

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_013

Lonsurf (trifluridin/tipiracil) til
behandling av metastaserende
magekreft, inkludert
adenokarsinom i
gastroøsofagealovergangen,
etter minst to systemiske
behandlingslinjer mot avansert
sykdom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

29-10-2021

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lonsurf (trifluridin / tipiracil). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lonsurf i henhold til bestilling (ID2019_013: Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Les Laboratoires Servier (heretter kalt Servier).

Bakgrunn

Lonsurf er et legemiddel til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen. Den generelle kliniske effekten ved behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 40 pasienter er aktuelle for behandling med Lonsurf hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Lonsurf ved metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, hos pasienter som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom er dokumentert gjennom fase III-studien TAGS. I TAGS-studien ble Lonsurf + beste støttebehandling sammenlignet med placebo + beste støttebehandling. Studien viste at Lonsurf ga en noe forlenget overlevelse sammenlignet med placebo.

Servier har i sluttfasen av denne metodevurderingen vist til en subgruppeanalyse publisert 25. juni 2021 som viser at pasienter med to tidligere behandlingsregimer hadde en noe bedre overlevelse etter behandling med Lonsurf relativt til placebo sammenlignet med den fullstendige studiepopulasjonen i TAGS. Disse dataene er ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell. Legemiddelverket finner det ikke hensiktsmessig å avvende en slik oppdatering av søknaden på nåværende tidspunkt i saksbehandlingen.

Legemiddelverket mener at effekten av Lonsurf er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, for denne populasjonen behandlet med beste støttebehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14 og 16 QALYs.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks. AUP uten mva.) er merkostnad for Lonsurf sammenlignet med beste støttebehandling:

988 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

576 000 NOK per vunnet leveår

Sykehusinnkjøp HF har avtalepriser for Lonsurf. Med LIS AUP (uten mva.) er merkostnad for Lonsurf sammenlignet med beste støttebehandling:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████ NOK per vunnet leveår

Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på modne studiedata. Resultater fra den helseøkonomiske modellen viser at behandling med Lonsurf gir en beskjeden gevinst for både leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Ekstrapolering av effektdata likevel har en stor betydning for IKER i denne metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Lonsurf ved behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, vil være om lag 3 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) per år i år fem. Med LIS AUP (inkl. mva.) vil budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett være om lag ██████ NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lonsurf (trifluridin / tipiracil). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lonsurf i henhold til bestilling (ID2019_013: Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

I henhold til Kreftregisterets statistikkbank, var det 440 pasienter som ble diagnostisert med kreft i magesekken i 2019. Av disse har i overkant av 30 % fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for tredjelinjebehandling med Lonsurf hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, for denne populasjonen behandlet med beste støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14-16 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Magekreft med fjernmetastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er derfor palliativ. Det er vist overlevelsesevinst ved cellegiftbehandling både i 1. og 2. linjebehandling sammenlignet med beste støttebehandling (BSC). I henhold til Nasjonalt handlingsprogram (1) bør pasienter med metastaserende kreftsykdom som er i god allmenntilstand (ECOG¹ 0-2) vurderes for cellegiftbehandling. Andrelinjebehandling anbefales hos pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1). hvor flere enkeltstoffer og kombinasjoner har vist effekt på totaloverlevelse. Irinotecan- eller taksan-baserte regimer kan vurderes. Det er ikke etablert noe tredjelinjebehandling for metastaserende magekreft.

¹ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død»

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra TAGS, en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase III studie. TAGS inkluderte 507 pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, og som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom. Studien viste en median totaloverlevelse (OS) på 5,7 måneder og 3,6 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo i den fullstendige studiepopulasjonen (ITT-populasjonen). 72 % av pasientene i trifluridin / tipiracil-armen og 82 % av pasientene i BSC-armen var døde ved siste datakutt. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var på 2,0 mnd. og 1,8 mnd. for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo. Effektdataene for overlevelse er modne og beheftet med lite usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert.

Servier har i sluttfasen av denne metodevurderingen henvist til en subgruppeanalyse publisert 25. juni 2021, som viser at pasienter med to tidligere behandlingsregimer hadde en noe bedre overlevelse relativt til placebo sammenlignet med ITT-populasjonen i TAGS. Analysen viste at aktuell subpopulasjon hadde en median totaloverlevelse på 6,8 måneder og 3,2 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo. Tilsvarende var median progresjonsfri overlevelse på 3,1 og 1,9 måneder.

Legemiddelverket mener det er flere utfordringer knyttet til tolkningen av disse dataene gitt de generelle begrensningene som foreligger ved en eksplorativ post-hoc-analyse. I dette tilfellet utgjorde subgruppen i analysen kun 37 % av ITT-populasjonen i TAGS-studien. Dette gir økt risiko for selektering av pasienter, og systematiske skjevheter mellom gruppene som sammenlignes. Dette illustreres også her, med sentrale forskjeller mellom gruppene som sammenlignes med tanke på kjønn, funksjonsstatus og tilstedeværelse av peritoneale metastaser. Legemiddelverket mener videre at en slik eksplorativ post-hoc-analyse fører med seg større risiko for type I-feil, i og med at det ikke foreligger en definert statistisk hypotese, tilstrekkelig statistisk styrke eller en justering for antall tester. Dataene må derfor tolkes med forsiktighet. Servier har ikke inkludert denne pasientpopulasjonen som en valgmulighet i innsendt modell. Legemiddelverket har derfor ikke kunnet utforske betydningen av resultatene fra denne subgruppeanalysen i en scenarioanalyse.

Sikkerhet

Alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger forekom hyppigere blant pasienter i trifluridin / tipiracil-armen enn i BSC-armen (12 % vs. 4 %). De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 var nøyttropeni (34 %) og anemi (19 %) blant pasienter i trifluridin / tipiracil-armen, og abdominale smerter (9 %), generelt tap i fysisk helse (9 %) og anemi (8 %) i BSC-armen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Parametrisering av overlevelse for BSC-armen er endret fra lognormal til generalisert gamma, med justering ved måned 32 slik at BSC-armen modelleres likt trifluridin / tipiracil-armen.

- Metode for konvertering av livskvalitetsdata til EQ-5D er endret fra Kontodimopoulos (2) til Longworth (3).
- Diskontering av leveår er endret fra 0 % til 4 %, og diskontering av kvalitetsjusterte leveår og kostnader er endret fra 3,5 % til 4 %.
- Administrasjonskostnader for behandling med trifluridin / tipiracil er satt til 0 NOK.
- Legemiddelkostnader for behandling med trifluridin / tipiracil er endret til maks. AUP (uten mva.).
- Antall ukentlige konsultasjoner for pasienter i BSC-armen er endret fra 0,08 til 0,25.
- Kostnader for påfølgende behandling er fjernet (inkl. behandling med ramucirumab).

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks. AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	trifluridin / tipiracil	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	267 135	191 262	75 873
Totale QALYs	0,347	0,271	0,077
Totale leveår	0,660	0,528	0,132
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	988 060		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	575 966		

Merkostnad for trifluridin / tipiracil sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP (uten mva.) er:

988 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

576 000 NOK per vunnet leveår

Sykehusinnkjøp HF har avtalepriser for Lonsurf. Med LIS AUP (uten mva.) er merkostnad for Lonsurf sammenliknet med BSC:

■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■■■■ NOK per vunnet leveår

Servier sin hovedanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Servier sin hovedanalyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	trifluridin / tipiracil	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	281 372	207 988	73 384
Totale QALYs	0,388	0,283	0,105
Totale leveår	0,668	0,493	0,176
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	697 495		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	418 064		

Sensitivitetsanalyser viser at nyttevekter i helsetilstanden pre-progresjon og behandlingsvarighet (ToT) betyr mest for modellresultatene. Scenarioanalyser Legemiddelverket har utført viser at parametrisering for overlevelse samt kilde for nyttevekter, inklusive valg av konverteringsalgoritme, har stor innvirkning på modellresultatene.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på innspill fra kliniske eksperter, er det estimert at ca. 40 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Lonsurf (trifluridin / tipiracil) hvert av de fem neste årene. Dette tilsvarer en årlig budsjettkonsekvens på ca. 3 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.). Tilsvarende beregning basert på LIS AUP (inkl. mva.) gir en budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK hvert av de fem neste budsjettårene. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en merkostnad per vunnet QALY (IKER) på om lag 990 000 NOK (basert på maks. AUP inkl. mva.) for trifluridin / tipiracil til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom sammenlignet med beste støttebehandling. Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne data og er derfor beheftet med lite usikkerhet. Resultater fra den helseøkonomiske modellen viser at behandling med trifluridin / tipiracil gir en beskjeden gevinst for både leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALYs). IKER er sensitiv for valg av ekstrapolering, ettersom QALY-gevinsten er liten. Framskrivning med små endringer i QALY-gevinst har derfor stor innvirkning på IKER. Basert på visuell inspeksjon, klinisk plausibilitet og klinikerinnspill har Legemiddelverket valgt å endre parametriseringen av overlevelse for BSC-armen fra lognormal til generalisert gamma, med justering ved måned 32 slik at BSC-armen modelleres likt trifluridin / tipiracil-armen. Dette har stor innvirkning på IKER, med en økning på ca. 180 000 NOK.

Til tross for at det er samlet inn nyttevekter fra TAGS-studien, er det usikkerhet knyttet til både dokumentasjonen av nyttevektene og konverteringen av sykdomsspesifikke nyttevekter fra QLQ-C30 til generiske EQ-5D data. Basert på foreliggende dokumentasjon har Legemiddelverket valgt å endre metode for konvertering av livskvalitetsdata til EQ-5D fra Kontodimopoulos til Longworth. Dette fører til at QALY-gevinsten i modellen halveres (fra 0,15 til 0,077) og at IKER øker med 80 000 NOK. IKER er sensitiv for

endringer av nyttevektene i helsetilstanden pre-progresjon (+/-20 %), med en variasjon fra ca. 830 000 til 1,25 millioner NOK per QALY.

Servier har i sluttfasen av denne metodevurderingen henvist til en ikke predefinert subgruppeanalyse som viser at pasienter med to tidligere behandlingsregimer hadde en noe bedre relativ overlevelse etter behandling med trifluridin / tipiracil sammenlignet med den fullstendige studiepopulasjonen i TAGS. På bakgrunn av dette kan den estimerte nyttegevinsten av behandling med trifluridin / tipiracil basert på innsendt helseøkonomisk modell være noe underestimert. Det er likevel usikkert hvordan dette vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten siden nye data også kan føre til endringer i kostnader knyttet til behandlingens lengde og håndtering av bivirkninger. Legemiddelverket anerkjenner at pasienter med to tidligere behandlingsregimer isolert sett samsvarer bedre med pasientpopulasjonen aktuell for behandling med trifluridin / tipiracil i norsk klinisk praksis. Servier har derimot ikke inkludert denne pasientpopulasjonen som en valgmulighet i innsendt helseøkonomisk modell, og Legemiddelverket har derfor ikke kunnet utforske betydningen av resultatene fra denne subgruppeanalysen i en scenarioanalyse. Legemiddelverket finner det ikke hensiktsmessig å avvente en slik oppdatering av søknaden på nåværende tidspunkt i saksbehandlingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 MAGEKREFT.....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	16
1.4 TREDJELINJEBEHANDLING AV METASTASERENDE MAGEKREFT	16
1.4.1 <i>Behandling med trifluridin / tipiracil.....</i>	<i>16</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	<i>17</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>18</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER,	19
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON	22
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	27
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>27</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>37</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>39</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	46
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	46
4.1.1 <i>Analyseperspektiv.....</i>	<i>46</i>

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	47
4.2	RESULTATER.....	51
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	51
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	51
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	52
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	54
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	56
5.1	<i>Estimat av antatt pasienter aktuelle for behandling</i>	56
5.2	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	57
5.3	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	57
6	OPPSUMMERING	58
	REFERANSER.....	60
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	63
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	67

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_013: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trifluridin/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.</i>	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Les Laboratoires Servier	
Preparat:	Lonsurf	
Virkestoff:	Trifluridin og tipiracil, kombinasjonspreparat	
Indikasjon:	Lonsurf er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere er behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom.	
ATC-nr:	L01B C59	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	25-04-2016, 03-09-2019	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	05-02-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-05-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	22-09-2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-09-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	03-07-2020, 03-12-2020, 06-09-2021, 29-09-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07-09-2020, 01-06-2021, 17-09-2021, 08-10-2021	
Rapport ferdigstilt:	29-10-2021	
Saksbehandlingstid:	535 dager hvorav 266 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 269 dager.	
Saksutredere:	Nils Gunnar Løvsetten Solveig Bryn Carlos Vidal	
Kliniske eksperter:	Tormod Kyrre Guren Ingunn Hatlevoll	
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.		

ORDLISTE

AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BSA	Kroppsoverflate («body surface area»)
BSC	Beste støttebehandling («best supportive care»)
DCR	Sykdomskontrollrate ("disease control rate")
ECOG	Funksjonsstatus («Eastern Cooperative Oncology Group»)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-STO22	EORTC gastric-specific module
EQ-5D	Standardisert mål på helserelatert livskvalitet ("Euro-Qol 5 dimensions")
GEJ	Gastroøsofagealovergangen
HERC	Health Economics Research Centre
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Total pasientpopulasjon («intention-to-treat»)
KM	Kaplan Meier
mva	Merverdiavgift
NICE	Den britiske helsemyndigheten ("National Institute for Health and Care Excellence")
ORR	samlet responsrate
ORR	Samlet responsrate («Overall Response Rate»)
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår («quality-adjusted life year»)
QoL	Livskvalitet («quality of life»)
ROW	Total pasientpopulasjon eksklusive pasienter fra Japan («Rest of World»)
T/T	Trifluridin/tipiracil (Lonsurf)
ToT	Behandlingsvarighet ("time on treatment")

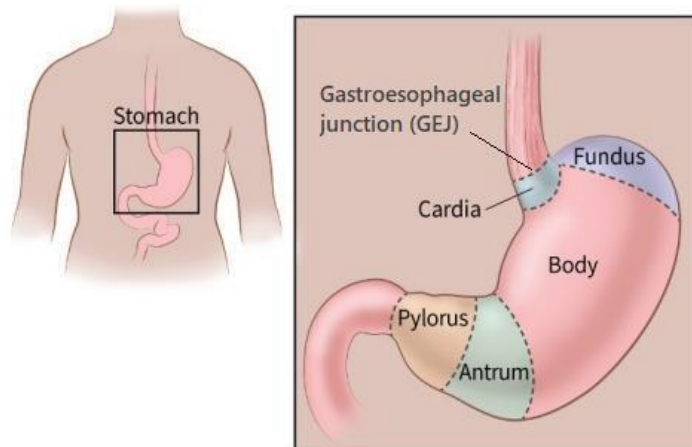
1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for bruk av trifluridin og tipiracil (Lonsurf) tabletter til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom. Behandlingen blir vurdert mot dagens standardbehandling i Norge, som er beste støttebehandling (BSC). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon fra Servier, hvor trifluridin / tipiracil i kombinasjon med BSC er sammenlignet med BSC i en kostnad-per-QALY-analyse. trifluridin / tipiracil er fra tidligere godkjent til tredjelinjebehandling, eller senere behandling, av metastaserende kolorektalkreft (tykktarm- og endetarmskreft).

1.2 MAGEKREFT

Magekreft, også kalt ventrikkelkreft, er en ondartet svulst i magesekken. Adenokarsinom står for 95 % av tilfellene, og kan oppstå hvor som helst i ventrikkelen, inkludert i og like under gastroøsofagealovergangen (GEJ) (Figur 1).



Figur 1: Magesekken - anatomi. Hentet fra innsendt dokumentasjonspakke.

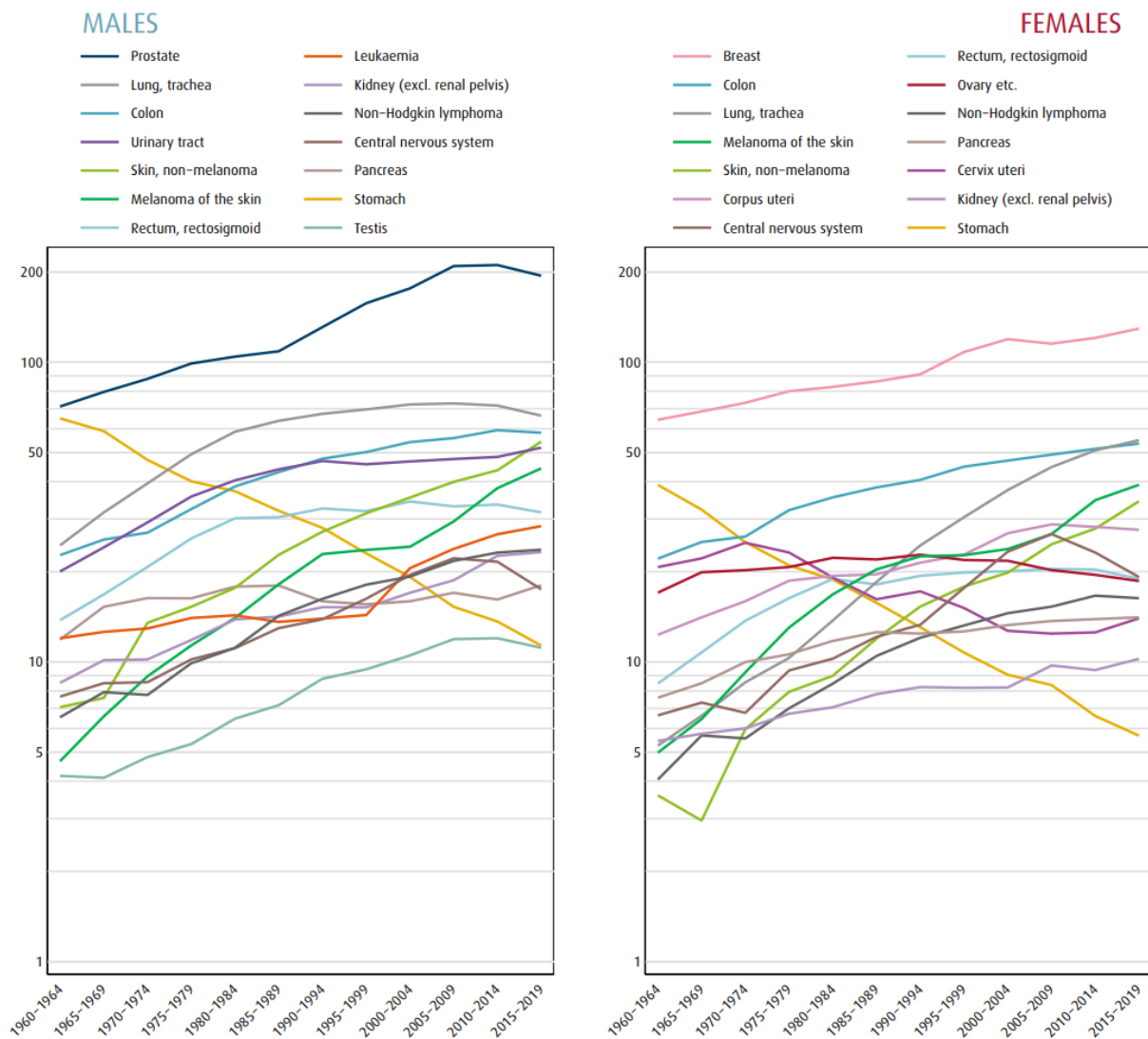
Sykdommen gir som regel få symptomer i tidlig fase, noe som gjør at diagnosen ofte stilles sent. Dette påvirker prognosen negativt. På diagnosetidspunktet er omtrent 15 % av svulstene lokalisert til ventrikkelveggen, ca. 25 % består av lymfeknutemetastaser og rundt 30 % har fjernmetastaser. Overlevelse er sterkt relatert til sykdomsstadium. Fem års overlevelse for lokalisert sykdom var i perioden 2015-2019 på over 75 %, mens kun ca. 3 % av pasientene med fjernspredning var i live etter 5 år (1, 4, 5). Gjennomsnittsalder ved diagnose er 75 år og sykdommen opptrer hyppigere hos menn enn hos kvinner (60 % vs. 40 %) (1).

