



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017_031

Telotristat (Xermelo)

til behandling av diaré ved malignt karsinoid
syndrom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-04-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Xermelo (telotristat). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Xermelo i henhold til ID2017_031 Telotristatetiprat (Xermelo) til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ipsen.

Bakgrunn

Xermelo er et legemiddel til behandling diaré ved karsinoid syndrom i kombinasjonsbehandling med somatostatinanalog (SSA) hos voksne som er utilstrekkelig behandlet med SSA-behandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling av diaré ved karsinoid syndrom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 25 pasienter er aktuelle for behandling med Xermelo hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet ved bruk av Xermelo er dokumentert gjennom TELESTAR – en randomisert, kontrollert studie, hvor pasienter som fikk telotristat sammen med SSA ble sammenlignet med SSA alene.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert, men er usikker på effekten over tid.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket har beregnet at diaré ved karsinoid sykdom for denne populasjonen som er utilstrekkelig behandlet med SSA har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 2 QALY.

Prognosetapet (APT) for hovedtilstanden (karsinoid syndrom ved nevroendokrin tumor) er estimert til om lag 14 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon og med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP) er merkostnad for Xermelo i kombinasjon med SSA sammenlignet med SSA:

2,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk telotristat ved behandling av diaré ved karsinoid sykdom vil være om lag 4,5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Xermelo (telotristatetiprat). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Xermelo i henhold til ID2017_031 Telotristatetiprat (Xermelo) til behandling av diare ved malignt karsinoid syndrom, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ipsen.

Pasientgrunnlag i Norge

Den antas at omtrent 130 pasienter har karsinoid syndrom hvert år, og at omtrent 25 av disse har ukontrollert diaré.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket har beregnet at diaré ved karsinoid sykdom for denne populasjonen som er utilstrekkelig behandlet med SSA har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 2 QALY.

Prognosetapet (APT) for hovedtilstanden (karsinoid syndrom ved nevroendokrin tumor) er estimert til om lag 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter som har symptomatisk nevroendokrine tumorer med diaré blir etter gjeldende retningslinjer behandlet med SSA i førstelinje. I tillegg benyttes pankreasenzymmer, loperamid og gallesalter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet ved bruk av Xermelo er dokumentert gjennom TELESTAR – en randomisert, kontrollert studie, hvor pasienter som fikk telotristat sammen med SSA ble sammenlignet med SSA alene. I denne studien ble det vist at telotristat reduserte gjennomsnittlig antall daglige avføringer over 12 uker fra 6,1 til 4,2, sammenlignet med en reduksjon fra 5,2 til 4,3 i kontrollarmen.

Sikkerhet

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med telotristat er magesmerter, endrede leververdier og fatigue.

Effekt og sikkerhet er tilstrekkelig godt dokumentert, men det er usikkerhet om langtidseffektene.

Kostnadseffektivitet

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

- Andel respondere endres fra 0 % til 20,0 % (komparatorarm) og fra 24,4 % til 44,4% (intervensjonsarm) i tråd med studieresultatene (TELESTAR)
- Effekt på hjertesvikt ekskluderes fra modellen
- Legemiddelprisene i modellen er endret til gjeldende maksimal AUP uten mva.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon er følgende:

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

	Telotristat + SSA	SSA	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 299 092	1 196 797	102 295
Totale QALYs	2,413	2,375	0,037
Totale leveår	4,648	4,648	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 739 014

Merkostnad for Telotristat + SSA sammenliknet med SSA er ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er: 2,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Ipsens base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Telotristat + SSA	SSA	Differanse
Totale kostnader	1 284 941	1 227 467	57 474
Totale QALYs	2,397	2,352	0,045
Totale leveår	4,660	4,648	0,012
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 275 000
Merkostnad per vunnet leveår			4 997 000

Av de parameterne Legemiddelverket har endret er det andel respondere som påvirker ICER i størst grad, samt å ekskludere effekt på hjertesvikt (CHD). En annen parameter som har stor effekt på ICER er nyttevekten benyttet til å modellere respons.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk telestrisat ved behandling av diaré ved karsinoid sykdom vil være om lag 4,5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) 2,7 millioner NOK.

Dokumentasjonen er basert på små studier gjennomført over kort tid med begrenset langtidsoppfølging. På bakgrunn av disse har Ipsen estimert en helsegevinst over pasientenes livstid. Dette er en stor usikkerhet i analysen. Det er også usikkerhet knyttet til kostnadsestimatene og QALY-vektene som er brukt i modellen.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 KARSINOID SYNDROM	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.4 BEHANDLING AV KARSINOID SYNDROM	12
1.4.1 <i>Behandling med telotristat (1)</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Komparator</i>	13
1.4.4 <i>Behandling med oktreotid (4)</i>	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	19
3.3 KOMPARATOR	20
3.4 UTFALLSMÅL	21
3.4.1 <i>Effekt</i>	21
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	26
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	27
4 ØKONOMISK ANALYSE	29
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	29
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	32
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	32

4.2	RESULTATER.....	35
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	35
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	35
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser.....</i>	36
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	38
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	39
	REFERANSER.....	41
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	42
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	48
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	48
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	48
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	49
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	50
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	55

LOGG

Bestilling:	ID2017_031: Teloristat til behandling av malignt karsinoid syndrom	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	IPSEN	
Preparat:	Xermelo	
Virkestoff:	Teloristat	
Indikasjon:	Xermelo er indisert til behandling av diaré ved karsinoid syndrom i kombinasjonsbehandling med somatostatinanalog (SSA) hos voksne som er utilstrekkelig behandlet med SSA-behandling.	
ATC-nr:	A16A X15	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-03-2017	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-04-2018	
Klinikere kontaktet for første gang	14-01-2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-03-2020	
Rapport ferdigstilt:	20-04-2020	
Saksbehandlingstid:	735 dager hvorav 14 dager i påvente av tilbakemelding fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 721 dager.	
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Camilla Hjelm	
Kliniske eksperter:	Halfdan Sørbye	
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

5-HIAA	5-hydrokyindolsyre
AE	Uønsket hendelse
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Aikakes informasjonskriterium
AUP	Apotekenes utsalgspis
BIC	Bayes' informasjonskriterium
BM	Avføringer
CHD	Hjertesvikt
CS	Karsionoid syndrom
CUA	Kost-effektanalyse
DBT	Dobbeltblidet fase
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European organization for the research and treatment of cancer – quality of life questionnaire – cancer 30
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
GEP-NET	Gastroenteropankratiske nevroendokrine tumorer
GI	Gastrointestinal
GH	Veksthormon
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
MVA	Merverdiavgift
NET	Nevroendokrine tumorer
OLE	Open-label forlengelse
OR	Oddsratio
OS	Totaloverlevelse
TEAE	Uønsket hendelse knyttet
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SPC	Preparatomtale
SSA	Somatostatinanaloger
TPH	Tryptofanhydrokylaser

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

I denne metodevurderingen vurderes telotristat i kombinasjon med SSA (somatostatinanalog) til behandling diaré ved karsinoid syndrom hos voksne som er tilstrekkelig behandlet med SSA-behandling. Denne behandlingen sammenlignes med SSA som eneste behandling.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

1.2 KARSINOID SYNDROM

Nevroendokrine tumorer (NET) er nokså sjeldne svulster som oppstår fra celler i det nevroendokrine systemet, i hovedsak mage-tarm-systemet og pankreas. Disse svulstene kan i en del tilfeller skille ut serotonin og andre signalpeptider (NSE, neurotensin og mange andre). De fleste signalpeptider vil inaktiveres i lever, og det er i hovedsak pasienter med levermetastaser som vil oppleve systemiske effekter av sin nevroendokrine tumor, og dermed utvikle karsinoid syndrom. Median overlevelse for pasienter med NET er 31 – 75 måneder, og den vanligste dødsårsaken er leversvikt.

Karsinoid syndrom kjennetegnes ved systemisk effekt av ulike signalpeptider som skilles ut av en nevroendokrin tumor. Det viktigste signalstoffet i denne sammenhengen er serotonin. Hos friske mennesker omdannes 1 % av tryptofanen vi spiser til serotonin, mens opptil 70 % av tryptofanen pasienter med karsinoid syndrom inntar kan bli omdannet til serotonin. Dette medfører diaré, rødming og hos noen pasienter også hjertesymptomer, primært knyttet til fibrose på hjerteklaffene. Firmaet antar omtrent 130 pasienter har karsinoid syndrom hvert år i Norge, og at omtrent 30 % av disse har vil ha ukontrollert diaré. Dette gir omtrent 40 nye pasienter hvert år. Legemiddelverkets kliniske ekspert har anslått noe færre pasienter, omtrent 20-25 på landsbasis.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

I denne saken har vi sett på alvorligheten (prognosetapet) både til hovedtilstanden karsinoid syndrom ved nevroendokrine tumorer, og til diaré ved den samme grunnsykdommen. Årsaken til at vi velger å belyse begge deler, er at det i våre retningslinjer for helseøkonomiske analyser angis følgende:

«For tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden), er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og

beregnes. Eksempel: Dersom en sykdom medfører smerte, bør et tiltak mot smerte tilordnes en alvorlighetsgrad som tilsvarer prognosetapet for smerten alene uavhengig av hovedtilstanden».

Legemiddelverkets vurdering i denne saken, er at det ikke er opplagt hvorvidt diaré er en *følge* av hovedtilstanden eller *en del av* hovedtilstanden (karsinoid syndrom ved NET). Vi finner det derfor relevant å vise alvorligheten for begge alternativene. At det er en korrelasjon mellom hovedtilstanden og diaré, at de fleste pasientene med karsinoid syndrom har diaré, samt at virkemekanismen og indikasjonen til telotristat er spesifikk for den aktuelle pasientgruppen kan være argumenter som taler for også å presentere alvorlighet for hovedtilstanden.

På den andre siden er diaré også et generelt symptom som kan oppleves uavhengig av den aktuelle grunnsykdommen. Dette taler for å presentere alvorligheten for diaré alene.

På bakgrunn av dette presenteres alvorlighetsberegninger både for grunnsykdommen og for diaré.

Legemiddelverket har beregnet at ukontrollert diaré ved karsinoid sykdom for denne populasjonen som er utilstrekkelig behandlet med SSA har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 2 QALY.

Prognosetapet (APT) for hovedtilstanden (karsinoid syndrom ved nevroendokrin tumor) er estimert til om lag 14 QALY.

Se Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger for en mer detaljert beskrivelse av beregningen av alvorlighet.

1.4 BEHANDLING AV KARSINOID SYNDROM

1.4.1 Behandling med telotristat (1)

- Indikasjon
Telotristat er indisert til behandling av diaré ved karsinoid syndrom i kombinasjonsbehandling med somatostatinanalog (SSA) hos voksne som er utilstrekkelig behandlet med SSA-behandling.
- Virkningsmekanisme
Både prodrug (telotristatetyl) og dets aktive metabolitt (telotristat) er hemmere av L-tryptofanhydroksylaser (TPH1 og TPH2, de hastighetsbegrensende trinnene i serotoninbiosyntesen). Serotonin spiller en kritisk rolle i regulering av flere store fysiologiske prosesser, inkludert sekresjon, motilitet, inflammasjon og sensibilitet i gastrointestinalkanalen, og utskilles i for store mengder hos pasienter med karsinoid syndrom. Gjennom hemming av perifer TPH1 reduserer telotristat produksjonen av serotonin og lindrer dermed symptomene forbundet med karsinoid syndrom.
- Dosering
Den anbefalte dosen er 250 mg tre ganger daglig gitt som tabletter.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons normalt oppnås i løpet av 12 ukers behandling. Det anbefales å vurdere om fortsatt behandling er ønskelig hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tidsperioden.

