozocin + doksorubicin vs. 45 % med streptozocin + 5-FU (p=0,05) - 69 % med streptozocin + doksorubicin vs. 30 % med klorozotocin (p=0,002) CR: 14 % med streptozocin + doksorubicin vs. 4 % med streptozocin + 5-FU vs. 6 % med klorozotocin OS (median): - 2,2 år med streptozocin + doksorubicin vs. 1,4 år med streptozocin + 5-FU (p<0,004) 2,2 år med streptozocin + doksorubicin vs. 1,5 år med klorozotocin (p<0,03)
Meyer 2014 (14) Randomiserte klinisk forsøk	ORR: 12 % (95 % KI: 2-22) med streptozocin + kapecitabin vs. 16 % (95 % KI: 4-27) med streptozocin + kapecitabin + cisplatin; hos pasienter med pankreatisk NET (48 %), var responsraten 17 % uansett behandling DCR: 80 % med streptozocin + kapecitabin vs. 74 % med streptozocin + kapecitabin + cisplatin; hos pasienter med pankreatisk NET var DCR 86 % uansett behandling PFS (median): 10,2 måneder med streptozocin + kapecitabin vs. 9,7 måneder med streptozocin + kapecitabin + cisplatin (HR=0,74; 95 % KI: 0,46-1,20) OS (median): 26,7 måneder streptozocin + kapecitabin vs. 27,5 måneder med streptozocin + kapecitabin + cisplatin (HR=1,16; 95 % KI: 0,65-2,07)
Frame 1988 (15) Prospektiv ikke-komparativ studie	Resultater for hele studiepopulasjonen (pasienter med P-NET eller ikke-pankreatisk NET): - PR: 19 % - MR: 3 % - SD: 19 % - PD: 55 % - Responsvarighet (median): 282 dager for pasienter med PR - OS (median): 10,9 måneder Resultater for P-NET: - Objektiv respons: 21,4 %
Eriksson 1990 (16) Ikke-randomisert prospektiv studie	Objektiv respons: 36 % med streptozocin + doksorubicin vs. 58 % med streptozocin + 5-FU; median varighet: 22 måneder (range: 1-62 måneder) med

Studie	Resultater
	streptozocin + doksorubicin vs. 36 måneder (range: 3-68 måneder) med streptozocin + 5-FU SD: 40 % med streptozocin + doksorubicin vs. 10,5 % med streptozocin + 5-FU PD: 24 % med streptozocin + doksorubicin vs. 31,5 % med streptozocin + 5-FU OS (median, fra diagnosetidspunkt): 8,7 år
Fjällskog 2008 (17) Prospektiv ikke-komparativ studie	Objektiv respons: 40 %; median varighet: 9 måneder (range: 3-18 måneder) SD: 57 %; median varighet: 11 måneder (range: 3-46 måneder) PD: 3 % PFS (median): 13 måneder (range: 2-46 måneder) 2-års-PFS: 18 % OS (median, fra diagnosetidspunkt): 66 måneder (range: 10-166 måneder) OS (median, fra studiestart): 52 måneder (range: 3-85 måneder) 2-års-OS: 72 %
Turner 2010 (18) Prospektiv ikke-komparativ studie	Objektiv respons: 33 % (38 % hos pasienter med pankreatisk NET); median varighet: 36 uker SD: 51 % PD: 16 % Tid til respons (median): 20 uker (range: 7-47 uker) PFS (median): 9,1 måneder OS (median): 31,5 måneder
Ducreux 2014 (19) Prospektiv ikke-komparativ studie	Objektiv respons: 56 % SD: 44 % PFS (median): 23,7 måneder (95 % KI: 13,1-NR) OS (median): NR 1-års-OS: 94 % 2-års-OS: 88 %
Kouvaraki 2004 (20) Retrospektiv studie	Objektiv respons: 39 % (95 % KI: 27-50); median varighet: 9,3 måneder (range: 2,3-51 måneder) SD: 50 % PD: 11 % Tid til respons (median): 3,9 måneder (0,7-14,2 måneder) PFS (median): 18 måneder 2-års-PFS: 41 % OS (median): 37 måneder 2-års-OS: 74 %
Delaunoy 2004 (21) Retrospektiv studie	ORR: 36 % (95 % KI: 22-49); median varighet: 19,7 måneder PR: 36 % MR: 16 % SD: 9 % PD: 40 % PFS (median): 16 måneder OS (median): 24 måneder

Studie	Resultater
	2-års-OS: 50,2 % 3-års-OS: 24,4 %
Dilz 2015 (22) Retrospektiv studie	Objektiv respons: 42,7 % CR: 1 % PR: 41,7 % SD: 40,6 % PD: 16,7 % DCR: 83,3 % Tid til progresjon (median): 19,4 måneder (95 % KI: 13,6-25,2) OS (median): 54,8 måneder (95 % KI: 34,7-74,9) 2-års-OS: 82,4 % (95 % KI: 73,6-91,2) 5-års-OS: 44,9 % (95 % KI: 31,6-58,2)
Antonodimitrakis 2016 (23) Retrospektiv studie	Objektiv respons: 28 % CR: 3 % PR: 25 % SD: 64 % PD: 8 % DCR: 92 % PFS (median): 23 måneder (95 % KI: 14,5-31,5) OS (median, fra diagnosetidspunkt): 86 måneder OS (median, fra studiestart): 51,9 måneder 2-års-OS: 66,9 % 5-års-OS: 38,3 % 10-års-OS: 16,5 %
Krug 2015 (24) Retrospektiv studie	Resultater for hele studiepopulasjonen (pasienter med P-NET eller ikke-pankreatisk NET): <ul style="list-style-type: none"> - PFS (median): 16 måneder - OS (median): 28 måneder Resultater for P-NET: <ul style="list-style-type: none"> - Objektiv respons: 33,9 % - DCR: 75,0 %
Schrader 2019 (25) Retrospektiv studie	Resultater for «Moertel protocol»: <ul style="list-style-type: none"> - Objektiv respons: 36 % - DCR: 86 % - PFS (median): 21 måneder (range: 3-128 måneder) - OS (median): 69 måneder Resultater for «extended 3-month cycle protocol»: <ul style="list-style-type: none"> - PFS (median): 23 måneder (range: 7-114 måneder) (44 måneder fra studiestart, med range: 17-128 måneder) - OS (median, fra studiestart): 69 måneder

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Vi konstaterar att i metodutvärderingen är det medtaget ytterligere studier jämfört med de som refereras till av från vår expertkunnige läkare (Espen Thiis-Evesen) men har i övrigt inga kommentarer till detta.