Det finnes i hovedsak to ulike typer magekreft: intestinal type og diffus type (etter Lauren klassifikasjon (6)). Intestinal type oppstår i distale del av ventrikkelen, oftest hos eldre mennesker. Diffus type utgjør om lag 5-10 % og er vanligere blant yngre mennesker. Kjente risikofaktorer for utvikling av magekreft er infeksjon

med *Helicobacter pylori*, røyking, samt tidligere gjennomgått operasjon for ulcus pepticum (magesår). Kosthold kan også være en medvirkende årsak (1).

Pasientgrunnlag

Kreft i magesekken er en forholdsvis sjelden kreftform i Norge, og forekomsten har i mange år vært synkende (Figur 2: se gul linje) (4, 7). Antall pasienter med adenokarsinom i GEJ er derimot økende (4). I Norge oppdages det om lag 400-500 nye tilfeller av ventrikkelkreft årlig. Av disse har i overkant av 30 % fjernmetastaser ved diagnostidspunktet. Det totale pasientantallet som levde med magekreft i Norge i 2019 var 2 030 pasienter, hvorav over 1 100 personer har hatt diagnosen i over 5 år (5). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for tredjelinjebehandling av metastaserende magekreft i Norge hvert år.



Figur 2: Forekomst av utvalgte kreftformer 1960-2019. Hentet fra (5).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14-16 QALY dersom man legger til grunn en gjennomsnittsalder på 65-68 år, basert på anslag fra klinikere. Servier har beregnet en APT på ca. 9 QALY.

1.4 TREDJELINJEBEHANDLING AV METASTASERENDE MAGEKREFT

1.4.1 Behandling med trifluridin / tipiracil

Indikasjon(er)

Trifluridin / tipiracil som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere er behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom.

Trifluridin / tipiracil til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler. Denne indikasjonen er ikke relevant for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke videre.

Virkningsmekanisme

Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbasert nukleosidanalogue, trifluridin, og en tymidinfosforylase (TPase)-hemmer, tipiracilhydroklorid. Etter opptak i kreftceller blir trifluridin fosforylert av tymidinkinase, videre metabolisert til et deoksyribonukleinsyre (DNA)-substrat og inkorporert i DNA, hvor det forebygger celledeling. Trifluridin nedbrytes imidlertid raskt av TPase og metaboliseres lett ved førstepassasjeeffekten etter oral administrasjon, og derfor er TPase-hemmeren tipiracilhydroklorid tilsatt.

Dosering

Tilgjengelige styrker er 15 mg / 6.14 mg og 20 mg / 8.19 mg trifluridin / tipiracil. Dosen beregnes ut i fra kroppsoverflate (BSA). Den anbefalte startdosen av Lonsurf hos voksne er 35 mg/m²/ trifluridin gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dagers syklus, så lenge det observeres nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Dosen skal ikke overskride 80 mg/dose.

Bivirkninger

De mest alvorlige observerte bivirkningene hos pasienter behandlet med trifluridin / tipiracil er benmargshemming og gastrointestinal toksisitet. De hyppigst observerte bivirkningene (≥ 30 %) er

nøytropeni (53 % [34 % \geq grad 3]), kvalme (34 % [1 % \geq grad 3]), fatigue (32 % [4 % \geq grad 3]) og anemi (32 % [12 % \geq grad 3]).

De vanligste bivirkningene som medfører seponering av behandling, dosereduksjon, doseutsettelse eller doseavbrudd var nøytropeni, anemi, leukopeni, fatigue, trombocytopeni, kvalme og diaré.

Det henvises til preparatomtalen for Lonsurf for ytterligere informasjon og beskrivelse av trifluridin / tipiracil (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft) fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i 2018 (1). Magekreft med fjerne metastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er derfor palliativ. Det er vist overlevelsesgevinst ved cellegiftbehandling både i 1. og 2. linjebehandling sammenlignet med beste støttebehandling (BSC). I henhold til handlingsprogrammet bør pasienter med metastaserende kreftsykdom som er i god allmenntilstand (ECOG 0-2) vurderes for cytostatikabehandling. Det finnes ikke ett behandlingsregime som er å foretrekke framfor andre. Flere ulike cytostatikagrupper er vist å ha effekt, og ved valg av terapi er det derfor viktig å se på både behandlingseffekt og på bivirkningsprofil. De ulike valgmulighetene for førstelinjebehandling er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Førstelinjebehandling metastaserende magekreft. Hentet fra det norske handlingsprogrammet (1).

Anbefalinger

Førstelinjens

Det finnes ikke ett regime som er å foretrekke framfor de andre.

- Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes.
- Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX, FLOX eller FOLFIRI.
- Trippelregimer bør reserveres til yngre pasienter i god allmenntilstand (PS 0-1). Aktuelle regimer er EOX eller ECX.
- Ved HER2-positiv sykdom (IHC 2+ og FISH+, eller IHC 3+) anbefales trastuzumab i kombinasjon med cisplatin og kapecitabin/5FU.
- På individuelt grunnlag er det akseptabelt å erstatte Cisplatin med Oxaliplatin.
- Hos eldre pasienter og pasienter som forventes å tåle trestoffs-kombinasjoner dårlig, kan kombinasjoner av 5FU og enten irinotekan eller oxaliplatin gis

Andrelinjebehandling anbefales hos pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1), hvor flere enkeltstoffer og kombinasjoner har vist effekt på totaloverlevelse. Irinotecan- eller taksan-baserte regimer kan vurderes. Ramucirumab er et annet legemiddel med godkjent indikasjon for andrelinjebehandling av metastaserende magekreft som trekkes frem. Ramucirumab er imidlertid ikke vurdert som kostnadseffektiv til denne pasientgruppen av Beslutningsforum og brukes derfor ikke i norsk klinisk praksis.

Tabell 4: Andrelinjebehandling metastaserende magekreft. Hentet fra det norske handlingsprogrammet (1).

Anbefalinger

Andrelinjes

- Vurderes hos pasienter i god allmentilstand (ECOG 0-1). Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan vurderes. Ramucirumab er vist å ha en tilleggseffekt mtp overlevelse spesielt i kombinasjon med paclitaxel, men også i mindre grad i monoterapi

Det er ikke etablert noe tredjelinjebehandling for metastaserende magekreft. Ifølge handlingsprogrammet bør tredjelinjebehandling kun gis innenfor en protokoll. Rutinemessig behandling utenfor protokoll anbefales ikke. Selv om det i flere studier har blitt rapportert at noen pasienter får tredjelinjebehandling, er det ikke dokumentert en bedre effekt enn beste støttebehandling (BSC) i vestlig populasjon (1). Dette støttes av klinikere Legemiddelverket har kontaktet, som trekker frem at selv om tredjelinjebehandling kan være aktuelt i noen tilfeller, avhengig av allmentilstand og tidligere behandlingslinjer, finnes det fortsatt ikke noe etablert behandlingsregime for tredjelinje. Imidlertid er det i de siste oppdaterte europeiske retningslinjene (ESMO guidelines) anbefalt å tilby trifluridin / tipiracil hos pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) som tredjelinjebehandling (9).

1.4.3 Komparator

Etter avklaring med kliniske eksperter og basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er BSC.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede, fase III-studien TAGS (10). Dette er den samme studien som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av trifluridin / tipiracil til «behandling av voksne pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere er behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom» (11). Servier har utført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere andre relevante studier av klinisk effekt og sikkerhet relatert til tredjelinje eller senere behandlingslinjer av avansert og/eller metastatisk magekreft i 2019. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjonspakke. Det ble ikke identifisert ytterligere relevante studier knyttet til denne metodevurderingen i Serviers systematiske litteratursøk.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER,

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 5: Oversikt over innsendt studie.

Studie	TAGS; fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert (NCT02500043) (10).
Populasjon	Voksne pasienter med metastaserende kreft i magesekken som tidligere har fått minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom (n = 507)
Intervensjon	Trifluridin / tipiracil tabletter (35 mg/m ² /dose), to ganger daglig på dag 1-5 og dag 8-12 i hver 28-dagers syklus
Sammenlikning/kontrollarm	Placebo tabletter to ganger daglig på dag 1-5 og dag 8-12 i hver 28-dagers syklus
Primære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøvert), sikkerhet og toleranse

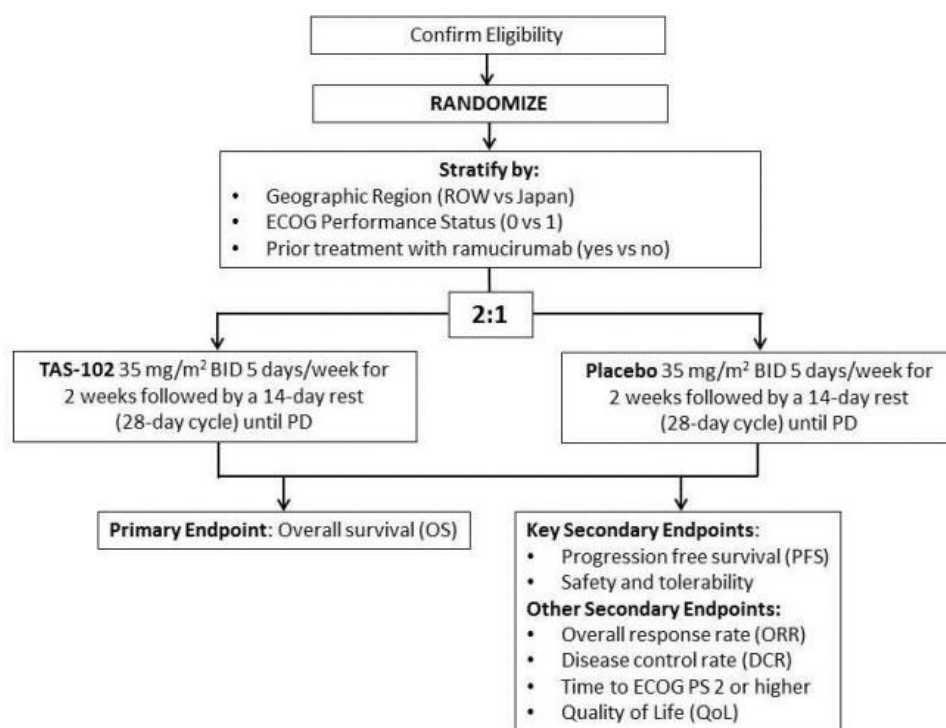
TAGS-studien

TAGS var en multisenter, dobbeltblindet, randomisert fase III studie som vurderte effekt og sikkerhet av trifluridin / tipiracil hos voksne pasienter med metastaserende magekreft (inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen), som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom, inkludert fluoropyrimidin-, platina- og enten taksan- eller irinotekanbasert kjemoterapi, pluss human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-rettet behandling hvis aktuelt. Inkluderte pasienter ble stratifisert etter region (Japan vs. Rest of World (ROW)), ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1) og tidligere behandling med ramucirumab (ja vs. nei), før de ble randomisert 2:1 til behandling med trifluridin / tipiracil eller placebo i tillegg til BSC.

Pasientene mottok enten oral behandling med trifluridin / tipiracil 35 mg/m² to ganger daglig i tillegg til BSC eller placebo to ganger daglig i tillegg til BSC på dag 1-5 og dag 8-12 hver 28-dagers syklus. Behandling ble

gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller dersom studiepasienten ønsket å trekke seg fra studien. Dosejusteringer og midlertidig opphold i behandling ble vurdert ved tilfeller av ikke-hematologiske bivirkninger av grad ≥ 3 (bortsett fra kvalme, oppkast og diaré som responderte på BSC), nøytropeni ($< 0,5 \times 10^9$ nøytrofiler per liter) og trombocytopeni ($< 50 \times 10^9$ blodplater per liter). Minimum tillatte dose av trifluridin / tipiracil 20 mg/m^2 og maksimum tillatte opphold i behandlingen var 28 dager.

Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS), samlet responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), tid til forverring av ECOG funksjonsstatus ≥ 2 og livskvalitet (QoL). Tumorvurdering ble utført for alle pasientene tidligst 28 dager før behandlingsstart og deretter hver 8. uke under studiebehandling inntil radiologisk bekreftet sykdomsprogresjon. Pasienter som avsluttet studiebehandling av andre årsaker enn sykdomsprogresjon ble fulgt opp inntil sykdomsprogresjon eller start på ny kreftbehandling. Studiedesignet er illustrert i Figur 3. Utfyllende informasjon om resultater fra TAGS-studien er oppsummert i kapittel 3.



Abbreviations: BID = twice daily; ECOG = Eastern cooperative oncology group; PD = progressive disease; PS = performance status; ROW = rest of world

Figur 3: Studiedesign TAGS. Hentet fra (11).

Studier som pågår

TAGS-studien ble avsluttet i 2017. Servier har ikke trukket frem noen andre pågående relevante studier med trifluridin / tipiracil i innsendt dokumentasjonspakke. Det henvises til clinicaltrials.gov for informasjon om pågående studier av trifluridin / tipiracil.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

TAGS var en stor multisenter, dobbeltblindet, randomisert fase III studie som inkluderte 507 pasienter med metastatisk magekreft som tidligere hadde fått minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom. Legemiddelverket vurderer effektdata fra TAGS som relevant for å dokumentere relativ klinisk effekt av trifluridin / tipiracil sammenlignet med BSC. Vurdering av relativ effekt, samt framskriving av behandlingseffekt utover faktisk behandlingstid bygger på modne data. Den fullstendige inkluderte studiepopulasjonen i TAGS skiller seg noe fra norske pasienter med hensyn til antall tidligere systemiske behandlingsregimer, samt at studien inkluderte en større asiatisk pasientpopulasjon (15 % fra Japan). Legemiddelverket vurderer at disse forskjellene er tatt høyde for i TAGS-studien gjennom stratifisering av sentrale kliniske og demografiske pasientkarakteristika, men påpeker at det likevel kan gi utfordringer med overførbarheten til pasienter i norsk klinisk praksis. På bakgrunn av dette presenterer Servier ulike subgruppe-analyser i sin dokumentasjonspakke. Dette beskrives og drøftes nærmere i kapittel 3.

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen. For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Trifluridin / tipiracil er forventet brukt til pasienter etter godkjent indikasjon. Det vil si tredjelinjebehandling eller senere hos pasienter med metastaserende magekreft. Ifølge Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet av magekreft i Norge på 75 år (1). Dette gjelder imidlertid ikke spesifikt for pasienter som er relevant for tredjelinjebehandling av metastaserende magekreft. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at aktuell pasientpopulasjon i Norge vil være yngre enn dette, og skisserer at gjennomsnittsalder for aktuell pasientpopulasjon kan ligge i området 65-68 år. I hovedsak vil pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) være aktuell for tredjelinjebehandling med trifluridin / tipiracil i norsk klinisk praksis.

I henhold til Kreftregisterets statistikkbank, var det 440 pasienter som ble diagnostisert med kreft i magesekken i 2019. Av disse har i overkant av 30 % fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet, men det foreligger ikke data på hvor mange pasienter som får tredjelinjebehandling. Ifølge klinikere, forventes det at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med trifluridin / tipiracil årlig.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I innsendt dokumentasjon er pasientpopulasjonen hentet fra TAGS-studien. TAGS-studien inkluderte pasienter ≥ 18 år med histologisk bekreftet ikke-resektabel, metastatisk magekreft (adenokarsinom), inkludert gastroøsofagealovergangen (GEJ), som tidligere hadde mottatt minst to behandlingsregimer for avansert sykdom. Studiepopulasjonen ble begrenset til å omfatte pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen (ECOG 0-1). Blant de 507 randomiserte pasientene var median alder 63 år, 73 % var menn, og 70 % var hvite. Pasienter ble stratifisert etter region (Japan vs. ROW), ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1) og tidligere behandling med ramucirumab (ja vs. nei). Median antall tidligere behandlingsregimer for metastaserende sykdom var 3. Baseline pasientkarakteristika fra TAGS-studien er presentert i Tabell 6.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 6: Baseline karakteristika hos ITT- og ROW-populasjonene fra TAGS studien

Populasjon	ITT		ROW	
	Lonsurf (n=337)	BSC (n=170)	Lonsurf (n=291)	BSC (n=143)
BSA: Mean (SD)	1.75 (0.21)		1.77 (0.21)	
Age: Mean (SD)	62.8 (10.8)	62.0 (10.0)	62.0 (11.0)	61.5 (10.3)
Sex:				
Female	85 (25.2%)	53 (31.2%)	75 (25.8%)	48 (33.6%)
Male	252 (74.8%)	117 (68.8%)	216 (74.2%)	95 (66.4%)
Race:				
Asian	51 (15.1%)	29 (17.1%)	5 (1.72%)	2 (1.40%)
Black or African American	1 (0.30%)	2 (1.18%)	1 (0.34%)	2 (1.40%)
Not Collectable	38 (11.3%)	24 (14.1%)	38 (13.1%)	24 (16.8%)
Other	3 (0.89%)	2 (1.18%)	3 (1.03%)	2 (1.40%)
White	244 (72.4%)	113 (66.5%)	244 (83.8%)	113 (79.0%)
Analysis Age Group1:				
<65 years	183 (54.3%)	96 (56.5%)	168 (57.7%)	85 (59.4%)
>=65 years	154 (45.7%)	74 (43.5%)	123 (42.3%)	58 (40.6%)
ECOG Status at Baseline:				
0	123 (36.5%)	68 (40.0%)	99 (34.0%)	55 (38.5%)
1	214 (63.5%)	102 (60.0%)	192 (66.0%)	88 (61.5%)
Region Group 1:				
JAPAN	46 (13.6%)	27 (15.9%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
ROW1	291 (86.4%)	143 (84.1%)	291 (100%)	143 (100%)
Prior Treatment with Ramucirumab:				
No	223 (66.2%)	115 (67.6%)	211 (72.5%)	111 (77.6%)
Yes	114 (33.8%)	55 (32.4%)	80 (27.5%)	32 (22.4%)
Number of Prior Regimens:				
2	126 (37.4%)	64 (37.6%)	117 (40.2%)	60 (42.0%)
3	134 (39.8%)	60 (35.3%)	118 (40.5%)	55 (38.5%)
>=4	77 (22.8%)	46 (27.1%)	56 (19.2%)	28 (19.6%)
Renal Function at Baseline:				
Missing	2 (0.59%)	2 (1.18%)	2 (0.69%)	2 (1.40%)
Normal >=90 mL/min	134 (39.8%)	68 (40.0%)	124 (42.6%)	62 (43.4%)
Mild Impairment 60-89 mL/min	141 (41.8%)	71 (41.8%)	120 (41.2%)	57 (39.9%)
Moderate Impairment 30-59 mL/min	58 (17.2%)	28 (16.5%)	45 (15.5%)	21 (14.7%)
Severe Impairment <30 mL/min	2 (0.59%)	1 (0.59%)	0 (0.00%)	1 (0.70%)
Primary Cancer Type:				
Both	0 (0.00%)	2 (1.18%)	0 (0.00%)	2 (1.40%)
Gastric	239 (70.9%)	121 (71.2%)	199 (68.4%)	98 (68.5%)
Gastroesophageal junction	98 (29.1%)	47 (27.6%)	92 (31.6%)	43 (30.1%)

Key: BSA, body surface area; BSC, best supportive care; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; mL/min, milliliter per minute; ROW, rest of world; SD, standard deviation

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er alder, kjønnsfordeling og kroppsoverflate (BSA). Innsendt helseøkonomisk modell inkluderer muligheten til å utføre analyser basert på flere ulike pasientpopulasjoner fra TAGS-studien. Dette inkluderer pasientpopulasjonene ITT, ITT uten tidligere behandling med ramucirumab, Rest of World (ROW) og ROW uten tidligere behandling med ramucirumab. Servier har valgt pasientpopulasjonen ROW som sin hovedanalyse.

