

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af telotristat ethyl som mulig standardbehandling til karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer

Handelsnavn	XERMELO®
Generisk navn	Telotristat ethyl
Firma	Ipsen
ATC-kode	A07XA05
Virkningsmekanisme	Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotonin syntese, hvorfor telotristat ethyl fører til nedsat serotonin dannelse.
Administration/dosis	Per oral tablet, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med somatostatin-analog (SSA).
EMA-indikation	Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.
Godkendelsesdato	30.05.2018
Offentliggørelsesdato	30.05.2018
Dokumentnummer	18795
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se punkt 7 s. 5

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	5
8	Bilag.....	6

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** telotristat ethyl i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) som mulig standardbehandling til patienter med karcinoid syndrom ved neuroendokrine tumorer (NET), som ikke er velregulerede ved LA-SSA-behandling.

Anbefalingen er baseret på en vurdering af, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi (lille) ved behandling med telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene og meromkostningerne herved.

Effekt og bivirkninger ved behandling med telotristat ethyl bør evalueres efter 4 ugers behandling. Oplever patienten ikke effekt efter 4 uger, bør behandlingen stoppes. For patienter med effekt af telotristat ethyl, bør behandlingen vedligeholdes, så længe effekten varer ved.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder telotristat ethyl i kombination med LA-SSA-behandling sammenlignet med LA-SSA-behandling alene til NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

NET er lavmaligne tumorer, der udvikles i de hormonproducerende celler i kroppens neuroendokrine system. De lokaliseres oftest i mave-tarmkanalen og pankreas (ca. 75 %). NET forekommer relativt sjældent og opdages og behandles almindeligvis sent. NET kan inddeles i fungerende og ikke-fungerende tumorer afhængigt af deres hormonproduktion. Ved fungerende tumorer kan karcinoid syndrom udvikles. Karcinoid syndrom forårsages af frigivelsen af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne, hvilket øger tarmbevægelserne og udvider blodkarrene. Dette medfører bl.a. hyppige, vandtynde diarréer. Karcinoid syndrom ses typisk ved tyndtarms-NET patienter med levermetastaser. Prævalensen er estimeret til ca. 100-150 patienter, og incidensen er ca. 25-35 patienter om året. Karcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt. Patienterne behandles primært symptomlindrende med LA-SSA. Dog er ca. 10 patienter om året ikke velreguleret herved.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbig ansøgning om telotristat ethyl fra Ipsen den 25. juli 2017 og den endelige ansøgning (bilag 4) den 15. marts 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af telotristat ethyl på 10 uger og 6 dage opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning.

Den lange sagsbehandlingstid fra modtagelse af den foreløbige ansøgning til modtagelse af den endelige ansøgning skyldes udfordringer med bemanning af fagudvalget vedr. neuroendokrine tumorer.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA giver en **lille klinisk merværdi** (lav evidenskvalitet) sammenlignet med LA-SSA alene til patienter med karcinoid syndrom ved NET.

4 Høring

Ipsen har valgt ikke at indsende et høringssvar.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at meromkostningerne for behandling med telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA alene er rimelige i forhold til den kliniske merværdi (lille), lægemidlet tilbyder. Meromkostningerne er hovedsageligt drevet af lægemiddelomkostningerne for telotristat ethyl og i mindre grad af hospitalsomkostninger.

Det økonomiske beslutningsgrundlag er baseret på en aftalepris med ansøger, der er lavere end apotekernes indkøbspris (AIP). De faktiske budgetkonsekvenser ved at ibrugtage telotristat ethyl som standardbehandling ved aftaleprisen er ikke angivet i beslutningsgrundlaget. Baseret på AIP vurderer Amgros følgende:

- De inkrementelle omkostninger ved behandling med telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene er 48.500 kr. per patient over en 1-årig periode.
- Budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af telotristat ethyl som mulig standardbehandling vil være 1,46 mio. kr. år 1, 1,11 mio. kr. år 2, 1,30 mio. kr. år 3 og 1,49 mio. kr. år 4 og efterfølgende år.

Amgros fremhæver, at den forhandlede aftalepris påvirker ovenstående resultater i moderat grad.

I Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi ved en tidshorisont på 12 uger, men da behandlingen er kontinuerlig, har Amgros evalueret omkostningerne forbundet med behandling med telotristat ethyl ved 12 måneder.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse kan ses af bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroendokrine tumorer

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lene Weber Vestermark <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Charlotte Henneberg Holmboe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henning Grønbæk <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, dr.med., overlæge</i>	Region Syddanmark
Benedicte Vibjerg Wilson <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Laursen <i>Overlæge, lektor, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Friberg <i>Områdechef, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Peter Oturai <i>Overlæge</i>	Dansk Endokrinologisk Selskab
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (projektgruppe) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer
- 4) Ansøgers endelige ansøgning
- 5) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Telotristat ethyl (Xermelo) til mulig standardbehandling af karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-05-2018
Firma	Ipsen
Lægemiddel	Telotristat ethyl (Xermelo)Telotristat ethyl (Xermelo)
Indikation	Telotristat ethyl (Xermelo) er indiceret til behandling af karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Telotristat ethyl (Xermelo) anbefales som mulig standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Telotristat ethyl (Xermelo) til patienter med karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig har lille merværdi sammenlignet med SOC.

Behandling med Telotristat ethyl (Xermelo) er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient over 12 måneder på ca. 48.500 kr. sammenlignet med behandling med SOC.

Med den nuværende aftalepris på Telotristat ethyl (Xermelo) vurderer Amgros, at meromkostningerne for Telotristat ethyl (Xermelo) er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Ipsen om indkøb af Telotristat ethyl (Xermelo) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Telotristat ethyl (Xermelo).

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
telotristat ethyl (Xermelo)	SOC	Lille klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Telotristat ethyl (Xermelo) påvirker nedenstående resultater i moderat grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne lidt mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Telotristat ethyl (Xermelo) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient over en 1-årig periode, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Telotristat ethyl (Xermelo)	SOC	48.500 DKK

Budgetkonsekvenser

Ansøger estimerer at prævalensen af patienter med ikke-kontrollerede karcinoid syndrom er mellem 27 og 40, baseret på inputs fra unavngivne kliniske eksperter og publicerede estimater for europæisk epidemiologi. Ansøger antager en årlig incidens på 9 patienter, hvilket er i tråd med Medicinrådets protokol. Derfor antager ansøger at 34 patienter kan modtage behandling år 1, og efterfølgende vil 9 patienter kunne modtage behandling med telotristat ethyl (Xermelo).

Ansøger antager at patienter vil blive initieret over en 12 ugers periode, hvorefter behandlingsrespons vil blive evalueret. Fra de kliniske forsøg estimeres responderraten for telotristat ethyl (Xermelo) behandling til 44%, hvilket resulterer i 15 responderende patienter år 1, og efterfølgende år 4 nye responderende patienter pr. år. Ansøger antager at alle patienter som kan modtage behandling med telotristat ethyl (Xermelo) behandles.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af telotristat ethyl (Xermelo) som standardbehandling vil være 1,46 mio. kr. år 1, 1,11 mio. kr. år 2, 1,30 mio. kr. år 3 og 1,49 mio. kr. år 4 og efterfølgende år.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvensestimaterne og estimerede patientantal er rimelige.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Telotristat ethyl (Xermelo). Aftalen gælder indtil 31.12.2019.

XERMELO (TELOTRISTAT)

KARCINOID SYNDROM HOS PATIENTER MED
NEUROENDOKRINE TUMORER

Resumé

Baggrund

Telotristat ethyl (Xermelo) er indiceret til behandling af karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatins-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Ca. 10 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Ipsen.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med telotristat ethyl (Xermelo) til følgende population:

- P1: NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af telotristat ethyl (Xermelo) sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er telotristat ethyl (Xermelo) forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 48.500 kr. sammenlignet med behandling med SOC.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af telotristat ethyl (Xermelo) som standardbehandling vil være 1,46 mio. kr. år 1, 0,06 mio. kr. år 2, 0,26 mio. kr. år 3 og 0,45 mio. kr. år 4 og efterfølgende år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med telotristat ethyl (Xermelo) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives hovedsagligt af lægemiddelomkostningerne til telotristat ethyl (Xermelo).

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af karcinoid syndrom	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6
2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	12
Resultat af omkostningsanalyse	12
Sensitivitetsanalyser	12
3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	14
Patientpopulation og markedsandel	14
Sensitivitetsanalyser	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
4. Diskussion	16
Referencer	17
Bilag	18
Bilag 1: Ressourceforbrug af DRG-takster over 12 måneder for hhv. kontrol og ikke-kontrol	18

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Ipsen
Handelsnavn:	Xermelo
Generisk navn:	Telotristat
Indikation:	Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin- analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.
ATC-kode:	A07XA05

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	15-03-2018
Endelig rapport færdig:	16-03-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	XX dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Ipsen (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Xermelo og har den 15.03.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Xermelo som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af patienter med karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter med karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Xermelo som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Xermelo med behandling med standardbehandling (SOC), bestående af SSA behandling.

1.2 Patientpopulation

NET forekommer relativt sjældent; ifølge fagudvalget med cirka 500 nye tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, formentlig grundet bedre diagnosticering. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008(1). NET kan inddeles i ikke-fungerende eller fungerende tumorer afhængigt af deres hormonproduktion, som kan give specifikke symptomer. Ved fungerende tumorer kan der udvikles karcinoid syndrom. Syndromet optræder oftest, når der findes levermetastaser. Ifølge fagudvalget forekommer dette primært hos patienter med tyndtarms-NET, mens det kun meget sjældent ses ved lunge- eller pancreas-NET. Fagudvalget estimerer, at 20 - 40 % af patienter med tyndtarms-NET udvikler karcinoid syndrom. Fagudvalget estimerer, at prævalensen for karcinoid syndrom i Danmark er cirka 100-150 patienter, og at incidensen er cirka 25-35 patienter om året. Karcinoid syndrom forårsages af frigivelsen af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne, hvilket øger tarmbevægelserne og udvider blodkarrene. Dette medfører hyppige, vandtynde diarréer samt flushing, dvs. rødmen i ansigtet og øvre del af brystkassen, og i sjældne tilfælde hjertelidelser og astma-lignende symptomer. Karcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt(2).

1.3 Behandling af karcinoid syndrom

Målet med behandling af karcinoid syndrom ved NET-patienter er primært symptomlindring. Kurativ kirurgi bør altid overvejes, men er sjældent en mulighed. Patienterne behandles derfor primært symptomlindrende med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA), som ligeledes har en anti-tumoral effekt. RADS har i 2016 lige-stillet de to LA-SSA produkter lanreotid ATG og octreotid LAR til patienter med tyndtarms-NET.

Fagudvalget vurderer, at ca. 10 patienter med karcinoid syndrom ikke er velreguleret på LA-SSA behandling om året. Fagudvalget fremhæver, at den valgte behandling i disse tilfælde er baseret på en individuel vurdering af den enkelte patient, herunder sygdoms- og symptombyrden, hvorfor der ikke findes en standardiseret behandlingsalgoritme i Danmark. Nedenfor beskrives hvilke behandlingsmuligheder, der findes i Danmark.

Ved manglende symptomlindrende effekt af behandling med LA-SSA er der kun begrænsede behandlingsmuligheder, under forudsætning af at anden relevant symptomatisk behandling er forsøgt (eksempelvis kolestyramin, pancreasenzymsubstitution, loperamid og loppefrøskaller). Korttidsvirkende anti-diarré produkter anvendes uden ofte af patienter med karcinoid syndrom(2).

Behandling med Xermelo

Indikation

Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig(3).

Virkningsmekanisme

Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende enzym i serotonin syntesen. Ved hæmning af TPH reducerer telotristat produktionen af serotonin, hvilket lindrer symptomer forbundet med karcinoid syndrom(3).

Dosering

Telotristat ethyl gives i tabletform, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSAs. Telotristat ethyl er beregnet til længerevarende systemisk terapi(3).