- **Bivirkninger**
De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med telotristat er abdominalsmerter (26 %), forhøyet gamma-glutamyltransferase (11 %) og fatigue (10 %). De er vanligvis av lett eller moderat alvorlighetsgrad. De vanligst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av telotristat var abdominalsmerter hos 7,1 % av pasientene (5/70).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Pasienter som har symptomatisk NET blir etter gjeldende retningslinjer behandlet med langtidsvirkende somatostatin-analoger i førstelinje (2, 3). I tillegg benyttes pankreasenzymer, loperamid og gallesalter. Kosttidsvirkende somastatinanaloger kan brukes i behandling av akutte symptomer.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er somatostatinanaloger, primært langtidsvirkende, gitt alene. Det er tre somatostatinanaloger på markedet i Norge. Data fra Reseptregisteret tyder på at oktreotid har flest brukere, etterfulgt av lanreotid. Forbruket av pasireotid var svært lavt i 2018. Det antas at de fleste pasientene vil få langtidsvirkende behandling.

1.4.4 Behandling med oktreotid (4)

- **Indikasjon**
Behandling av symptomer forbundet med funksjonelle gastroenteropankreatiske endokrine tumorer, f.eks. karsinoide tumorer som kjennetegnes av karsinoid syndrom. Behandling av pasienter med avanserte nevroendokrine tumorer i mellomtarm ("midgut") eller av ukjent primær opprinnelse, hvor annen opprinnelse enn mellomtarmen er utelukket.

I tillegg er oktreotid godkjent ved akromegali og TSH-produserende hypofyseadenom.

- **Virkningsmekanisme**
Oktreotid er et syntetisk oktapeptidderivat av naturlig forekommende somatostatin med tilsvarende farmakologiske effekter, men med betydelig lengre virkningstid. Det hemmer patologisk økt sekresjon av veksthormon (GH) samt peptider og serotonin produsert i det gastroentero-pankreatiske (GEP)-endokrine systemet.
- **Dosering**
Det anbefales å starte behandlingen med 20 mg Sandostatin LAR hver 4. uke. Pasienter som behandles med subkutan oktreotid bør fortsette med den etablerte effektive dosen i 2 uker etter første injeksjon med langtidsvirkende oktreotid.

For pasienter hvor symptomer og biologiske markører er tilfredsstillende kontrollert etter 3 måneders behandling, kan dosen reduseres til 10 mg langtidsvirkende oktreotid hver 4. uke.

For pasienter hvor symptomer bare er delvis kontrollert etter 3 måneders behandling, kan dosen økes til 30 mg langtidsvirkende oktreotid hver 4. uke.

Enkelte dager kan symptomer assosiert med gastroenteropankreatiske tumorer øke under behandling med langtidsvirkende oktreotid. Det anbefales da tilleggsbehandling med subkutan langtidsvirkende oktreotid med den dosen som ble brukt før behandling med langtidsvirkende oktreotid. Dette forekommer hovedsakelig i løpet av de første 2 månedene av behandlingen før terapeutisk konsentrasjon av oktreotid er nådd.

Ved karsinoide tumorer bør behandlingen ikke fortsettes dersom det ikke er noen fordelaktig respons etter 1 ukes behandling med oktreotid ved maksimum tolererte dose.

- Bivirkninger

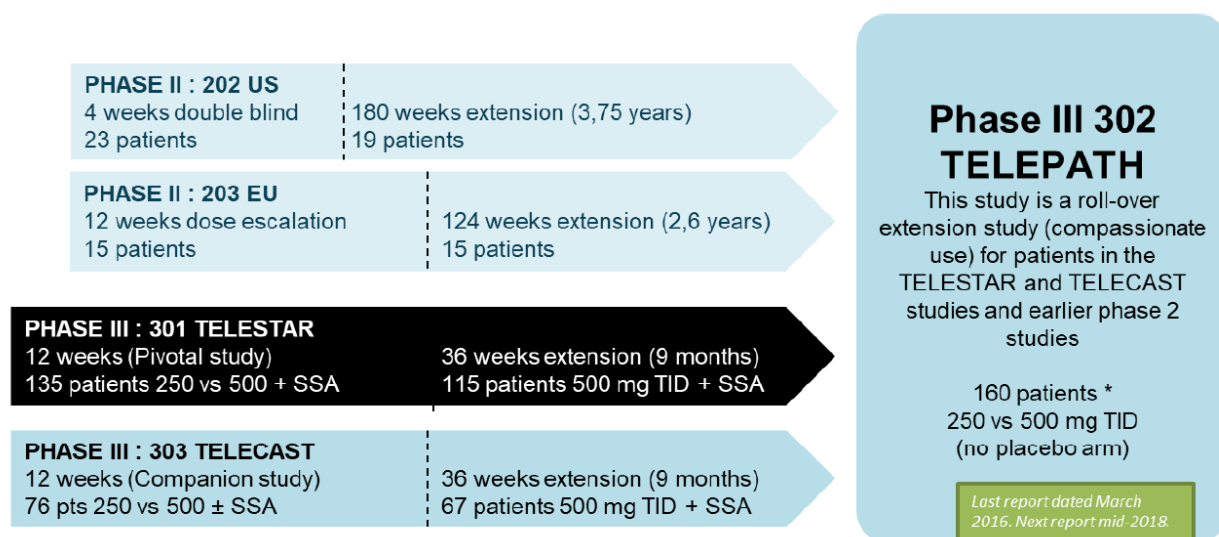
De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier med oktreotid var diaré, magesmerter, kvalme, flatulens, hodepine, gallesten, hyperglykemi og forstoppelse. Andre vanlige rapporterte bivirkninger var svimmelhet, lokale smerter på injeksjonsstedet, galleslam, unormal tyreoideafunksjon (f.eks. redusert mengde tyreoideastimulerende hormon [TSH], redusert total T4 og redusert fri T4), løs avføring, svekket glukosetoleranse, oppkast, asteni og hypoglykemi.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen er de samme som lå til grunn for markedsføringstillatelsen.

Følgende studier ble sendt inn:

- To fase 2-studier (Studie 202 og 203) med til sammen 38 pasienter
- TELESTAR – en pivotal fase 3 studie, hvor telotristat ble brukt sammen med SSA
- TELECAST – en støttende fase 3 studie, hvor pasientene ikke nødvendigvis fikk SSA
- TELEPATH – en oppfølgingsstudie, hvor pasienter fra de overnevnte studiene fikk telotristat videre



SSA: Somatostatin analogues; TID: three times per day

Figur 1 Oversikt over kliniske studier for telotristat

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
TELESTAR (5)	Pasienter over 18 år med veldifferensiert NET og mellom 4 og 12 avføringer i døgnet	SSA med tillegg av telotristat 250 mg (n=45) eller telotristat 500 mg (n=45)	SSA gitt sammen med placebo (n=45)	Gjennomsnittlig reduksjon i antall avføringer i løpet av 12 uker	5-HIAA i urin Flushings Magesmerte EORTC QLQ-C30 bruk av kortidsvirkende SSA Avføringskonsistens Andel respondere
TELECAST (6)	Pasienter over 18 år med veldifferensiert NET, enten med eller uten SSA behandling. Pasienter som fikk SSA hadde under 4 avføringer om dagen og minst ett av følgende kriterier: • Flushing • Løs avføring • Magesmerter • Kvalme • Høy u5-HIAA For pasienter som ikke fikk SSA måtte minst ett av kriteriene over være oppfylt, i tillegg til at de skulle ha minst 4 avføringer om dagen	Telostat 250 mg (n=25) eller telostat 500 mg (n=25) enten med eller uten SSA	Placebo enten med eller uten SSA (n=26)	5-HIAA i urin Behandlingsrelaterte bivirkninger	Gjennomsnittlig reduksjon i antall avføringer i løpet av 12 uker Magesmerte EORTC QLQ-C30 bruk av kortidsvirkende SSA Avføringskonsistens

Pågående studier

Det pågår fortsatt en forlengelse av fase 3-studiene (TELEPATH-studien).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen er basert på to randomiserte kontrollerte studier. Begge studiene er nokså små, og den dobbeltblinde fasen er kort i begge studiene (12 uker). Dette gjør at antagelser om relativ effekt over tid blir usikre. Behandlingens formål er imidlertid å lindre symptomene på karsionid syndrom, primært diaré, og den tilgjengelige dokumentasjonen tyder på at effekten setter inn raskt, og at gevinsten ved behandling i hovedsak er knyttet til symptomlindring, og ikke til endringer i den underliggende sykdommen.

Det foreligger også en open-labelforlengelse som gir noe informasjon om effekten av teloristat over en lengere tidsperiode, selv om denne også er kort sammenlignet med pasientenes levetid.

Det er ulike pasientpopulasjoner i studien. I TELECAST ble det i hovedsak inkludert pasienter som fikk SSA, og hadde mindre enn 4 avføringer per døgn, mens det i TELESTAR var pasienter med mer enn 4 avføringer i døgnet, og alle pasientene sto på SSA. Firmaet har sendt inn dokumentasjon i hovedsak basert på TELESTAR-studien. Teloristat er godkjent som tilleggsbehandling til SSA hos pasienter med ukontrollert diaré. Det finnes ingen god definisjon på ukontrollert diaré, men Legemiddelverket mener at 4 avføringer døgnet kan være en akseptable grense, som brukt i TELESTAR-studien. Legemiddelverket baserer derfor sin analyse i hovedsak på TELESTAR-studien, med støtteinformasjon fra TELECAST-studien.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Basert på angitt indikasjon og tilbakemelding fra klinisk ekspert antas det at pasienter som vil bli behandlet med telotristat er pasienter med primær nevroendokrin tumor (høyt differensiert) som opprinnelig satt i tynntarm og som nå har uheldig bredelig spredning. Det er litt usikkert hvor gamle pasientene er i klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra TELESTAR-studien er oppsummert under:

Tabell 4 Pasientkarakteristika i TELESTAR-studien (6)

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of the Patient Population										
Characteristic	Placebo (n = 45)			Telotristat Ethyl (three times per day)						Total No. (%)
	No. (%)	Mean	SD	No. (%)	Mean	SD	No. (%)	Mean	SD	
Age, years		63.3	8.7		62.4	9.1		64.9	9.0	
Males	24 (53.3)			21 (46.7)			25 (55.6)			
Daily BM frequency		5.2	1.4		6.1	2.1		5.8	2.0	
Minimum, maximum		3.5-9.0			3.5-13.0			3.6-12.5		
SSA therapy at study entry*										
Octreotide LAR	30 (66.7)			40 (88.9)			33 (73.3)			
Lanreotide depot	15 (33.3)			5 (11.1)			12 (26.7)			
SSA use above labeled dose†	18 (40.0)			19 (42.2)			21 (46.7)			
u5-HIAA										
≤ ULN (0-15 mg/24 hours)	12 (26.7)			12 (26.7)			12 (26.7)			
> ULN (> 15 mg/24 hours)	26 (57.8)			26 (57.8)			26 (57.8)			
Unknown	7 (15.6)			7 (15.6)			7 (15.6)			
Baseline values, mg/24 hours		81.0 (n = 44)			92.6 (n = 42)			89.5 (n = 44)		
CgA at baseline, µg/L		885.7 (n = 42)			503.2 (n = 43)			1,203.4 (n = 43)		
Cutaneous flushing episodes per day		1.8	1.9		2.8	3.7		2.7	3.4	
Total No. of patients with ≥ 2 episodes per day										52 (38.5)
Abdominal pain score		2.5	2.3		2.6	2.3		2.6	2.2	
≥ 3 of 10	17 (37.8)			17 (37.8)			18 (40.0)			
No. of patients with severe abdominal pain, score of ≥ 3 of 10										52 (38.5)

Abbreviations: BM, bowel movement; CgA, chromogranin-A; LAR, long-acting release; SD, standard deviation; SSA, somatostatin analog; u5-HIAA, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid; ULN, upper limit of normal.