Legemiddelverkets vurdering

Den fullstendige studiepopulasjonen (ITT-poulasjonen) i TAGS inkluderte ca. 15 % japanske pasienter. Det er velkjent at kreft i magesekken forekommer hyppigere i asiatiske land sammenlignet med Norge og Europa (12). I tillegg er prognosen vist å være noe bedre hos asiatiske pasientpopulasjoner sammenlignet med pasienter fra Europa og USA (13, 14). Noe av forklaringen for dette kan være at det i mange asiatiske land utføres «screening» for denne krefttypen, noe som resulterer i at flere pasienter diagnostiseres tidligere i sykdomsforløpet (9, 13). Andre mulige forklaringer til disse forskjellene kan skyldes ulike behandlingsregimer eller biologiske faktorer. Resultater fra TAGS-studien viste tilsvarende prognostiske forskjeller mellom den japanske sub-gruppen og ROW-populasjonen, hvor median OS var 6,3 måneder og 5,9 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og BSC i den japanske sub-gruppen, sammenlignet med 5,4 måneder og 3,3 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og BSC i ROW-populasjonen.

Servier har valgt ROW-populasjonen i sin hovedanalyse. Legemiddelverket mener at de tilgjengelige dataene viser at det kan være prognostiske forskjeller mellom asiater og ikke-asiater som gjør det rimelig å se bort fra den japanske sub-gruppen når man i en metodevurdering skal ta utgangspunkt i pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener videre at det kunne vært rimelig å innskrenke pasientpopulasjonen ytterligere ved å ta utgangspunkt i «ROW uten tidligere behandling med ramucirumab». Denne pasientpopulasjonen kan vurderes å være mer representativ for norske pasienter da ramucirumab ikke er innført til bruk i Norge. I TAGS-studien hadde ca. 35 % av pasientene mottatt behandling med ramucirumab i tidligere behandlingslinjer. Basert på at studiepopulasjonen var stratifisert etter tidligere behandling med ramucirumab, og det er lite som tyder på at dette hadde betydning for behandlingseffekt mener Legemiddelverket at eksklusjon av disse pasientene fra vurderingsgrunnlaget likevel ikke er nødvendig. Valg av sub-gruppe har i tillegg lite å si for resultatene i den helseøkonomiske analysen. Vi godtar derfor Serviers valg av pasientpopulasjon (dvs. ROW) som grunnlag for inputdata i den helseøkonomiske modellen.

I overkant av 60 % av ITT-populasjonen i TAGS hadde mottatt minst 3 tidligere behandlinger. Dette samsvarer ikke med norsk klinisk praksis, hvor det i henhold til de norske retningslinjene ikke anbefales tredjelinjebehandling utenfor protokoll. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med påpekte at tredjelinjebehandling kan forekomme, men at dette gjelder en liten gruppe yngre pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1). Det er usikkert i hvilken grad denne forskjellen vil påvirke overførbarheten til norsk klinisk praksis dersom trifluridin / tipiracil innføres, siden aktuelle pasienter i Norge vil få tilbud om behandling med trifluridin / tipiracil etter bare to tidligere systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom. I prespesifiserte subgruppeanalyser ble det ikke observert en forskjell i Hasard ratio (HR) basert på antall tidligere behandlingsregimer (10).

Ifølge Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet av magekreft i Norge på 75 år (1). Klinikere Legemiddelverket har kontaktet anslår en gjennomsnittsalder for aktuelle pasienter til å være ca. 65-68 år. Basert på dette velger Legemiddelverket å justere ned alderen som benyttes ved beregning av absolutt prognosetap fra Servier sin hovedanalyse på 75 år til 65-68 år (Se Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger). Dette er likevel en noe høyere alder sammenlignet med ROW-populasjonen i TAGS-studien (62 år).

Legemiddelverket vurderer pasientpopulasjonen ROW som tilstrekkelig overførbar til norsk klinisk praksis, og godtar pasientkarakteristika fra ROW som inputdata i den helseøkonomiske modellen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at trifluridin / tipiracil vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale dersom legemidlet blir innført til bruk i norsk klinisk praksis. Den anbefalte startdosen hos voksne er 35 mg/m²/dose gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 av hver 28-dagers syklus, så lenge det observeres nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Dosen beregnes ut fra kroppsoverflate (BSA), og en enkelt dose skal ikke overskride 80 mg (dvs. maks døgndose 160 mg). Dosejustering kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toksisitet. Maksimalt 3 dosereduksjoner er tillatt til en minstedose på 20 mg/m² to ganger daglig. Doseøkning er ikke tillatt etter at den har blitt redusert. Ved eventuell hematologisk og/eller ikke-hematologisk toksisitet skal pasienten følge kriteriene for avbrudd, gjenoppstart og reduksjon av dosering angitt i preparatomtalen (15).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen i TAGS-studien fikk trifluridin / tipiracil sammen med BSC. Dosering av trifluridin / tipiracil var i samsvar med godkjent preparatomtale og behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, død, uakseptabel bivirkning/toksisitet eller tilbaketrekking fra studien. Dosejusteringer og opphold i behandlingen ble hensyntatt basert på individuell bivirkningsprofil og toksisitet. Pasienter kunne gjennomgå maksimalt tre dosereduksjoner på 5 mg/m² til den tillatte minstedosen på 20 mg/m² to ganger daglig. Doseøkning var ikke tillatt etter reduksjon. 25 % av pasientene i intervensjonsarmen (ITT-populasjonen) fikk etterfølgende systemisk behandling etter sykdomsprogresjon. Dosejustering (dosereduksjon eller opphold i behandlingen) forekom hos 58 % av pasientene i intervensjonsarmen i TAGS-studien.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I innsendt modell er det lagt til grunn studiedata fra TAGS. Servier har anvendt tid-på-behandling Kaplan-Meier data for å modellere behandlingsvarighet da disse er komplette. Gjennomsnittlig observert behandlingsvarighet for intervensjonsarmen var 3,3 behandlingssykluser. Servier inkluderer relativ doseintensitet i sin hovedanalyse for å ta høyde for glemte doser, pauser i behandlingen og

dosereduksjoner. Gjennomsnittlig relativ doseintensitet var 0,847. I innsendt modell er det lagt til grunn forbruk av trifluridin / tipiracil som registrert i TAGS.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering og behandlingsvarighet av trifluridin / tipiracil i den helseøkonomiske analysen er i tråd med TAGS-studien, preparatomtale og sannsynlig bruk i norsk klinisk praksis. Behandlingsvarighet (ToT) er modellert direkte fra TAGS, hvor alle hendelser ble observert i studiens oppfølgingstid. Legemiddelverket vurderer at behandling i seinere linjer, samt behov for palliativ behandling, er uavhengig av om trifluridin / tipiracil innføres eller ikke, da det ikke finnes noen etablert behandling i norsk klinisk praksis etter 2. linje (se kapittel 4.1.2).

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge de nasjonale retningslinjene foreligger det ingen anbefaling for tredjelinjebehandling ved metastaserende magekreft i norsk klinisk praksis (1). Legemiddelverket mener derfor at det er rimelig å anta at de fleste pasientene i norsk klinisk praksis mottar palliativ behandling, BSC. Denne behandlingen består av medikamentell- og ikke-medikamentell behandling som har til hensikt å lindre symptomer eller bedre funksjon hos pasientene. Dette støttes av klinikere Legemiddelverket har kontaktet (se nærmere beskrivelse kap 1.4.2). Klinikere påpekte at noen pasienter unntaksvis kan få tilbud om kjemoterapi (taksan eller irinotecan) i 3. linje avhengig av funksjonsgrad og tidligere behandling, men at dette gjelder en svært liten gruppe pasienter.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasienter i komparatorarmen i TAGS-studien fikk placebobehandling i tillegg til BSC. 26 % av pasientene i komparatorarmen (ITT-populasjonen) fikk etterfølgende systemisk behandling etter sykdomsprogresjon.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Det finnes ingen standard tredjelinjebehandling for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, og i hovedanalysen er derfor kostnadseffektiviteten av trifluridin / tipiracil modellert mot BSC.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar valg av komparator i innsendt analyse. Valg av komparator er i tråd med norsk klinisk praksis og innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket vurderer at pasienter vil få samme palliative behandlingstilbud etter sykdomsprogresjon uavhengig av om tredjelinjebehandling med trifluridin / tipiracil innføres i norsk klinisk praksis (se kapittel 4.1.2).

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon kommer fra TAGS-studien, nærmere omtalt i kapittel 2. Det primære og sekundære utfallsmålet i TAGS-studien var henholdsvis totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). OS var definert som tid fra behandlingsstart (ved randomisering) til død. PFS (vurdert av utprøver) var definert som tid fra behandlingsstart til første radiografiske påviste sykdomsprogresjon eller død uansett årsak. Median oppfølgingstid var 10,7 måneder. Dataene er modne. Det forelå henholdsvis 384 hendelser for OS, tilsvarende 76 % av studiepopulasjonen, og 443 hendelser for PFS, tilsvarende 87 % av studiepopulasjonen ved analysetidspunktet. Resultatene for ITT-populasjonen er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Effekresultater total studiepopulasjon fra den kliniske fase III-studien TAGS. Risikoforhold=hasard ratio. Hentet fra (15).

	Lonsurf pluss BSC (N = 337)	Placebo pluss BSC (N = 170)
Totaloverlevelse (OS)		
Antall dødsfall, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Median OS (måneder) ^a [95 % KI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Risikoforhold [95 % KI]	0,69 [0,56; 0,85]	
p-verdi ^c	0,0003 (1-sidig), 0,0006 (2-sidig)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall progresjoner eller dødsfall, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Median PFS (måneder) ^a [95 % KI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Risikoforhold [95 % KI]	0,57 [0,47; 0,70]	
p-verdi ^c	< 0,0001 (1-sidig og 2-sidig)	

^a Kaplan-Meier-estimer

^b Brookmeyer og Crowley-metodologi

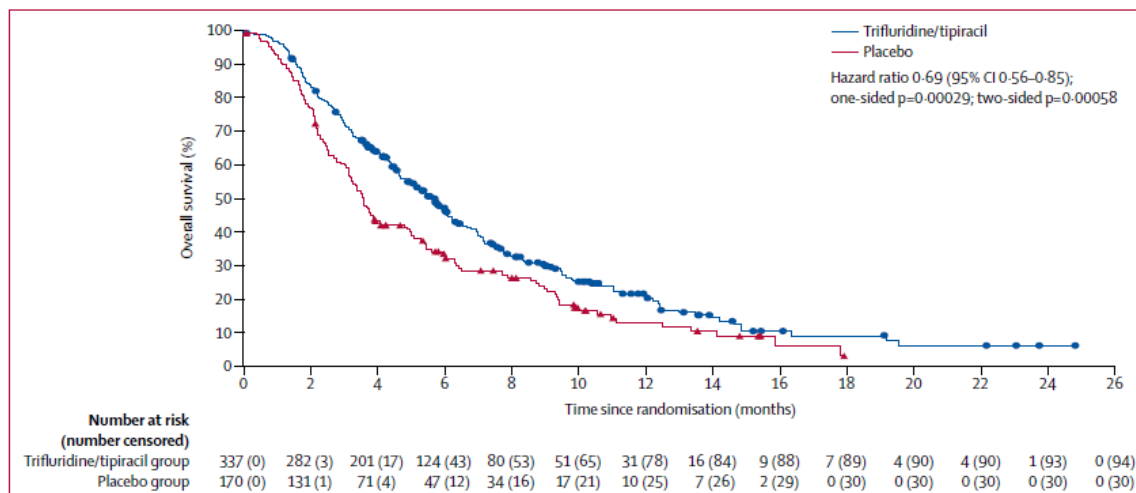
^c Stratifisert log-rank test (strata: region, ECOG-status ved baseline, tidligere ramucirumabbehandling)

Totaloverlevelse

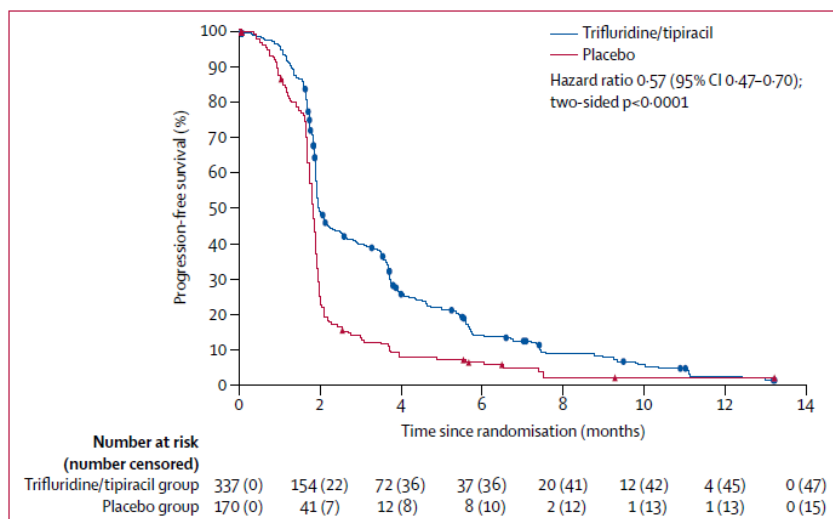
Resultatene fra TAGS viste en median OS på 5,7 måneder (95 % KI: 4,8-6,2) i trifluridin / tipiracil-armen og 3,6 måneder (95 % KI: 3,1-4,1) i BSC-armen for ITT-populasjonen. Dette tilsvarer en hasard ratio (HR) på 0,69 (95 % KI: 0,56-0,85). Kaplan-Meier (KM) kurver for OS for hele studiepopulasjonen er vist i figur 4. Det ble registrert 244 hendelser (72,4 %) i trifluridin / tipiracil-armen, sammenlignet med 140 hendelser (82,4 %) i BSC-armen (10).

Progresjonsfri overlevelse

Median PFS var 2,0 og 1,8 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og BSC-armen hos ITT-populasjonen. HR var 0,57 (95 % KI: 0,47-0,70). KM-kurven for PFS er vist i figur 5.



Figur 4: KM kurver for OS i ITT populasjonen fra TAGS studien. Hentet fra (10)



Figur 5: KM kurver av PFS i ITT-populasjonen. Hentet fra (10)

Resultater for ROW-populasjonen og ROW uten ramucirumab er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Relevante resultater fra TAGS-studien for ulike pasientpopulasjoner. ITT, intention to treat; ROW, rest of world.

Utfall	ITT-populasjon (n=507)		ROW (n=434)		ROW no prior ramucirumab (n=322)	
	trifluridin / tipiracil	Placebo	trifluridin / tipiracil	Placebo	trifluridin / tipiracil	Placebo
OS median (måned)	5,7	3,6	5,4	3,3	5,7	3,2
HR OS (95 % CI)	0,69 (0,56-0,85)		0,68 (0,54-0,85)		0,67 (0,52-0,88)	
PFS median (måned)	2,0	1,8	1,9	1,7	2,1	1,9
HR PFS (95 % CI)	0,57 (0,47-0,70)		0,54 (0,38-0,77)		0,61 (0,47-0,78)	

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen er de kliniske dataene for OS og PFS framskrevet utover oppfølgingstiden i TAGS-studien ved å tilpasse parametriske kurver, både stratifiserte og ustratifiserte, til KM-dataene, med parametriske overlevelsesmodell (PSM). For behandlingsvarighet (ToT) benyttes KM-data direkte fra studien siden alle hendelser ble observert i studiens oppfølgingstid. Servier har valgt parametriske funksjoner ut ifra intern validitet (visuell vurdering av tilpasning og «goodness of fit measures» med Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC)). Servier har ikke vurdert klinisk plausibilitet. Følgende funksjoner ble vurdert for framskriving: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, Gompertz, lognormal og generalisert gamma. I innsendt modell manglet funksjonen gamma, som i henhold til Legemiddelverkets Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (16) skal inkluderes i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket etterspurte, og fikk tilsendt en ny modell av Servier som inkluderte gammafunksjonen. I modellen kan det velges mellom funksjonene, enten fullparametrisert eller som KM-data med parametriske hale fra det tidspunktet der 20 % av pasientene fortsatt lever. Servier har kun vurdert stratifiserte parametriske kurver med begrunnelse i at de har modne data og har derfor heller ikke vurdert om antagelser for proporsjonal hasard er oppfylt, men de har tilgjengeliggjort ustratifiserte kurver i modellen. Videre er det mulig å velge mellom ulike subgruppe-populasjoner for analysen (se kapittel 3.1). Servier har i sin hovedanalyse valgt ROW-populasjonen med følgende funksjoner for ToT, PFS og OS:

- ToT trifluridin / tipiracil: KM-data
- ToT placebo: KM-data
- PFS trifluridin / tipiracil: Fullparametrisert lognormal
- PFS placebo: Fullparametrisert lognormal
- OS trifluridin / tipiracil: Fullparametrisert lognormal
- OS placebo: Fullparametrisert lognormal

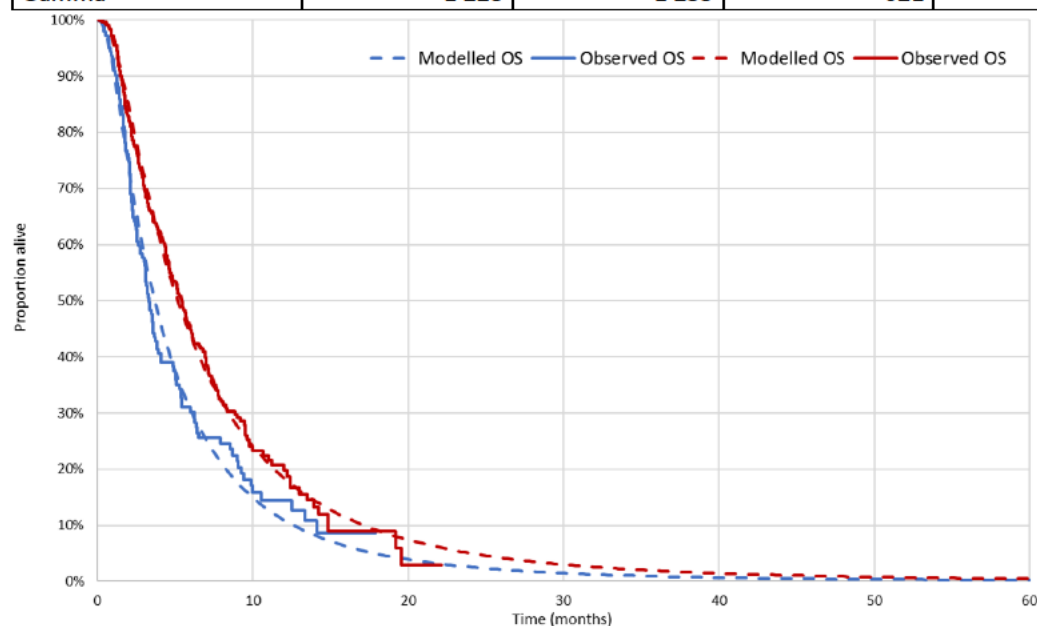
Totaloverlevelse (OS)

Pasienter med dokumentert overlevelsesstatus utover siste datakutt ble sensurert. Servier har benyttet visuell tilpasning og statistiske verktøy (AIC/ BIC verdier) for vurdering av kurvetilpasning til KM-dataene (intern validitet). Klinisk plausibilitet for ekstrapoleringen av overlevelse er ikke vurdert. Servier beskriver

at lognormal funksjonen gir best tilpasning for begge behandlingsarmene siden den har lavest verdier for AIC og BIC, samt god visuell tilpasning. Verdiene for AIC/BIC er presentert per behandlingsarm i Tabell 9.