Komparator

Tabel 1: Definerede subpopulationer og komparatorer

Population	Komparator
P1: NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling	SOC*

*SOC er defineret som placebo i kombination med LA-SSA behandling

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling

1.5 Tidshorisont

Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi over en tidshorisont på 12 uger, men da behandlingen er kontinuerlig evalueres omkostningerne forbundet med behandling med Xermelo over 12 måneder.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med Xermelo med behandling med SOC. Analysen vurderes i følgende afsnit.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med Xermelo sammenlignet med SOC over 1 år. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på sygehusene til behandling af KS patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet, løbende kontroller på sygehuse og bivirkningsrelaterede omkostninger i almen praksis samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Analysen er baseret på, at alle patienter behandles fra dag 1 og fortsætter denne behandling i en 1-årsperiode. Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimeringen af de behandlingsrelaterede omkostninger, bygger på et svensk observationelt retrospektivt registerstudie, udført af et konsulentfirma på vegne af ansøger. Studiet undersøger ressourceforbrug, herunder forbrug af lægemidler, og omkostninger forbundet med kontrolleret og ukontrolleret karcinoid syndrom pga. gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i patienter diagnosticeret med GEP-NET grad 1-2 i Sverige mellem 2005 og 2013. Ressourceforbruget for kontrol og ikke-kontrol er baseret på forskellige faser for de samme patienter på forskellige tidspunkter. Studiet anvender individuelle patientdata fra flere nationale registre til identificering af patienter, diagnoser, udskrevet lægemidler og omkostninger ved kontakt med hospital. Størstedelen af patienterne var tyndtarms-NET. Ressourceforbrug og omkostninger blev vurderet 8 måneder før og efter at patienternes karcinoid syndrom blev ukontrolleret ved SSA behandling. Studiet værdisætter hospitalsomkostninger gennem svenske DRG-takster, som ansøger har konverteret til tilsvarende danske DRG-takster.

Patienttid og transport er værdisat gennem enhedsomkostninger fra Amgros' vejledning for værdisætning af enhedsomkostninger.

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont og den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de analyserede lægemidlers administrationsformer og AIP pris per pakning af disse.

Tablet 2: Inkluderede lægemidlers pakningsstørrelse, styrke og pakningspris, AIP.

Behandlingsregime	Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris, AIP
Telotristat ethyl	Xermelo, 250 mg	250 mg	90 tabletter	9.500,00
SSA	Sandostatin Lar, 10 mg	10 mg	1 hætteglas	5.518,97

	Sandostatin Lar, 20 mg	20 mg	1 hætteglas	7.359,98
	Sandostatin Lar, 30 mg	30 mg	1 hætteglas	9.198,91
	Octreotide "Hospira", 100 mikrog/ml	100 mikrogram/ml	5 ml	336,00
	Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	200 mikrogram/ml	5 ml	693,00
	Ipstyl Autogel, 60 mg	60 mg	1 stk.	6.600,00
	Ipstyl Autogel, 90 mg	90 mg	1 stk.	8.910,00
	Ipstyl Autogel, 120 mg	120 mg	1 stk.	11.220,00
Diarre behandling	Opium "NMI", 10 mg/ml	10 mg/ml	3 x10 ml	945,13
	Imodium, 2 mg	2 mg	100 tabletter	281,65

Som tidligere beskrevet baserer ansøger forskellen i anvendelsen af lægemidler for patienter med karcinoid syndrom i hhv. kontrol og ikke-kontrol gennem et svensk observationelt studie. Studiet estimerer forbruget af lægemidler beskrevet i tabel 2 over en periode på 8 måneder i hhv. kontrol eller ikke-kontrol, ansøger har anvendt dette estimat til at estimere det månedlige forbrug per karcinoid status, og multipliceret dette for at finde et estimat for 12 måneder (illustreret i tabel 3). Ikke-kontrolleret karcinoid syndrom er determineret ved en 25% dosis eskalering fra baseline, som vedholdes over 4 måneder. Start datoen for den ikke-kontrollerede periode blev defineret ved køb af anti-diarre terapi, SSA rescue behandling, lever targeteret terapi eller hoveddiagnosekoder for karcinoid syndrom.

Overordnet er patienterne i ikke-kontrolgruppen forbundet med højere forbrug af lægemidler, særligt SSA, sammenlignet med gruppen som er i kontrol (tabel 3).

Ansøger antager at behandling med telotristat ethyl (Xermelo) medvirker et forbrug af øvrige lægemidler tilsvarende patienter hvis karcinoide syndrom er i kontrol, hvorfor telotristat ethyl behandling tillægges kontrol-armen.

Tabel 3: Forskel på lægemiddelforbrug mellem karcinoid syndrom status over 12 måneder

Behandlingsregime	Lægemiddel	Forbrug år 1	
		Kontrol	Ikke-kontrol
Telotristat ethyl	Xermelo, 250 mg	12,17	0
SSA	Sandostatin Lar, 10 mg	0,05	0,02
	Sandostatin Lar, 20 mg	3,80	3,33
	Sandostatin Lar, 30 mg	3,98	5,56
	Octreotide "Hospira", 100 mikrog/ml	1,64	3,00
	Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	0,00	7,13
	Ipstyl Autogel, 60 mg	1,76	1,20

	Ipstyl Autogel, 90 mg	1,34	1,17
	Ipstyl Autogel, 120 mg	1,24	2,30
Diarre behandling	Opium "NMI", 10 mg/ml	0,02	0,16
	Imodium, 2 mg	2,33	3,89

Multipliseres ressourceforbrug for kontrol i tabel 3 med priserne i tabel 2 findes lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med telotristat ethyl (Xermelo) over 12 måneder. Multipliseres ressourceforbrug for ikke-kontrol i tabel 3 med priserne i tabel 2 findes lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med SOC over 12 måneder.

Behandlingsregime	Lægemiddel	Lægemiddelomkostninger 12 måneder	
		Telotristat ethyl	SOC
Telotristat ethyl	Xermelo, 250 mg	115.583,33	0,00
SSA	Sandostatin Lar, 10 mg	258,70	129,35
	Sandostatin Lar, 20 mg	27.944,92	24.494,93
	Sandostatin Lar, 30 mg	36.651,91	51.097,07
	Octreotide "Hospira", 100 mikrog/ml	551,25	1.008,00
	Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	0,00	4.937,63
	Ipstyl Autogel, 60 mg	11.601,56	7.889,06
	Ipstyl Autogel, 90 mg	11.903,20	10.441,41
	Ipstyl Autogel, 120 mg	13.937,34	25.770,94
Diarre behandling	Opium "NMI", 10 mg/ml	22,15	155,06
	Imodium, 2 mg	655,50	1.096,45
Total		219.109,87	127.019,90

Amgros' vurdering

Doseringen af de pågældende lægemidler baseres på en svensk opgørelse af lægemiddelforbrug, hvilket virker plausibelt i mangel af danske data. Anvendelsen af SSA lægemidler formodes at være forskellig fra Sverige og Danmark pga. nuværende RADS lægemiddelrekommandation, som anbefaler Ipstyl Autogel som førstevalg(4). Forskellen vurderes dog at have begrænset indflydelse på det endelige resultat.

Amgros vurderer, at anvendt dosering og beregninger af lægemiddelomkostningerne er acceptable.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger baseret på DRG-takster. Ressourceforbruget for stadierne kontrol og ikke-kontrol har ansøger opnået gennem forbruget af DRG-koder i det tidligere nævnte svenske observationelle studie. Ansøger har konverteret svenske DRG/DAGS-koder til danske DRG/DAGS-koder, hvor en direkte konvertering var muligt. Såfremt en direkte konvertering ikke var mulig anvendte, anvender ansøger den bedst

lignende takst. Ansøger har primært anvendt DRG 2018 takster og suppleret med DAGS 2017 takster for ambulante takster. De anvendte DAGS 2017 takster er ikke diskonteret, hvorfor Amgros har justeret dette. I alt identificerede ansøger ressourcetræk relateret til 27 forskellige DRG/DAGS-takster. I tabel 5 præsenteres de mest relevante takster, som påvirker omkostningerne med minimum 1%. En fuld list over takster kan ses i bilag 1.

Tabel 5: Ressourceforbrug af de 8 mest betydende DRG-takster over 12 måneder pr. patient.

DRG- takst	Telotristat ethyl (kontrol)	SOC (Ikke-kontrol)
06MA01: Ondartede sygdomme i fordøjelsesorganerne m. kompl. bidiag., pat. mindst 18 år	0,422	0,867
06MP10: Større operationer på tyndtarm og tyktarm m. kompl. bidiag.	0,070	0,047
06MP14: Operationer for sammenvoksninger i bughulen	0,000	0,070
07MP01: Bugspytkirtel- og leveroperationer samt udredning for levertransplantation	0,000	0,047
07MP07: Fjernelse af galdeblære, åben kirurgi	0,000	0,023
07MP09: Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel	0,094	0,188
17MP13: Operationer ved lymfom og ikke-akut leukæmi, pat. mindst 18 år, m. kompl. bidiag.	0,000	0,023
27MP05: Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	0,094	0,188

Som det fremgår af tabel 5 er SOC forbundet med et højere ressourcetræk af samtlige takster, hvilket bevirker at SOC er forbundet med højere hospitalsomkostninger, som illustreret i tabel 6.

Tabel 6: Omkostninger forbundet med de 8 mest betydende DRG-takster over 12 måneder pr. patient.

DRG- takst	Telotristat ethyl (kontrol)	SOC (Ikke-kontrol)
06MA01: Ondartede sygdomme i fordøjelsesorganerne m. kompl. bidiag., pat. mindst 18 år	15.913,97	32.712,05
06MP10: Større operationer på tyndtarm og tyktarm m. kompl. bidiag.	6.744,38	4.496,25
06MP14: Operationer for sammenvoksninger i bughulen	0,00	4.395,73
07MP01: Bugspytkirtel- og leveroperationer samt udredning for levertransplantation	0,00	5.329,31
07MP07: Fjernelse af galdeblære, åben kirurgi	0,00	1.689,35
07MP09: Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel	5.713,13	11.426,25
17MP13: Operationer ved lymfom og ikke-akut leukæmi, pat. mindst 18 år, m. kompl. bidiag.	0,00	2.598,59

27MP05: Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	9.052,41	18.104,81
Total	37.423,88	80.752,34

Amgros' vurdering

Ansøger antager at patienter behandlet med telotristat ethyl (Xermelo) repræsenterer samme ressourceforbrug som patienter med kontrolleret karcinoid syndrom, Amgros vurderer at denne antagelse er forbundet med en vis usikkerhed, men accepterer ansøgers tilgang. Amgros vurderer, at ansøgers estimering af hospitalsomkostninger er acceptabel.

Omkostninger afholdt i almen praksis

Nogle af bivirkningerne behandles hos egen læge, hvorfor ansøger har inkluderet konsultation ved egen læge. Dog er forskellen i omkostninger forbundet med konsultation ved egen læge mellem telotristat ethyl og SOC under 5 kr. pr. patient pr. år, hvorfor denne omkostning ikke inkluderes i denne videre behandling af omkostninger.

Amgros' vurdering

Omkostningerne er så små at de ingen betydning har for det samlede resultat. Omkostningerne er estimeret til <5 kr. pr. år og præsenteres ikke i de samlede resultater, da de reelt er uden betydning.

Patienttid og transport

Ansøger antager, at hvert besøg varer 40 minutter, samt at transporttid frem og tilbage varer 40 minutter, resulterende i 80 minutter for hvert besøg. Ansøger har anvendt Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger til at værdisætte patienternes tidsforbrug.

Amgros' vurdering

Amgros skriver i vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger at medmindre, der redegøres grundigt for andet antager Amgros, at afstanden til et sygehus er på 14 km i køreafstand, svarende til en transportomkostning til og fra behandlingen på sygehus på ca. kr. 100, præcis som ansøger har anvendt. Amgros vurderer at ansøgers estimerer for omkostninger forbundet med patienttid og transport er acceptable.

2.2 Resultater

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgro, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Enkelte DAGS 2017 takster er PL-reguleret til at afspejle 2018 omkostninger.
- Eksklusion af tværsektorielle omkostninger.

Resultaterne af analysen præsenteres i det følgende.

Resultat af omkostningsanalyse

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med ukontrolleret karcinoid syndrom viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med telotristat ethyl (Xermelo) er på 256.764 kr. over 12 måneder. De gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med SOC er på 208.266 kr. over 12 måneder. Meromkostningerne ved at behandle med telotristat ethyl er således 48.498 kr. år 1 pr. patient.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. telotristat ethyl (Xermelo) og SOC fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport. Som det fremgår af tabellen er telotristat ethyl forbundet med højere omkostninger i anskaffelse af lægemidler end SOC, hvorimod hospitalsomkostninger er mindre end SOC.