*At study entry, patients received a minimum SSA dose of octreotide LAR 30 mg or lanreotide depot 120 mg once every 4 weeks or the highest tolerated dose. Includes patients who received SSA therapy via a subcutaneous continuous infusion pump.

†Above-label dosing was defined as a cumulative dose of > 30 mg octreotide LAR or > 120 mg lanreotide over the course of 4 weeks.^{8,16}

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

Modellen er basert på studiepopulasjonen i TELESTAR, altså pasienter med ukontrollert karsinoid syndrom til tross for behandling med SSA. Gjennomsnittsalder i modellen er 64 år, basert på TELESTAR.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener pasienter i TELESTAR-studien gjenspeiler pasienter som trolig vil få telotristat i norsk klinisk praksis. Det finnes ingen god definisjon av ukontrollert karsinoid syndrom, men en oversiktsartikkel nevner TELESTAR som en studie hos slike pasienter (7). Pasientene i TELECAST var friskere og oppfyller neppe kriteriene for ukontrollert sykdom.

Det kan være verdt å merke seg at pasientene i placeboarmen hadde lavere 5-HIAA-nivå og færre avføringer per dag i gjennomsnitt enn i intervensjonsarmene, noe som kan overvurdere den relative effekten av telotristat noe sammenlignet med dagens standardbehandling.

Legemiddelverket legger pasientpopulasjonen i studien med unntak av pasientene som mottok 500 mg telotristat til grunn for våre analyser. Det er altså pasientene som mottok 250 mg telotristat og pasientene som mottok placebo som er inkludert i analysene.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at telotristat vil bli brukt etter godkjent preparatomtale, altså 250 mg tre ganger daglig. Etter preparatomtalen skal effekten vurderes etter 12 uker, og pasienter med manglende effekt seponerer behandlingen. Den kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med mener at pasienter som ikke opplever en effekt på sin diaré i løpet av 2-3 måneder, vil seponere behandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I TELESTAR studien ble pasientene behandlet med enten 250 mg eller 500 mg telotristat tre ganger daglig, i tillegg til SSA. Denne doseringen ble videreført i TELEPATH-studien. I TELESTAR-studien stanset 36 av 115 pasienter behandlingen i løpet av 48 uker.

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

I modellen er dosen som godkjent i SPC, altså 250 mg 3 ganger daglig. Det antas at pasienter som ikke har respons, definert som 30 % nedgang i antall avføringer, stanser behandlingen, og at pasienter som stanser behandlingen ikke lenger har effekt og dermed igjen har ukontrollert karsinoid syndrom.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at pasienter vil bli behandlet som i SPC, og baserer derfor analysen på data fra armene som fikk 250 mg 3 ganger daglig. I følge SPC skal pasientene seponere ved manglende respons i løpet av 12 uker. I modellen slutter pasientene som ikke har en gjennomsnittlig forbedring på minst 30 % nedgang i antall avføringer i halvparten av de 12 første ukene på behandling etter disse 12 ukene.

Legemiddelverket mener det er vanskelig å vite hvor mange av pasientene som vil avslutte behandlingen etter 12 uker, men basert på den kliniske studien og tilbakemelding fra kliniker er firmaets estimat

akseptabelt. I modellen antas det at pasienter avslutter behandlingen i en konstant rate over hele modellens tidshorisont, basert på TELESTAR-studien. Legemiddelverket mener at det er usikkert om dette vil være tilfelle, eller om det vil være en gruppe pasienter som får svært god effekt og dermed langvarig behandling, og vil derfor undersøke ulike rater for behandlingsavslutning som scenarioanalyser.

Legemiddelverket godtar firmaets antagelser.

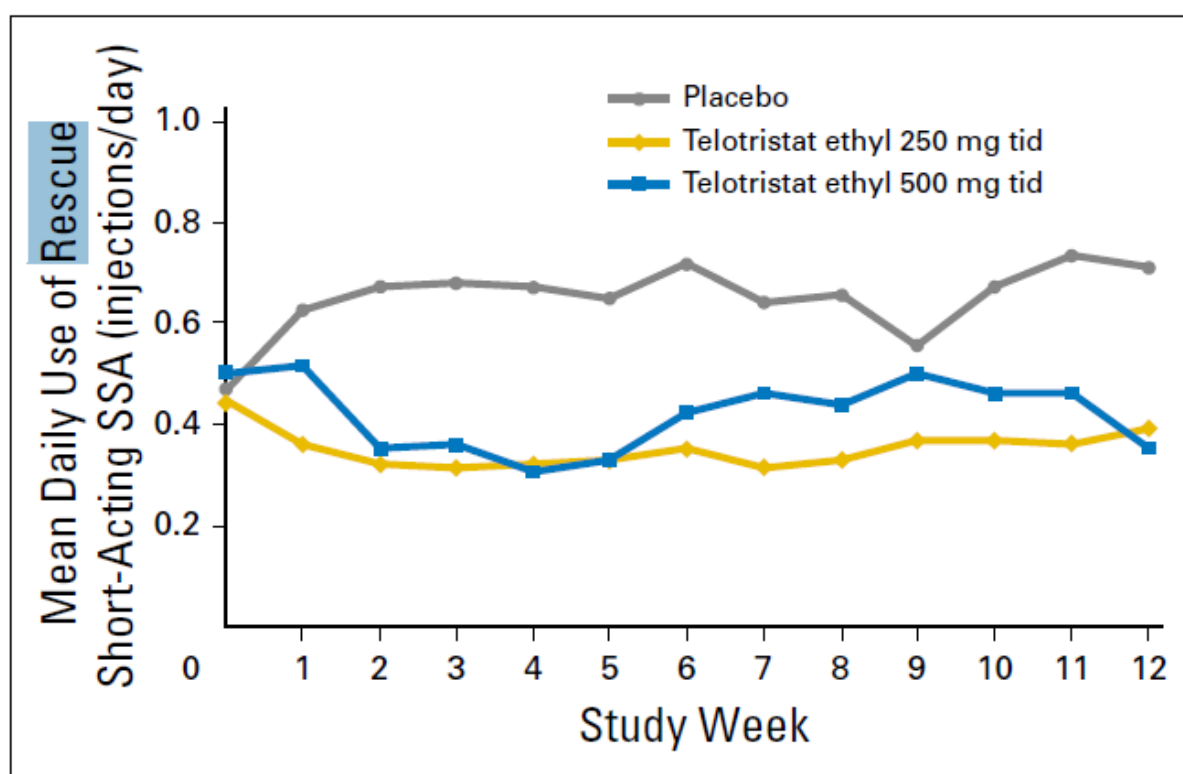
3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det antas, basert på tilbakemelding fra kliniker, at pasienter vil bli behandlet med langtidsvirkende SSA (lanreotid eller oktreotid) alene dersom telotristat ikke er tilgjengelig.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte kliniske studien ble pasientene behandlet med SSA, gitt sammen med placebo. Det ble rapportert et høyere forbruk av korttidsvirkende SSA hos pasienter som ikke fikk telotristat, se Figur 2.



Figur 2 Gjennomsnittlig daglig bruk av korttidsvirkende SSA i de ulike behandlingsarmene i TELESTAR-studien (6)

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

I modellen legges det til grunn at pasienter med ukontrollert karsinoid syndrom bruker mer SSA enn pasienter med kontrollert sykdom. I begge armene i modellen står pasientene på SSA behandling hele modellens tidsløp.

Legemiddelverkets vurdering

Det synes rimelig at det forbrukes noe mer korttidsvirkende SSA hos pasienter som ikke får telotristat, siden det er færre respondere i denne pasientgruppen. Dette er i tråd med studiedata som er presentert over, se Figur 2.

Legemiddelverket godtar valg av komparator i analysen.

3.4 UTFALLSMÅL

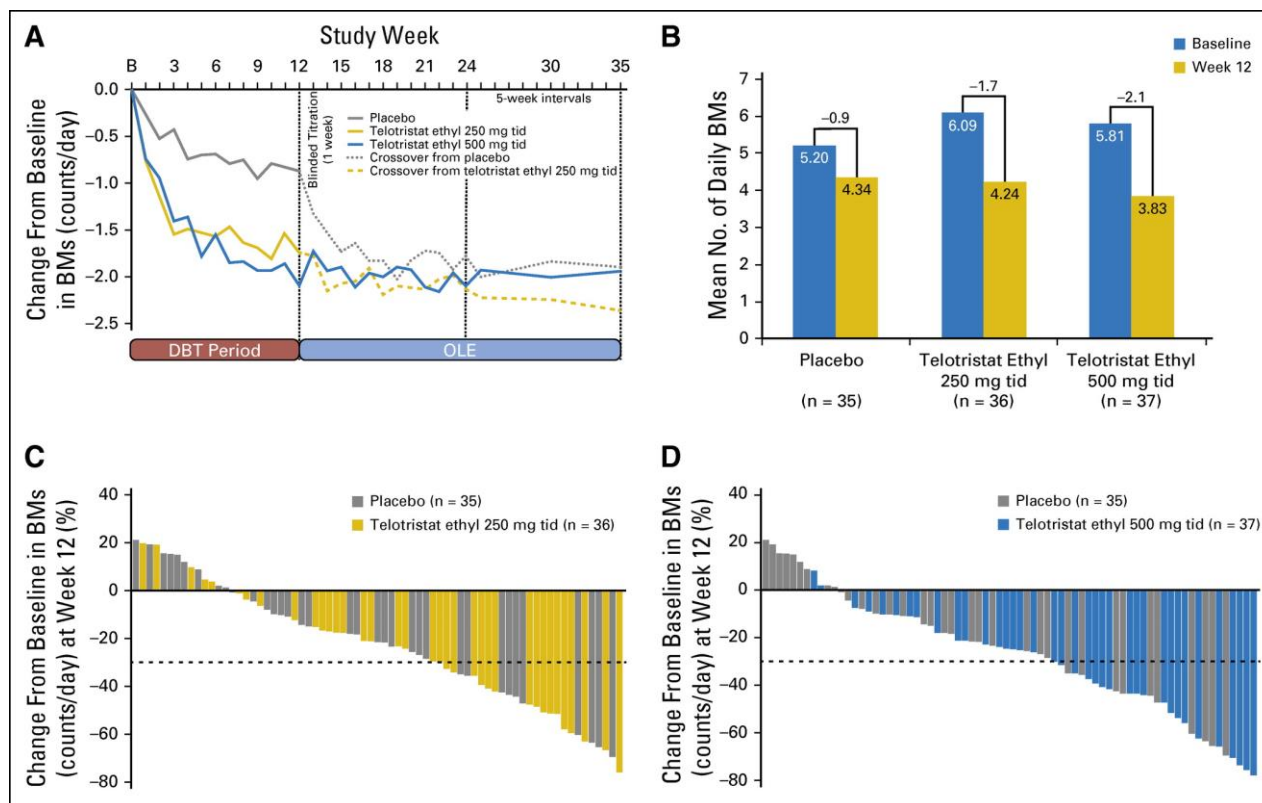
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Hovedresultatene i den innsendte analysen er basert på TELESTAR-studien og beskrives under.

I TELESTAR-studien var det primære endepunktet gjennomsnittlig reduksjon i antall avføringer per døgn over de 12 ukene studien varte. Respondere var forhåndsdefinert som pasienter som opplevde en reduksjon på minst 30 % i antall avføringer over minst halvparten av tidsperioden på 12 uker.

De viktigste endepunktene er oppsummert i Figur 3 og Tabell 5.