Tabell 9: AIC/BIC verdier for OS for behandlingsarmene trifluridin / tipiracil (Lonsurf) og beste støttebehandling (BSC). Fete verdier representerer Servier sin hovedanalyse. Kilde: Servier

	Lonsurf		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 253	1 257	626	629
Weibull	1 234	1 242	625	631
Gompertz	1 249	1 257	628	634
Log-normal	1 215	1 223	604	610
Log-logistic	1 223	1 230	606	612
Generalised gamma	1 217	1 228	604	613
Gamma	1 228	1 235	621	627



Figur 6: Modellert versus observert OS. Antagelser: ROW-populasjonen, lognormal parametrisering for trifluridin / tipiracil (rød) og BSC (blå).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Modellen til Servier anvender PFS fra primæranalysen (hver 8. uke). Primæranalysen ble gjort etter 287 (85%) og 156 (92%) hendelser for trifluridin / tipiracil og BSC-armen, og framskrivning bygger derfor på modne data. Grunnet fall i KM-dataene som stammer fra at progredierte pasienter og sensurerte data kommer på samme oppfølgingstidspunkt, har Servier presentert og muliggjort følgende ulike metoder i modellen:

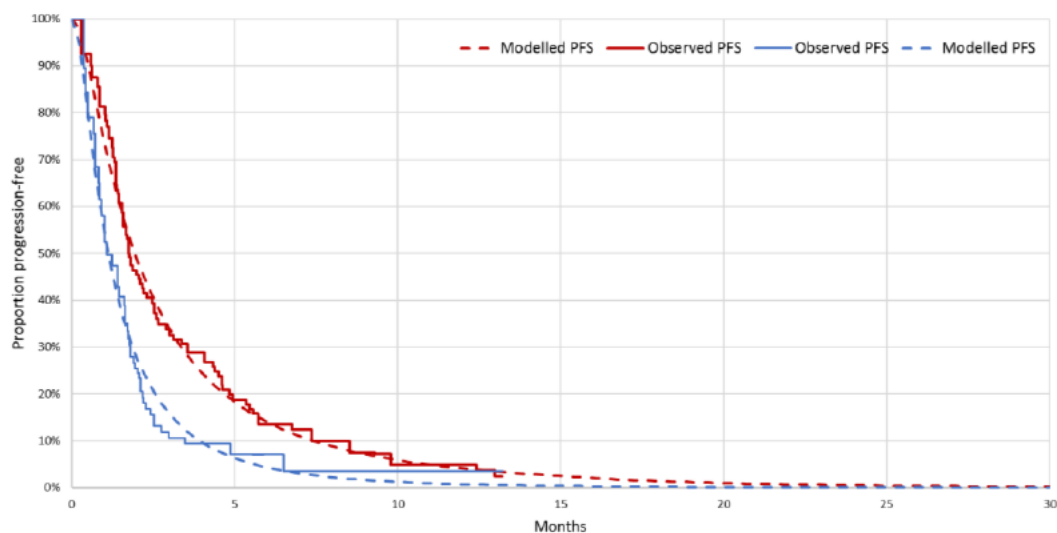
- «Re-based» PSM: Bruker KM-dataene fra uke 8 og tilpasser parametriske kurver etter dette tidspunktet
- KM-data med parametrisk hale
- KM-data med parametrisk, re-based hale

- Rene KM-data som antar at alle pasientene har progrediert fra tidspunktet ved den siste observasjonen, dvs. ingen ekstrapolering.
- PSM med interval censoring adjustment etter tilnærmingen beskrevet av Collet (17).

I Serviers hovedanalyse benyttes en stratifisert «interval censoring adjustment»-PSM med lognormal funksjon for parametrisering av PFS. Ifølge Servier gir lognormal funksjonen den beste tilpasningen til KM-dataene siden denne funksjonen har de laveste verdiene for AIC/BIC (Tabell 10). Modellert versus observerte kurver for begge behandlingsarmene er presentert i Figur 7.

Tabell 10 :AIC/BIC verdier for PFS for behandlingsarmene trifluridin / tipiracil (Lonsurf) og beste støttebehandling (BSC), innsendt av Servier. Fete verdier representerer Servier sin hovedanalysesin hovedanalyse.

	Lonsurf		BSC	
	AIC	BIC	AIC	AIC
Exponential	859	863	329	332
Weibull	860	868	329	335
Gompertz	859	867	324	330
Log-normal	848	856	313	319
Log-logistic	883	890	322	327
Generalised gamma	850	861	311	319



Figur 7: Modellert versus «interval censoring adjusted» PFS for begge behandlingsarmene i Servier sin hovedanalysesin hovedanalyse. Antagelser: ROW-populasjon, «interval censoring adjustment», lognormal parametrisering for både trifluridin / tipiracil (rød) og BSC (blå)

Servier begrunner valget av «interval censoring adjustment» ut ifra at den relativt lange tiden, dvs. 8 uker, mellom hver oppfølging/vurdering av tumorstatus og derav sykdomsprogresjon. Som illustrert i

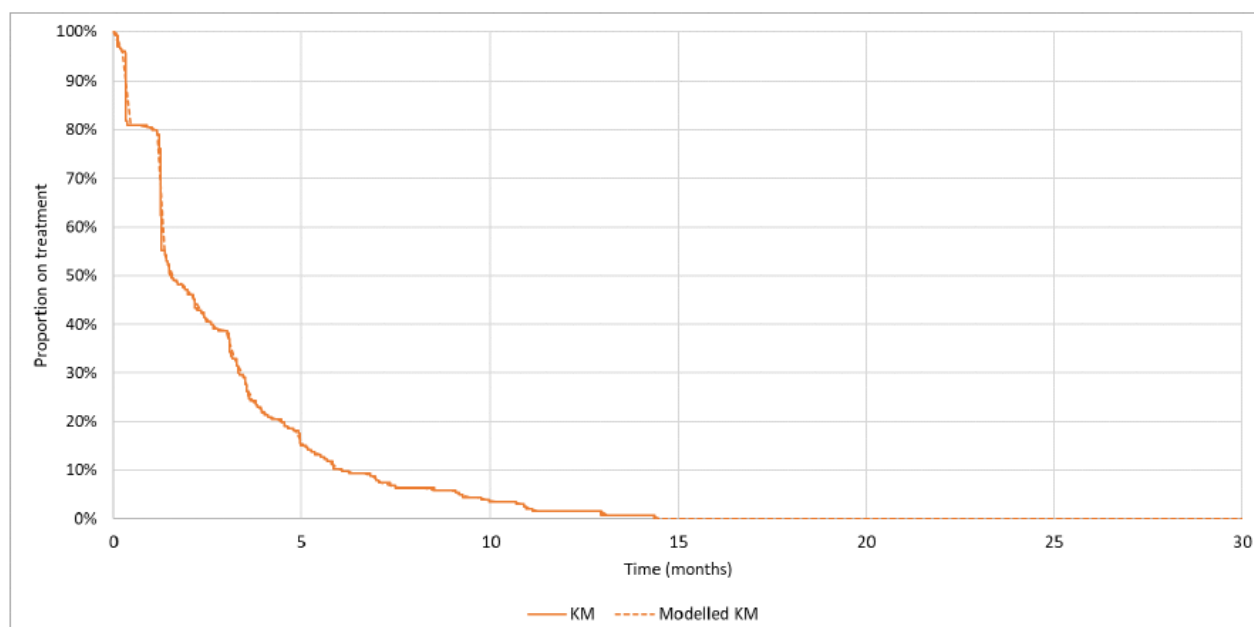
Figur 5 er det et stort fall i PFS-kurven ved uke 8 for begge behandlingsarmene. Dette skyldes at en stor andel pasienter progredierer mellom uke 0 og uke 8. Siden parametrisering ikke vil fange opp denne

formen, har Servier valgt å benytte en statistisk metode, «interval censoring adjustment» (17) for å justere en slik mulig overestimering av PFS (Figur 7).

Utenom valg av «interval censoring adjustment» og AIC/BIC-verdier har ikke Servier videre begrunnet valg av modelleringen av PFS.

Behandlingsvarighet (Time on treatment, ToT)

KM-dataene fra TAGS-studien benyttes direkte i den helseøkonomiske modellen (se Figur 8). ToT beregnes som differansen mellom tidspunkt for behandlingsstart og behandlingsslutt. KM-dataene for ToT er komplette for både intervensjons- og komparatorarmen.



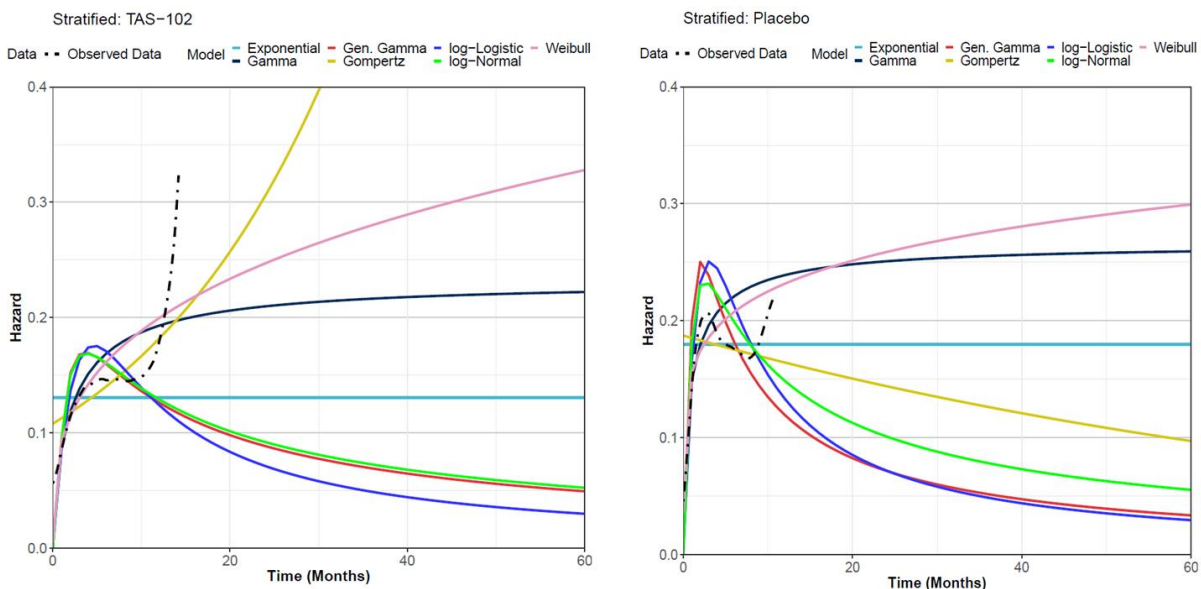
Figur 8: Behandlingsvarighet (ToT) i innsendt modell, basert på TAGS-studien.

Legemiddelverkets vurdering

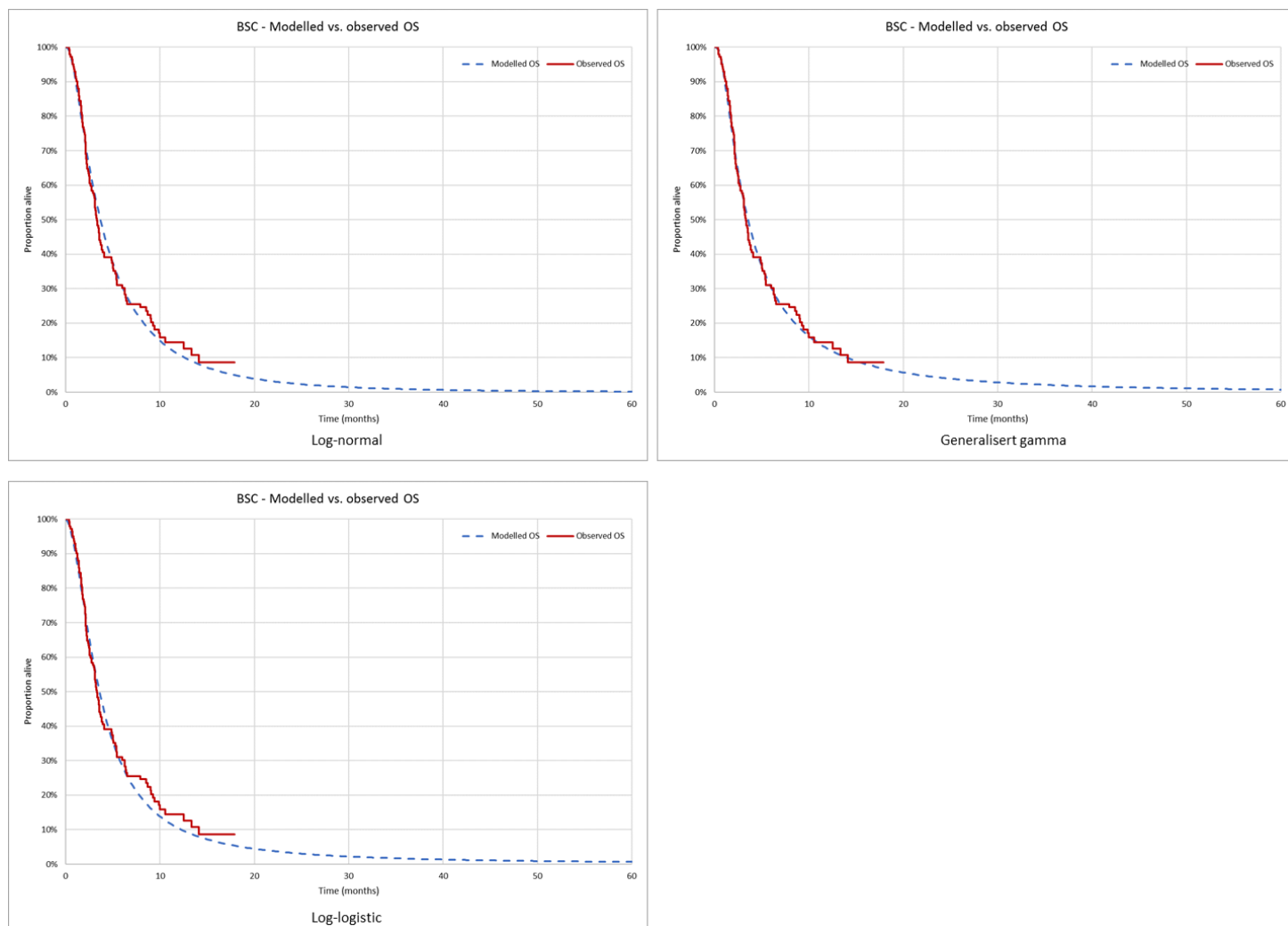
Totaloverlevelse (OS)

Dataene for OS fra TAGS-studien er modne. Det kan derfor legges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM-data (intern validitet) enn ved umodne data. Likevel er vurdering av klinisk plausibilitet av framskrivning viktig (ekstern validitet). Ved gjennomgang av dokumentasjonspakken, og i senere saksbehandling har Legemiddelverket etterspurt utfyllende informasjon fra Servier vedrørende statistiske tester og grafisk presentasjon knyttet til tilpasningen av parametriske funksjoner og framskrivning av studiedata. Dette inkluderte blant annet en oppdatert modell med gammafunksjon og smoothed hazard plot, som Servier har ettersendt. Oppsummert mener Legemiddelverket at Servier sin dokumentasjon knyttet til framskrivning av OS er noe mangelfull, hvor dokumentasjonspakken er lite strukturert og oppdatert til en norsk innsendelse. Videre er argumentasjon for valg av parametriseringsfunksjon noe begrenset. Basert på en samlet vurdering av AIC/BIC og visuell tilpasning har Servier valgt stratifiserte fullparametriserte lognormal funksjon i sin hovedanalyse for begge behandlingsarmene. Servier har ikke

gjort en vurdering eller en tilstrekkelig beskrivelse av de to andre metodene for modellering av OS, ustratifiserte fullparametrisering og KM-data med parametrisk hale, og Legemiddelverket har derfor også sett bort fra disse metodene. Legemiddelverket mener at lognormal er et rimelig valg for framskriving av intervensjonsarmen, og at denne funksjonen gir best tilpasning til KM-data basert på visuell vurdering, AIC/BIC og vurdering av smoothed hasard (Figur 9). Legemiddelverket mener derimot at framskriving av komparatorarmen virker å være noe underestimert, og at flere plausible alternativer for framskriving av komparatorarmen. Servier påpeker selv at en forskjell på fem eller mindre i AIC og/eller BIC ikke anses å være en betydningsfull forskjell. Basert på dette er funksjonene lognormal, loglogistisk, og generalisert gamma likeverdige med tanke på statistisk tilpasning til de observerte KM-dataene for komparatorarmen (Tabell 9). De nevnte funksjonene viser i tillegg liten forskjell i smoothed hasard (Figur 9). Basert på visuell vurdering kan det se ut til at lognormal og loglogistisk underestimerer komparatorarmen fra rundt 6 måneder og ut framskrivingsperioden. Dette ser ut til å overestimere størrelsen på relativ effekt. Lognormal-funksjonen predikerer en lengre tidshorison før intervensjons- og komparatorarmen møtes. Dette resulterer i en betydelig forskjell i OS etter 2 år, på henholdsvis 5 %, vs. 2,5 %. Legemiddelverket anser det som mindre plausibelt, gitt virkningsmekanismen til trifluridin / tipiracil, at effekt på overlevelse vil vedvarer vesentlig utover behandlingstiden. Dette støttes av klinikere Legemiddelverket har kontaktet, og underbygges også av de observerte OS-dataene fra TAGS-studien (Figur 6) der OS-kurvene for intervensjons- og komparatorarmen konvergerer mot hverandre fra rundt 6 måneder.

