



Peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT) av typen 177Lu-DOTA0-Tyr3-Oktreotat (Lutathera; lutetium-177) til behandling av inoperable gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET)

Kategori: Legemiddel

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjenesten, Kreft, Hormonsykdommer, Fordøyelse, Radiologi

Generisk navn: 177Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate/oktreotat

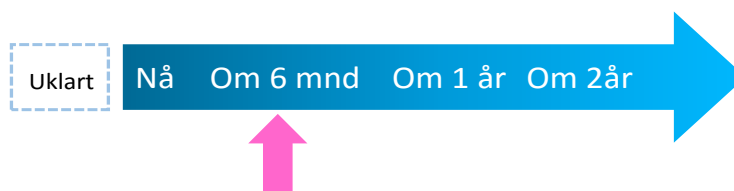
Produktnavn: Lutathera

Produsent: Advanced Accelerator Applications (AAA)

Nøkkelord: Peptide receptor radionuclide therapy; Peptid reseptor radionuklid behandling (PRRT); **177Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate/oktreotat**; Lutathera; lutetium-177; **Neuroendocrine Tumors**; Gastrointestinal Neoplasms; gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor/neoplasm; gastroenteropankreatiske tumorer/neoplasmer/svulster; GEP-NET

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



I Norge har utvalgte pasienter fått utprøve behandling med metoden i utlandet (1). Metoden har fått «orphan drug» status i EU og USA. MT ble søkt våren 2016 i USA og Europa (2).

Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>
Blå resept	<input type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

Beskrivelse av den nye metoden

Dette metodevarselet gjelder legemiddelet 177Lu-DOTA0-Tyr3-Oktreotat til behandling av pasienter med metastatisk gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET). Indikasjonsutvidelse er på sikt forventet å omfatte andre typer av neuroendokrine tumorer. Metoden omtales også som peptid reseptor radionuklid behandling (PRRT), hvor radionuklider festes til målsøkende peptider eller peptidanaloger for å gi målrettet og avgrenset stråling. I dette tilfelle er radionukliden lutetium-177 festet til somatostatinanalogen oktreotat, via metallkelatoren DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetic acid). Octreotat er svært lik oktreotid som er et legemiddel tilgjengelig i ulike formuleringer. Oktreotat og oktreotid binder celler som uttrykker somatostatin subtype 2 -reseptorer. De fleste neuroendokrine tumorer uttrykker slike somatostatinreseptorer. Lutetium-177 gir β -emisjon rundt 2 mm, slik at tumorceller drepes effektivt uten å ødelegge omkringliggende celler som ønskes bevart (3). Legemidlet administreres intravenøst og gis 4 ganger med 8 uker intervall mellom administrasjonene (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Neuroendokrine tumorer utgjør en heterogen gruppe som har sitt opphav i celler som kan produsere hormoner og signalstoffer. Neuroendokrine tumorer utgått fra bukspyttkjertel kalles gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET). Ofte gir neuroendokrine tumorene ingen merkbare symptomer og oppdages derfor sent. Noen neuroendokrine svulster gir imidlertid unormalt store kvantum av hormoner, og noen gir et relatert syndrom kalt karsinoid-syndrom, som innebærer at hormonene forårsaker merkbare symptomer som rødme (flushing), diare, kramper, astmalignende hvesing, hjerteproblemer og forandringer i huden. Ofte kan det forekomme flere svulster. GEP-NET er som regel små, runde, velavgrenset og langsomt voksende tumorer. De fleste, 65-70 %, er godartede svulster, men 30-35 % kan være ondartede (4).

I følge tall fra Kreftregisteret funnet i Oncorex (4) ble det i 2013 registrert 1214 neuroendokrine svulster i Norge, 612 nye tilfeller ble påvist hos menn og 602 hos kvinner. Av disse utgjorde 14 % GEP-NET. Hos pasientene med høyt differensierte svulster forelå fjernmetastaser hos 42,1 % og lokale metastaser hos 17,5 % ved diagnosetidspunktet. Tilsvarende tall for dem med lavt differensierte karsinomer var henholdsvis 62,4 og 23,3 %. Ved Oslo universitetssykehus (Rikshospitalet) har pasienter med høyt differensierte GEP-NET fem års overlevelse på 70,2 % ved kun lokal sykdom på diagnosetidspunktet, mens fem års overlevelse ved fjernmetastasing på diagnosetidspunktet er 33 % (4).