Figur 3 Effekt av telotristat. A: Reduksjon i avføringer/døgn over tid (DBT er dobbelblindet, OLE er open-label forlengelse, hvor alle fikk telotristat 500 mg 3 ganger daglig). B: Endringer i gjennomsnittlig antall avføringer/døgn over de første 12 ukene av studien. C og D: Fordelingen av responser for telotristat og placebo for 250 mg 3 ganger daglig (C) og 500 mg 3 ganger daglig (D). Alle figurene er hos pasienter som fullførte behandlingen (6).

Tabell 5 Oppsummering av effekt i TELESTAR-studien hos alle pasienter som ble inkludert i studien (6).

Table 2. Efficacy Assessments in the DBT Period												
Variable	Placebo (n = 45)		OR	Telotristat Ethyl (three times per day)								
	No. (%)	Mean (SD)		No. (%)	Mean (SD)	P	OR	95% CL	No. (%)	Mean (SD)	P	OR
BM frequency												
Daily reduction averaged over 12 weeks		-0.62 (0.83)			-1.43 (1.36)					-1.46 (1.31)		
Arithmetic mean treatment difference		—			-0.81					-0.83		
Hodges-Lehmann estimator*		—			-0.81	< .001				-0.69	< .001	
Responder analysis												
Responder†	9 (20)		—	20 (44)		.011	3.49	1.33 to 9.16	19 (42)		.020	3.11
Change from baseline in BM frequency at week 12												
BM responders‡	9	-1.9 (0.8)		16	-2.6 (1.6)				16	-3.1 (2.1)		
BM nonresponders	26	-0.5 (1.1)		20	-1.0 (1.5)				21	-1.3 (1.4)		
u5-HIAA‡	29			32					31			
Absolute change from baseline levels at week 12, mg/24 h		11.5 (35.6)			-40.1 (84.8)					-57.7 (82.2)		
Arithmetic mean treatment difference		—			-51.6					-69.2		
Hodges-Lehmann estimator*		—			-30.1	< .001				-33.8	< .001	

Abbreviations: BM, bowel movement; CL, confidence limit; DBT, double-blind treatment; OR, odds ratio; SD, standard deviation; u5-HIAA, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid.
 *Nonparametric measure derived as the median of all possible differences between the groups.
 †Responders were defined as having $\geq 30\%$ reduction in BM frequency for $\geq 50\%$ of study period.
 ‡Data include only patients for whom both baseline and week 12 assessments were available.

Som vi ser av Tabell 5 var gjennomsnittlig reduksjon av antall avføringer per dag hos alle pasientene som ble inkludert i studien 0,62 avføring per dag i placebogruppen, sammenlignet med 1,43 avføringer per dag

i intervensjonsgruppen (250 mg). Blant pasientene som fullførte 12 ukers behandling ble 9 klassifisert som respondere i placebogruppen, sammenlignet med 20 i intervensjonsgruppen (250 mg).

Effekten på sekundære endepunkter som rødming, magesmerter og avføringskonsistens var beskjeden, og ikke statistisk signifikant, se Tabell 6

Tabell 6 Endringer i rødming, magesmerter, bruk av kosttidsvirkende SSA, avføringskonsistens og dager med sterk trang til avføring fra TELESTAR-studien (6)

Table A1. Additional Secondary End Points of the DBT Period						
Variable	Placebo (n = 45)		Telotristat Ethyl (three times per day)			
	Mean (SD)	P	250 mg (n = 45)		500 mg (n = 45)	
	Mean (SD)	P	Mean (SD)	P	Mean (SD)	P
Flushing						
Change from baseline in daily flushing episodes averaged over 12 weeks, counts per day	-0.16 (1.16)		-0.30 (1.31)		-0.53 (1.34)	
Arithmetic mean treatment difference	—		-0.13		-0.36	
Hodges-Lehmann estimator*	—	—	0.036	.39	0.00	.84
Abdominal pain						
Change from baseline in abdominal pain averaged over 12 weeks, points†	-0.23 (1.16)		-0.49 (1.44)		-0.33 (1.18)	
Arithmetic mean treatment difference	—		-0.26		-0.11	
Hodges-Lehmann estimator*	—	—	-0.17	.28	-0.05	.87
Daily rescue short-acting SSA use						
Change from baseline in use of short-acting SSAs, averaged over 12 weeks, injections per day	0.18		-0.11		0.03	
Arithmetic mean treatment difference	—		-0.30		-0.15	
Hodges-Lehmann estimator*	—	—	0	.19	0	.16
Stool consistency						
Change from baseline in stool consistency averaged over 12 weeks, points	-0.22 (0.48)		-0.26 (0.47)		-0.36 (0.41)	
Arithmetic mean treatment difference	—		-0.05		-0.15	
Hodges-Lehmann estimator*	—	—	-0.09	.57	-0.15	.052
Urgency to defecate						
Proportion of days	0.75 (0.29)		0.67 (0.34)		0.60 (0.31)	
Arithmetic mean treatment difference	—		-0.09		-0.15	
Hodges-Lehmann estimator*	—	—	-0.02	.35	-0.13	.006

Abbreviations: DBT, double-blind treatment; SD, standard deviation; SSA, somatostatin analog.

*Nonparametric measure derived as the median of all possible differences between the groups.

†Abdominal pain based on patient rating using an 11-point scale: 0, no pain; 10, worst pain ever experienced.

Det var ingen signifikante endringer i helserelatert livskvalitet. For mer informasjon om helserelatert livskvalitet i analysene se, 3.4.3

Innsendt helseøkonomisk modell.

I modellen legges det til grunn effekt av behandling med telotristat basert på data fra TELESTAR. Det tas utgangspunkt i andel respondere ved 12 uker. I studien oppnådde 44,4 % i intervensjonsarmen (250 mg) og 20 % i placeboarmen respons etter denne definisjonen. I modellen har firma valgt å legge til grunn 0% respondere i placeboarmen og 24,4 % respondere i intervensjonsarmen. Dette angis av firma som andel varige respondere (durable responders). Firmaet begrunner dette med at siden telotristat skal brukes av pasienter som ikke har tilstrekkelig respons på SSA alene, kan det ikke forventes ytterligere symptomatisk reduksjon med SSA alene.

Pasienter som er respondere i modellen (i praksis er det kun respondere i intervensjonsarmen i modellen i firmaets innsendte base case) kan etter hver syklus bli i samme stadiet (Responder), eller gå over i stadiet for avsluttet behandling/ikke-tilfredsstillende sykdomskontroll eller død. Pasienter som først har avbrutt behandlingen med telotristat kan ikke settes på behandling igjen. Dette er lik for både intervensjons- og komparatorarmen i modellen.

Ipsen har også inkludert hjertesvikt i sin hovedanalyse. Dataene for denne er ikke hentet fra den kliniske studien, men fra litteraturen. Produsenten hentet risikoøkning ved høyt 5-HIAA-nivå og forekomsten av hjertesvikt hos pasienter med karsionid syndrom fra en engelsk kohortstudie (8). Basert på denne studien har Ipsen anslått en 2,74 ganger økning i risiko hos pasienter med mer enn 300 µmol/l 5-HIAA, og en årlig insidens på 2,96 % hos pasienter med et 5-HIAA-nivå under 300 µmol/l.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en ulikhet i antall avføringer ved oppstart av studien mellom de ulike armene, ved at pasienter i intervensjonsarmen hadde flere avføringer i døgnet enn i kontrollarmen. Dette kan tyde på at pasientene i intervensjonsgruppen hadde noe dårligere effekt av sin SSA-behandling, og dermed større potensiale for effekt av intervensjonene, noe som vil lede til en overestimert effektstørrelse. På den andre siden var gjennomsnittlig reduksjon omtrent like stor i alle gruppene når de fikk behandling med telotristat (altså etter overkryssing i placebogruppen), noe som tyder på at dette ikke er en stor utfordring. Legemiddelverket legger derfor effekttestimatet fra studien til grunn for videre analyser.

I modellen er en responder/ikke-responder analyse brukt ved modellering av effekten. Dette er en forenkling som gjør at en god del informasjon ikke blir brukt i modelleringen. Det tas heller ikke hensyn til at pasientene hadde ulik tilstand ved oppstart, og at respons derfor vil bety ulik nytte for pasienter med ulikt utgangspunkt. Dette gjør at ikke-respondere med nokså få avføringer ved oppstart vil kunne ha en bedre, men uendret situasjon, sammenlignet med respondere som hadde mange avføringer i døgnet ved oppstart. Bruk av responderanalyse er derfor problematisk om en ser på enkeltpasienter. I modellen benyttes imidlertid responderstatus på gruppenivå, slik at en ser på ett gjennomsnitt i hver pasientpopulasjon. Dette gjør at den gjennomsnittlige gevinsten trolig kan modelleres på en akseptabel måte ved denne metoden. Gitt det relative beskjedne pasientgrunnlaget fra den kliniske studien, ville også en mer finmasket modellering medført svært stor usikkerhet i parameterne som inngår i modellen.

Ipsen har trukket fra respondere tilsvarende andel respondere i placeboarmen i begge armene, slik at det ikke er noen respondere i placeboarmen. Legemiddelverket mener at dette ikke er en akseptabel tilnærming. Dersom en skal kunne ekskludere pasientene som fikk effekt av placebo, og som derfor trolig ville fått bedring uavhengig av behandling, fra analysen må det være mulig å selekere ut disse pasientene på forhånd. Det er ikke dokumentert at det var mulig å forutsi på forhånd hvilke pasienter som ville få en tilstrekkelig reduksjon i antall avføringer til å klassifiseres som respons med kun SSA-behandling. Dersom dette var mulig ville det ikke vært fornuftig å inkludere disse pasientene i studien.

Legemiddelverket vil påpeke at den relative effektstørrelsen blir lik med Ipsens metode, som dersom dataene fra studien brukes direkte. Forskjellen baserer seg derfor på at man med denne metoden ikke vil

behandle de pasientene som ville fått effekt uavhengig av telotristatbehandling over tid, og at behandlingskostnadene dermed blir mindre. Legemiddelverket mener, som nevnt over, at det ikke er mulig å identifisere de pasientene som ville fått effekt uansett, og at disse pasientene også må behandles for å oppnå den effektstørrelsen som er observert i studien. Legemiddelverket bruker derfor responsratene fra studien i begge armene.

Samtidig vil Legemiddelverket påpeke at studiedataene tyder på at effekten hos respondere er noe større i telotristat-armen (Tabell 5), slik at det er mulig at modellen i noen grad underestimerer gevinsten ved bruk av telotristat.

Legemiddelverket er enig med produsenten i at det er en sammenheng mellom hjertesvikt, karsionid syndrom og nivå av 5-HIAA. Legemiddelverket mener at antagelsene som ligger til grunn i modellen trolig overestimerer både risikoen for hjertesykdom og effekten av telotristat på hjertesvikt. I den innsendte kohortstudien var gjennomsnittet hos pasienter som ikke utviklet hjertesvikt 46.5 $\mu\text{mol/l}$. Dette innebærer at gjennomsnittlig nivå hos pasienter med lavt 5-HIAA-nivå blir lavere enn det ville vært hos pasienter i studien, og at effekten derfor blir høyere enn det den ville vært når man reduserer nivået som konsekvens av telotristatbehandling.

Når det gjelder insidensen er denne estimert for alle pasienter med karsionid syndrom, inkludert pasienter både med høyt og lavt 5-HIAA-nivå. Dette betyr at insidensen hos pasienter med lavt 5-HIAA vil være lavere enn det som er estimert av Ipsen. Totalt mener Legemiddelverket at det er så stor usikkerhet i anslagene mhp. hjertesvikt at vi velger å ikke inkludere effekten på hjertesykdom i vår hovedanalyse. Legemiddelverket vil belyse dette i en scenarioanalyse, men dette vil være en liten underestimering av helsegevinsten knyttet til bruk av telotristat. Dette vil ikke ha avgjørende betydning for utfallet av Legemiddelverkets analyse.