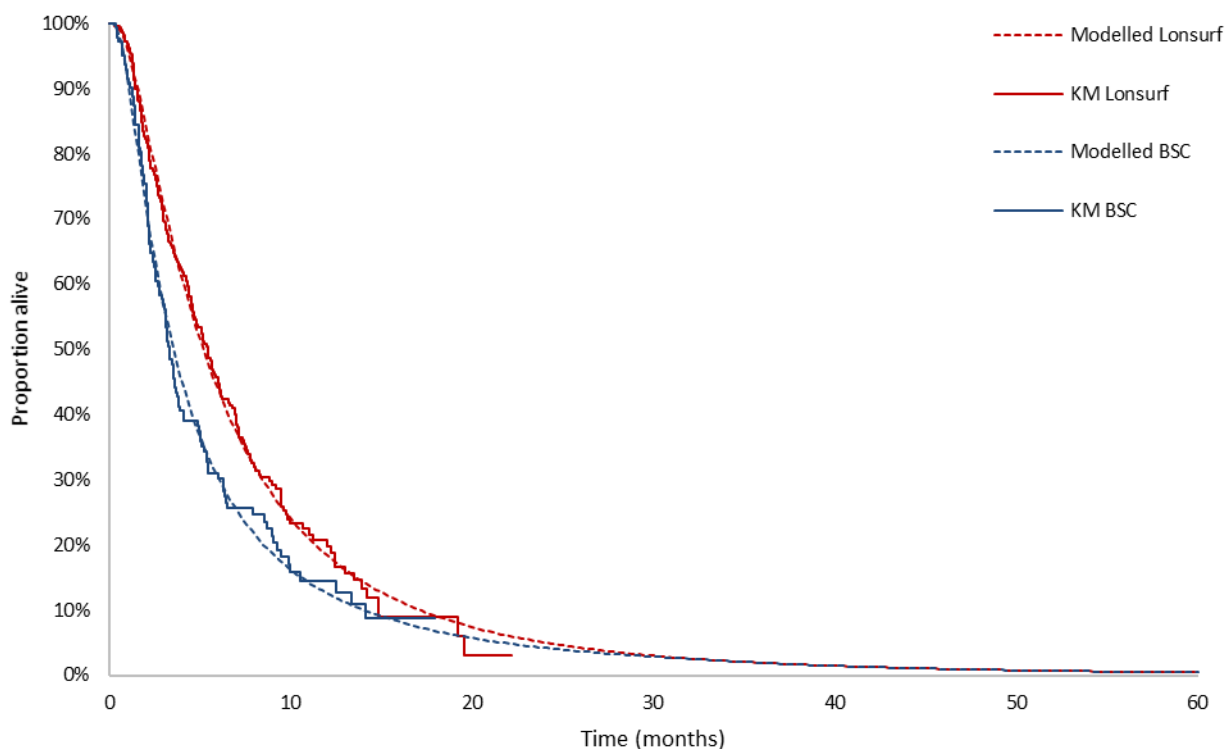


Figur 9: Smoothed hasardplott av OS-data fra TAGS med hasard for de parametriske funksjonene for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre). Kilde: Servier



Figur 10: Modellert (blå) versus observert OS (rød) for BSC for lognormal, loglogistisk og generalisert gamma. Antagelser: ROW-populasjon.

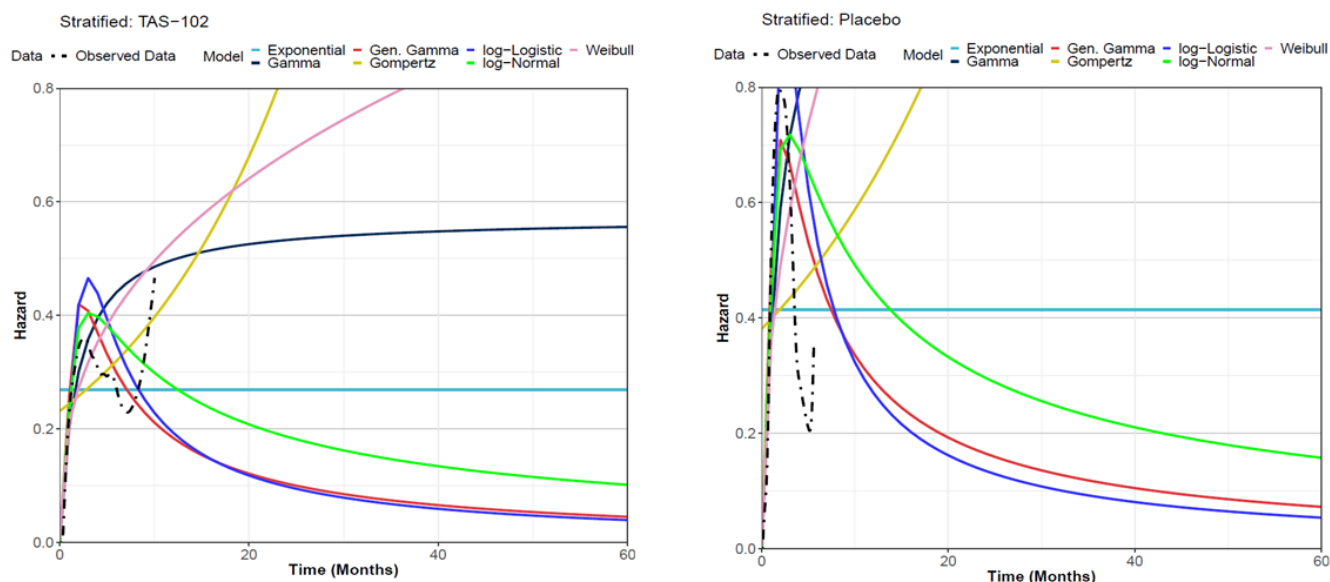
Basert på argumentene over velger Legemiddelverket å endre funksjon for BSC til generalisert gamma. Grunnet de forskjellige statistiske egenskaper i funksjonen til intervensjonsarmen (lognormal) og komparatorarmen (generalisert gamma), fører dette til at komparatorarmen krysser intervensjonsarmen ved måned 32,4 i modellen. Dvs. at BSC fører til bedre overlevelse enn trifluridin / tipiracil, etter underkant av tre år, som ikke er klinisk plausibelt. For å løse dette, velger Legemiddelverket å endre modelleringen av BSC-armen slik at den er lik intervensjonsarmen fra tidspunktet hvor kurvene krysser. Se Figur 11 for en illustrasjon av parametriseringen av OS i Legemiddelverkets hovedanalyse.



Figur 11: Modellert (KM) versus observert OS i Legemiddelverkets hovedanalyse. Antagelser: ROW-populasjonen, lognormal parametrisering for trifluridin / tipiracil (rød), generalisert gamma for BSC (blå), med justering ved måned 32,4 slik at BSC-armen modelleres likt trifluridin / tipiracil-armen.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS-dataene fra TAGS-studien er nesten komplette. Det er dermed lite usikkerhet i datagrunnlaget. Legemiddelverket mener at Servier sine vurderinger knyttet til «interval censoring adjustment» og kurvevalg basert på AIC/BIC virker rimelig. Servier har imidlertid ikke vurdert eller beskrevet de andre metodene for modellering av PFS inngående. Legemiddelverket har heller ikke vurdert disse, da ingen av disse valgene gir endringer av betydning for resultatet i modellen. Intern validitet kan tillegges mer vekt ved så modne data. Basert på tilgjengelige plot og tester ser funksjonene lognormal og generalisert gamma ut til å være best tilpasset KM-dataene i begge armene. Valg av generalisert gamma er ikke utslagsgivende for resultatet i modellen, og Legemiddelverket har derfor valgt å beholde funksjonen lognormal som var Servier sin hovedanalyse.



Figur 12: Smoothed hasardplott av PFS-data fra TAGS med hasard for de parametriske funksjonene for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre). Kilde: Servier

Oppsummering

TAGS-studien viste at behandling med trifluridin / tipiracil forbedret median OS med i overkant av 2 måneder hos pasienter med metastaserende magekreft. Legemiddelverket anerkjenner at en numerisk overlevelsesgevinst på 2,1 måneder er en klinisk relevant effekt, hensyntatt at den aktuelle pasientpopulasjonen har svært dårlig prognose, og står uten tilgjengelig tredjelinjebehandling. EMA har tidligere vurdert at klinisk relevans av den numeriske forbedringen på 0,2 måneder i PFS er usikker (11).

Valg av OS-kurve har stor effekt på analysens resultat (se kapittel 4.2.3), siden de aktuelle funksjonene gir en betydelig endring i IKER, til tross for at de har god tilpasning av KM-kurvene og ligger ganske likt. Dette skyldes nok den matematiske egenskapen IKER har når det er snakk om en lav QALY-gevinst i analysen (trifluridin / tipiracil gir en QALY-gevinst på 0,105 over 5 år i Serviers hovedanalyse). Det vil si at en liten QALY-gevinst gjør at IKER er svært sensitiv for kurvevalg (lav nevner i brøken gjør at resultatet er sensitivt til endringer i nevneren). Basert på tilgjengelig informasjon mener Legemiddelverket at generalisert gamma gir den mest plausible framskrivningen av OS for BSC-armen, og endrer parametriseringskurve for OS i BSC-armen fra lognormal til generalisert gamma. Fra tidspunktet hvor kurvene for komparatorarmen og intervensjonsarmen krysser endrer Legemiddelverket modelleringen av BSC-armen slik at den er lik intervensjonsarmen.

Legemiddelverket godtar Servier sine valg for parametrisering og framskrivning av PFS, og bruk av KM-data for ToT for begge behandlingsarmer. Selv om ekstrapolering av behandlingsvarighet (ToT) generelt vil kunne reflektere usikkerhet knyttet til behandlingens lengde bedre enn KM-data, mener Legemiddelverket at dette er mindre relevant for denne metodevurderingen da det foreligger komplette KM-data for ToT. Oppsummert gir dette følgende funksjoner for ToT, PFS og OS i Legemiddelverkets hovedanalyse:

- ToT trifluridin / tipiracil: KM-data
- ToT BSC: KM-data
- PFS trifluridin / tipiracil: Fullparametrisert lognormal, interval censored
- PFS BSC: Fullparametrisert lognormal, interval censored
- OS trifluridin / tipiracil: Fullparametrisert lognormal
- OS BSC: Fullparametrisert generalisert gamma, med justering ved måned 32 slik at BSC-armen modelleres likt trifluridin / tipiracil-armen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Observerte bivirkninger fra TAGS studien for hele studiepopulasjonen (ITT) er vist i Tabell 11. Analysene av sikkerhet baserer seg på bivirkninger observert hos alle pasienter som mottok minst én dose, uavhengig av behandlingsarm. Bivirkninger av grad ≥ 3 ble rapportert hyppigere blant pasienter i trifluridin / tipiracil-armen enn i placeboarmen (80 % vs. 58 %). De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 var nøyttropeni (34 %) og anemi (19 %) blant pasienter i trifluridin / tipiracil-armen, og abdominale smerter (9 %), generelt tap i fysisk helse (9 %) og anemi (8 %) i BSC-armen. Alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger forekom hyppigere blant pasienter i trifluridin / tipiracil-armen enn i BSC-armen (12 % vs. 4 %). En større andel pasienter i trifluridin / tipiracil-armen (4 %) enn i BSC-armen (1 %) avbrøt behandling på grunn av behandlingsrelaterte bivirkninger av grad ≥ 3 . I hhv. trifluridin / tipiracil- og BSC-armen var det 58,2 % og 22,0 % som modifiserte doseringen grunnet bivirkninger.

Tabell 11: Bivirkninger fra TAGS studien (ITT-populasjonen)

	Trifluridine/tipiracil group (n=335)				Placebo group (n=168)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any adverse event of any cause*	59 (18%)	172 (51%)	51 (15%)	44 (13%)	60 (36%)	64 (38%)	14 (8%)	19 (11%)
Any treatment-related adverse event	95 (28%)	136 (41%)	39 (12%)	1 (<1%)†	73 (43%)	21 (13%)	0	1 (1%)‡
Most common adverse events of any cause§								
Nausea	114 (34%)	10 (3%)	0	0	48 (29%)	5 (3%)	0	0
Anaemia or decreased haemoglobin concentration	86 (26%)	63 (19%)	1 (<1%)	0	19 (11%)	12 (7%)	1 (1%)	0
Decreased appetite	86 (26%)	28 (8%)	1 (<1%)	0	41 (24%)	9 (5%)	2 (1%)	0
Vomiting	71 (21%)	10 (3%)	2 (1%)	0	31 (18%)	3 (2%)	0	0
Diarrhoea	67 (20%)	8 (2%)	1 (<1%)	0	21 (13%)	3 (2%)	0	0
Fatigue	66 (20%)	23 (7%)	0	0	25 (15%)	10 (6%)	0	0
Neutropenia or decreased neutrophil count	62 (19%)	85 (25%)	29 (9%)	0	7 (4%)	0	0	0
Asthenia	49 (15%)	14 (4%)	2 (1%)	0	29 (17%)	11 (7%)	0	0
Thrombocytopenia or decreased platelet count	49 (15%)	7 (2%)	4 (1%)	0	8 (5%)	0	0	0
Leucopenia or decreased white blood cell count	47 (14%)	28 (8%)	3 (1%)	0	3 (2%)	0	0	0
Abdominal pain	41 (12%)	14 (4%)	0	0	16 (10%)	15 (9%)	0	0
Constipation	41 (12%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	16 (10%)	4 (2%)	0	0
Back pain	23 (7%)	2 (1%)	0	0	7 (4%)	4 (2%)	0	0
Increased blood alkaline phosphatase concentrations	21 (6%)	9 (3%)	0	0	9 (5%)	5 (3%)	0	0
Dyspnoea	18 (5%)	6 (2%)	0	0	11 (7%)	4 (2%)	2 (1%)	0
Dysphagia	13 (4%)	6 (2%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	4 (2%)	0	0
Ascites	7 (2%)	12 (4%)	0	0	5 (3%)	10 (6%)	0	1 (1%)
General deterioration of physical health	1 (<1%)	4 (1%)	1 (<1%)	17 (5%)	2 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	11 (7%)
Hyponatraemia	1 (<1%)	4 (1%)	0	0	1 (1%)	7 (4%)	0	0
Increased γ -glutamyltransferase concentrations	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	4 (2%)	1 (1%)	0

Data are n (%) and are presented for all treated patients. Adverse events were defined according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. * Adverse event data were missing for accidental overdose (n=1 [<1%]) and drug misuse (n=1 [<1%]) in the trifluridine/tipiracil group and encephalopathy (n=1 [1%]) in the placebo group. †Attributed to cardiopulmonary arrest. ‡Attributed to toxic hepatitis. §Adverse events for which grade 1 or 2 events were reported in 10% or more of patients in either treatment group and adverse events for which grade 3, 4, or 5 events were reported in 2% or more of patients in either treatment group.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det lagt opp til to alternativer for inkludering av bivirkninger:

1. Alle bivirkninger av grad 3-4.
2. Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3-4.

Bivirkningene er hentet fra TAGS-studien og er avhengig av hvilken populasjon man vurderer mht. overlevelse og sikkerhet (ITT, ROW, ITT uten tidligere behandling med ramucirumab eller ROW uten tidligere behandling med ramucirumab). Modellen inkluderer kun bivirkninger (enten alle eller behandlingsrelaterte) som ble observert hos $\geq 5\%$ av pasientene, uavhengig av behandlingsarm.

Sannsynligheten for at en pasient opplever en bivirkning er basert på total behandlingsvarighet. Servier har anvendt behandlingsrelaterte bivirkninger i sin hovedanalyse, og sannsynlighetene er modellert per syklus. Bivirkningene fører til økte kostnader og reduksjon i livskvalitet, det henvises til de respektive delkapitlene om kostnader (4.1.2) og nyttevekter (3.4.3) for ytterligere informasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en fordel at bivirkninger i modellen er hentet fra TAGS-studien med mulighet for å velge mellom ulike pasientpopulasjoner, og inkludering av enten alle bivirkninger eller kun behandlingsrelaterte bivirkninger. Legemiddelverket skulle gjerne inkludert bivirkninger av grad ≥ 3 med en forekomst hos ≥ 2 % av pasientene for best å kunne reflektere klinisk praksis, men har ikke bedt Servier om å oppdatere modellen ettersom endring av bivirkninger er av mindre betydning for resultatet. Legemiddelverket aksepterer at sannsynligheten for å oppleve en bivirkning er basert på total behandlingsvarighet og at disse er modellert per syklus.

Legemiddelverket godtar innsendte bivirkningsdata, og velger også behandlingsrelaterte bivirkninger i sin hovedanalyse.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I TAGS-studien ble to sykdomsspesifikke instrumenter brukt for å måle pasientenes helserelaterte livskvalitet (HRQoL). Disse instrumentene var European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), et instrument for pasienter med kreft som baseres på 30 spørsmål, og EORTC gastric-specific module (QLQ-STO22), et instrument for pasienter med magekreft. Pasientene besvarte spørreskjemaene 1-7 dager før randomisering, før administrering av legemiddel på dag 1 i hver behandlingssyklus (dvs. fra og med syklus 2), og ved oppfølgingen 30 dager etter den siste doseringen. Etterlevelse på QLQ-C30 spørreskjema fra ITT-populasjonen i TAGS er presentert i Tabell 12.

84 % av pasientene svarte på spørreskjemaene før randomisering. Servier oppgir at de har kun anvendt data med minst 10 % etterlevelse for sine analyser av QoL data, dvs. til og med syklus 6 i trifluridin / tipiracil-armen og syklus 3 i BSC-armen. Andelen pasienter som gjennomførte spørreskjemaene varierte betydelig mellom behandlingssyklusene (Tabell 13).

Tabell 12: Etterlevelse på EORTC QLQ-C30 spørreskjema for ITT-populasjonen i TAGS studien

Visit	Lonsurf N=337 (%)	BSC N=170 (%)	Total N=507 (%)
Overall	86.9	78.2	84
Cycle 1	84.9	78.7	82.9
Cycle 2	57.8	36	50.6
Cycle 3	37.3	14	29.6
Cycle 4	24.4	9.1	19.4
Cycle 5	16.9	6.1	13.3
Cycle 6	10.8	5.5	9.1
Cycle 7	8.4	3	6.7
Cycle 8	6.9	3	5.6
Cycle 9	4.2	1.8	3.4
Cycle 10	3.3	1.2	2.6
Cycle 11	1.8	1.2	1.6
Cycle 12	0.6	0.6	0.6
Cycle 13	0.3	0.6	0.4
Cycle 14	0	0.6	0.2
Cycle 15	0	0.6	0.2
Last Collection Cycle	86.1	78.7	83.7
Safety Follow-Up	11.7	8.5	10.7

Key: BSC, best supportive care; CSR, clinical study report; ITT, intention to treat; N, number; QLQ-C30, quality of life questionnaire.