Tabel 7: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1
Telotristat ethyl (Xermelo)	Lægemiddel	219.109
	Hospitalsomkostninger	37.423
	Patienttid og transport	231
	Total	256.764
SOC	Lægemiddel	127.019
	Hospitalsomkostninger	80.752
	Patienttid og transport	494
	Total	208.266
Inkrementel omkostning		48.498

Sensitivitetsanalyser

Ansøger har udført sensitivitetsanalyser for flere af parametrene som indgår i analysen, herunder pris på lægemidler, værdisætning af takster og transporttid. Alle parametre er varieret med +/- 30%. Resultaterne er illustreret i tabel 8, og viser at konklusionen omkring meromkostningerne forbundet med telotristat ethyl (Xermelo) behandling er forholdsvist robuste.

Tabel 8: Ansøgers sensitivitetsanalyse af +/- 30% variation af betydende parametre

Parameter	Enheds- omkostning	Analysis	Meromkostning -30%	Meromkostning +30%	Effekt (%)
-----------	-----------------------	----------	-----------------------	-----------------------	---------------

Base case			48 499	48 499	
DRG-takst 06MA01	37 722	+/- 30%	53 538	43 459	10.4%
SSA, H01CB02, Sandostatin Lar, 30 mg	9 199	+/- 30%	52 832	44 165	8.9%
SSA, H01CB03, Ipstyl Autogel, 120 mg	11 220	+/- 30%	52 049	44 948	7.3%
DRG-takst 27MP05	96 559	+/- 30%	51 214	45 783	5.6%
DRG-takst 07MP09	60 940	+/- 30%	50 212	46 785	3.5%
DRG-takst 07MP01	113 692	+/- 30%	50 097	46 900	3.3%
SSA, H01CB02, Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	693	+/- 30%	49 980	47 017	3.1%
DRG-takst 06MP14	62 517	+/- 30%	49 817	47 180	2.7%
SSA, H01CB03, Ipstyl Autogel, 60 mg	6 600	+/- 30%	47 385	49 612	2.3%
SSA, H01CB02, Sandostatin Lar, 20 mg	7 360	+/- 30%	47 464	49 534	2.1%
DRG-takst 17MP13	110 873	+/- 30%	49 278	47 719	1.6%
DRG-takst 06MP10	95 920	+/- 30%	47 824	49 173	1.4%
DRG-takst 07MP07	72 079	+/- 30%	49 005	47 992	1.0%
SSA, H01CB03, Ipstyl Autogel, 90 mg	8 910	+/- 30%	48 060	48 937	0.9%
SSA, H01CB02, Octreotide "Hospira", 100 microg/ml	336	+/- 30%	48 636	48 362	0.3%
Diarrhoea therapy, A07DA03, Imodium, 2 mg	282	+/- 30%	48 631	48 366	0.3%
Tidsforbrug til behandling og transport	180	+/- 30%	48 554	48 443	0.1%
Diarrhoea therapy, A07DA02, Opium "NMI", 10 mg/ml	945	+/- 30%	48 538	48 459	0.1%
SSA, H01CB02, Sandostatin Lar, 10 mg	5 519	+/- 30%	48 460	48 537	0.1%
Transport	100	+/- 30%	48 522	48 475	0.0%

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Tidshorizonten for budgetkonsekvensanalysen er 4 år, for at opnå steady-state i antal patienter som behandles med telotristat ethyl (Xermelo), og derved også steady-state for de årlige budgetkonsekvenser. Budgetkonsekvenserne bygger på omkostningsanalysen præsenteret i foregående afsnit undtaget patientomkostninger.

3.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger estimerer at prævalensen af patienter med ikke-kontrollerede karcinoid syndrom er mellem 27 og 40, baseret på inputs fra unavngivne kliniske eksperter og publicerede estimer for europæisk epidemiologi(5). Ansøger antager en årlig incidens på 9 patienter, hvilket er i tråd med Medicinrådets protokol. Derfor antager ansøger at 34 patienter kan modtage behandling år 1, og efterfølgende vil 9 patienter kunne modtage behandling med telotristat ethyl (Xermelo).

Ansøger antager at patienter vil blive initieret over en 12 ugers periode, hvorefter behandlingsrespons vil blive evalueret. Fra de kliniske forsøg estimeres responderraten for telotristat ethyl (Xermelo) behandling til 44%, hvilket resulterer i 15 responderende patienter år 1, og efterfølgende år 4 nye responderende patienter pr. år. Ansøger antager at alle patienter som kan modtage behandling med telotristat ethyl (Xermelo) behandles. Nedenstående tabel 9 illustrerer fordelingen af patienter over en 4-årsperiode.

Tabel 9: Fordelingen af patienter over en 4-årsperiode.

	År 1	År 2	År 3	År n
Nye respondenter	15	4	4	4
Nye ikke-respondenter	19	5	5	5
Eksisterende respondenter	0	15	19	23
Eksisterende ikke-respondenter	0	19	24	29
Total	34	43	52	61

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Amgros vurderer at ansøgers estimer for patientpopulation og markedsandel virker plausible.

3.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Sammenlignet med SOC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med telotristat ethyl (Xermelo) til at være 1,46 mio. kr. år 1, 0,06 mio. kr. år 2, 0,26 mio. kr. år 3 og 0,45 mio. kr. år 4 og efterfølgende år (tabel 12)

Anbefales telotristat ethyl (Xermelo) til mulig standardbehandling er de årlige omkostninger som illustreret i tabel 10.

Tabel 10: Årlige omkostninger ved anbefaling af telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling, kr.

	År 1	År 2	År 3	År n
Nye respondenter	4.071.706	1.077.805	1.077.805	1.077.805
Nye ikke-respondenter	4.471.854	1.183.726	1.183.726	1.183.726
Eksisterende respondenter	0	3.841.202	4.857.991	5.874.780
Eksisterende ikke-respon- denter	0	3.965.390	5.015.052	6.064.715
Total	8.543.560	10.068.123	12.134.574	14.201.025

Anbefales telotristat ethyl (Xermelo) **ikke** til mulig standardbehandling er de årlige omkostninger som illustreret i tabel 11.

Tabel 11: Årlige omkostninger ved **ikke** at anbefale telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling, kr.

	År 1	År 2	År 3	År n
Nye respondenter	0	0	0	0
Nye ikke-respondenter	0	0	0	0
Eksisterende respondenter	0	0	0	0
Eksisterende ikke-respon- denter	7.081.054	8.955.451	10.829.848	12.704.244
Total	7.081.054	8.955.451	10.829.848	12.704.244

Budgetkonsekvenserne ved at anbefale telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling findes ved at fratække resultaterne fra tabel 10 med resultaterne fra tabel 11.

Tabel 12: Budgetkonsekvens ved at anbefale telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling, kr.

	År 1	År 2	År 3	År n
Anbefales	8.543.560	10.068.123	12.134.574	14.201.025
Anbefales ikke	7.081.054	8.955.451	10.829.848	12.704.244
Forskel	1.462.506	1.112.672	1.304.726	1.496.781

4. DISKUSSION

Behandling med telotristat ethyl (Xermelo) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med SOC. Meromkostningerne er hovedsagligt drevet af lægemiddelomkostningerne for telotristat ethyl (Xermelo), og i mindre grad hospitalsomkostninger.

REFERENCER

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
2. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer. :1–14.
3. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer Formål. 2017; Available from: http://www.medicinraadet.dk/media/5822/rev-laegemiddelrekommandation_net-2017.pdf
5. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655–64.

BILAG

Bilag 1: Ressourceforbrug af DRG-takster over 12 måneder for hhv. kontrol og ikke-kontrol

Type of visit	Danish DRG/type of visit	Controlled	Uncontrolled
Overall	0120	1,03125	1,78125
	0121	0,63281	0,56250
	06MA01	0,42188	0,86719
	06MA01/06MA02	0,00000	0,07031
	06MA02	0,00000	0,02344
	06MA06	0,04688	0,00000
	06MP10	0,07031	0,04688
	06MP14	0,00000	0,07031
	06PR03	0,02344	0,00000
	07MP01	0,00000	0,04688
	07MP03	0,07031	0,09375
	07MP07	0,00000	0,02344
	07MP09	0,09375	0,18750
	10MA05	0,07031	0,02344
	10MA07	0,02344	0,02344
	16MA10	0,02344	0,00000
	17MP13	0,00000	0,02344
	17MP13/2	0,00000	0,02344
	18MA05	0,02344	0,00000
	2305	0,02344	0,00000
	27MP05	0,09375	0,18750
	27MP08	0,02344	0,00000
	27MP14	0,02344	0,00000
	27MP15	0,02344	0,00000
	36PR05	0,04688	0,02344
	49SP01	0,02344	0,02344
	PG05D	0,00000	0,02344

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer

Handelsnavn	XERMELO®
Generisk navn	Telotristat ethyl
Firma	Ipsen
ATC-kode	A07XA05
Virkningsmekanisme	Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotonin syntese, hvorfor telotristat ethyl fører til nedsat serotonin dannelse.
Administration/dosis	Per oral tablet, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med somatostatin-analog (SSA).
EMA-indikation	Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	24.04.2018 24.04.2018 17487 1.0

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at telotristat ethyl i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) til carcinoid syndrom ved neuroendokrine tumorer (NET) giver en **lille klinisk merværdi** for patienterne sammenlignet med LA-SSA alene. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AE:	Uønskede hændelser (<i>adverse events</i>)
AR:	Bivirkninger (<i>adverse reactions</i>)
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystem
EMA:	Det Europæiske lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT:	<i>Intention To Treat</i>
LA-SSA:	Langtidsvirkende somatostatin-analoger (<i>Long-acting somatostatin analogues</i>)
NEC:	Neuroendokrine karcinomer
NEN:	Neuroendokrine neoplasmer
NET:	Neuroendokrine tumorer
PRRT:	Peptid Receptor Radionuklid Terapi (<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret forsøg (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko (<i>risk ratio</i>)
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>serious adverse events</i>)
SAR:	Alvorlige bivirkninger (<i>serious adverse reactions</i>)
SD:	Standardafvigelse (<i>Standard Deviation</i>)
SSTR:	Somatostatin-receptor
TPH:	Tryptophan hydroxylase

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion	9
6.1.1	Gennemgang af studier	9
6.1.2	Resultater og vurdering	11
6.1.3	Evidensens kvalitet	15
6.1.4	Konklusion	15
7	Andre overvejelser	16
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
11	Referencer	18
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	20
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	21
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	21
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl23	

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af telotristat ethyl til behandling af patienter med NET, som har udviklet karcinoid syndrom og ikke er velreguleret på LA-SSA behandling, er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om telotristat ethyl anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Karcinoid syndrom ved NET

Neuroendokrine neoplasmer (NEN) udvikles i de hormonproducerende celler i kroppens neuroendokrine system. Da neuroendokrine celler findes mange steder i kroppen, kan NEN variere markant i deres biologi, kliniske symptomer, behandlingsrespons samt prognose, alt efter hvor de opstår. NEN lokaliseres oftest i mave-tarmkanalen og pankreas (ca. 75 %), ofte kaldt gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine neoplasmer (GEP-NEN), eller lungerne (ca. 25 %) [1,2]. NEN karakteriseres ved at udtrykke de fælles neuroendokrine markører chromogranin A og synaptofysin. Desuden udtrykker omtrent 80-90 % af alle NEN somatostatin-receptorer (SSTR) [1,3].

NEN består af to subgrupper; NET og neuroendokrine karcinomer (NEC) [4]. Protokollen beskæftiger sig fremadrettet kun med NET, da telotristat ethyl kun er godkendt til behandling heraf.

NET forekommer relativt sjældent; ifølge fagudvalget med cirka 500 nye tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, formentlig grundet bedre diagnosticering [4]. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008 [5]. Ifølge fagudvalget stemmer dette overens med den danske patientpopulation. Da NET er lavmaligne tumorer, som oftest vokser langsomt, og symptomerne herpå ligeledes forværres langsomt, opdages og behandles NET almindeligvis sent [6]. Omtrent 50 % af patienterne har således metastaser i leveren ved tidspunktet for diagnose [5]. Sygdommen opdages typisk hos patienter, der er mellem 50-60 år gamle, men patienterne lever generelt i mange år til trods for metastasering [6], hvilket blandt andet er med til at forklare den høje prævalens. Dermed ligger 5-års overlevelsen på omkring 52 % [7].