Legemiddelverket godtar innsendt estimat på effekt, med de overnevnte endringene.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger fra den kliniske studien er vist i Tabell 7. Som vi kan se er det ingen store forskjeller mellom telotristat og placebo.

Tabell 7 Bivirkninger fra TELESTAR-studien (6).

Table 3. TEAEs Reported in the DBT Period			
Category	Placebo (n = 45)	Telotristat Ethyl (three times per day)	
		250 mg (n = 45)	500 mg (n = 45)
Any TEAE	39 (86.7)	37 (82.2)	42 (93.3)
Study discontinuation as a result of TEAE*	6 (13.3)	3 (6.7)	3 (6.7)
TEAE resulting in death†	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
Selected AEs occurring in ≥ 5% of patients in any study arm by system organ class and preferred term‡			
GI disorders			
Nausea	5 (11.1)	6 (13.3)	14 (31.1)
Abdominal pain	8 (17.8)	5 (11.1)	10 (22.2)
Vomiting	4 (8.9)	2 (4.4)	5 (11.1)
Abdominal distension	3 (6.7)	2 (4.4)	1 (2.2)
Diarrhea	3 (6.7)	3 (6.7)	0
Dyspepsia	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	4 (8.9)	4 (8.9)	7 (15.6)
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	1 (2.2)	2 (4.4)	3 (6.7)
Pneumonia	0	0	3 (6.7)
AEs relating to investigations			
Increased gamma-glutamyl transferase§	0	4 (8.9)	4 (8.9)
Increased ALT	0	1 (2.2)	3 (6.7)
Increased alkaline phosphatase¶	0	0	3 (6.7)
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	2 (4.4)	3 (6.7)	7 (15.6)
Hypokalemia	3 (6.7)	3 (6.7)	5 (11.1)
Nervous system disorders			
Headache	2 (4.4)	5 (11.1)	4 (8.9)
Dizziness	2 (4.4)	0	4 (8.9)
Memory impairment	3 (6.7)	0	1 (2.2)
Psychiatric disorders			
Depression-related#	3 (6.7)	3 (6.7)	7 (15.6)
Confusional state	0	0	3 (6.7)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Dyspnea	0	2 (4.4)	4 (8.9)
Cough	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.7)
Vascular disorders (new or worsening)			
Flushing	2 (4.4)	3 (6.7)	3 (6.7)

NOTE. All data are presented as No. (%).

Abbreviations: AE, adverse event; DBT, double-blind treatment; TEAE, treatment-emergent adverse event.

*TEAEs leading to study discontinuation were anemia, cardiac arrest, nausea, vomiting, eructation, dyspepsia, chills, fatigue, general health deterioration, dehydration, disease progression (five patients), sepsis, rash, and increased gamma-glutamyl transferase.

†All deaths occurred in the setting of advanced metastatic disease.

‡AEs were graded according to a standard severity grading scheme as mild, moderate, or severe.

§Mean changes from baseline at week 12 in gamma-glutamyl transferase (U/L ± standard deviation [SD]) for all patients studied were 4.4 ± 31.6 in the placebo group, 130.0 ± 204.4 in the telotristat ethyl 250 mg three times per day group, and 242.4 ± 358.1 in the telotristat ethyl 500 mg three times per day group.

||Mean changes from baseline to week 12 in ALT (U/L ± SD) for all patients studied were -0.1 ± 6.2 in the placebo group, 7.1 ± 16.4 in the telotristat ethyl 250 mg three times per day group, and 17.4 ± 42.6 in the telotristat ethyl 500 mg three times per day group.

¶Mean changes from baseline to week 12 in alkaline phosphatase (U/L ± SD) for all patients studied were 16.1 ± 57.6 in the placebo group, 22.8 ± 41.8 in the telotristat ethyl 250 mg three times per day group, and 57.5 ± 140.8 in the telotristat ethyl 500 mg three times per day group.

#Depression-related AEs include depression, depressed mood, and decreased interest.

Innsendt helseøkonomisk modell

Det er ikke inkludert kostnader eller tap i helserelatert livskvalitet (HRQoL) knyttet til bivirkninger i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Det er i utgangspunktet en svakhet at det ikke er inkludert bivirkninger i modellen. Legemiddelverket mener likevel at forskjellen i de rapporterte bivirkningene mellom armene er små, og at de trolig ikke vil ha påvirkning av betydning på den helseøkonomiske analysen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap Innsendt dokumentasjon

I den kliniske studien ble det samlet inn EORTC QLQ-C30, men ikke EQ-5D. Livskvalitetsmål fra studien er oppsummert i Tabell 8.

Tabell 8 Livskvalitetsmål fra TELESTAR-studien(6)

Table A2. Quality-of-Life Outcomes During the DBT Period						
EORTC QLQ-C30 Subscale	Placebo (n = 45)		Telotristat Ethyl (three times per day)			
	No. of Patients	Mean (SD)	No. of Patients	Mean (SD)	No. of Patients	Mean (SD)
Global health status/QoL*	39	-2.0 (18.3)	39	1.7 (19.1)	37	-2.1 (21.4)
BM responders†	9	3.7 (30.4)	16	7.8 (20.5)	14	1.2 (17.9)
BM nonresponders†	25	-5.0 (18.0)	20	-6.2 (20.8)	20	0.8 (22.8)
Diarrhea‡	39	-8.5 (21.9)	39	-19.2 (29.3)	37	-21.6 (27.2)
BM responders†	9	-22.2 (33.3)	16	-22.9 (35.9)	14	-33.3 (34.6)
BM nonresponders†	25	-8.0 (27.7)	20	-20.0 (29.4)	20	-8.3 (18.3)
Nausea and vomiting‡	39	-2.4 (13.5)	39	-2.4 (20.3)	38	-0.9 (21.0)
Insomnia‡	39	-7.7 (25.9)	40	3.3 (18.9)	38	4.4 (33.3)
Physical functioning*	39	-1.2 (13.3)	40	-0.2 (11.1)	38	-2.1 (11.8)
Role functioning*	39	-1.3 (16.8)	39	7.7 (28.8)	38	1.1 (26.9)
Emotional functioning*	39	0.5 (13.7)	39	0.7 (16.4)	37	1.6 (15.5)
Cognitive functioning*	39	0.0 (20.8)	39	-2.4 (13.2)	37	-0.7 (12.6)
Social functioning*	39	0.4 (15.8)	39	2.6 (23.4)	37	-3.2 (20.8)
Fatigue‡	39	0.4 (18.7)	40	-2.4 (22.2)	38	-2.9 (20.1)
Pain‡	39	1.7 (19.6)	40	-5.2 (28.4)	38	-4.4 (29.5)
Dyspnea‡	39	1.7 (18.7)	40	-1.7 (20.9)	38	4.4 (24.4)
Appetite loss‡	38	-7.5 (25.9)	40	1.3 (25.7)	38	-0.9 (23.2)
Constipation‡	38	0.9 (3.8)	39	2.6 (7.2)	38	5.7 (15.6)
Financial difficulties‡	38	-1.3 (19.1)	39	-5.1 (15.4)	36	2.8 (18.5)

NOTE. EORTC QLQ-C30 subscales show mean change from baseline averaged over 12 weeks (points), unless otherwise specified.
Abbreviations: BM, bowel movement; DBT, double-blind treatment; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL, quality of life; SD, standard deviation.
*For all total/domain scores, a higher functional score indicates a more favorable outcome.
†Change from baseline at week 12 (points).
‡For all individual/symptom scores, a higher score indicates a less favorable patient outcome.

Innsendt helseøkonomisk modell

Når det gjelder modellering av HRQoL i modellen, beskriver firma at de tar utgangspunkt i en nytteverdi på 0,522 for ikke-respondere i modellen. For respondere legges det til et grunn et nyttegevinst på 0,073 sammenlignet med ikke-respondere (gir 0,595). Disse verdiene angis å være hentet fra studien TELESTAR, der helserelatert livskvalitet ble hentet inn vha. EORTC QLQ-C30. Legemiddelverket har bedt om en redegjørelse av mappingen fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D verdier. Denne redegjørelsen fra firmaet er dessverre noe mangelfull. Det gis informasjon om hvilke referanser som er lagt til grunn for mappingen av

disse dataene, men det er ikke levert en transparent redegjørelse for mappingen fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D verdier.

Følgende nyttevekter (EQ-5D) er inkludert i den innsendte modellen:

SSA + TE			SSA	
Response	Inadequate Response to TE	Discontinued TE	Response	Inadequate Response to SSA
0,595	0,522	0,522	0,595	0,522

Det er i tillegg inkludert et nyttetap knyttet til CHD på 0,16, dersom CHD inkluderes i modellen. Det er inkludert i firmaets innsendte analyse.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at nyttevektene er innhentet i den relevante kliniske studien, men uten en transparent presentasjon av hvordan mappingen har foregått, er det ikke mulig for Legemiddelverket å evaluere kvaliteten på «omregningen» fra EORTC QLU-C30 som er hentet fra studien til EQ-5D som brukes som input i den helseøkonomiske analysen/modellen. Legemiddelverket godtar at de aktuelle nyttevektene brukes i denne metodevurderingen, men de er ikke validert til bruk i fremtidige metodevurderinger. Det vil i så fall stilles krav om at firma levere dokumentasjon som gjør det mulig å evaluere mappingprosessen, og at denne vurderes som tilfredsstillende.

Videre viser enveis sensitivitetsanalyser (se kapitell 4.2.3) at det er nyttevekten som modellerer effekt (0,073) som er av betydning for resultatet i analysen (ICER). Legemiddelverket ser at det generelle nivået på nyttevektene er lave sammenlignet med mange andre alvorlige sykdommer, men i dette tilfellet har altså ikke disse verdiene innflytelse på modellens resultater mht. ICER. Nivået vil imidlertid ha innvirkning på beregningen av sykdommens alvorlighet/prognosetap.

Legemiddelverket godtar innsendte nyttevekter til bruk i denne metodevurderingen.