Tabell 13: Andelen pasienter som fullførte QLQ-C30 spørreskjema for ITT-populasjonen i TAGS-studien. Kilde (18).

	Trifluridine/tipiracil (n = 337)	Placebo (n = 170)
Baseline	98.5	96.5
Cycle 1	84.2	76.8
Cycle 2	68.1	47.2
Cycle 3	85.5	69.7
Cycle 4	69.8	83.3
Cycle 5	86.2	66.7
Cycle 6	67.9	90.0

Det ble ikke innhentet livskvalitetsdata med EQ-5D direkte i TAGS-studien. Det kreftspesifikke instrumentet QLQ-C30 ble konvertert til EQ-5D etter metoden beskrevet av Kontodimopoulos et al (2) og Longworth et al (3). Algoritmen til Kontodimopoulos baserer seg på EQ-5D data i en magekreftpopulasjon mens algoritmen til Longworth baserer seg på EQ-5D data i en studie bestående av pasienter med ulike krefttyper

(myelomatose, bryst- og lungekreft). Begge bruker den britiske befolkningsbaserte EQ-5D-3L-tariffen (19), som er anbefalt i Legemiddelverkets Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Servier har ikke tatt hensyn til QLQ-STO22 da de ikke fant validerte metoder for konvertering til EQ-5D i Health Economics Research Centre (HERC) database.

For å estimere nyttevektene til de to helsetilstandene, pre- og post-progresjon, har Servier anvendt ulike «mixed-effects» regresjonsmodeller. Valg av modell baserte seg på beste tilpasning etter Akaike's Information Criterion (AIC) og variabler som var statistisk signifikante.

Servier har ikke utført et systematisk litteratursøk for å identifisere nyttevekter hos relevant pasientpopulasjon i forbindelse med denne metodevurderingen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen inkluderer ulike sett med nyttevekter basert på fire ulike kilder, to konverterte og to eksterne, presentert i Tabell 14. De konverterte nyttevektene fra TAGS er tilgjengelig for de ulike pasientpopulasjonene ROW, ITT, ROW uten ramucirumab og ITT uten ramucirumab etter algoritmene fra Kontodimopoulos og Longworth. De eksterne kildene til nyttevekter er to tidligere innsendelser til den britiske helsemyndigheten NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Nyttevektene er knyttet til helsetilstandene pre-progresjon og post-progresjon og er uavhengige av behandlingsarm.

Tabell 14: Oversikt over de ulike nyttevektene tilgjengelig i den helseøkonomiske modellen. Fete verdier er Serviers hovedanalyse. Alle nyttevektene er i EQ-5D-3L verdier.

Kilde	Helsetilstand	
	Pre-progression	Post-progression
Kontodimopoulos (konvertert fra QLQ-C30)		
ROW	0,660	0,539
ITT	0,714	0,594
ITT, no prior ramucirumab	0,666	0,546
ROW, no prior ramucirumab	0,660	0,552
Longworth (konvertert fra QLQ-C30)		
ROW	0,610	0,471
ITT	0,678	0,551
ITT, no prior ramucirumab	0,624	0,488
ROW, no prior ramucirumab	0,612	0,481
NICE ramucirumab innsendelse (20)	0,737	0,587
NICE trastuzumab innsendelse (21)	0,729	0,577

Bivirkninger

Siden det ikke ble rapportert data på nyttereduksjoner knyttet til bivirkninger i TAGS-studien har Servier hentet inn nyttevekter fra eksterne kilder. Kildene de har brukt er tidligere metodevurderinger av NICE på metastatisk magekreft. For bivirkninger hvor Servier ikke fant relevante nyttetap i de tidligere metodevurderingene, antas det ingen nyttetap. Bivirkningsrelaterte nyttetap og tilhørende kilder er presentert i Tabell 15.

Tabell 15: Nyttereduksjoner knyttet til bivirkninger i modellen.

Adverse event	Utility decrement	SE	Source
Anaemia	-0.115	0.012	TA378. Ramucirumab appraisal
Neutropenia	-0.09	0.015	TA378. Ramucirumab appraisal
Leukopenia	-0.09	0.015	Derived from NICE TA316 Company Submission, which assumed disutility of leukopenia to be the same as neutropenia. ²³
Abdominal pain	-0.069	0.070	TA378. Ramucirumab appraisal
Ascites	-0.069	0.070	Assumed as Abdominal pain
Fatigue	-0.119	0.012	TA378. Ramucirumab appraisal
Asthenia	-0.119	0.012	Assumed as Fatigue
General physical health deterioration	-0.119	0.012	Assumed as Fatigue
Neutrophil count decreased	-0.09	0.015	Assumed to be the same as neutropenia
Decreased appetite	-0.069	0.070	Assumed as Abdominal pain

Key: AE, adverse event; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SE, standard error; TA, technology appraisal.

Source: NICE, 2016²¹; NICE, 2014,^{22,23}

Assumptions: For the purpose of this submission it is assumed: 1) Asthenia and General physical health deterioration have similar disutility as Fatigue and 2) Ascites and Decreased appetite similar disutility as Abdominal pain

Servier har ikke aldersjustert nyttevektene i modellen på grunn av den korte forventede levetiden.

Legemiddelverkets vurdering

Nyttevekter samlet inn i TAGS

Det er en styrke at det er innhentet livskvalitetsvekter fra TAGS-studien selv om det ikke ble anvendt et generisk instrument, som EQ-5D. Legemiddelverket har ikke mottatt informasjon om spørreskjemaene var tilfredsstillende utfylt eller ikke. Det fremkommer av EMAs vurdering av markedsføringstillatelse (11) at det kan være skjevheter i livskvalitetsdataene fordi Servier ikke kunne dokumentere hvorvidt pasientene fylte ut spørreskjemaene før de kliniske undersøkelsene. Utfylling av skjemaer med kjent medisinsk informasjon, kan påvirke rapportering av livskvalitet. I tillegg ble både andelen og antallet som besvarte spørreskjemaene lavere utover i studien, ettersom flere pasienter stoppet behandlingen, døde eller ble for syke til å svare på skjemaet. Lav etterlevelse kan føre til at nyttevektene som er beregnet blir følsomme for besvarelsene til enkeltpasienter, men Servier oppgir å ha løst dette med å kun anvende data som har minst 10 % etterlevelse i sine analyser. Overførbarheten av resultatet til «gjennomsnittspasienten» blir antageligvis likevel noe usikker. Legemiddelverket ba derfor om en oversikt over potensielle forskjeller i pasientkarakteristika mellom de pasientene som besvarte spørreskjemaene og de som ikke besvarte dem, men har ikke mottatt en slik oversikt.

Konvertering

Det er en styrke at Servier har gjennomført et litteratursøk ved valg av algoritme for å konvertere fra QLQ-C30 til EQ-5D-3L. Imidlertid savner Legemiddelverket en god begrunnelse for valg av algoritme. For å kunne vurdere hvilken konverteringsalgoritme som egner seg best for de innsamlede QLQ-C30 dataene fra TAGS

studien, etterspurte Legemiddelverket data på funksjonelle dimensjoner samlet inn fra TAGS sammenlignet med tilsvarende data fra de to ulike konverteringsalgoritmene. Disse er presentert i Tabell 16. En høy skår på global helse representerer *høyere* livskvalitet, mens funksjonsdimensjoner (fysisk, rolle, emosjon, kognitiv og sosial funksjon) med høyere skår representerer en *lavere* livskvalitet. Det er to kriterier i NICE DSU Technical Support Document 10 (22) som er spesielt relevant å se til i vurderingen av konverteringsalgoritme i denne saken. (1) Pasientkarakteristika i utvalget det mappes fra (Longworth: myelomatose, bryst- og lungekreft, Kontodimopoulos: magekreft) ligner pasientutvalget det mappes til (ROW fra TAGS-studien: metastaserende magekreft). (2) Instrumentet det konverteres fra (QLQ-C30 fra TAGS) skal inkludere tilsvarende aspekter av livskvalitet som det som det instrumentet det mappes til (EQ-5D). Utvalget i Kontodimopoulos består av 48 pasienter med magekreft uten metastase og publikasjonen hevder selv at algoritmen er egnet for pasientpopulasjoner med lignende QLQ-C30 skår. Det fremkommer i Tabell 16 at gjennomsnittlige funksjonsskår fra Kontodimopoulos er lavere (dvs. høyere livskvalitet) enn funksjonsårene fra både Longworth og TAGS, bortsett fra kognitiv funksjon. Dette kan tyde på at utvalget i Kontodimopoulos er friskere enn pasientene i TAGS og at Kontodimopoulos ikke er en god algoritme å anvende. I tillegg er utvalget i Kontodimopoulos lite (n=48) som trolig bidrar til at resultatene algoritmen predikerer er mer usikre.

Tabell 16: EORTC QLQ-C30 data fra TAGS studien og de to konverteringsmetodene beskrevet av Kontodimopoulos og Longworth et al. Ettersendt av Servier.

Functional scales	Kontodimopoulos, 2009	Longworth, 2014	TAGS study	
			TAS-102	Placebo
Global Health	46.35	53	58.4	58.4
Physical functioning	57.92	65	76.2	77.6
Role functioning	31.60	59	75.9	77.1
Emotional functioning	59.03	70	77.5	79.9
Cognitive functioning	85.42	76	85.1	86.7
Social functioning	42.71	69	79.4	79.6

Algoritmen til Longworth er basert på pasienter med myelomatose, brystkreft og lungekreft med en utvalgsstørrelse på totalt 771. Til stross for at dette utvalget er basert på andre krefttyper, ligger QLQ-C30-verdiene nærmere de som er samlet inn i TAGS. Doble og Lorgelly har vurdert ekstern validitet på flere konverteringsalgoritmer for QLQ-C30 til EQ-5D og konkluderer med at algoritmen til Longworth presterte bra på flere valideringskriterier, mens algoritmen til Kontodimopoulos virker uegnet til å predikere EQ-5D verdier (23). Legemiddelverket velger å støtte seg til denne vurderingen og velger å anvende konverteringsalgoritmen fra Longworth i sin hovedanalyse.

I tillegg til å konvertere nyttevektene fra TAGS har Servier også anvendt statistiske regresjonsmodeller for å beregne nyttevektene knyttet til de to helsetilstandene pre- og post-progresjon. Servier har ikke gitt en begrunnelse på hvorfor det var nødvendig med en regresjon for å beregne helsetilstandene. Legemiddelverket har ikke mottatt verdier på de direkte konverterte nyttevektene fra QLQ-C30 til EQ-5D og har følgelig ikke kunnet vurdere metodikken Servier har brukt for å beregne nyttevektene i den

helseøkonomiske modellen. Det er trolig flere kalkuleringsledd Servier ikke har presentert, noe som gjør det utfordrende for Legemiddelverket både å validere og å velge hvilke nyttevekter som vil være rimelig å anvende i denne metodevurderingen.

Nyttevekter fra eksterne kilder

Nyttevektene som er hentet fra eksterne kilder er spesifikt hentet fra NICE sine tidligere vurderinger og ikke identifisert gjennom systematisk litteratursøk, noe som er et krav i Legemiddelverkets retningslinjer dersom eksterne nyttevekter skal anvendes i den helseøkonomiske modellen. Siden det benyttes livskvalitetsdata fra den kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt i Serviers hovedanalyse, har Legemiddelverket ikke etterspurt et litteratursøk etter nyttevekter. De eksterne nyttevektene kan derfor være særlig håndplukket («cherry picking») av Servier og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert disse inngående.

Nyttevektene fra NICE ramucirumab er direkte innsamlede EQ-5D verdier fra RAINBOW-studien (24). Studien inkluderte pasienter med metastatisk eller ikke-resektabelt, lokalavansert adenokarsinom i magen eller i gastroøsofagealovergangen (2. linjebehandling). RAINBOW hadde en bedre etterlevelse på utfylling av spørreskjemaene enn TAGS, hvilket kan tyde på at disse nyttevektene er mer pålitelige (25). Imidlertid var studien designet for en tidligere behandlingslinje, og inkluderte derfor sannsynligvis en friskere pasientpopulasjon. I tillegg var det en større asiatisk andel av pasientpopulasjonen, som er forbundet med bedre prognose (se kapittel 3.1). Samlet sett medfører dette trolig at pasientene i RAINBOW-studien hadde høyere verdier på livskvalitet sammenlignet med pasientene i TAGS-studien. En annen ulempe med disse nyttevektene er at Legemiddelverket ikke har mottatt dokumentasjon på hvordan disse nyttevektene er samlet inn og beregnet, og derfor ikke kan vurdere kvaliteten på livskvalitetsdataene fra RAINBOW. Legemiddelverket har imidlertid kunnet se på pasientkarakteristikk i RAINBOW opp mot TAGS i de respektive publikasjonene. Fordelingen av alder, kjønn og ECOG PS er omtrent den samme i de to studiene. Pasientene i TAGS har i større grad metastatisk kreftsykdom, og derav en høyere sykdomsbyrde sammenlignet med pasientpopulasjonen inkludert i RAINBOW-studien. Legemiddelverket bruker ikke dette nyttevektsettet i sin hovedanalyse, men mener at nyttevektene fra RAINBOW er rimelig å presentere i en scenarioanalyse (Kapittel 4.2.3), gitt usikkerhetene knyttet til de konverterte nyttevektene diskutert tidligere i dette kapitlet.

Nyttevektene fra NICE sin metodevurdering av trastuzumab til behandling av HER2-positiv ventrikkelkreft (1. linje) inkluderer EQ-5D verdier fra ToGA-studien for helsetilstanden pre-progresjon. ToGA-studien samlet ikke inn EQ-5D data for helsetilstanden post-progresjon og helsenytte for denne tilstanden er hentet fra NICE sin vurdering av Sunitinib til behandling av gastrointestinale stromale svulster. Legemiddelverket mener at disse nyttevektene ikke er relevante å bruke fordi (1) pasientpopulasjonen er HER-2 positive, og en liten andel (9 %) av TAGS-studien hadde HER-2 genet (eller annet), (2) behandlingen som vurderes er førstelinje og trifluridin / tipiracil som inngår i denne metodevurderingen er tredjelinje samt at (3) bruken av ulike kilder til helsetilstandene pre- og post-progresjon er ikke å foretrekke.

Nyttevekter knyttet til bivirkninger

Det er positivt at Servier har inkludert reduksjoner i helsenytte knyttet til bivirkninger. Endringer av nyttevektene er ikke utslagsgivende for resultatet i modellen og Legemiddelverket har derfor valgt å beholde nyttevektene knyttet til bivirkninger i Servier sin hovedanalyse, men understreker at disse ikke er validert til bruk i fremtidige metodevurderinger.

Oppsummering

Til tross for svakhetene nevnt over, anser Legemiddelverket det som positivt at Servier gir muligheter for bruk av ulike nyttevektsett i modellen. Vi har vurdert at konverteringsalgoritmen til Longworth er mer hensiktsmessig å bruke i denne metodevurderingen enn den utviklet av Kontodimopoulos og Legemiddelverket endrer derfor nyttevektene i modellen til Longworth konvertert fra QLQ-C30 i TAGS i sin hovedanalyse. Det er imidlertid viktig å understreke at det er knyttet stor usikkerhet til disse nyttevektene både fordi konvertering medfører et ekstra element av usikkerhet og fordi beregningen av nyttevektene ikke er beskrevet tilstrekkelig av Servier. Legemiddelverket vil derfor utføre enveissensitivitetsanalyser samt scenarioanalyser med nyttevektsettet der QLQ-C30 i TAGS konverteres med algoritmen beskrevet av Kontodimopoulos og nyttevektene fra NICE ramucirumab i Kapittel 4.2.3 for å belyse denne usikkerheten.

Legemiddelverket velger å anvende nyttevektene fra TAGS (sykdomsspesifikke QLQ-C30), men endrer konverteringsalgoritmen fra Kontodimopoulos til Longworth og vurderer at nyttevektene er beheftet med stor usikkerhet. Nyttetap knyttet til bivirkninger godtas, men Legemiddelverket understreker at disse ikke er validert.

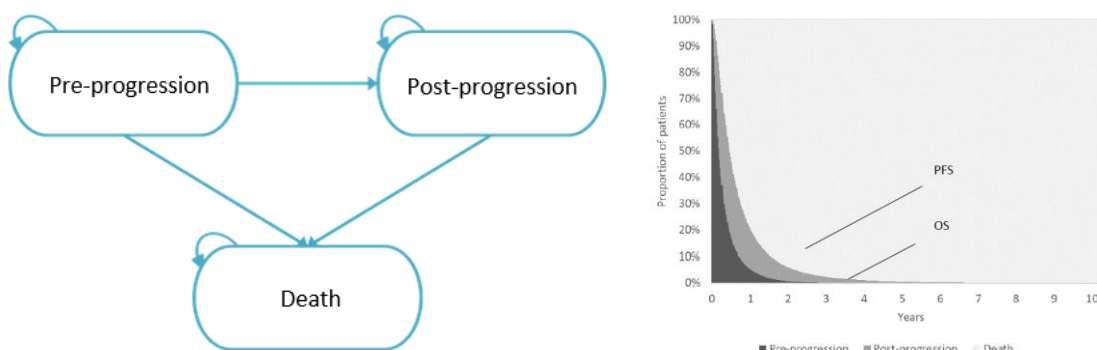
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes trifluridin / tipiracil med beste støttebehandling (BSC). Den helseøkonomiske analysen er basert på modellen som presenteres under.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Servier har sendt inn en arealet-under-kurven (AUC) modell med helsetilstandene pre-progresjon, post-progresjon og død. Modellstrukturen er illustrert i Figur 13.



Figur 13: Illustrasjon av helsetilstandene inkludert i modellen (venstre) og modellstruktur (høyre).

Alle pasientene starter i helsetilstanden pre-progresjon ved behandlingsstart og forblir i denne tilstanden inntil sykdomsprogresjon eller død basert på overlevelseskurvene (PFS og OS) fra TAGS-studien. Pasientene kan bevege seg til tilstanden død fra enhver tilstand. Pasientene kan ikke bevege seg fra post-progresjon til pre-progresjon. Sykluslengde er 1 uke og det er ikke anvendt halvsyklus-korreksjon.

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte AUC modellen med de tre gjensidig ekskluderende stadiene pre-progresjon, post-progresjon og død er en veletablert måte å modellere sykdomsprogresjon på innen onkologi. Fordelingen av pasienter i de ulike stadiene over tid basert på OS og PFS estimater er også en validert metode. Modellen er tilfredsstillende transparent og tillater i tilstrekkelig grad endring av input og relevante parametere. Siden sykluslengden er relativt kort, godtas det at halvsyklus-korreksjon ikke er anvendt.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et helsetjenesteperspektiv og Servier har en tidshorisont på 5 år i sin hovedanalyse. Dette begrunnes med kort forventet levetid hos den relevante pasientpopulasjonen. Kostnader og nyttevekter er diskontert med en rate på 3,5 % årlig, mens leveår er diskontert med en rate på 0 %.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har endret diskonteringsraten til 4 % i henhold til Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (16). Legemiddelverket aksepter valg av 5 års tidshorisont.

