

Kommentar fra Norsk neuroendokrin tumorgruppe (NNTG) til Direktoratet for medisinske produkter (DMP) vedrørende rapport ID2025_048 om kabozantinib til behandling av pasienter med neuroendokrine svulster

Vi har lest rapporten fra DMP vedrørende effektvurderingen av kabozantinib i behandlingen av pasienter med neuroendokrine tumorer.

Vi forstår dokumentet slik at DMP i sine analyser legger til grunn at kabozantinib ikke gir noen overlevelsesgevinst ved behandling av pasienter med neuroendokrine svulster. Dette er skal være basert på basert på publikasjonen i *New England Journal of Medicine* (referanse 1) samt upubliserte data fra samme studie for totaloverlevelse, som ikke viser øket totaloverlevelse i behandlingsgruppen.

Som DMP naturligvis er godt kjent med, er det i økende grad vanskelig å påvise gevinst i totaloverlevelse ved nye behandlingstilvalg innen onkologi. I de fleste fase 3-studier inngår det som del av protokollen at pasienter randomisert til placebo kan krysse over til aktiv behandling ved sykdomsprogresjon. Dette anses som etisk riktig når behandlingen ser ut til å ha effekt på progresjonsfri overlevelse. Mange pasienter i placebogruppene får i tillegg andre kreftbehandlinger etter progresjon. Slike crossover-mekanismer, og at pasienter får andre behandlinger, gjør det i praksis umulig å dokumentere gevinst i totaloverlevelse i de aller fleste studier. Andre endepunkter, som PFS, benyttes derfor som effektmål.

Basert på studien publisert i *New England Journal of Medicine*, samt våre egne og nordiske kollegers erfaringer med kabozantinib, fremstår behandlingen som effektiv. Vi vil understreke at det var en betydelig andel crossover fra placebo- til behandlingsgruppen i denne studien. Forfatterne påpeker selv at studien ikke var designet for å demonstrere gevinst i totaloverlevelse, og at analysene av totaloverlevelse ble påvirket av at pasienter i placebogruppen ved progresjon enten krysset over til aktiv behandling (41%) eller mottok annen kreftbehandling (62%). I de upubliserte overlevelsesdataene hadde hele 68% av pasientene i placebogruppen etter hvert fått den aktive behandlingen.

Vi ønsker å rette oppmerksomheten mot en annen studie i denne pasientgruppen, NETTER-1-studien (referanse 2). I denne studien krysset totalt 36 % av pasientene i placebogruppen over til aktiv behandling. Det ble heller ikke her påvist noen gevinst i totaloverlevelse. Til tross for dette ble denne behandlingen, peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT), vurdert som effektiv og godkjent for denne pasientgruppen i Norge. Vi kan ikke se noen grunn til at studien på kabozantinib skal vurderes annerledes.

Denne pasientgruppen har et begrenset antall behandlingstilvalg. Det er behov for nye behandlingstilvalg. Det vil være uheldig, og etter vår mening faglig meget kritikkverdig, å på forhånd å legge til grunn at dette legemidlet ikke har effekt. Legemidlet fortjener en objektiv og balansert vurdering. Dersom forutsetningen om manglende gevinst i totaloverlevelse gjør det vanskeligere å dokumentere klinisk nytte ved behandling av pasienter med neuroendokrine svulster, vil vi meget sterkt oppfordre DMP til å revurdere sin analyse.

Styret i NNTG på vegne av gruppen. Alle medlemmer er blitt forelagt denne kommentaren.

Sign. Øyvind Hauso MD, PhD, St Olavs Hospital, leader

Sign. Halfdan Sørbye. Prof. MD Haukeland University Hospital

Sign. Jon Sponheim, MD, PhD, Oslo University Hospital

Sign. Espen Thiis-Evensen, MD, PhD, Oslo University Hospital

Referanser:

1. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):653-665. doi: 10.1056/NEJMoa2403991.
2. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6.