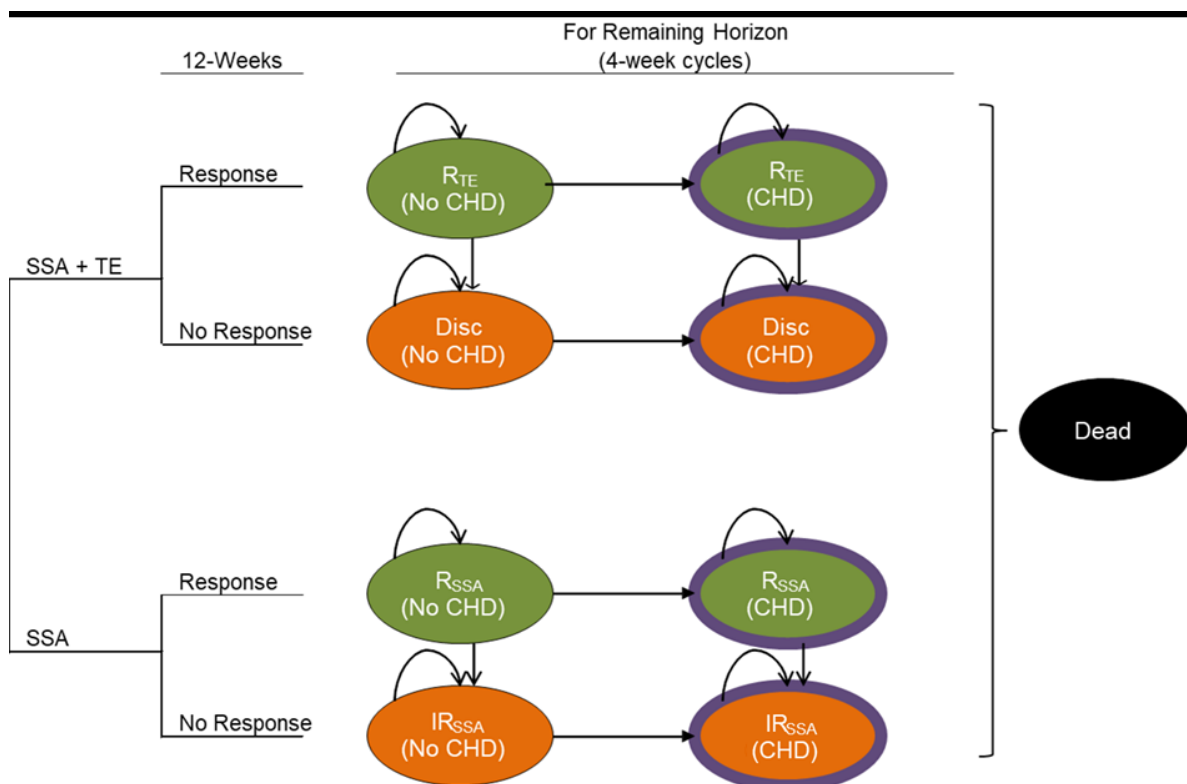
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes telotristat + somatostatinanalog (SSA) med somatostatinanalog (SSA) hos pasienter med ukontrollert karsinoid syndrom som ikke har oppnådd adekvat behandling med SSA. Dette er en kostnad-per-QALY analyse som gir resultat blant annet i form av kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Markovmodell med sykluslengde på 4 uker. Modellens første 12 uker består av et beslutningstre. Modellens struktur vises i Figur 4 under:



Figur 4 Modellens struktur (kilde:firma)

Forkortelser i figur over: CHD: koronar hjertesykdom. Disc: discontinued telotristat/avsluttet behandling med telotristat. IR_{SSA} : ikke adekvat respons til SSA. R_{SSA} : respons på SSA. R_{TE} : respons på telotristat. TE: telotristat etiprate.

Pasientene som inngår i modellen starter med ukontrollerte symptomer av karsinoid syndrom. Etter de første 12 ukene (modellert som et beslutningstre) fordeles kohorten mellom «respons» eller «ikke

respons» basert på resultater fra TELESTAR (No respons i figuren over). Videre fordeling av kohorten defineres av Markov modellens overgangssannsynligheter som angitt i Tabell 10.

Andelen som defineres som respondere etter den initiale 12 ukers behandlingen er basert på det primære utfallsmålet fra TELESTAR, som var definert som ≥ 30 % reduksjon i antall avføringer per døgn for ≥ 50 % av den blindede studieperioden. Resultatene fra denne studien var at 20 %, 44 % og 42 % av pasientene som fikk hhv. placebo, telotristat 250 mg og telotristat 500 mg var respondere. I firmaets modell er det brukt følgende tall, basert på data for placebogruppen og gruppen som fikk telotristat 250 mg:

Tabell 9 Andel pasienter som har respons etter 12 uker i modellen (kilde: innsendt modell)

Proportion of patients with Response at the end of the 12 week trial, by treatment arm

	Response (%)
SSA + TE	24,4%
SSA	0,0%

Kulke MH, Hörsch D, Caplin M, et al. (2015)
TELESTAR trial results

Det brukes altså ikke resultatene fra studien direkte, men er lagt opp til å bruke differansen mellom de to armene i studien som utgangspunkt for populasjonens fordeling initialt i modellen. Firma argumenterer for at respons grunnet placebo ikke vil vedvare, og derfor ikke skal inkluderes som respondere i modellen. Legemiddelverket har imidlertid valgt å endre til hhv. 44,4 % og 20,0 % respondere i intervensjons- og komparatorarmene i modellen i tråd med studieresultatene, se 3.4.1 for Legemiddelverkets begrunnelse for dette valget.

Fra stadiet «Disc», kan pasientene ikke få oppstart med behandling (telotristat) igjen. Det er kun mulig å forbli i dette stadiet eller gå over til stadiet «Død». Pasienter i komparatorarmen har ikke et stadium for avsluttet behandling (som «Disc» for intervensjonsarmen). Det modelleres ikke avslutning av SSA i modellen for noen av armene i modellen.

Det er mulig å kjøre modellen både med og uten stadiene forbundet med hjertesvikt (CHD). I firmaets base case er disse stadiene inkludert. Det er kun effekt på hjertesvikt som påvirker ulik levetid i de to armene i modellen, uten denne vil de kun være lik modelleres livslengde, men ulik samlet livskvalitet. Legemiddelverket har valgt å ekskludere effekt på hjertesvikt i vår hovedanalyse, se 3.4.1 for begrunnelsen for dette valget.

Bivirkninger er ikke inkludert i modellen. Dosering for telotristat er 250 mg. Det er antatt at kun respondere fortsetter med behandling utover 12 uker i tråd med SPC og innspill fra kliniske eksperter.

Behandlingsvarigheten med telotristat utover 12 uker er basert på en interimanalyse fra oppfølging av TELESTAR studien. I denne studien fikk pasientene 500 mg telotristat (dette er ikke i tråd med anbefalte doseringen på 250 mg). Firma angir følgende tall:

Totalt antall pasienter inkludert i oppfølgingsstudien	115
--	-----

Antall som fullførte alle 36 ukene i oppfølgingsstudien	79 Av disse: -Fortsatt på behandling: 36 - ikke på behandling 36 (9 døde, 27 i live ved uke 36)
---	--

Basert på dette har firma lagt til grunn at 25,5 % (27/106) av de som var i live hadde avsluttet behandlingen etter 36 ukers oppfølging. Det er antatt at raten for å avslutte behandlingene er konstant over hele modellens tidsløp (0,0321 per syklus/4 uker). Denne raten brukes også til å anslå varighet av behandlingseffekt utover de første 12 ukene i modellen («durability of response beyond 12 weeks»), og basert på denne legges det til grunn en 0,0321 sannsynlighet i hver syklus både for intervensjon og komparator for å gå over fra stadiene med respons til stadier uten respons.

Tabell 10 Andel pasienter som har respons etter 12 uker i modellen (kilde: innsendt modell)

Transition probabilities (for every 4 weeks)	No CHD			
	SSA +TE			SSA
From	Response		Inadequate Response to TE	Response
To	Inadequate Response to TE	Discontinued TE	Discontinued TE	Inadequate Response to SSA
Year 1	0,000	0,0321	0,000	0,0321
Year 2	0,000	0,0321	0,000	0,0321
Year 3	0,000	0,0321	0,000	0,0321
Year 4	0,000	0,0321	0,000	0,0321
Years 5+	0,000	0,0321	0,000	0,0321

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er oversiktlig og i tilstrekkelig grad fleksibel og transparent. Legemiddelverket endrer andel respondere ved 12 uker i vår hovedanalyse, slik at studiens (TELESTAR) resultater brukes direkte, dvs. 20.0% og 44,4 % respondere i hhv. komparator- og intervensjonsarm. Se 3.4.1 for utfyllende begrunnelse for dette valget. I tillegg velger Legemiddelverket å kjøre modellen uten å inkludere CHD i vår hovedanalyse, dette begrunnes også i 3.4.1.

Modellering av behandlingsvarighet og dermed også varighet av effekt av behandlingene er basert på 36 uker oppfølging av pasientene i TELESTAR studien. Den estimerte sannsynlighetene på 0,0321 per syklus

er basert på relativt kort oppfølgingstid med tanke på at denne overgangssannsynlighetene benyttes resten av modellens tidshorisont (> 10 år). Det mangler også dokumentasjon på at det er riktig å anta at denne sannsynligheten er konstant over et tidsrom på over 10 år, og at den er lik for begge armer i modellen. Legemiddelverket mener det er usikkerhet knyttet til om sannsynlighetene for behandlingssvikt vil ha en konstant sannsynlighet, slik som det er modellert i den innsendte analysen. Legemiddelverket vil vise effekten av å endre denne sannsynligheten i sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket godtar innsendt modell, men gjør de overnevnte endringene.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analyseperspektivet er helsetjenesteperspektiv uten å inkludere produksjonsvirkninger.

Diskonteringsraten er 4 % for både helsegevinst og kostnader. Tidshorisonten er angitt som livslang (til alle i modellen er døde). Å redusere tidshorisonten til 10 år har svært liten effekt på resultatene i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar perspektiv, diskonteringsrate og tidshorisont i innsendt analyse.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader:

Firma har lagt til grunn kostnader til forbruk av 84 tabletter à 250 mg ($3 \cdot 28$ dager) for hver 4 ukers syklus i modellen. Maksimal AUP eks. mva er lagt til grunn. Behandlingsvarigheten med Xermelo er basert på en sannsynlighet på 0,0321 for å slutte med behandlingen hver syklus for populasjonen som står på behandlingen. Gjennomsnittlig behandlingstid med Xermelo er ca. 360 dager (dvs. rett i underkant av et års behandling/ $12,9 \cdot 4$ ukers sykluser).

Tabell 11 Legemiddelkostnad for Xermelo lagt til grunn i innsendt helseøkonomiske analyse (kilde innsendt dokumentasjonspakke)

Drug Costs

TE Cost (per 4 weeks)			
Unit Cost		No. Pills Per Day	Total (per 4 weeks)
250 mg		3	11 319,32

Følgende kostnader knyttet til oppfølging i helsevesenet er lagt til grunn i firmaets analyse per syklus:

Tabell 12 Kostnader til oppfølging av helsetjenesten inkludert i innsendt modell (kilde: innsendt dokumentasjonspakke)

Resource Items	Controlled CS	Uncontrolled CS	Incremental Cost of CHD
	Cost per month (NOK)	Cost per month (NOK)	Cost per month (NOK)
Medical and surgical interventions	2 246,86	5 409,61	2 507,43
Examinations and imaging	927,06	2 957,25	975,16
Other outpatient visits	315,87	437,50	3,97
Other inpatient admissions	0,00	0,00	58,96
SSA	9 000,04	10 789,52	0,00
IFN-alpha	0,00	0,00	0,00
Chemotherapy	6,53	44,68	0,00
Diarrhoea therapy	18,60	44,38	0,00
CHD drugs	0,00	0,00	0,00
Travel and time costs	171,18	267,47	77,27

Den primære kilden til disse kostnadestimatene er hentet fra en svensk database som inkluderer data på forbruk og kostnader for 64 pasienter med metastatisk GEP-NET for perioden 2005-2013. Disse ble brukt til å estimere kostnader basert på tilsvarende (sammenlignbare) norske DRGkoder (9).

Dette gir totale kostnader per syklus i modellen knyttet til oppfølging i helsetjenesten på 12.600 NOK ved kontrollert karsinoid syndrom(CS) og 20.000 NOK ved ukontrollert CS.

I Tabell 13 presenteres resultatene fra innsendte modell med tanke på kostnadene i intervensjonsarmene og (SSA + TE i tabellen) og i komparatorarmen (SSA i tabellen), samt differansen mellom disse.

Tabell 13 Resultater fra firmaets innsendt analyse, kostnader i intervensjons- og komparatorarm og differansen mellom disse. Angitt i NOK. (kilde: innsendt dokumentasjonspakke)

	SSA	SSA + TE	Difference
Telotristat	- kr	140 602 kr	140 602 kr
Medical and surgical interventions	328 717 kr	313 163 kr	- 15 554 kr
Examinations and imaging	176 030 kr	166 053 kr	- 9 977 kr
Other outpatient visits	25 947 kr	25 433 kr	- 514 kr
Other inpatient admissions	357 kr	343 kr	- 14 kr
SSA	644 410 kr	638 042 kr	- 6 369 kr
IFN-alpha	- kr	- kr	- kr
Chemotherapy	2 539 kr	2 353 kr	- 186 kr
Diarrhoea therapy	2 573 kr	2 451 kr	- 122 kr
CHD drugs	- kr	- kr	- kr
Travel and time costs	16 224 kr	15 778 kr	- 446 kr
Total	1 196 797 kr	1 304 216 kr	107 419 kr

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke vurdert disse kostnadene inngående i denne evalueringen, og disse kan således ikke uten videre legges til grunn i andre metodevurderinger. Forskjellene totalt sett mellom armene er relativt små i et livsløpsperspektiv, og det vurderes som rimelig at pasienter med ukontrollert diaré har noe høyere behov for oppfølging av helsetjenesten og derav også noe høyere kostnader forbundet med dette.

Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader. Kostnaden knyttet til tid i Tabell 13 er knyttet til reisetid til/fra helsetjenesten, som det er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser å inkludere.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Telotristat + SSA	SSA	Differanse
Totale kostnader	1 284 942	1 227 467	57 474
Totale QALYs	2,397	2,352	0,045
Totale leveår	4,660	4,648	0,012
Merkostnad per vunnet QALY			1 275 000
Merkostnad per vunnet leveår			4 997 000

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i firmaets analyse bortsett fra følgende:

- Andel respondere endres fra 0 % til 20,0 % (komparatorarm) og fra 24,4 % til 44,4% (intervensjonsarm) i tråd med studieresultatene (TELESTAR)
- Effekt på hjertesvikt (CHD) ekskluderes fra modellen
- Legemiddelpriser er oppdatert til gjeldende priser (maks AUP).

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 15 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse .Basert på pris maks AUP uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	Telotristat + SSA	SSA	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 299 092	1 196 797	102 295
Totale QALYs	2,413	2,375	0,037
Totale leveår	4,648	4,648	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 739 014

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

	Hovedanalyse	Sensitivitetsanalyse	ICER (endring) i NOK
Legemiddelverkets Hovedanalyse			2 739 014
Tidshorisont	<i>Livstid</i>		2 739 014
		10 år	2 739 440
		3 år	2 793 870
CHD	<i>Ikke inkludert</i>		2 739 014
		Inkludert	2 083 216
Andel respondere ved modellens oppstart	<i>Intervensjonsarm: 44,4% Komparatorarm: 20,0%</i>		2 739 014
		Intervensjonsarm: 24,4% Komparatorarm: 0%	1 462 501
Nyttevekt stadiet ikke-responder	<i>Non-responder: 0,522</i>		2 739 014
		Variasjon påvirker ikke ICER. Nyten i begge armene påvirkes i like stor grad, slik at differensen holdes konstant.	Uendret
Nyttevekt stadiet responder	<i>Responder: 0,595</i>		2 739 014
		Variasjon påvirker ikke ICER. Nyten i begge armene påvirkes i like stor grad, slik at differensen holdes konstant.	Uendret
Nyttevekt knyttet til effekt av behandling	<i>Respons: + 0,073</i>		2 739 014
		Respons: 0,0584 (-25%)	3 423 768
		Respons: 0,0912 (+ 25%)	2 191 212
		Respons: 0,01 (-75%)	10 956 058
		Respons: 0,5 (+75 %)	1 565 151
Avsluttet behandling/behandlingseffekt	<i>Sannsynlighet etter 12 uker i modellen: 0,0321</i>		2 739 014
		Redusert for alle år – 25%: (0,0241)	2 692 771
		Økt for alle år + 25 % (0,0401)	2 782 182
		Økende sannsynlighet for å avslutte behandling: 10 % høyere per år for år 1 – 5+ (dvs.avtagende effekt)	2 757 563
		Avtagende sannsynlighet for å avslutte behandling: 10 % lavere per år for år 1 – 5+ (dvs.avtagende effekt)	2 714 207

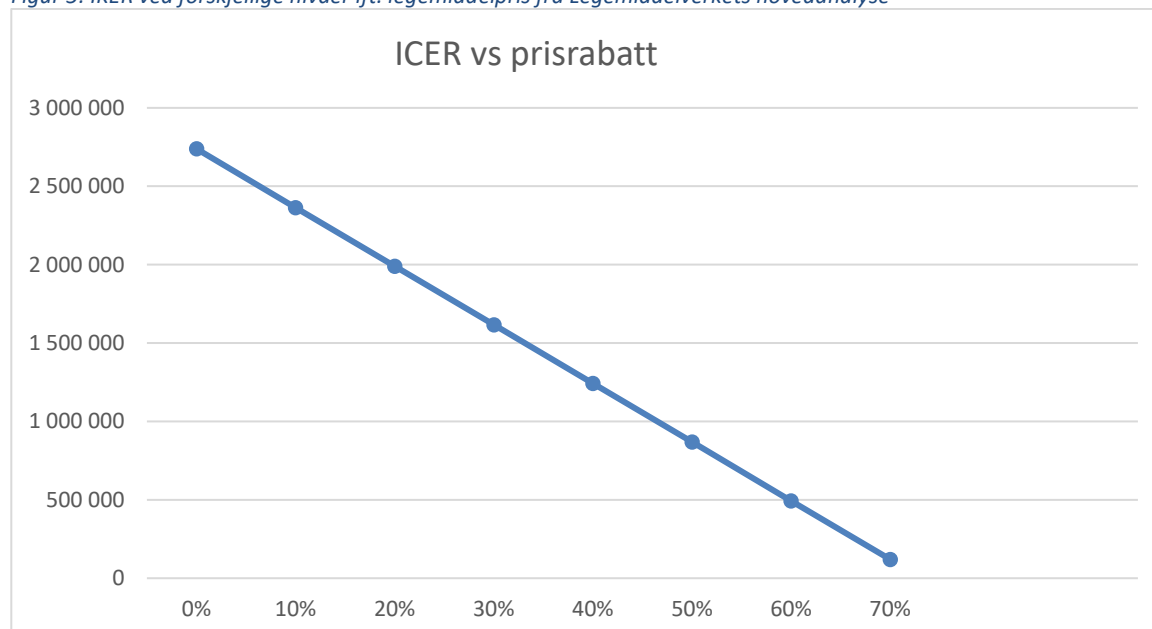
Av nyttevektene er det kun nyttevekten knyttet til respons (+0,073) som påvirker resultatet (ICER) i analysen. Variasjon av nyttevekten for stadiet «respons» og «inadekvat respons TE eller SSA» påvirker nyttevektene i modellen, men differansen mellom armene holdes konstant (dette fører igjen til at ICER ikke endres når alt annet holdes likt). Legemiddelverket er usikre på om denne modelleringen er optimal. Siden intervensjonsarmene har en høyere andel respondere burde en høyere nyttevekt i stadiet «respons» generert en større økning i nytte for intervensjonsarmene enn i komparatorarmene. Og i motsatt tilfelle, burde en økning av nyttevekten for stadiet «inadekvat respons» generert høyere nytte for komparatorarmen enn for intervensjonsarmen. I denne modellen har altså nivået til nyttevektene ingenting å si for resultatet mht. ICER. Det er differansen som modelleres som en spesifikk input-parameter som har innvirkning på modellert differanse i nytte i de to armene i modellen, og derav også påvirkning på ICER.

Legemiddelverket har også sett nærmere på sannsynligheten for å avslutte behandling. Denne verdien vurderer Legemiddelverket som et usikkert element inn i analysen. Resultatene av sensitivitetsanalysen viser imidlertid at denne verdien i relativt liten grad påvirker resultatet (ICER).

Effekt av variasjon av legemiddelpris på ICER

FIGUR 5 - KONFIDENTIELL

Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse



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.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xermelo (telotristat) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 4,5 millioner NOK inkl mva (basert på maksimal AUP) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Se Appendiks 2: Budsjettberegninger for mer informasjon om disse beregningene.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert nytte

Telotristat kan redusere diaré hos pasienter med diaré som følge av nevroendokrine svulster med økt utskillelse av serotonin. I studien fikk 20 av 45 pasienter effekt av behandlingen, mens tilsvarende tall var 9 av 45 for pasienter som fikk placebo. Den viktigste parameteren for kostnadseffektiviteten til behandlingen er hvordan man analyserer pasienter som ville fått effekt uavhengig av behandling med telotristat. Legemiddelverket mener at man ikke vil kunne skille disse fra de pasientene som får effekt på grunn av telotristat, og har derfor inkludert pasienter med effekt i begge armene i studien. Dette gjør ingen forskjell for den relative effekten i firmaets analyse, men øker legemiddelkostnadene betydelig.

Det kan imidlertid tenkes at effekten hos de som får respons på telotristat er noe bedre enn de som får respons på placebo. Hvis det er tilfelle vil firmaets modell underestimere gevinsten ved telotristatbehandling.

Legemiddelverket mener at firmaets estimat for effekt på hjertesykdom ikke er troverdig, og har derfor valgt å se bort fra denne i vår hovedanalyse. Det kan likevel tenkes at telotristat har en viss effekt på hjertesykdom, og i så fall vil vår analyse underestimere helsegevinsten. Denne effekten har imidlertid trolig lite å si for kostnadseffektiviteten til telotristat.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk

Alt i alt, er det små forskjeller i ressursbruk mellom armene i modellen. Det virker rimelig at armen med høyere andel pasienter som ikke opplever adekvat behandling av sin diaré har behov for noe mer oppfølging av helsetjenesten enn tilsvarende pasientgruppen med bedre kontrollert diaré.

Forskjellene i legemiddelkostnader er i all hovedsak knyttet til en økning av legemiddelkostnader i intervensjonsarmen som behandles med telotristat. Det legges også til grunn noe høyere kostnader til SSA i komparatorarmen, som er i tråd med forbruket sett i studie (TELESTAR). I tillegg kommer, naturlig nok, høyere legemiddelkostnader i intervensjonsarmen knyttet til telotristat som tilleggsbehandling til SSA.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet

Legemiddelverkets vurdering i denne saken, er at det ikke er opplagt hvorvidt diaré er en *følge av* eller *en del av* symptombildet til grunnsykdommen (CS ved NET). Vi finner det derfor relevant å vise alvorligheten for begge alternativene. At det er en korrelasjon mellom grunnsykdommen og diaré, samt at virkemekanismen til telotristat er spesifikk for den aktuelle pasientgruppen vurderes som argumenter som taler for å beregne alvorlighet for grunnsykdommen.

På den andre siden er diaré også et generelt symptom som kan oppleves uavhengig av den aktuelle grunnsykdommen. Dette taler for å legge til grunn alvorligheten for diaré alene. Videre har legemiddellets indikasjonsordlyd en avgrensing til behandling av diaré som også kan være et argument for å legge til grunn prognosetapet for diaré alene.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Dokumentasjonen er basert på nokså små studier gjennomført over kort tid med begrenset langtidsoppfølging. På bakgrunn av disse har Ipsen estimert en helsegevinst over pasientenes livstid. Dette er en stor usikkerhet i analysen. Det er også usikkerhet knyttet til kostnadsestimatene og QALY-vektene som er brukt i modellen.

Statens legemiddelverk, 20-04-2020

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Bjørn Oddvar Strøm
Camilla Hjelm
saksutredere

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Produktomtale - Xermelo. 2019.
2. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Gronbaek H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2014;53(10):1284-97.
3. O'Toole D, Kianmanesh R, Caplin M. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):117-8.
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Sandostatin LAR. 2019.
5. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajaskanthan R, Warner RRP, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. 2018;25(3):309.
6. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(1):14-23.
7. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e490s-es.
8. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME, Davar J. Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(8):1221-6.
9. Nordic Health economics AB. Resource use and cost in controlled and uncontrolled carcinoid syndrome. 2017.
10. Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. *Journal of medical economics*. 2012;15(4):681-7.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med SSA.