Legemiddelverket endrer diskonteringsraten til 4 % for kostnader, nyttevekter og leveår.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I analysen inngår kostnader relatert til behandling med trifluridin / tipiracil, bivirkninger, monitorering av på behandling/av behandling, påfølgende behandling samt livets slutfase. De er presentert i Tabell 17 og beskrevet bedre i avsnittene under.

Tabell 17: Enhetskostnader inkludert i modellen

Category	Cost Item	Cost
Lonsurf	Pack 20 tab/15mg = 300 mg	4 776,00 NOK
	Pack 20 tab/20mg = 600 mg	6 368,00 NOK
	Pack 60 tab/15mg = 400 mg	14 329,00 NOK
	Pack 60 tab/20mg = 1200 mg	19 105,00 NOK
	Instruction for use of oral chemotherapy	1 000,00 NOK
Adverse Events	Anaemia unit costs	7 285,00 NOK
	Neutropenia unit costs	9 600,00 NOK
	Leukopenia unit costs	9 600,00 NOK
	Abdominal pain unit costs	2 223,64 NOK
	Ascites unit costs	2 223,64 NOK
	Fatigue unit costs	4 800,00 NOK
	Asthenia unit costs	10 327,71 NOK
	General physical health deterioration unit costs	2 223,64 NOK
	Neutrophil count decreased unit costs	9 600,00 NOK
	Decreased appetite unit costs	4 800,00 NOK
Monitoring on treatment	Consultant visit unit	2 900,00 NOK
	CT scan unit cost	1 890,00 NOK
	Full blood count unit cost	63,00 NOK
	Renal function test unit cost	27,00 NOK
	Hepatic function test unit cost	27,00 NOK
Monitoring off treatment	Consultant visit off treatment	2 900,00 NOK
Subsequent therapy	Surgery	63 453 NOK
	Radiotherapy preparation	3 180 NOK
	Radiotherapy deliver	1 474 NOK
	4 th Line standard chemotherapy	15 204 NOK
	4 th Ramucirumab treatment sequence	100 868 NOK
End of Life	EOL cost estimate	178 232 NOK

Legemiddel- og administrasjonskostnader

Beregning av legemiddelkostnader for behandling med trifluridin / tipiracil tar utgangspunkt i legemiddelpriser, gjennomsnittlig behandlingsvarighet, dosering relativ doseintensitet og legemiddelsvinn. Legemiddelpriser for de ulike pakningene av trifluridin / tipiracil er vist i Tabell 17. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet er basert på observert behandlingsvarighet i TAGS-studien. Den helseøkonomiske modellen gir to ulike doseringsmuligheter; lik dosering for alle pasienter (35 mg/m² to ganger daglig) eller dosering basert på BSA-intervaller. Sistnevnte er benyttet i Servier sin hovedanalyse, og er i henhold til TAGS-studien og godkjent preparatomtale (15).

Servier antar at administrering av trifluridin / tipiracil medfører en engangskostnad. Administrering av trifluridin / tipiracil er satt til 1 000 NOK, basert på *NHS Reference costs 2017/2018*. Denne kostnaden er lagt til første syklus i modellen. Servier inkluderer ingen administrasjonskostnader for BSC.

Relativ doseintensitet ble beregnet til 0,847 i TAGS-studien. Relativ doseintensitet tar høyde for glemte doser, pauser i behandlingen og dosereduksjoner. Servier mener at relativ doseintensitet gir et mer nøyaktig estimat på legemiddelkostnader, og har inkludert relativ doseintensitet i sin hovedanalyse. Modellen åpner for ulike valg med hensyn til deling av både tabletter og pakninger. Servier inkorporer legemiddelsvinn ved å anta at pasienter ikke har mulighet til å dele hverken tabletter eller pakninger. Legemiddelkostnader per behandlingssyklus (28 dager) blir lagt til dag 1. Det vil si at de totale legemiddelkostnadene for en hel behandlingssyklus blir lagt til dag 1, selv om behandling opphører før den aktuelle behandlingssyklusen er gjennomført. Det er ikke inkludert legemiddelkostnader for BSC i analysen.

Monitoreringskostnader

Monitoreringskostnader modelleres separat for pasienter som mottar behandling med trifluridin / tipiracil (monitoring on treatment) og pasienter som ikke mottar aktiv behandling (monitoring off treatment). Pasienter i trifluridin / tipiracil -armen genererer monitoreringskostnader relatert til aktiv behandling frem til behandlingsavbrudd. Pasienter i BSC-armen genererer kun monitoreringskostnader som ikke er relatert til aktiv behandling. Monitoreringskostnader er vist i Tabell 17. Disse er modellert per syklus.

Poliklinisk konsultasjon: Servier antar at pasienter som mottar behandling med trifluridin / tipiracil har månedlige konsultasjoner, mens pasienter som ikke mottar aktiv behandling har konsultasjon hver 3. måned. Enhetskostnaden for poliklinisk konsultasjon er basert på DRG 906A (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen), hentet fra regelverket for finansieringsordningen Innsatsstyrt finansiering (26).

CT-undersøkelse: Servier antar at pasienter som mottar behandling med trifluridin / tipiracil gjennomgår en CT-undersøkelse hver 3. måned. Enhetskostnaden for CT-undersøkelse er satt til 1 890 NOK, hentet fra UniLabs sine prislistor (27).

Blodcelletelling: I henhold til godkjent preparatomtale bør fullstendig blodcelletelling foretas før hver behandlingssyklus, dvs. 0,25 blodcelletellinger per uke. Enhetskostnaden for fullstendig blodcelletelling er satt til 63 NOK, hentet fra *Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020* (28).

Nyre- og leverfunksjonstest: Servier antar at monitorering av nyre- og leverfunksjon hos pasienter som mottar behandling med trifluridin / tipiracil utføres like ofte som fullstendig blodcelletelling. Nyre- og leverfunksjonstest utføres separat og er satt til 27 NOK per test. Enhetskostnaden for nyre- og leverfunksjonstest er hentet fra *Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (28)*.

Kostnader relatert til bivirkninger

Kostnader relatert til bivirkninger er lagt til hver syklus så lenge pasienter mottar behandling med enten Lonsurf eller BSC.

Enhetskostnader relatert til behandling av de ulike bivirkningene er hentet fra en tidligere metodevurdering av Lonsurf til tredjelinjebehandling eller senere behandling av metastaserende kolorektalkreft (29), og presenteres i Tabell 17. Servier mener at engangskostnaden relatert til behandling av nøyttropeni, leukopeni og redusert antall nøytofiler anses å være noe høyt. Det samme gjelder for engangskostnaden relatert til behandling av anemi. Servier mener at disse bivirkningene ikke opptrer uavhengig av hverandre, men at bivirkningene kan skyldes ulike manifestasjoner av pancytopeni og at kostnader relatert til bivirkninger dermed kan være noe overestimert, særlig for trifluridin / tipiracil-armen.

Påfølgende behandling

Påfølgende behandling inkluderer kirurgi, strålebehandling og 4. linjebehandling med enten kjemoterapi eller ramucirumab. Disse er inkludert i modellen basert på behandlingsrater observert i TAGS-studien. Servier antar at pasienter som er aktuelle for kirurgi kun gjennomgår én kirurgisk operasjon basert på DRG 172 (Ondartede sykdommer i fordøyelsesorganene m/bk). Servier antar at pasienter som gjennomgår strålebehandling har behov for konsultasjon i forkant av strålebehandling, basert på DRG 906A (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen). Enhetskostnaden for strålebehandling er basert på DRG 851F (Poliklinisk ekstern strålebehandling ved kreft i fordøyelsesorganer).

Kostnader relatert til 4. linjebehandling med kjemoterapi eller ramucirumab er basert på gjennomsnittlige behandlingsvarigheter, DRG 856F (Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i fordøyelsesorganer) og legemiddelpris for henholdsvis docetaxel eller ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel. Samtlige DRG-koder er hentet fra regelverket for finansieringsordningen *Innsatsstyrt finansiering (26)*.

Livets slutfase

En engangskostnad på 178 232 NOK er lagt til pasienter i livets slutfase basert på en publikasjon fra 2016 (30). Engangskostnaden er justert til 2020 kroner.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har endret legemiddelkostnaden for trifluridin / tipiracil ved å endre legemiddelpriser for de ulike pakningene til maks. AUP (uten mva.). Trifluridin / tipiracil administreres oralt, og det forventes dermed ingen administrasjonskostnader. Administrasjonskostnader settes lik null i modellen.

Legemiddelverket mener at beregning av legemiddelkostnader på bakgrunn av relativ doseintensitet i studien kan underestimere legemiddelkostnadene noe, men at dette vil være av mindre betydning for

resultatet da Servier har modellert at pasienter henter ut hele pakninger. Legemiddelverket godtar bruk av relativ doseintensitet siden dette følger doseringen i TAGS-studien, men velger å presentere en scenarioanalyse med maksimal doseintensitet for å vise hva dette har å si for resultatene i analysen.

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med følges pasienter opp månedlig av onkolog, uavhengig av om man mottar aktiv behandling eller ikke. Legemiddelverket velger å støtte seg til innspill fra klinikere og setter antall polikliniske konsultasjoner likt for begge behandlingsarmene, dvs. 0,25 konsultasjoner per uke. Legemiddelverket vurderer det som rimelig at pasienter som mottar behandling med trifluridin / tipiracil gjennomgår CT-undersøkelse hver 3. måned, men har ikke validert enhetskostnaden knyttet til denne typen undersøkelse. Det samme gjelder for enhetskostnadene knyttet til blodcelletelling og nyre- og leverfunksjonstester. Legemiddelverket har foretatt sensitivitetsanalyser som viser at disse enhetskostnadene har minimal innvirkning på resultatet.

Legemiddelverket medgir at kostnader relatert til hematologiske bivirkninger (nøytropeni, leukopeni, redusert antall nøytrofiler og anemi) ikke nødvendigvis opptrer separat slik de er modellert, og at dette kan overestimere kostnadene, særlig for trifluridin / tipiracil -armen der disse bivirkningene forekommer hyppigst. Modellen inkluderer ikke sykehusinnleggelse som følge av alvorlige bivirkninger, og Legemiddelverket mener at dette kan underestimere kostnader relatert til bivirkninger. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med kan pasienter som opplever bivirkninger av grad ≥ 3 medføre behov for sykehusinnleggelse (med unntak av lave blodverdier uten feber og andre lab-avvik). Det har ikke vært mulig for Legemiddelverket å finne frem til estimater for sykehusinnleggelse som følge av alvorlige bivirkninger for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har i mangel på bedre data valgt å beholde kostnader relatert til bivirkninger slik de er modellert, i tråd med den tidligere metodevurderingen av trifluridin / tipiracil (29). Legemiddelverket godtar Servier sine kostnadsestimater ved behandling av bivirkninger da disse kostnadene har liten betydning for IKER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

Det finnes ingen etablert 4. linjebehandling i norsk klinisk praksis. Behandling i senere linjer vil ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med være avhengig av medikamentell behandling i tidligere linjer (taksaner, platinumbasert kjemoterapi og/eller irinotekan), alder og allmenntilstand, samt behov for palliativ behandling. Legemiddelverket vurderer at pasienter vil få samme palliative behandlingstilbud etter sykdomsprogresjon uavhengig av om tredjelinjebehandling med trifluridin / tipiracil innføres i norsk klinisk praksis. Det er uklart om påfølgende behandling observert i TAGS-studien vil reflektere norsk klinisk praksis på en god måte siden inkluderte pasienter skiller seg fra aktuell norsk pasientpopulasjon med tanke på antall tidligere behandlingslinjer. Videre har Servier inkluderte påfølgende behandling med ramucirumab, som ikke er godkjent av Beslutningsforum, og som dermed ikke benyttes i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket velger derfor å fjerne påfølgende behandling i sin hovedanalyse. Legemiddelverket presenterer betydningen av påfølgende behandling (ekskludert ramucirumab) i en egen scenarioanalyse (tabell 21).

Legemiddelverket vurderer at engangskostnaden relatert til livets slutfase er noe høy, men velger ikke å endre på denne da den er av mindre betydning for resultatet. Legemiddelverket vil gjerne påpeke at Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase har blitt revidert per 26. juni 2020 (etter mottakelse av innsendt dokumentasjon), og at det har blitt estimert at kostnaden for livets slutfase er 59 001 NOK.

Legemiddelverket endrer legemiddel- og administrasjonskostnader for trifluridin / tipiracil ved å fjerne administrasjonskostnader og endre legemiddelpriser til maks. AUP (uten mva.). Antall polikliniske konsultasjoner settes likt i begge armene. Kostnader relatert til påfølgende behandling fjernes.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultater fra Servier sin hovedanalyse er vist i Tabell 18. Analysen er med dagens legemiddelpriser (maks. AUP uten mva.).

Tabell 18: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks. AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	trifluridin / tipiracil	BSC	Differanse
Totale kostnader	281 372	207 988	73 384
Totale QALYs	0,388	0,283	0,105
Totale leveår	0,668	0,493	0,176
Merkostnad per vunnet QALY	697 495		
Merkostnad per vunnet leveår	418 064		

Med gjeldene LIS-priser gir dette en merkostnad for trifluridin / tipiracil sammenlignet med BSC på [REDACTED] NOK per QALY.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Servier sin hovedanalyse bortsett fra følgende:

- Parametrisering av overlevelse for BSC-armen er endret fra lognormal til generalisert gamma, med justering ved måned 32 slik at BSC-armen modelleres likt trifluridin / tipiracil-armen.
- Metode for konvertering av livskvalitetsdata til EQ-5D er endret fra Kontodimopoulos (2) til Longworth (3).
- Diskontering av leveår er endret fra 0 % til 4 %, og diskontering av kvalitetsjusterte leveår og kostnader er endret fra 3,5 % til 4 %.
- Administrasjonskostnader for behandling med trifluridin / tipiracil er satt til 0 NOK.
- Legemiddelkostnader for behandling med trifluridin / tipiracil er endret til maks AUP (uten mva.).
- Antall ukentlige konsultasjoner for pasienter i BSC-armen er endret fra 0,08 til 0,25.
- Kostnader for påfølgende behandling er fjernet (inkl. behandling med ramucirumab).

Tabell 19 presenterer innvirkningen hver av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort på IKER med utgangspunkt i Servier sin hovedanalyse med oppdaterte legemiddelpriser (maks. AUP ekskl. mva.).

Tabell 19: Endringer Legemiddelverket har gjort sammenlignet med Servier sin hovedanalyse. Endringene vises kumulativt fra foregående rad.

Forutsetning	Servier sin hovedanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	IKER maks AUP (numerisk endring)
Servier sin hovedanalyse				697 495
Parametrisering for OS i BSC-armen	Lognormal	Generalisert gamma	Kap 3.4.1	880 978 (+183 483)
Metode for konvertering av livskvalitetsdata	Kontodimopoulos	Longworth	Kap 3.4.3	958 634 (+77 656)
Diskontering QALYs, kostnader og leveår*	3,5 %	4 %	Kap 4.1.1	958 883 (+249)
Administrasjonskostnader for behandling med TRIFLURIDIN / TIPIRACIL	1 000 NOK	0 NOK	Kap 4.1.2	945 861 (-13 023)
Antall ukentlige konsultasjoner for pasienter i BSC-armen	0,08	0,25	Kap 4.1.2	920 493 (-25 367)
Kostnader påfølgende behandling	Inkludert	Ekskludert	Kap 4.1.2	988 060 (+67 567)

*Diskontering av leveår har ingen innvirkning på IKER

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, når de ovennevnte forutsetninger endres samtidig, er vist i Tabell 20. Dette øker IKER med om lag 300 000 NOK basert på maks. AUP (ekskl. mva.) sammenlignet med Serviers hovedanalyse. Med gjeldene LIS-priser gir dette en merkostnad for trifluridin / tipiracil sammenlignet med BSC på ████████ NOK per QALY.

Tabell 20: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall

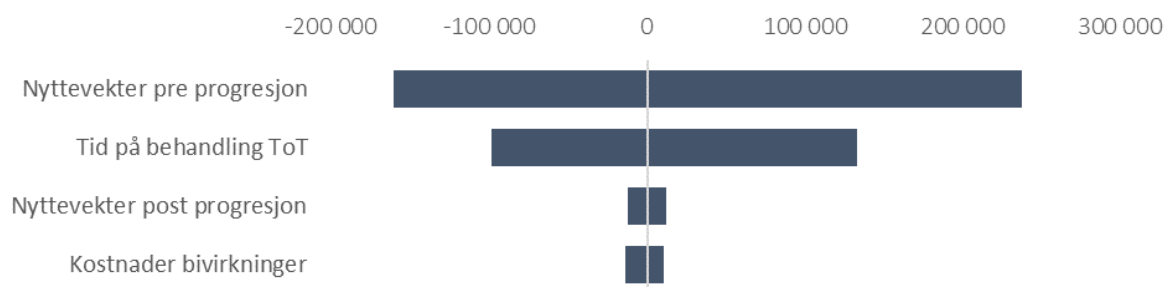
	trifluridin / tipiracil	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	267 135	191 262	75 873
Totale QALYs	0,347	0,271	0,077
Totale leveår	0,660	0,528	0,132
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			988 060
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			575 966

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser

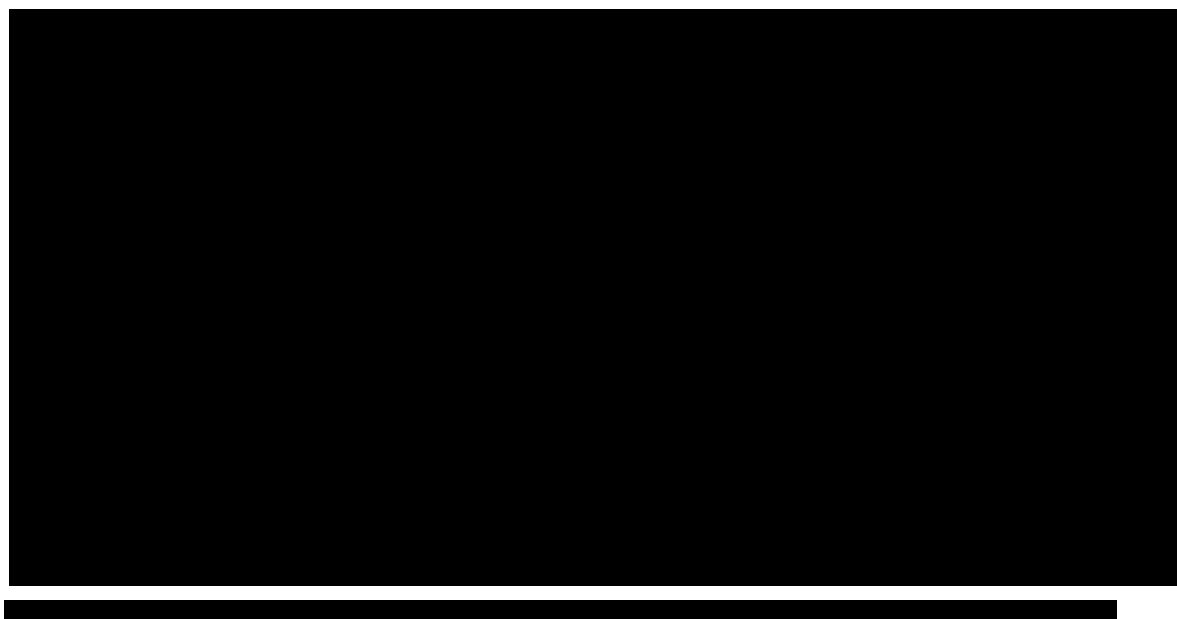
Legemiddelverket har utført enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse ved å variere relevante parametere +/- 20 %. Disse er presentert i Figur 14. Nyttvekter for helsetilstanden pre progresjon er enkeltparameteren som har størst innvirkning på IKER, med en variasjon fra ca. 830 000 til

1,25 millioner NOK per QALY. Tid på behandling har også en betydelig innvirkning på IKER, med en variasjon fra ca. 890 000 til 1,1millioner NOK per QALY.