Dagens tilbud

Retningslinjer for behandling av neuroendokrine svulster er under ferdigstilling (5). Behandling er avhengig av symptomer, stadium og histologisk karakter av tumoren. For ikke metastatisk GEP-NET er operasjon (reseksjon) ofte tilstrekkelig og kurativ. Ved metastatisk GEP-NET består behandlingen av både somatostatinanaloger, kjemoterapi, biologisk behandling, operasjon, stråling og palliasjon. Somatostatin er et inhiberende peptid som har eksokrine, endokrine, parakrine og autokrine effekter. Den vanligste somatostatinanalogen er oktreotid. Denne har en halveringstid på cirka 90 minutter. Ved behandling av neuroendokrine svulster brukes derfor oftest depot-formuleringer som Sandostatin LAR eller Ipstyl Autogel (personlig kommunikasjon).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Det ble i November 2015 publisert en norsk mini-metodevurdering om PRRT (1). Med bakgrunn i mini-metodevurderingen ga Bestillerforum RHF i august 2016 oppdrag om fullstendig metodevurdering til Folkehelseinstituttet (se Nye metoder [ID2016_065](#)). Metodevurderingen er pågående og omfatter 177Lu-DOTA0-Tyr3-Oktreotat.
- Det foreligger flere internasjonale systematiske oversikter om bruk av lutetium-177 PRRT i behandling GEP-NET, inkludert en engelsk tidlig-vurdering fra 2014 (2) og en systematisk oversikt fra 2015 (ikke vist, men sitert i kilde 1). Engelske NHS har utarbeidet en protokoll for en fullstendig metodevurdering med helseøkonomiske analyser til bruk for oppdatering av engelske retningslinjer. Retningslinjene er forventet å være ferdigstilte i juli 2017 (6).

Registrerte og pågående studier

Denne metoden og liknende metoder basert på lutetium-177 festet til somatostatinanaloger og har vært benyttet i en rekke studier. Den norske mini-metodevurderingen fra 2015 konkluderte med at det ved vurderingstidspunktet ikke forelå publiserte data fra randomiserte kontrollerte studier (RCTer) (1). Det foreligger imidlertid nå (januar 2017) publiserte data fra en fase III RCT med bruk av denne metoden (se tabell nedenfor).

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
N = 230 pasienter med metastatisk inoperabel GEP-NET	177Lu-DOTA0-Tyr3-Oktreotat (Luthatera) og 30 mg oktreotid (LAR) behandling for symptomkontroll	60 mg oktreotid (LAR)	PFS	NCT01578239	Avsluttet, data fra studien ble publisert i januar 2017 (se referanse i clinicaltrials.gov)

GEP-NET= gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer, PFS = Progresjonsfri overlevelse, LAR =depotformulering av oktreotid *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter er relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentarer fra Folkehelseinstituttet: Metoden innebærer stråling.
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>	Metoden er regulert som legemiddel, men liknende metoder er rapportert brukt i utprøvende behandling uten en kommersiell produsent (sykehusfremstilte peptid-radionuklidkonjugater).
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering er aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
------------------------	-------------------------------------

Fullstendig metodevurdering Bestillerforum RHF ga i august 2016 oppdrag om fullstendig metodevurdering av PRRT ved neuroendokrin kreft til Folkehelseinstituttet (se Nye metoder [ID2016_065](#)), metodevurderingen er pågående og omfatter metoden.

Hovedkilder til informasjon

1. Databasen for mini-metodevurdering, Oslo Universitetssykehus, [Peptid reseptor radionuklid terapi \(PRRT\)](#) nov 2015
2. Specialist Pharmacy Service, [UK Lutetium-177 \(oppdatert januar 2017\)](#).
3. National Horizon Scanning and Intelligence Centre, UK [Lutetium-177 for inoperable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours June 2014](#)
4. [Oncolox, Neuroendokrine svulster \(neuroendokrine neoplasmer, NEN\)](#) (sjekket januar 2017)
5. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine svulster](#) (arbeid pågår – lenke sjekket januar 2017)
6. [National Institute of Health and Care Excellence \(NICE\), GID-TA10024 Neuroendocrine tumours \(metastatic, unresectable\) - everolimus, lutetium-177 and sunitinib \[ID858\]](#) (sjekket januar 2017)

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel	Januar 2015, Norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering (3), Oktober 2016, utkast til norsk metodevarsel ved Statens legemiddelverk November 2016 Kvalitetssjekk ved Folkehelseinstituttet, Norsk metodevarsel publisert i MedNytt
Siste oppdatering	23.01.2017. Oppdatering ved Folkehelseinstituttet med informasjon om publisert studie, alle lenker sjekket