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.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med SSA. I denne saken har vi sett på alvorligheten (prognosetapet) både til grunnsykdommen karsinoid syndrom ved nevroendokrine tumorer, samt til diaré ved den samme grunnsykdommen. Årsaken til at vi velger å belyse begge deler, er at det i våre retningslinjer for helseøkonomiske analyser angis følgende:

«For tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden), er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes. Eksempel: Dersom en sykdom medfører smerte, bør et tiltak mot smerte tilordnes en alvorlighetsgrad som tilsvarer prognosetapet for smerten alene uavhengig av hovedtilstanden».

Legemiddelverkets vurdering i denne saken, er at det ikke er opplagt hvorvidt diaré er en *følge* av hovedtilstanden eller *en del av* hovedtilstanden (CS ved NET). Vi finner det derfor relevant å vise alvorligheten for begge alternativene. At det er en korrelasjon mellom hovedtilstanden og diaré, at de, fleste pasientene med karsinoid syndrom har diaré, samt at virkemekanismen og indikasjonen til teletriostat er spesifikk for den aktuelle pasientgruppen kan være argumenter som taler for også å presentere alvorlighet for hovedtilstanden.

På den andre siden er diaré også et generelt symptom som kan oppleves uavhengig av den aktuelle grunnsykdommen. Dette taler for å presentere alvorligheten for diaré alene.

På bakgrunn av dette presenteres alvorlighetsberegninger både for grunnsykdommen (a) og for diaré (b) under:

a) Beregning av alvorlighet for grunnsykdommen, karsinoid syndrom ved nevroendokrine tumorer

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i 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 i denne saken er gjennomsnittlig alder i det kliniske studiet TELESTAR. Det er også bekreftet av kliniske ekspert.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017)

i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². 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 Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 18 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 standardbehandling. 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 standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	64 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	16,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling for grunnsykdommen (karsinoid syndrom ved nevroendokrine tumorer) tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

² SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.]

³ 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.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

b) Beregning av alvorlighet for diaré hos den aktuelle pasientgruppen

Firma har sendt inn en beregning på APT på ca. 2 QALY.

For å undersøke alvorligheten for diaré er det relevant å se på differansen i forventede QALY mellom pasientpopulasjonen med NET og en pasientpopulasjon med NET og diaré. Firma har lagt til grunn beregningen som presentert i Tabell 17 under.

TABELL NEDAN KONFIDENTIELL

Tabell 17 Firmaet innsendte beregninger av prognosetap

Year	Patient age	Normal population	Stable GEP-NET (adjusted)	GEP-NET + CS	Loss per year	Cumulative
1	64	0.80	0.770	0.522	0.248	0.248
2	65	0.80	0.770	0.522	0.248	0.496
3	66	0.80	0.770	0.522	0.248	0.744
4	67	0.80	0.770	0.522	0.248	0.992
5	68	0.80	0.770	0.522	0.248	1.240
6	69	0.80	0.770	0.522	0.248	1.488
7	70	0.80	0.770	0.522	0.248	1.736
8	71	0.80	0.770	0.522	0.248	1.984
9	72	0.80	0.770	0.522	0.248	2.232
10	73	0.80	0.770	0.522	0.248	2.480
11	74	0.76	0.732	0.496	0.236	2.716
12	75	0.76	0.732	0.496	0.236	2.951

CS: carcinoid syndrome; GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour

Nyttevekten på 0,770 for pasienter med stabil NET sykdom er hentet fra Swinburn og Wang (10). Denne studien etablerte verdier for helserelatert livskvalitet for NET basert på beskrivelse av sykdommens tilstander (stabil og progredierende sykdom) ved hjelp av en vignettstudie. Stadiene ble så verdsatt ved bruk av TTO (time trade off) gjennomført av en kohorte på 100 «friske» mennesker i Storbritannia. Det ble funnet en verdi på 0,77 i helserelatert livskvalitet for pasienter med stabil NET sykdom. For NET sykdom som progredierte var det tilsvarende tallet for helserelatert livskvalitet 0,61 i denne studien. Firma har hentet nyttevekten på 0,522 for pasienter med NET med diaré fra TELESTAR studien. Det hadde vært ønskelig at begge nyttevektene var samlet inn ved hjelp av samme metodikk, og gjerne i samme studie, men i dette tilfellet er populasjonen inkludert i TELESTAR en avgrenset populasjon med NET ettersom det var et inklusjonskriterie å ha ukontrollert karsinoid sykdom til tross for behandling med SSA. Med andre ord, den inkluderte pasientkohorten i studien er ikke pasienter med NET per se, men avgrenset til en undergruppe med NET som ikke opplever adekvat behandling på SSA. Det er en svakhet at nyttevektene er etablert/innhentet på ulike måter.

Firmaet har sin beregning lagt til grunn 8 års tidshorisont. Median overlevelse for pasienter med NET er 31 – 75 måneder, så det vil trolig være få pasienter i denne gruppen som lever utover en tidshorisont på 8 år. I analysen firma har sendt inn er om lag 82 % av pasientene døde etter 8 år i modellen. Beregningen av APT over (som vist i Tabell 17) tar imidlertid ikke høyde for at stadig færre pasienter er i live utover i tidshorisonten, ettersom nyttetapet holdes på et stabilt nivå i alle 8 årene (et tap på 0,248 per år). Trolig gir denne beregningsmetoden med et stabilt prognosetap en overestimering av prognosetapet. På den andre siden vil en tidshorisont som avsluttes før alle pasientene er døde, medføre at prognosetapet underestimeres (dette siden det ikke beregnes nyttetap for de årene disse pasientene lever utover 8 år).

Dersom en legger til grunn gjennomsnittlig levetid for komparatorarmen hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen (5,39 år i Legemiddelverkets hovedanalyse) og et årlig nyttetap på 0,248 blir prognosetapet estimert til 1,3 QALY.

Samlet sett viser beregningene over at alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling for diaré ved NET tilsier et absolutt prognosetap på om lag 1 -2 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (Tabell 18: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

Tabell 18: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Firma legger til grunn av prevalensen i Norge er om lag 40, med en årlig insidens på 10 basert på at ca. 30% av alle pasienter med karsinoid syndrom ikke er adekvat behandlet til tross for SSA. Klinikere som legemiddelverket har konferert forventer et noe lavere antall, og anslår at 20 – 25 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med Xermelo.

Tabell 19 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Xermelo over den neste femårs-perioden – dersom Xermelo tas i bruk. Firmaets anslag.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xermelo (teletristat)	40	50	60	70	80
Xermelo er add-on (vil ikke erstattet et annet legemiddel, men komme i tillegg til dagens behandling)					

Tabell 20 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Xermelo den neste femårs-perioden – dersom Xermelo IKKE tas i bruk. Firmaet anslag.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xermelo (teletristat)	0	0	0	0	0
Xermelo er add-on (vil ikke erstattet et annet legemiddel, men komme i tillegg til dagens behandling)					

Ut ifra tilbakemeldingen fra kliniker velger Legemiddelverket å legge til grunn et noe lavere årlig pasientantall for budsjettberegningen enn i firmaets anslag, og legger til grunn av 25 pasienter vil behandles årlig.

Tabell 21 Antall pasienter som vil behandles med Xermelo dersom legemiddelet innføres

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xermelo (teletristat)	25	25	25	25	25

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Firma har lagt til grunn ulike kostnader per pasient basert på om de er respondere eller ikke-respondere. For respondere legges det til grunn bruk av 12,7 pakker (à 90 tbl). Dette tilsvarer et års forbruk. For ikke-respondere legges det til grunn et forbruk av 2,8 pakker (à 90 tbl).

Legemiddelverket velger å legge til grunn kostnadsestimatet for kostnadene til telotristat direkte fra den helseøkonomiske analysen- der den gjennomsnittlige kostnaden per pasient er 181 648 NOK inkl. mva (maks AUP).

Firma har lagt til grunn en fordeling av andel respondere og ikke-respondere basert på resultater fra den kliniske studien TELESTAR der det var 44,4 % repondere ved 12 uker, og 55,6 % ikke-respondere i armen som ble behandlet med Xermelo i tillegg til SSA. Legemiddelverket vurderer at dette er en rimelig tilnærming å legge til grunn for budsjettberegningene. Kliniker angir også at manglende effekt etter 2-3 måneders behandling vil være grunn til seponering av Xermelo.

Tabell 22 Legemiddelutgifter per år – dersom Xermelo blir tatt i bruk (angitt i NOK) Basert på maks. AUP inkl. mva..

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter	25	25	25	25	25
Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient	181 700	181 700	181 700	181 700	181 700
Totalt	4 542 000	4 542 000	4 542 000	4 542 000	4 542 000

Xermelo vil komme i tillegg til dagens behandling, og vil derfor ikke fortrengte bruk av et annet legemiddel. Det er derfor ikke fratrekk av utgifter til annet behandling i beregningen av budsjettvirkningen av Xermelo.

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (angitt i millioner NOK).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xermelo (teletristat) får offentlig finansiering	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Xermelo teletristat) får ikke offentlig finansiering	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xermelo (teletristat) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i om lag 4,5 millioner NOK inkl mva i det femte (eller det året med størst budsjettkonsekvens) budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kista, March 31, 2020

NoMA have assessed the submitted analysis, and the assumptions used in the health economic modelling. The assumptions used by NoMA are the same as in the base case analysis of the manufacturer, except for the following:

- The proportion of responders has been changed from 0% to 20.0% (comparator arm) and from 24.4% to 44.4% (intervention arm) in line with study results (TELESTAR), essentially using absolute values from the trial
- Effect of Xermelo treatment on carcinoid heart disease is excluded from the model
- The drug prices in the model have been changed to the current maximum AUP.

Ipsen agrees that there is limited data supporting an effect on CHD but does not agree with how NoMA have interpreted the response rates from the clinical trial.

The changes regarding the proportion of responders in the health economic evaluation may seem logical initially but when scrutinized in more detail, several problems with the NoMA interpretation appears.

According to NoMA, absolute rather than relative response rates should be used in the health economic analysis. Further, NoMA states that in order to use relative response rates it must be possible to select patients that will respond to treatment in advance. As stated, it is not possible to predict which patients will respond to treatment, but the health economic analysis takes this into account by redistributing treatment costs for non-responders to the costs for treatment responders. As such, any imbalance perceived by not being able to predict responsiveness is handled by including treatment costs for non-responders in the total analysis.

Xermelo is indicated for the treatment of carcinoid syndrome diarrhoea in combination with somatostatin analogue (SSA) therapy in adults inadequately controlled by SSA therapy. Hence, all patients included in the clinical trials and in the health economic analysis are uncontrolled on SSA therapy. The difference from the clinical trial is that there is no placebo treatment given in the health economic analysis.

As described in the evaluation, TELESTAR was a placebo-controlled trial and the response rate from the placebo arm was subtracted from the response rate in the treatment arm to estimate the true treatment efficacy of Xermelo. The result showed that a placebo treatment would result in about 20% of patients being diagnosed as responders. By using the absolute response rates in the CUA, it is clear that NoMA assumes a placebo effect also where no placebo treatment is administered.

The result is that the NoMA adaptation assumed that about 1/5 of the patients uncontrolled on SSA, as stated in the indication, will return to a controlled state without any change in therapy, a highly unlikely scenario for patients with severe disease in an uncontrolled state. The NoMA statement does not mention whether any confirmation of this assumption have been conducted.

In summary, using absolute response rates from the clinical trial is not suitable for evaluating the cost-effectiveness of Xermelo, taking clinical background, treatment options, drug indication, and structure of the health economic model into account. Instead, relative response rates should be used. This scenario, together with the removal of the effect on CHD, results an ICER of about 1.5 million NOK.

Sincerely,

Anna Jonasson

Market Access Director, Nordics