Figur 14: Tornadodiagram over parametere med størst innvirkning på IKER basert på sensitivitetsanalyser utført av Legemiddelverket. Endringene illustrerer numerisk endring fra IKER-en til Legemiddelverkets hovedanalyse på 988 060 NOK (maks. AUP ekskl. mva).

Legemiddelverket har illustrert hvor sensitiv IKER er for legemiddelpris med en prosentvis endring av maks. AUP ekskl. mva. basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, se Figur 15.



Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 21 under.

Tabell 21: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
		Se [4.2.2] for alle endringer	-	988 060	████████
1	Framskrivning OS trifluridin / tipiracil -armen	Lognormal	Generalisert Gamma	951 166 (-36 894)	████████ ████████
2	Framskrivning OS BSC-armen	Generalisert Gamma (justert ved krysningspunkt)	Lognormal	798 822 (-189 238)	████████ ████████
3	Framskrivning OS BSC-armen	Generalisert Gamma (justert ved krysningspunkt)	Loglogistisk	840 401 -147 659	████████ ████████
4	Lik overlevelsesfunksjon for BSC- og trifluridin / tipiracil -armene		Generalisert Gamma	986 575 -1 485	████████ ████████
5	Konvertingsalgoritme for nyttevekter	Longworth	Kontodimopoulos	908 029 -80 031	████████ ████████
6	Kilde til nyttevekter	Konverterte studiedata	NICE ramucirumab	812 352 -175 708	████████ ████████
7	Relativ doseintensitet	Inkluderer en relativ doseintensitet på 0,847	Ekskluderer relativ doseintensitet	1 142 728 (+154 668)	████████ ████████
8	Påfølgende behandling	Ekskluderer all påfølgende behandling	Inkluderer påfølgende behandling bortsett fra ramucirumab*	972 364 (-15 696)	████████ ████████

Som tabellen over viser har valg av parametrisering for OS, kilde til nyttevekter samt relativ doseintensitet stor innvirkning på IKER.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med trifluridin / tipiracil sammenlignet med BSC:

988 060 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks. AUP ekskl. mva.)

575 966 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks. AUP ekskl. mva.)

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva.) er merkostnad for behandling med trifluridin / tipiracil sammenlignet med BSC:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████ NOK per vunnet leveår

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

I metodevurderinger for spesialisthelsetjenesten deles budsjettkonsekvenser i tre:

1. Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
2. Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
3. Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgssektoren

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig å kun belyse budsjettkonsekvensene av legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten i denne saken siden beste støttebehandling (BSC) er antatt å være lik for intervensjons- og komparatorarmene.

5.1 Estimert av antatt pasienter aktuelle for behandling

Servier har estimert at 35 pasienter er aktuelle for behandling med Lonsurf i hvert av de fem neste årene dersom legemiddelet tas i bruk. Videre er det antatt at Lonsurf vil ha en markedsandel på 34 %, 57 %, 71 %, 86 % og 100 % for år 1 til 5. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet anslår at det vil være om lag 40 pasienter som inngår i aktuell indikasjon per år og som vil være aktuelle for behandling med Lonsurf. Basert på dette, velger Legemiddelverket å endre pasientantall per år fra 35 til 40. Videre antas det ingen økning i insidens da magekreft har hatt en reduksjon i forekomst perioden 1960-2019 (se Kapittel 1.2). Siden det per dags dato ikke er annen behandling for aktuell pasientgruppe ved tredjelinje, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at Lonsurf vil ha 100 % markedsandel dersom legemiddelet blir tatt i bruk fra år 1.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Lonsurf (trifluridin / tipiracil) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 22. Dette gjelder for situasjonen der Lonsurf (trifluridin / tipiracil) besluttes å tas i bruk.

Tabell 22: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lonsurf og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Lonsurf tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lonsurf (trifluridin / tipiracil)	40	40	40	40	40
Andre konkurrerende legemidler	0	0	0	0	0

Dersom Lonsurf blir tatt i bruk, har Servier satt antall pasienter som blir behandlet med Lonsurf og andre konkurrerende legemidler til 0. Dette er en forenkling siden det er antatt at kostnadene ved BSC er lik i behandlingsarmene. Legemiddelverket godtar denne antagelsen.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Servier har anvendt en gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient basert på konfidensielle LIS-priser. Legemiddelverket har valgt å beregne kostnad per pasient ved den helseøkonomiske modellen med de samme antagelsene som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Merk at årlige kostnader per pasient ikke reflekterer fullårskostnader etter anbefalt dosering i preparatomtalen siden mange pasienter kommer til å seponere behandling med Lonsurf lenge før det har gått et år. Median behandlingsvarighet i TAGS-studien var på 12,1 uker og gjennomsnittlig årskostnad per pasient er kalkulert etter behandlingsvarighetskurven presentert i kapittel 3.4.1. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP med merverdiavgift og kostnader har ikke blitt diskontert. Det gir et estimat for legemiddelkostnad per pasient per år på 80 782 NOK (maks. AUP inkl. mva.) de samme tallene basert på LIS AUP inkl. mva. gir et estimat på [REDACTED] NOK. Siden kun et fåtall av pasientene fortsatt står på behandling med Lonsurf etter 12 måneder i modellen, er det rimelig å anta at pasienter ikke står på legemiddelet ut over ett år.

5.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 23.

Tabell 23: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lonsurf (trifluridin / tipiracil) tas i bruk	3 231 280	3 231 280	3 231 280	3 231 280	3 231 280
Lonsurf (trifluridin / tipiracil) tas ikke i bruk	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	3 231 280	3 231 280	3 231 280	3 231 280	3 231 280

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lonsurf (trifluridin / tipiracil) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 3 millioner NOK inkl. mva. hvert budsjettår. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. [REDACTED] NOK.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av trifluridin / tipiracil i henhold til bestilling «ID2019_013 Lonsurf (trifluridin / tipiracil) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom». Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Lonsurf ved aktuell indikasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Servier.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen er basert på data fra TAGS, en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase III studie. TAGS inkluderte 507 pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, og som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom. Studien viste at behandling med trifluridin / tipiracil ga en overlevelsesgevinst på 2,1 måneder sammenlignet med beste støttebehandling (BSC) alene. Median totaloverlevelse var på 5,7 måneder og 3,6 måneder for henholdsvis trifluridin / tipiracil og placebo i ITT-populasjonen. Effektdataene for overlevelse er modne og beheftet med relativt liten usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER ca. 990 000 NOK (basert på maks AUP inkl. mva.) for trifluridin / tipiracil sammenlignet med BSC. Kostnadsforskjellen mellom behandling med trifluridin / tipiracil og BSC er hovedsakelig knyttet til legemiddelkostnadene til Lonsurf – estimert til 75 873 NOK (ekskl. mva. diskontert) per pasient.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet

Prognosen til pasienter med metastaserende magekreft er generelt svært dårlig med en 5-års overlevelse på ca. 3 %. Aktuell pasientpopulasjon for tredjebehandling med Lonsurf har videre en enda dårligere overlevelse, som er vist i kliniske studier (31). Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14-16 QALY dersom man legger til grunn klinikernes anslåtte gjennomsnittsalder på 65-68 år. Dette er en oppjustering fra firmaets anslag på ca. 9 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne data, og er dermed beheftet med lite usikkerhet for den studerte pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vil trekke frem at pasientpopulasjonen inkludert i TAGS-studien skiller seg fra aktuell norsk pasientpopulasjon siden studiepopulasjonen hadde fått median 3 tidligere behandlinger, sammenlignet med to tidligere systemiske behandlingsregimer for avansert sykdom som vil være tilfelle i norsk klinisk praksis. Servier har i slutfasen av denne metodevurderingen henvist til en subgruppeanalyse som viser at pasienter med to tidligere behandlingsregimer hadde en noe bedre relativ overlevelse etter behandling med trifluridin / tipiracil sammenlignet med den fullstendige studiepopulasjonen i TAGS (32). På bakgrunn av dette kan den estimerte nyttegevinsten av behandling med trifluridin / tipiracil basert på innsendt helseøkonomisk modell

være noe underestimert. Det er likevel usikkert hvordan dette vil kunne påvirke IKER, siden dette også kan føre til endringer på kostnader knyttet til behandlingsslengde og håndtering av bivirkninger.

Legemiddelverket anerkjenner at pasienter med to tidligere behandlingsregimer isolert sett samsvarer bedre med hvilke pasienter om vil være aktuell for behandling med trifluridin / tipiracil i norsk klinisk praksis. Servier har ikke inkludert denne pasientpopulasjonen i innsendt modell og opprinnelig dokumentasjonsgrunnlag. Legemiddelverket har derfor ikke kunnet utforske betydningen av resultatene fra denne subgruppeanalysen i en scenarioanalyse. På bakgrunn av dette finner ikke Legemiddelverket det hensiktsmessig å avvente en slik oppdatering av søknaden.

Resultater fra den helseøkonomiske modellen viser at behandling med trifluridin / tipiracil gir en beskjedne QALY-gevinst. Dette medfører at ekstrapolering av effektdata likevel har en stor betydning for IKER i denne metodevurderingen. Basert på visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet, har Legemiddelverket valgt å endre parametriseringen av overlevelse for BSC-armen fra lognormal til generalisert gamma, med justering ved måned 32 slik at BSC-armen modelleres likt trifluridin / tipiracil -armen. Dette har stor innvirkning på IKER, med en økning på ca. 180 000 NOK.

Til tross for at det er samlet inn nyttevekter fra TAGS-studien, er det usikkerhet knyttet til både dokumentasjonen av nyttevektene og konverteringen av sykdomsspesifikke nyttevekter fra QLQ-C30 til generiske EQ-5D data. Basert på foreliggende dokumentasjon har Legemiddelverket valgt å endre metode for konvertering av livskvalitetsdata til EQ-5D fra Kontodimopoulos til Longworth. Dette gjør at IKER øker med 80 000 NOK. IKER er sensitiv for endringer av nyttevektene i helsetilstanden pre-progresjon (+/-20%), med en variasjon fra ca. 830 000 til 1,25 millioner NOK per QALY. Total sett fører endringene i parametriseringsfunksjon for OS og endring av konverteringsalgoritme til at QALY-gevinsten reduseres noe (fra 0,105 til 0,077 – diskonterte, med tidshorisont på 5 år).

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger

Basert på antagelsen om at 40 pasienter er aktuelle for behandling med trifluridin / tipiracil årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk trifluridin / tipiracil, vil få en budsjettvirkning på 3 millioner NOK (basert på maks. AUP inkl. mva.) i hvert av de fem neste budsjettårene. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 29-10-2021

Rita Hvalbye
enhetsleder

Solveig Bryn
Nils Gunnar Løvsletten
Carlos Vidal

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft)2018. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram/Kreft%20i%20magesekken%20\(ventrikkelkreft\)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram/Kreft%20i%20magesekken%20(ventrikkelkreft)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/) /attachment/inline/131381dd-0319-4a84-9370-9434f00a69fb:78f40a84df0f8468d489da0b49ba232746b86ef5/Kreft%20i%20magesekken%20(ventrikkelkreft)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf.
2. Kontodimopoulos et al. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 to the preference-based EQ-5D, SF-6D, and 15D instruments. *Value Health*. 2009;12(8):1151-7.
3. Longworth et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
4. Norsk elektronisk legehåndbok. Ventrikkelkreft2020. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/magesekk/ventrikkelkreft/>.
5. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence m, survival and prevalence in, Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway. [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf.
6. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
7. Kreftregisteret. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for kreft i spiserør og magesekk Oslo2019 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-kreft-i-spiseror-og-magesekk.pdf>.
8. European Medicines Agency. Preparatomtale Lonsurf. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_no.pdf.
9. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations 2019 [updated 4th November. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2>.
10. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1437-48.
11. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lonsurf-h-c-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

12. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta K, Bisignano C, Shakeri R, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(1):42-54.
13. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(8):36-.
14. Wang J, Sun Y, Bertagnolli MM. Comparison of Gastric Cancer Survival Between Caucasian and Asian Patients Treated in the United States: Results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(9):2965-71.
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Lonsurf 2016 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_no.pdf].
16. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>].
17. Collet D. Modelling survival data in medical research: Chapman and Hall/CRC; 2015.
18. Taberero J, Alsina M, Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric Cancer*. 2020;23(4):689-98.
19. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ*. 1996;5(2):141-54.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378/resources/ramucirumab-for-treating-advanced-gastric-cancer-or-gastrooesophageal-junction-adenocarcinoma-previously-treated-with-chemotherapy-pdf-82602795958981>].
21. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer 2010 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208/resources/trastuzumab-for-the-treatment-of-her2positive-metastatic-gastric-cancer-pdf-82600195913413>].
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 10: THE USE OF MAPPING METHODS TO ESTIMATE HEALTH STATE UTILITY VALUES 2011 [Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD-10-mapping-FINAL.pdf>].
23. Doble B, Lorgelly P. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D-3L: assessing the external validity of existing mapping algorithms. *Qual Life Res*. 2016;25(4):891-911.
24. Wilke et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014.
25. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus

paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2016;27(4):673-9.

26. Helsedirektoratet. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2020 (ISF regelverket) 2019 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF-regelverket%202020.pdf/_attachment/inline/0a14f8c6-2443-4c22-97ce-df83d54ff27e:97c7d54f408ce454ebd38caa957d3e4e8c40a7b0/ISF-regelverket%202020.pdf].
27. UniLabs. Prislister 2021 [Available from: <https://unilabs.no/pasient/radiologi/prislister>].
28. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020.
29. Statens legemiddelverk. Lonsurf (trifluridin/tipiracil) til tredjelinjebehandling eller senere behandling av metastaserende kolorektalkreft. 2017.
30. Bekelman et al. Comparison of Site of Death, Health Care Utilization, and Hospital Expenditures for Patients Dying With Cancer in 7 Developed Countries. *JAMA.* 2016;315(3):272-83.
31. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2052-60.
32. Tabernero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open.* 2021;6(4):100200.
33. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes.* 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med beste støttebehandling, «best supportive care» (BSC).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i fem trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er basert på anslag fra klinikere som estimerer at gjennomsnittsalder hos pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastroøsofagealovergangen, som er aktuelle for tredjelinjebehandling er ca. 65-68 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁴. Tabell 25 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens bestebehandling, BSC. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens bestebehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 24: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65-68
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,3-14,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,3*
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	16,0-13,9

*P_A er den samme for alder 65 og alder 68

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14-16 QALYs. Disse tallene er basert på en gjennomsnittlig alder på 65-68 år for pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastroøsofagealovergangen, som er aktuelle for tredjelinjebehandling.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helselerelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁵ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (33), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem et al¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helselerelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁵ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁸ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 25: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

2021-10-08

Bestillingsnr: ID2019_013**Lonsurf (trifluridine/tipiracil) - Behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastroøsofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.****Response to the Norwegian Medicines Agency (NoMA) on “Vurdering av innsendt dokumentasjon” received September 6 2021.**

In the company view, NoMA should consider the following arguments to adjust the cost-effectiveness model, in order to reflect the reality as much as possible and provide the most reliable estimation of an ICER:

- 1. Consider surgery and radiotherapy as part of subsequent treatment costs**
- 2. Use Log-normal distribution instead of generalised Gamma distribution**
- 3. Include the recent data of trifluridine/tipiracil use in third-line setting**

Please see below the appropriate justification for each of the above-mentioned arguments.

1. Consider surgery and radiotherapy as part of subsequent treatment costs

The company understands and agrees with the proposition to remove the costs related to chemotherapy after third line, in metastatic gastric patients, as per recommended in the Norwegian guidelines¹⁴. However, the same should not be applicable for surgery and radiotherapy, as part of palliative treatment. In case of obstruction, according to those guidelines, resection, gastrojejunostomy or stent can be considered. It is stated that gastrectomy can provide good palliation in selected cases in young people with a life expectancy of more than four to five months (level of evidence 3). Stents are particularly relevant for stenosis in the distal part of the ventricle and pylorus and can lead to good symptom relief. And in case of local symptoms from the primary tumor such as pain, bleeding, and obstruction, palliative radiotherapy may also be appropriate. External radiation therapy can be given, eg 3 Gy x 10-12 to a total of 30-36 Gy, alternatively 2.5 Gy x 14 to 35 Gy (level of evidence 3)¹⁵.

Therefore, it is the company view, and supported by appropriate literature, that the costs associated with surgery and radiotherapy after treatment should be maintained, as these procedures are recommended and used in the real-world setting.

2. Use log-normal distribution instead of generalised Gamma distribution

Considering that both the AIC and BIC indicate that the best fit for OS in BSC is Log-normal the company maintains the view that Log-normal is the most appropriate parameter estimate to use for modelling the OS in the outcome of BSC.

(See Cells V40;X46 on sheet named OS)

¹⁴Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft)2018.

Model	AIC	BIC
Exponential	626.4288426	629.3916872
Weibull	624.6207601	630.5464493
Gompertz	628.2786543	634.2043435
Log-normal	604.2194753	610.1451645
Log-logistic	605.8949856	611.8206748
Generalised Gamma	604.4845765	613.3731104

3. Include the recent data of trifluridine/tipiracil use in third-line setting

A subgroup analysis of the TAGS study on the third-line patients was recently published¹⁵ and sent to NoMA on February 10, 2021. These additional results show an incremental overall survival of +3.6 months in the third-line setting, when comparing trifluridine/tipiracil (mOS: 6.8 months) versus best supportive care (mOS: 3.2 months). These results are also consistent with the incremental PFS of +1.2 month (Table 1).

Table 1 - Results of the exploratory subgroup analysis of TAGS study

3L patients					
	FTD/TPI	BSC/Placebo	HR	CI 95%	P-value
OS	6.8	3.2	0.67	0.47–0.97	0.0318
PFS	3.1	1.9	0.54	0.38–0.77	0.0004

Abbreviations: FTD/TPI= trifluridine/ ipiracil, HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval, OS=Overall survival, PFS=Progression-free survival, 3L= third-line setting

This subgroup analysis confirms the previously reported results and strengthens the scientific evidence of trifluridine/tipiracil in the treatment of mGC in the third-line population. In fact, according to the Norwegian guidelines¹⁵ it has not been previously documented that third-line treatment has a better effect than best palliative care. This is therefore the target population in the real-world setting and the assessment of the current ICER should in our view include those new relevant data.

¹⁵Taberero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, Fornaro L, Catenacci DVT, Fougeray R, Moreno SR, Azcue P, Arkenau HT, Alsina M, Ilson DH. Trifluridine/ ipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. ESMO Open. 2021 Aug;6(4):100200.