NET kan inddeles i ikke-fungerende eller fungerende tumorer afhængigt af deres hormonproduktion, som kan give specifikke symptomer [1]. Ved fungerende tumorer kan der udvikles karcinoid syndrom. Syndromet optræder oftest, når der findes levermetastaser. Ifølge fagudvalget forekommer dette primært hos patienter med tyndtarms-NET, mens det kun meget sjældent ses ved lunge- eller pancreas-NET [1,6,8]. Fagudvalget estimerer, at 20 - 40 % af patienter med tyndtarms-NET udvikler karcinoid syndrom. Fagudvalget estimerer, at prævalensen for karcinoid syndrom i Danmark er cirka 100-150 patienter, og at incidensen er cirka 25-35 patienter om året. Karcinoid syndrom forårsages af frigivelsen af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne, hvilket øger tarmbevægelserne og udvider blodkarrene. Dette medfører hyppige, vandtynde diarreer samt flushing, dvs. rødmen i ansigtet og øvre del af brystkassen, og i sjældne tilfælde hjertelidelser og astma-lignende symptomer [2,6]. Serotonins rolle er ikke fuldstændigt klarlagt. Den kliniske byrde og symptomerne forbundet med karcinoid syndrom har en negativ påvirkning

på patienternes livskvalitet og kræver en livstilsændring hos en stor del af patienterne [9–11]. Carcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt [12].

Nuværende behandling

Målet med behandling af carcinoid syndrom ved NET-patienter er primært symptomlindring. Kurativ kirurgi bør altid overvejes, men er sjældent en mulighed. Patienterne behandles derfor primært symptomlindrende med langtidsvirkende somatostatin analoger, som ligeledes har en anti-tumoral effekt [13]. RADS har i 2016 ligestillet de to LA-SSA produkter lanreotid ATG og octreotid LAR til patienter med tyndtarms-NET [1].

Fagudvalget vurderer, at ca. 10 patienter med carcinoid syndrom ikke er velreguleret på LA-SSA behandling om året. Fagudvalget fremhæver, at den valgte behandling i disse tilfælde er baseret på en individuel vurdering af den enkelte patient, herunder sygdoms- og symptombyrden, hvorfor der ikke findes en standardiseret behandlingsalgoritme i Danmark. Nedenfor beskrives hvilke behandlingsmuligheder, der findes i Danmark.

Ved manglende symptomlindrende effekt af behandling med LA-SSA er der kun begrænsede behandlingsmuligheder, under forudsætning af at anden relevant symptomatisk behandling er forsøgt (eksempelvis kolestyramin, pancreasenzymsubstitution, loperamid og loppefrøskaller). Disse behandlingsmuligheder er tillæg af interferoner og cytoreducerende kirurgi af levermetastaser (debulking, fjernelse af så meget tumurvæv som muligt), hvis over 70 % af tumorbyrden er resektabel [14]. Andre mulige lokalbehandlinger som kan overvejes omfatter leverembolisering, radiofrekvensablation eller Peptid Receptor Radionuklid Terapi (PRRT) [13]. Korttidsvirkende anti-diarré produkter anvendes desuden ofte af patienter med carcinoid syndrom.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotonin syntese og findes primært i de enterochromaffine celler i mavetarmkanalen. Telotristat ethyl fører således til nedsat serotonin dannelse, da TPH hæmmes. Telotristat krydser ikke blod-hjerne-barrieren, hvorfor der ikke sker en nedsat serotonin dannelse i hjernen [12,15]. Telotristat ethyl gives i tabletform, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSAs. Telotristat ethyl er beregnet til længerevarende systemisk terapi.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet. Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 15. marts 2018.

Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende neuroendokrine tumorer efter Medicinrådets gældende metoder. I protokollen blev der defineret ét klinisk spørgsmål. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 5. februar 2018. Som

datagrundlag til vurderingen af lægemidlets sikkerhed har Medicinrådets sekretariat udfærdiget en metaanalyse af resultaterne fra to studier, da dette ikke var muligt for ansøger.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier på telotristat ethyl i MEDLINE jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af søgningen.

Litteratursøgningen resulterede i identifikationen af to publikationer fra to randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), henholdsvis TELESTAR og TELECAST. Datagrundlaget for de kvantitative analyser er TELESTAR studiet, der ved effektmål vedr. bivirkninger suppleres med data fra TELECAST studiet via en metaanalyse. Derudover udgør European Assessment Report (EPAR) ligeledes datagrundlaget. EPAR'en bygger primært på TELESTAR-studiet, men inddrager også viden fra to fase 2 studier, et igangværende ukontrolleret og ublindt fase 3 studie og TELECAST-studiet. I EPAR'en pooler data fra TELESTAR og TELECAST. De to studier, TELESTAR og TELECAST, er beskrevet nedenfor.

- Kulke, M.H. et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*, 2017. 35(1): s. 14-23. **TELESTAR studiet**
- Pavel, M. et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*, 2018. 25(3): s. 309-322. **TELECAST studiet.**

Ansøger har ikke foretaget en søgning i CENTRAL som efterspurgt i protokollen. Medicinrådet har derfor foretaget denne søgning¹, hvori der indgik 11 resultater i Trials, som ikke var conference abstracts. De 10 er inkluderet i ansøgers MEDLINE søgning. Det 11. var et "summary" fra en konference, som refererer til TELECAST studiet. Vores søgning i CENTRAL har derfor ikke frembragt relevant data, som ansøger ikke har med i sin endelige søgning.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige søgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentligheds-kriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

¹ Søgning foretaget d. 6. marts uden feltspecifikation eller andre afgrænsninger: [telotristat* or Xermelo* or LX1606* or LX-1606*]

5 Databehandling

På baggrund af TELESTAR og TELECAST har ansøger udført direkte sammenligninger mellem telotristat ethyl og placebo. TELESTAR opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og kan således benyttes til besvarelsen af det i protokollen definerede kliniske spørgsmål. TELECAST-studiet opfylder dog ikke Medicinrådets præspecificerede kriterier, da fagudvalget vurderer, at populationen ved baseline er velreguleret på LA-SSA-behandling ift. diarré relateret til karcinoid syndrom. Dog vurderer fagudvalget, at forskellene i baselinekarakteristika ikke forventes at medføre betydelige forskelle i bivirkninger, hvorfor data fra TELECAST inddrages ved effektmål omhandlende bivirkninger i vurderingen af telotristat ethyl. Dette gøres via en metaanalyse af data fra TELESTAR og TELECAST. Metaanalysen er udarbejdet af Medicinrådets sekretariat.

Nedenfor følger en overordnet beskrivelse af de anvendte metoder:

Direkte sammenligning

TELESTAR er et fase 3 RCT med en direkte sammenligning af telotristat ethyl + LA-SSA med LA-SSA alene i patienter med karcinoid syndrom ved NET. Denne direkte sammenligning vil blive benyttet i vurderingen af telotristat ethyls effekt.

Metaanalyse

Medicinrådets sekretariat har udfærdiget en metaanalyse (random effekt model) på effektmålene vedrørende bivirkninger baseret på data fra TELESTAR og TELECAST. Dette findes muligt på baggrund af fagudvalgets vurdering af, at forskellene i baselinekarakteristika ikke forventes at medføre betydelige forskelle i bivirkninger. Metaanalysen medfører et større datagrundlag for vurderingen af telotristat ethyls sikkerhed.

Tidshorisont

I protokollen blev det fremhævet, at data ønskes opgjort for henholdsvis 4 og 12 uger, da fagudvalget ønsker at kunne vurdere, hvorvidt patienterne opnår tidlig effekt af behandlingen, og hvorvidt effekten er længerevarende. Den dobbeltblindede behandlingsvarighed i TELESTAR og TELECAST studierne var 12 uger og det har ikke været muligt for ansøger at indsende data ved 4 uger. Da den samlede kliniske merværdi af telotristat ethyl primært baseres på en tidshorisont på 12 uger jf. protokollen, finder fagudvalget det ikke graverende, at der ikke indgår 4-ugers data. Vurderingen af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA vil således kun baseres på 12-ugers data.

Vurdering af datagrundlag

Med inkluderingen af metaanalysen udarbejdet af Medicinrådets sekretariat betragtes det indleverede datagrundlag samlet set som tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af telotristat ethyl til karcinoid syndrom diarré ved NET. Fagudvalget har dog følgende bemærkninger:

- Ansøger har indsendt bivirkningsdata for telotristat ethyl i form af alvorlige uønskede hændelser (adverse events), hvilket ikke tilsvarende det i protokollen efterspurgt. De alvorlige uønskede

hændelser indeholder dog således alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions) som efterspurgt i protokollen og øvrige alvorlige hændelser opstået under behandlingen.

- Det har ikke været muligt for ansøger at indsende data på den i protokollen definerede måleenhed ved effektmålet "antal daglige afføringer". Ansøger har således leveret data på andel patienter, der opnår $\geq 30\%$ reduktion i antal daglige afføringer i $\geq 50\%$ af studieperioden.

Fagudvalget vurderer, at disse alternative data kan anvendes som substitut for de ønskede data på de i protokollen efterspurgte måleenheder.

Fagudvalget har derudover følgende bemærkninger til det indsendte data:

- Det har ikke været muligt for ansøger at indsende data på de i protokollen definerede måleenheder ved effektmålene "flushing" og "livskvalitet". Ansøger har således i stedet leveret data på en estimeret median ændring over tid i parvise forskelle ved de to effektmål. Dette medfører et usikkert estimat for den absolutte effekt og den anvendte metode medfører desuden, at det ikke er muligt at udregne 95 % konfidensintervaller eller relative effektestimater.
- Ansøger har indsendt data på u5-HIAA, som blev vurderet som et mindre vigtigt effektmål i protokollen. Disse data inddrages derfor ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi.
- Ansøger har indsendt data på diarré subskalaen ved EORTC QLQ-C30. Fagudvalget vil ikke inddrage disse data i vurderingen af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA, da fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet på den globale score ved EORTC QLQ-C30, som efterspurgt i protokollen.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA til patienter med karcinoid syndrom ved neuroendokrine tumorer giver en **lille klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet) sammenlignet med behandling med LA-SSA alene, ved patienter der ikke er velregulerede ved LA-SSA.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA med LA-SSA-behandling alene indgår der to identificerede studier: TELESTAR og TELECAST.

TELESTAR

Dette studie er et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3 studie [15]. I alt blev 135 patienter fra 21 lande randomiseret i en ratio 1:1:1 til at modtage placebo + LA-SSA, telotristat ethyl 250 mg + LA-SSA eller telotristat ethyl 500 mg + LA-SSA. Patienterne skulle ved inklusion i studiet have i gennemsnit ≥ 4 daglige afføringer. Studiets primære endepunkt er gennemsnitlig reduktion i antal daglige afføringer. Studiets sekundære endepunkter er blandt andet antal daglige flushing episoder, livskvalitet (EORTC QLQ-C30), samt sikkerhed og tolerabilitet. Den dobbeltblindede behandlingsvarighed var 12 uger. Alle effektanalyser blev udført i intention-to-treat (ITT)-populationen (n=135). Sikkerhedsanalyser blev

udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin (n=135). Relevante baselinekarakteristika fremgår af tabel 1.

TELECAST

Dette studie er et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3 studie [16]. I alt blev 76 patienter fra 11 lande randomiseret i en ratio 1:1:1 til at modtage placebo, telotristat ethyl 250 mg eller telotristat ethyl 500 mg. Det var ikke et krav, at patienterne skulle modtage LA-SSA, men det var tilfældet for de fleste patienter (26 ud af 26 i placeboarmen, 22 ud af 25 i telotristat ethyl 250 mg armen og 20 ud af 25 i telotristat ethyl 500 mg armen). Patienterne skulle ved inklusion i studiet have i gennemsnit < 4 daglige afføringer og have mindst ét symptom på karcinoid syndrom. Studiets primære endepunkter er blandt andet sikkerhed og tolerabilitet. Studiets sekundære endepunkter er bl.a. ændring i antal daglige afføringer. Den dobbeltblindede behandlingsvarighed var 12 uger. Effektanalyserne blev foretaget på ITT-populationen (n=76). Sikkerhedsanalyser blev udført på alle randomiserede patienter (n=76). Relevante baselinekarakteristika fremgår af tabel 1.

Vurderingsrapporten vil ikke beskæftige sig med 500 mg interventionsarmen i henholdsvis TELESTAR og TELECAST studierne, da EMA-indikationen for telotristat ethyl kun er for 250 mg.

Population

I tabel 1 ses en karakteristik ved baseline af de patientgrupper, der indgik i TELESTAR og TELECAST studierne, der modtog enten placebo eller telotristat ethyl 250 mg.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for telotristat ethyl gruppen og kontrolgruppen i TELESTAR og TELECAST

Baselinekarakteristika	TELESTAR		TELECAST	
	Placebo (n=45)	Telotristat ethyl (n=45)	Placebo (n=26)	Telotristat ethyl (n=25)
Alder (gennemsnit ±SD)	63,3 ±8,7	62,4 ±9,1	62,2 ±10,3	63,3 ±12,6
Mænd (%)	53,3	46,7	50,0	56,0
Antal daglige afføringer (gennemsnit ±SD) (minimum, maximum)	5,2 ±1,4 (3,5-9,0)	6,1 ±2,1 (3,5-13,0)	2,2 ±0,7	2,5 ±1,2
Antal daglige flushing episoder (gennemsnit ±SD)	1,8 ±1,9	2,8 ±3,7	3,7 ±4,1	2,7 ±3,7
Modtog SSA-behandling (%)	100	100	100	88

Fagudvalget finder, at der for både TELESTAR og TELECAST ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem komparator (placebo)- og interventionsarmen (telotristat ethyl). Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristikaene i de to studier ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

Fagudvalget vurderer derudover, at populationen i TELECAST ved baseline er velregulerede på LA-SSA-behandling ift. karcinoid syndrom diarré i modsætning til populationen i TELESTAR. Fagudvalget finder derfor, at data fra TELECAST, med undtagelse af sikkerhedsdata, ikke kan anvendes til effektvurderinger jf. afsnit 5.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene baseres på en tidshorisont på 12 uger.

Til vurderingen af effekt benytttes data fra den direkte sammenligning (TELESTAR). Til vurderingen af sikkerhed benytttes resultater fra metaanalysen (TELESTAR og TELECAST).

Antal daglige afføringer (daily bowel movement) (kritisk)

Fagudvalget ønskede at vurdere telotristat ethyls effekt på antal daglige afføringer målt ved andel patienter, der opnår $\geq 20\%$ reduktion. Det har ikke været muligt for ansøger at indsende data herpå, hvorfor de i stedet har indsendt data på andel patienter, der opnår $\geq 30\%$ reduktion i $\geq 50\%$ af studieperioden. Ansøger har således indsendt data på en anden måleenhed end efterspurgt af fagudvalget, hvilket fagudvalget finder brugbart.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Antal daglige afføringer (daily bowel movement)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point		24,4 %-point [5,8;43,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	Ikke muligt	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. $>1,25$	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,11$	RR = 2,22 [1,14;4,34]
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog indeholder på nuværende tidspunkt ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan det udregnes, at en lille merværdi opnås med en nedre grænse på konfidensintervallet over 1,11 (reciprok værdi af 0,90).

44,4 % af patienterne, der fik telotristat ethyl, oplevede $\geq 30\%$ reduktion i antal daglige afføringer sammenlignet med 20,0 % af patienterne, der fik placebo. Denne absolutte forskel på 24,4 %-point indikerer, at en større andel af patienter behandlet med telotristat ethyl oplever $\geq 30\%$ reduktion i antal daglige afføringer i $\geq 50\%$ af studieperioden sammenlignet med placebo. Estimatet ligger 5,6 %-point under den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 30 %-point, men da denne grænse blev sat for en mindre ambitiøs måleenhed, vurderer fagudvalget, at telotristat ethyl har en absolut effekt ift. placebo. Derudover var den relative effektforskel statistisk signifikant, og den nedre grænse i konfidensintervallet for den relative forskel er større end 1,11, svarende til en foreløbig kategorisering i lille merværdi. Samlet vurderer fagudvalget, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA har en **lille merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene vedrørende antal daglige afføringer, med lav evidenskvalitet.

Livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget ønskede livskvalitet opgjort som gennemsnitlig ændring over tid i spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-C30 GI.NET21. Ansøger har ved EORTC QLQ-C30 i stedet indsendt data på en estimeret median i parvise forskelle for livskvalitetscore, da andet ikke har været muligt, og har ikke haft mulighed for at indsende data på EORTC QLQ-C30 GI.NET21.

Livskvalitet – EORTC QLQ-C30

Ansøger har som nævnt indsendt data på en estimeret median i parvise forskelle. I den statistiske analyse heraf har ansøger benyttet sig af Hodges-Lehmann metoden, hvilket medfører resultater, som ikke er fuldt konsistente med de beregnede gennemsnit og standardafvigelser (SD). Medicinrådets sekretariat har derfor bedt ansøger indsende data på medianer og interquartile range (kvartildifference) i stedet. Dette har ikke været muligt for ansøger.

Den estimerede median i parvise forskelle er baseret på sammenligning af individer mellem de to arme, der ikke nødvendigvis er sammenlignelige. Dette giver et usikkert estimat på effekten. For at kunne vurdere telotristat ethyls effekt på et brugbart datagrundlag, ville det være nødvendigt med data opgjort på populationsniveau i stedet. Herved kunne sammenligninger på tværs af de to arme bero på helheden af de to populationer, som formodes at være sammenlignelige.

Jf. EPARen ses der ikke en statistisk signifikant forskel i den samlede score for EORTC QLQ-C30 mellem telotristat ethyl og placebo [17]. Dog ses der en forskel ved subskalaerne for diarré og søvnløshed, med en forbedring i diarré ved telotristat ethyl og en forværring i søvnløshed. Fagudvalget finder dog ikke disse ændringer i subskalaer relevante i vurderingen af effektmålet.

På grund af et usikkert estimat for effekten på livskvalitet, hvilket af ansøger er opgjort som median i parvise forskelle, samt at det herved ikke er muligt at holde de fremsendte data op imod den præspecificerede mindste klinisk relevante forskel, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at kategorisere merværdien. På den baggrund vurderer fagudvalget, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA har **ikke-dokumenterbar merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene vedrørende livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30.

Livskvalitet – EORTC QLQ-GI.NET21

Det har ikke været muligt for ansøger at levere data på EORTC QLQ-GI.NET21. Ansøger fremhæver dog, at telotristat ethyl ikke resulterede i signifikante forbedringer i GI.NET21 skalaerne, hvilket ligeledes beskrives i EPARen [17].

Da det ikke er muligt at validere data for effektmålet, vurderer fagudvalget, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA har **ikke-dokumenterbar merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene vedrørende livskvalitet målt ved EORTC QLQ-GI.NET21.

Samlet vurdering - livskvalitet

På baggrund af et usikkert estimat for effekten på livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og den manglende dokumentation for indvirkningen på livskvalitet målt ved EORTC QLQ-GI.NET21 vurderer fagudvalget, at det

ikke er muligt at vurdere en eventuel merværdi ved telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene. Telotristat ethyl i kombination med LA-SSA kategoriseres derfor som havende **ikke-dokumenterbar merværdi**.

Bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget ønskede bivirkninger opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, defineret som adverse reactions af grad 3-5. Desuden ønskede fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne.

Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

Effekt målet blev af ansøger opgjort som alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events (SAE)) i stedet for alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions (SAR)), da andet ikke var muligt. Analysen baseres på metaanalysen af data fra TELESTAR og TELECAST.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 %-point		-7,0 %-point [-15,0;27,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,60 [0,14;2,60]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

10,4 % af patienterne, der fik telotristat ethyl, oplevede alvorlige hændelser (målt som SAE) sammenlignet med 17,4 % af patienterne, som fik placebo. Dette indikerer, at der er rapporteret færre SAEs hos patienter, der modtog telotristat ethyl i forhold til placebo. Forskellen på 7 %-point til fordel for telotristat ethyl opfylder dog ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Tilsvarende indeholder konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,0. Da der således ikke er påvist en klinisk merværdi ved behandling med telotristat ethyl vedrørende alvorlige hændelser, vurderer fagudvalget, at telotristat har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene vedrørende alvorlige hændelser, med lav evidens kvalitet.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Jf. EPARen, produktresuméet og den endelige ansøgning viser det begrænsede datagrundlag, at telotristat ethyl overordnet set har en relativt mild uønskede hændelses-/bivirkningsprofil [17,18]. De hyppigst rapporterede bivirkninger var mavesmerter (26 %), øget gamma-glutamyltransferase (11 %) og træthed (10 %). Bivirkninger var derudover primært begrænset til symptomer ved mavetarmkanalen; kvalme, mavesmerter, forstoppelse, abdominal udspiling og luft i maven. Disse hændelser var i studierne primært milde til moderate i intensitet. Der blev ikke identificeret nogen alvorlige bivirkninger (SAR), men det fremhæves i EPARen, at datagrundlaget er for småt til at drage definitive konklusioner på baggrund deraf [17]. I studierne døde henholdsvis 2 og 3 patienter behandlet med henholdsvis telotristat ethyl og placebo. Ingen af disse dødsfald blev relateret til telotristat ethyl behandlingen.

Forekomst af depression og centralnervesystemrelaterede uønskede hændelser er blevet fulgt tæt grundet telotristat ethyls hæmmende effekt af serotonin syntesen. Jf. EPARen og den endelige ansøgning var der i den placebokontrollerede analyse 19 tilfælde ved 17 patienter, der relaterede sig til depression (hos 6 % telotristat ethyl 250 mg gruppen og hos 7 % i placebogruppen). Alle disse tilfælde var milde (n=17) eller moderate (n=2). Det har ikke været muligt at relatere disse tilfælde til behandlingen med telotristat ethyl.

Forekomsten af transaminasestigninger (enzymabnormaliteter) blev i den placebokontrollerede analyse rapporteret som 28 uønskede hændelser i 12,9 % af patienterne, alle i den aktive behandlingsgruppe (hos 10 patienter i telotristat ethyl 250 mg gruppen og hos 8 patienter i telotristat ethyl 500 mg gruppen). De hyppigst rapporterede tilfælde var forøget gamma-glutamyl transferase (5 patienter i hver telotristat ethyl gruppe) og forøget alanine aminotransferase (2 patienter i telotristat ethyl 250 mg gruppen og 3 patienter i telotristat ethyl 500 mg gruppen). Enzymabnormaliteterne forsvandt eller forbedredes efter justering i dosis eller ophør i behandlingen ved nogle af patienterne.

Samlet vurdering af bivirkninger

På baggrund af den kvantitative og kvalitative beskrivelse af telotristat ethyls bivirkningsprofil vurderer fagudvalget samlet, at for effektmålet alvorlige bivirkninger har telotristat ethyl **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene, med lav evidenskvalitet. Fagudvalget fremhæver, at bivirkningsprofilen er acceptabel.

Flushing (vigtig)

Jf. protokollen ønskede fagudvalget, at effektmålet flushing blev opgjort som andel patienter, der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antallet af daglige flushingepisoder. Ansøger har i stedet indsendt data på en estimeret median i parvise forskelle for ændring i flushing, da andet ikke har været muligt.

Tilsvarende ovenstående vurdering af livskvalitet, er det indsendte data for flushing ligeledes et usikkert estimat for effekten (se afsnit 6.1.2 Livskvalitet). På den baggrund vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at kategorisere merværdien af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene ved effektmålet flushing. Effektmålet kategoriseres derfor som havende **ikke-dokumenterbar merværdi**.

Ophør med behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Effekt målet blev af ansøger opgjort som uønskede hændelser (AE) i stedet for bivirkninger (AR), da andet ikke var muligt. Til vurderingen benytttes resultater fra metaanalysen af data fra TELESTAR og TELECAST.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Ophør med behandling pga. uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point		-2,4 %-point [-6,8;12,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	0,73 [0,21;2,49]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

6,2 % af patienterne, der fik telotristat ethyl, ophørte behandlingen pga. uønskede hændelser (AE) sammenlignet med 8,6 % af patienterne, som fik placebo. Dette indikerer, at der er rapporteret færre ophør af behandling pga. AE hos patienter, der modtog telotristat ethyl i forhold til komparator. Forskellen på 2,4 %-point til fordel for telotristat ethyl opfylder dog ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Derudover indeholder konfidensintervallet for den relative forskel mellem de to grupper 1,0. På den baggrund vurderer fagudvalget, at telotristat har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene vedrørende ophør af behandling pga. bivirkninger, med lav evidens kvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet set vurderet som værende **lav**.

De vigtigste årsager til, at evidensens kvalitet vurderes at være lav, er, at der kun findes ét studie, der besvarer det kliniske spørgsmål vedr. effekt. Det er dermed usikkert, hvorvidt effektestimaterne og den tilhørende usikkerhed fra studiet er korrekt. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA til behandling af karcinoid syndrom giver en **lille merværdi** sammenlignet med LA-SSA alene for patienter med NET, som har udviklet karcinoid syndrom og ikke er velreguleret på LA-SSA-behandling (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget erkender, at der i den statistiske gennemgang af telotristat ethyls effekt kun vises merværdi ved ét effektmål. Fagudvalgets samlede vurdering er baseret på, at behandlingen med telotristat ethyl ikke

er forbundet med svære bivirkninger og at behandlingen er til en lille population, der er svært plaget af deres karcinoid syndrom diarré, hvor der ikke findes andre behandlingsmuligheder. Vurderingen er foretaget på baggrund af data, der formodes at rumme målgruppen for brugen af telotristat ethyl i Danmark.

Baggrunden for den samlede kategorisering er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 5. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effekt mål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Antal daglige afføringer	Kritisk	Lille	Lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikke-dokumenterbar	N/A
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
Flushing	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Lille	Lav

Som angivet i afsnit 5 har det ikke været muligt for ansøger at indsende data ved 4 ugers opfølgning, hvilket ifølge fagudvalget ikke har konsekvens for vurderingen. Vurderingen af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA er således kun foretaget på 12-ugers data.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget fremhæver, at selvom vurderingen af telotristat ethyl her er foretaget efter 12 ugers opfølgning, vil man i praksis skulle evaluere effekt og bivirkninger tidligere, for eksempel allerede efter 4 ugers behandling. Denne overvejelse er baseret på TELESTAR-studiet, hvor reduktionen i antal daglige afføringer indtræffer inden for de første 4 uger [15].

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA til behandling af karcinoid syndrom ved patienter, der ikke er velreguleret på LA-SSA-behandling, giver en:

- **Lille klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet)

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at telotristat ethyl i kombination med LA-SSA til behandling af karcinoid syndrom ved patienter, der ikke er velreguleret på LA-SSA-behandling, giver en:

- **Lille klinisk merværdi** (lav evidenskvalitet)

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning vedrørende valg af LA-SSA ved NET. Vurderingen af telotristat ethyl påvirker ikke denne behandlingsvejledning.

11 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer. 2016.
2. Kræftens Bekæmpelse. Om neuroendokrine tumorer (NET) [internet]. 2016 [citeret 5. april 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/neuroendokrine-tumorer-net/neuroendokrine-tumorer-net/>
3. Mortensen J, Oturai P, Højgaard L, Knigge U, Hansen CP, Martín L, et al. Radionuklidbehandling af neuroendokrine tumorer. *Ugeskr Læger*. 2010;172(43):2950–3.
4. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1284–97.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
6. Rigshospitalet Neuroendokrine Tumor Center. Patientinformation Neuroendokrine svulster [internet]. 2012. Tilgængelig fra: https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/abdominal/kirurgisk-gastroenterologisk-klinik/undersogelse-og-behandling/Documents/Neuroendokrine_svulster_pjece_Neuroendokrine_Tumor_Center_juni_2012.pdf
7. Lepage C, Racht B, Coleman MP. Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;132(3):899–904.
8. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(9):R423-36.
9. Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3695–703.
10. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors With Quality of Life in the General US Population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–6.
11. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol*. 2017;3(1):43–53.
12. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. 2016;23(5):1079–84.
13. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172–85.
14. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors:

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(July):vii124-vii130.

15. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(1).
16. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajaskanthan R, Warner RRP. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome : safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):309–22.
17. European Medicines Agency. Assessment Report - Xermelo. Assessment Report. 2017.
18. EMA - European Medicines Agency. Bilag I - produktresumé - Xermelo. 2017;1–39.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Forvaltningslovens § 4, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroendokrine tumorer

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lene Weber Vestermark <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Charlotte Henneberg Holmboe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henning Grønbæk <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, dr.med., overlæge</i>	Region Syddanmark
Benedicte Vibjerg Wilson <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Laursen <i>Overlæge, lektor, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Friberg <i>Områdechef, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Peter Oturai <i>Overlæge</i>	Dansk Endokrinologisk Selskab
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (projektgruppe) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Studiernes risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

TELESTAR

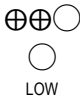
Risk of bias TELOTRISTAT	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<u>Low risk</u>	<i>“Randomization will be centralized. Patients will receive their allocated treatment of telotristat etiprate or placebo according to a SAS-generated randomization schedule. Patients will be enrolled in consecutive order at each trial site and assigned a patient number in their order of inclusion in the study. Once it has been determined that a patient meets all eligibility criteria, the patient will be assigned a kit number from the randomization schedule via Interactive Web Response System (IWRS) and will receive their allocated study treatment.”</i> <i>“The randomization will be stratified by baseline urinary 5-HIAA levels. This variable will be categorized as values of \leqULN, $>$ULN, and unknown (missing or uninterpretable). Randomly permuted blocks of a fixed size will be generated within each of the 3 stratum of urinary 5-HIAA to assure balance in patient assignments among the treatment groups”.</i>
Allocation concealment (Selection bias)	<u>Low risk</u>	Jf. ovenfor
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<u>Low risk</u>	<i>“Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)”.</i>
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	<u>Low risk</u>	Jf. ovenfor
Incomplete outcome data (Attrition bias)	<u>Low risk</u>	<i>“The planned efficacy analyses were based on the intent-to-treat population”.</i> Frafald er balanceret på tværs af grupper, og der er redegjort for, hvorfor patienterne er stoppet.
Selective reporting (Reporting bias)	<u>Low risk</u>	Studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen
Other bias	<u>Low risk</u>	Ingen anden risici for bias er observeret

TELECAST

Risk of bias TELECAST	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<u>-Unclear risk</u>	"Patients were randomly assigned", men dette er ikke yderligere beskrevet.
Allocation concealment (Selection bias)	<u>Unclear risk</u>	Jf. ovenfor.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<u>Unclear risk</u>	"Double-blind", men dette er ikke yderligere beskrevet.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	<u>Unclear risk</u>	Jf. ovenfor.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	<u>Low risk</u>	"Planned efficacy analyses were based on the intent-to-treat population". Frafald er balanceret på tværs af grupper, og der er redegjort for, hvorfor patienterne er stoppet.
Selective reporting (Reporting bias)	<u>Unclear risk</u>	Protokol er ikke tilgængelig
Other bias	<u>Low risk</u>	Ingen anden risici for bias er observeret

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Telotristat ethyl	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Antal daglige afføringer (follow up: 12 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	20/45 (44.4%)	9/45 (20.0%)	RR 2.22 (1.14 to 4.34)	244 more per 1.000 (from 28 more to 668 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet (EORTC QLQ-C30) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	På grund af et usikkert estimat for effekten på livskvalitet, hvilket af ansøger er opgjort som median i parvise forskelle, samt at det herved ikke er muligt at holde de fremsendte data op imod den præspecificerede mindste klinisk relevante forskel, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at kategorisere merværdien. På den baggrund vurderer fagudvalget, at telotristat ethyl har ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med placebo vedrørende livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30.				-	CRITICAL
Livskvalitet (EORTC QLQ-GI.NET21) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Det har ikke været muligt for ansøger at levere data på EORTC QLQ-GI.NET21. Ansøger fremhæver dog, at telotristat ethyl ikke resulterede i signifikante forbedringer i GI.NET21 skalaerne, men det er ikke muligt for fagudvalget at validere dette. På baggrund heraf vurderer fagudvalget, at telotristat ethyl har ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med placebo vedrørende livskvalitet målet ved EORTC QLQ-GI.NET21.				-	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 12 weeks)												
2	randomised trials	not serious ^c	serious ^d	not serious	serious ^e	none	8/70 (11.4%)	12/71 (16.9%)	RR 0.60 (0.14 to 2.60)	68 fewer per 1.000 (from 145 fewer to 270 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Flushing - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	Tilsvarende ovenstående vurdering af livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30, er det indsendte data for flushing ligeledes et usikkert estimat for effekten (se afsnit 6.1.2 Livskvalitet). På den baggrund vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at kategorisere merværdien af telotristat ethyl i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene ved effektmålet flushing. Effektmålet kategoriseres derfor som havende ikke-dokumenterbar merværdi.				-	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Telotristat ethyl	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Ophør i behandling pga. bivirkninger (follow up: 12 weeks)												
2	randomised trials	not serious ^c	serious ^d	not serious	serious ^e	none	5/70 (7.1%)	7/71 (9.9%)	RR 0.73 (0.21 to 2.49)	27 fewer per 1.000 (from 78 fewer to 147 more)	 LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Forklaringer

- Ét studie og dermed usikkerhed om studiet estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt
- Opfylder ikke "optimal informations size" kriteriet, som kræver 56 patienter i hver gruppe
- TELECAST vurderes at have unclear risk of bias, men da TELESTAR, som vurderes at have lav risk of bias, har større vægt i metaanalysen, nedgraderes der ikke derfor
- Samlet vurdering af forrest plot, I² og test for heterogenitet tilsiger, at den observerede variation er større end forventet
- Upræcist effektestimater med konfidensintervallet, som omfatter både positiv og negativ stor effekt

Application for the assessment of clinically added value of Xermelo for treatment of carcinoid syndrome in patients with neuroendocrine tumours

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	6
4.2	Main characteristics of included studies	6
5	Clinical questions.....	7
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder telotristat ethyl i kombination med LA-SSA-behandling sammenlignet med LA-SSA-behandling alene til NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling?	7
5.1.1	Presentation of relevant studies	9
5.1.2	Results per study	11
6	References	16
7	Appendices	17

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Anna Jonasson
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Price and reimbursement, Nordic
Phone	+46 70-671 10 10
E-mail	anna.jonasson@ipsen.com
Name	Helle Klemen
Title	Key Account Manager, Denmark
Area of responsibility	Market Access Denmark
Phone	+45 24 66 36 14
E-mail	helle.klemen@ipsen.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	XERMELO
Generic name	Telotristat ethyl
Marketing authorization holder in Denmark	Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
ATC code	A16AX
Pharmacotherapeutic group	Various alimentary tract and metabolism products
Active substance(s)	Telotristat etiprate
Pharmaceutical form(s)	250 mg film-coated tablets
Mechanism of action	Telotristat blocks the action of L-tryptophan hydroxylases, needed for the production of serotonin. By blocking the enzymes, telotristat reduces the production of serotonin in patients with carcinoid syndrome, and so relieves the symptoms of the condition.
Dosage regimen	3 tablets per day (tid)
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	The treatment of carcinoid syndrome diarrhoea in combination with somatostatin analogue (SSA) therapy in adults inadequately controlled by SSA therapy. The marketing authorisation was issued on September 18, 2017.
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	In combination with somatostatin analogue (SSA) therapy

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	90 film-coated tablets, 250 mg, blister
Orphan drug designation	Yes

2 Abbreviations

5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
AE	adverse event
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BM	Bowel movement
CHD	Carcinoid heart disease
CI	Confidence interval
CS	Carcinoid syndrome
DBT	Double-blind period
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GEP	Gastroenteropancreatic
GI	Gastrointestinal
GI.NET21	QLQ-NET specific Questionnaire 21
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
ITT	Intent-to-treat
LA-SSA	Long acting SSA
NEN	Neuroendocrine neoplasms
NET	Neuroendocrine tumour
OLE	Open-label extension
QLQ-C30	Quality Of Life Questionnaire-core 30
QoL	Quality of life
RCT	Randomised controlled trial
SAE	Serious adverse event
SI-NET	Small intestine neuroendocrine tumour
SSA	Somatostatin analogues
TEAE	Treatment-emergent adverse events
TELECAST	Telotristat Etiprate for Carcinoid Syndrome Therapy
TELESTAR	Telotristat Etiprate for Somatostatin Analog Refractory Carcinoid Syndrome
THP	Tryptophan hydroxylase inhibitor
TID	Three times per day
TPH	Tryptophan hydroxylase
u5-HIAA	Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid

3 Summary

Neuroendocrine tumors (NET) may develop in hormone-producing cells and can result in excessive production and excretion of hormones. Carcinoid syndrome (CS) is a rare condition that refers to a spectrum of symptoms caused by this excessive production of hormones and other tumour products (the most prominent being serotonin). CS is a lifelong condition for the great majority of patients as less than 5% can be cured. It is estimated that there around 90 patients with CS in Denmark.

Two of the most common manifestations are flushing and severe diarrhea. Roughly 75% of patients with CS experience diarrhea, which can occur either with or without other manifestations of the syndrome and has perhaps the most direct impact on activities of daily living, since it can very severe, involve up to 20 bowel movements (BM) per day, and often present with high urgency.

Xermelo (telotristat) is an orphan drug that is indicated for the treatment of carcinoid syndrome diarrhoea in combination with somatostatin analogue (SSA) therapy in adults inadequately controlled by SSA therapy and will address an unmet need for these patients.

The effect of telotristat as an adjunct to SSAs on CS symptoms in patients with metastatic NET was assessed in two phase II studies and two phase III studies. Furthermore, an ongoing phase III roll over extension study (TELEPATH) was designed to collect long-term data on the safety and efficacy of telotristat. Results from the two phase III studies TELESTAR and TELECAST will be presented here.

The effect of telotristat treatment on bowel movements (BM) were demonstrated using the outcome of durable response. This outcome was pre-specified as patients experiencing > 30% reduction from baseline in BM frequency for > 50% of the time over the double-blind period. This is a more ambitious and far-reaching outcome than what was suggested in the protocol from the Danish Medicines Council. Durable response captures both the magnitude of the reduction in BMs as well as the longevity and duration of the effect. Both these parameters are important patient benefits that results in increased quality of life (QoL).

For treatment responders, telotristat demonstrated a significant reduction in BMs and urgency, combined with improvements in flushing and abdominal pain as well as improved HRQoL. In addition, treatment with telotristat showed significant reductions on 5-HIAA levels, a well-established risk factor for the development of CHD.

Response to treatment and the benefits associated with durable response (i.e. reduction in mean BM frequency and flushing episodes as well as improved QoL) was sustained in open label extension (OLE) periods and telotristat used as an add-on treatment to current treatment options has a favourable safety profile, consistent with that of usual care.

The safety analyses showed that telotristat has a favourable safety profile. The incidence of TEAEs was generally consistent between telotristat and placebo arms. Most AEs were mild to moderate and resolved without drug discontinuation. Serious AEs and discontinuation rates were uncommon and similar between treatment groups.

4 Literature search

A literature search was performed in MEDLINE via PubMed. The complete search strategy and the results, including a PRISMA diagram is attached as an appendix to the application.

No searches were performed in CENTRAL since no access to this database was available.

4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

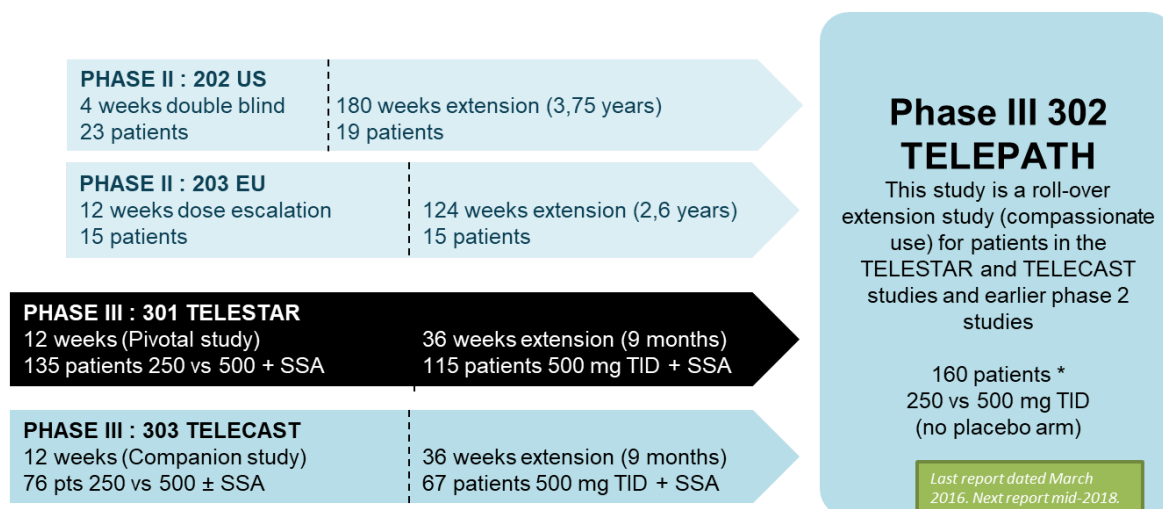
Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1
<i>Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome, Kulke, M.H. et al. J Clin Oncol, 2017. 35(1) 14-23</i>	TELESTAR	NCT01677910	January 2013 to September 2015	Yes
<i>Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial, Pavel, M et al. Endocr Relat Cancer, 2018. 25(3), 309-322</i>	TELECAST	NCT02063659	March 2014 to October 2015	Yes

4.2 Main characteristics of included studies

The effect of telotristat as an adjunct to SSAs on CS symptoms in patients with metastatic NET was assessed in two phase II studies (not included in this evaluation) and two phase III studies, TELESTAR and TELECAST. Furthermore, an ongoing phase III roll over extension study (TELEPATH) was designed to collect long-term data on the safety and efficacy of telotristat (Figure 1).

Data from the two phase III studies TELESTAR and TELECAST will be used for evaluation the clinical benefit of telotristat. Main characteristics are presented in Table A2a (TELESTAR) and Table A2b (TELECAST).

Figure 1 Overview of the telotristat clinical programme for carcinoid syndrome



SSA: Somatostatin analogues; TID: three times per day

5 Clinical questions

5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder telotristat ethyl i kombination med LA-SSA-behandling sammenlignet med LA-SSA-behandling alene til NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling?

The assessment protocol for telotristat request that the following results should be presented to address the clinical question above. For all outcomes, results at 4 and 12 weeks should be presented.

- Number of daily bowel movements (BM), presented as the proportion of patients reaching at least 20% reduction in daily BMs
- Quality of life, presented as mean change over time in EORTC QLQ-C30 and as mean change over time in EORTC QLQ-GI.NET21
- Adverse events, presented as the proportion of patients experiencing serious adverse events and as a qualitative assessment of the safety profile
- Flushing, presented as the proportion of patients reaching at least 20% reduction in daily flushing episodes
- Treatment discontinuations, presented as the proportion of patients that discontinue treatment due to adverse events

Based on these requests, available data, and correspondence with the Danish Medicines Council, the following outcomes will be presented to address the clinical question.

Although BM frequency as a continuous measure was the primary endpoint of TELESTAR, an additional endpoint studied was the proportion of patients with a so-called “durable response”, defined as the proportion of BM responders—pre-specified as patients experiencing $\geq 30\%$ reduction from baseline in BM frequency for $> 50\%$ of the time of the double-blind period.

With regards to BM, using the proportion of patients defined as durable responders is a more ambitious and far-reaching outcome since the effect is 50% larger (30% instead of the suggested 20%) and also addresses durability of the response. Typically, patients with more frequent BMs at baseline reported that a greater reduction in BM frequency would be needed to have a meaningful change. Durability is also an important factor to consider in a context where most treatment options provide acute or transient relief in symptoms.

Furthermore, the durable response definition was endorsed by a medical advisory board and by EMA during protocol assistance procedure. Post hoc analysis showing the association between durable response and meaningful improvement in HRQoL confirmed that the definition of durable response captured clinically meaningful change from the patient perspective.

Durable response was also the main outcome for describing and characterising the benefits of treatment with telotristat. Hence, the requested data on the proportion of patients reaching at least 20% reductions in daily BMs has not been evaluated and we do not have access to this data. As mentioned, above, we are instead presenting results on a more ambitious outcome, including a larger reduction of BMs as well as a durability component. Both of these aspects have been identified as being of high importance for the relevant patient population.

The results on EORTC QLQ-GI.NET21 were not-significant and we do not have access to detailed data on this outcome. Hence, these results are only discussed in text and not included in Table A3a.

The analysis on adverse events has been updated to focus on serious adverse events (SAE) according to requests from the Danish Medicines Council. Data on SAE was only available for TELECAST but as described below and as discussed with the Danish Medicines Council, data on SAE for TELESTAR was calculated from data available in the EMA Assessment report on Xermelo [1]. However, data on discontinuations is only available due to TEAE.

In addition, the Danish Medicines Council requested also some additional data (medians and IQRs) on some of the outcomes. However, within the relevant time frames for this evaluation we do not have easy access to data on the requested level of detail. For each outcome in Tables A3a and A3b, a source has been added.

For flushing, results on the number of patients that achieved at least a 20% reduction in the amount of daily flush episodes was requested. We do not have access to detailed data on this outcome and the results are instead presented as the change from baseline in daily flushing episodes, given as counts per day.

There are no separate data analysis using a 4 week duration available. Thus, results are only presented for 12 weeks.

Table 4 Clinical outcomes

Outcome	Measure	Separate analyses	Comment
Number of daily bowel movements	The proportion of patients defined as durable responders, i.e. reaching a reduction in daily BMs of at least 30% during at least 50% of the time of the double blind treatment (DBT) period	TELESTAR	This analysis will replace the requested analysis on BM and constitutes a more far-reaching and ambitious outcome. The definition of durable response was pre-specified. The requested data on the proportion of patients reaching at least 20% reductions in daily BMs has not been evaluated and we do not have access to this data.
Number of daily bowel movements	Reduction of daily BMs during open label extension periods	TELESTAR	This analysis will demonstrate enduring treatment effect.
Quality of life	The mean change over time in EORTC QLQ-C30 summary score as well as diarrhoea subscale	TELESTAR Responders and non-responders	As requested in protocol but also presented in additional detail.
Quality of life	The mean change over time in EORTC QLQ-GI.NET21 scores	TELESTAR Responders and non-responders	Presented as score on sub scale with significant effect. We do not have access to overall data on all scales.
Adverse events	The proportion of patients experiencing any serious adverse event (SAE)	TELESTAR TELECAST Overall phase III studies	As requested in protocol, presented separately for each study and overall for Phase III studies. Data on SAE for TELESTAR is not available in the

			publication but is calculated from results in the assessment report as described below.
Adverse events	The proportion of patients that discontinue treatment due to TEAE	TELESTAR TELECAST Overall phase III studies	Presented separately for each study and overall for Phase III studies. Only data on discontinuations due to TEAE is available.
Adverse events	Qualitative assessment of adverse events	Overall phase III studies	As requested in protocol, presented overall for Phase III studies.
Flushing	The mean change over time in daily flushing episodes	TELESTAR	Presented as mean reduction of daily flushing episodes, given as counts per day, due to data availability.
5-HIAA	The mean change over time in u5-HIAA levels	TELESTAR	Not included as an important outcome in the protocol but included here due to relation between 5-HIAA and BM [2].

5.1.1 Presentation of relevant studies

The pivotal study (TELESTAR, shown in black in Figure 1) was a double-blind placebo-controlled phase III RCT assessing the efficacy and safety of telotristat as an adjunct to SSA therapy in patients with CS not adequately controlled with SSAs. Study participants (N=135) were recruited in 100 study sites across 12 countries, the majority being in Europe (61% participants from 30 sites in Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, UK) and the remaining in North America (33% from 14 sites in the US and Canada), Australia, and Israel. The study was divided in two phases preceded by a screening period (3-4 weeks).

In the 12-week double-blind treatment period, patients were randomised (1:1:1) to one of three oral doses of placebo, telotristat 250 mg or 500 mg three times per day (tid), as add-on to their baseline usual care therapy consisting of SSAs (including SSAs at above label dosages) and rescue medication (i.e. short-acting octreotide and antidiarrheal agents). Patient randomization was stratified by baseline u5-HIAA levels.

After 12 weeks, patients entered a 36-week open-label extension period to assess the long-term safety and efficacy of telotristat. All participants were given telotristat 500 mg tid as add-on to their baseline SSAs and rescue medication during this study phase; however, dose adjustment (decrease) was allowed for those showing evidence of intolerability.

A companion phase III RCT (TELECAST) assessed the efficacy and safety of telotristat in a broader patient population (not required to be receiving background SSA therapy). The main difference between the TELESTAR pivotal trial and this companion study is that eligible patients were not required to be receiving background SSA treatment and experiencing at least 4 BMs per day; patients receiving SSA therapy who had less than four BMs per day with at least one sign/symptom of CS, and patients not receiving SSA at baseline but who had CS signs/symptoms were also eligible to the TELECAST study. This allowed assessing the efficacy and safety of telotristat in a broader patient population, including those with less severe disease. TELECAST trial recruited 76 patients from 11 countries in Europe (58% from Belgium, France,

Germany, Netherlands, Spain, Sweden, and UK), North America (24% from Canada and the US), Australia and Israel.

The study included a 12-week double-blind period preceded by a run-in phase, and an open-label extension period over 36 weeks. During the double-blind period, patients who were receiving SSA prior to study entry continued the same treatment; change or addition of SSA agents was not permitted. Rescue medication with short-acting SSA was permitted.

As mentioned above, both phase III trials included an open-label extension (OLE) period after which eligible participants entered the extension phase III TELEPATH study. The EMA acknowledged that a single pivotal 12-week placebo-controlled trial could support this orphan indication.

5.1.2 Results per study

Results from TELESTAR

Number of daily bowel movements, durable response

The durable response endpoint was pre-specified in the protocol and defined as $\geq 30\%$ reduction in BM frequency for $\geq 50\%$ of the time of double-blind period. Over 12 weeks, 44% of the patients treated with telotristat 250 mg were classified as BM responders compared with 20% of those in the placebo group (Table A3a). The “durable response” observed in the placebo group could be due to access to and increased use of short-acting octreotide rescue therapy or other antidiarrheal agents during the clinical trial.

In addition to this, the proportions of patients reporting reductions from baseline (5-6 BMs/day) in daily BM frequency (averaged over 12 weeks) were:

- Patients with a mean reduction of at least 1 BM per day: 66.7% (telotristat ethyl 250 mg) and 31.1% of patients (placebo);
- Patients with a mean reduction of at least 1.5 BM per day: 46.7% (telotristat ethyl 250 mg) and 20.0% of patients (placebo);
- Patients with a mean reduction of at least 2 BM per day: 33.3% (telotristat ethyl 250 mg) and 4.4% of patients (placebo) [1].

Furthermore, when the full effect of telotristat is observed (during the last 6 weeks of the DBT period) the proportion of responders with at least 30% BM reduction was 51% (23/45) in the 250 mg group versus 22% (10/45) in the placebo group (post-hoc analysis) [1].

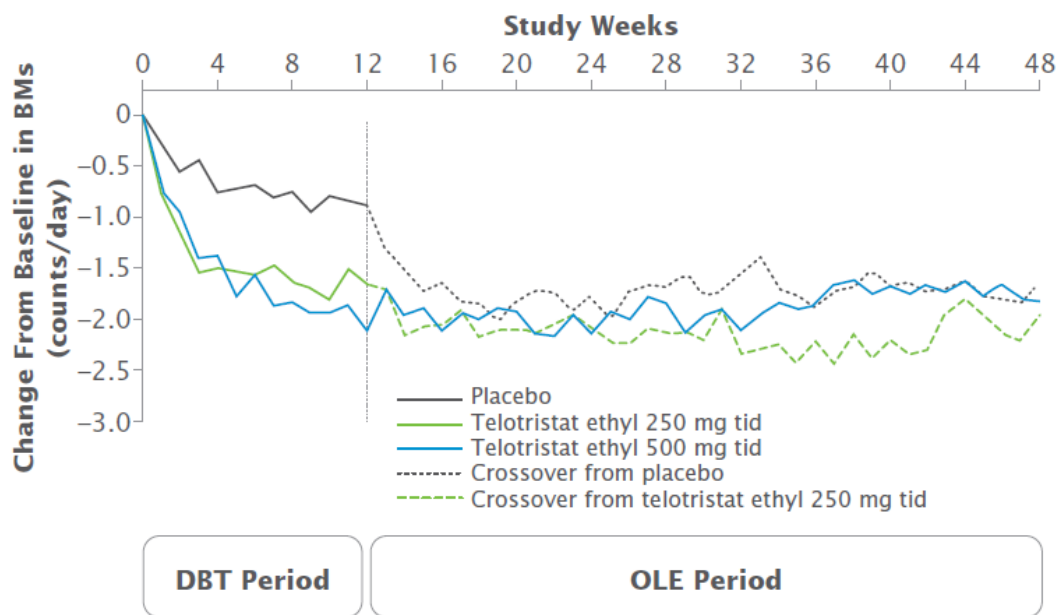
Number of daily bowel movements, open label extension periods

Reductions in mean BM counts/day were maintained during the open-label extension periods of TELESTAR (Figure 2).

In TELESTAR reductions from baseline were in the range of approximately -1.6 to -2.0 from week 13 through week 33. A reduction in the mean BMs counts/day and in percent change from week 12 through week 48 was observed throughout the open-label extension [1]. Patients previously assigned to placebo and telotristat 250 mg showed reductions in mean BMs counts/day (-0.31 and -0.26, respectively) and percent change from week 12 (-3.8 and -3.1, respectively) beginning at week 13. By week 15, patients originally assigned to placebo showed BM reductions similar to those on telotristat 500 mg at week 3 of the double-blind period. Patients originally assigned to telotristat 250 mg showed additional reductions [3].

These results illustrate the fast onset of the treatment effect for patients on placebo during the DBT period but also highlight the robust and enduring treatment effect over time.

Figure 2 Reduction of daily BM frequency in TELESTAR open-label extension



BM: bowel movement; DBT: double-blind period; OLE: open-label extension; tid: three times per day.
Source: [3].

Quality of life, QLQ-C30

Over the double-blind trial period in the primary analysis, there were no significant differences between treatment arms on the EORTC QLQ-C30 summary score (see Table A3a). Telotristat improved the diarrhoea subscale scores versus placebo and the difference was statistically significant (Table A3a).

Patients with a durable response ($\geq 30\%$ reduction in BM frequency for $\geq 50\%$ of the time of double-blind period), reported statistically significant improvement in gastrointestinal symptom subscale (Δ : -9.6 [95% CI: -16.7; -2.5]) meaningful improvement on the EORTC QLQ-C30 global health status and symptoms of diarrhoea, pain, dyspnea, as well as nausea and vomiting subscale [4]. Mean improvement from baseline on the global health status (+8.6 points) the diarrhoea (-26.5 points) and pain (-13.8 points) subscales were of medium magnitude (threshold for medium improvement: > 11 points for diarrhoea; 9-14 points for pain), according to evidence-based guidelines [5].

QoL benefits were maintained throughout the OLE periods [6].

Data is analysed using Hodges-Lehmann estimator and presented with mean and SD. As mentioned above, we do not have access to at the level required to also provide medians and IQRs.

Quality of life, QLQ-GI.NET21

Over the double-blind trial period, telotristat treatment did not result in significant improvements of the GI.NET21 scales. We do not have access to overall data on the GI.NET21 scales, therefore non-significant results on these nine separate scales is not included in Table A3a. However, patients with a durable response ($\geq 30\%$ reduction in BM frequency for $\geq 50\%$ of the time of double-blind period), reported statistically significant improvements in the gastrointestinal symptoms subscale [4].

QoL benefits were maintained throughout the OLE periods [6].

Adverse events, the proportion of patients experiencing any SAE

Since no data on SAE was available in the publication on TELESTAR [7], the number of patients experiencing SAE was calculated from the data available in the EMA assessment report on Xermelo. In the assessment report (given in table 57 on page 116), the number of patients experiencing SAE in the overall study population from both TELESTAR and TELECAST is given as 12 patients treated with placebo and 8 patients treated with telotristat 250 mg. By subtracting the number of patients with SAE in TELECAST (5 for placebo, 1 for 250 mg telotristat, see below) the corresponding numbers for TELESTAR can be calculated to 7 patients treated with placebo and 7 patients treated with 250 mg telotristat.

Telotristat showed a good safety profile in the study. The proportion of patients experiencing a SAE was similar between telotristat and placebo (Table A3a).

Adverse events, the proportion of patients that discontinue treatment due to TEAEs

The proportion of patients who discontinue treatment due to TEAEs was similar between telotristat and placebo (Table A3a). Data on discontinuations is only available due to TEAE, not due to the more specific treatment-related TEAE.

The mean change over time in daily flushing episodes

We do not have access to detailed data on this outcome and the results are instead presented as the change from baseline in daily flushing episodes (given as counts per day). Telotristat reduced the mean number of daily flushing episodes compared with baseline, by -0.30 episodes per day. In the placebo group, cutaneous flushing was reduced by -0.16 episodes per day. The difference between the treatment groups was not statistically significant (Table A3a).

When treatment response was compared between durable BM responders and non-durable responders in *post hoc* analyses, reduction from baseline in daily flushing episodes at week 12 was statistically significantly greater among durable responders [4]. Reductions were maintained throughout the OLE period [6].

Data is analysed using Hodges-Lehmann estimator and presented with mean and SD. As mentioned above, we do not have access to at the level required to also provide medians and IQRs.

The mean change over time in u5-HIAA levels

During the double-blind period, telotristat treatment reduced baseline levels of the main serotonin metabolite u5-HIAA consistent with its mechanism of action. Reduction from baseline was statistically significant compared with placebo (Table A3a).

An additional *post hoc* analysis was conducted to compare the change from baseline on u5-HIAA levels among durable BM responders and non-durable responders [4]. It was shown that patients with durable response had greater reduction from baseline in mean u5-HIAA levels versus non-durable responders (-48.6 mg/24 hours vs -23.6 mg/24 hours; difference: -25.0 [95% CI: -65.1; -15.1]). Reductions were maintained throughout the OLE period.

Data is analysed using Hodges-Lehmann estimator and presented with mean and SD. As mentioned above, we do not have access to at the level required to also provide medians and IQRs.

Results from TELECAST

Adverse events, the proportion of patients experiencing any SAE

Telotristat showed a good safety profile in the study. The proportion of patients experiencing a serious adverse event was similar between telotristat and placebo (Table A3b).

Adverse events, the proportion of patients that discontinue treatment due to TEAEs

The proportion of patients who discontinue treatment due to TEAEs was similar between telotristat and placebo (Table A3b). Data on discontinuations is only available due to TEAE, not due to the more specific treatment-related TEAE.

Overall results from the phase III studies

Adverse events, the proportion of patients experiencing any SAE

During both Phase III studies, telotristat showed a good safety profile. The proportion of patients experiencing SAE was similar between telotristat and placebo (Table A4).

Adverse events, the proportion of patients that discontinue treatment due to TEAEs

The proportion of patients who discontinue treatment due to TEAEs was similar between telotristat and placebo (Table A4).

Adverse events, qualitative assessment of adverse events

Placebo-controlled safety analyses showed that the majority of patients (84–90%) of any treatment arm experienced at least one treatment-emergent adverse event (TEAE). The majority of these events were mild to moderate; the proportion of patients with severe TEAEs was similar across treatment groups. Most common TEAEs reported among patients treated with telotristat were nausea (17.9% vs 12.7% placebo), abdominal pain (16.4% vs 16.9%), and fatigue (10.7% vs 8.5%).

Treatment-emergent serious AEs occurred in 12.9% of patients randomised to telotristat, versus 16.9% of those who received placebo (placebo-controlled safety). Most of the serious AEs were unrelated to study drug. Most frequently reported serious AEs were GI disorders.

TEAEs leading to drug discontinuation were reported in similar proportions of patients in the telotristat and placebo groups. Most frequently reported TEAEs leading to drug discontinuation were GI disorders (8.6%), general disorders and administration site conditions (3.6%). By preferred term, abdominal pain (4.3%) and increased gamma-glutamyl transferase (2.5%) were the most frequently reported TEAEs leading to discontinuation.

TEAEs leading to death occurred in two patients treated with telotristat and three patients on placebo. None of these events were related to telotristat.

Treatment-emergent adverse events of special interest

Depression

Depression and CNS-related TEAEs were closely monitored because of telotristat's inhibitory effect of serotonin synthesis. The active metabolite of telotristat was designed not to cross the blood-brain barrier [8]. Still, TEAEs related to depression were specifically solicited during Phase 3 clinical development using a special procedure (patient's questionnaire at day 1 and each subsequent visit).

In the placebo-controlled analysis, 19 events related to depression (depression, depressed mood, decreased interest) were reported in 17 patients (6% telotristat 250 mg, vs 7% placebo). All of these events were mild (n=17) to moderate (n=2). No clear conclusion was possible with regard to the depression related events and the neuropsychiatric events, where no clear conclusion on relatedness could be drawn [1].

Hepatic enzyme abnormalities

In the placebo-controlled safety analysis, 28 TEAEs related to hepatic enzyme abnormalities were reported in 18 patients, all in the active treatment groups (14% and 11% in telotristat 250 mg tid and 8 and 500 mg). The most frequently reported events were increased gamma-glutamyl transferase (7.1% in each telotristat group) and increased alanine aminotransferase (ALT; 3% and 4% in telotristat 250 mg and 500 mg groups). Enzyme abnormalities resolved or improved following treatment dose adjustment or discontinuation in some patients. Increases in liver enzymes tended to occur within the first 3 months of telotristat treatment initiation or dose increase.

Gastrointestinal symptoms

AEs related to GI symptoms were reported at similar rates across treatment groups in the placebo-controlled analysis, with most frequent ones being nausea and upper abdominal pain. Nausea tended to occur early after treatment initiation; it was reported in 13% of patients in the placebo or telotristat 250 mg groups, and 23% of patients with telotristat 500 mg. Constipation occurred in 6–7% of the telotristat groups versus 3% of the placebo group, and in 12% of the overall safety population. Its incidence showed a potential dose-response relationship, with a few events reported as serious.

Safety conclusions

Overall, safety analyses showed that telotristat has a good safety profile consistent with that of usual care alone (placebo) with no unexpected AEs and similar rates of serious AEs and TEAEs. Most common events were nausea, abdominal pain, and fatigue. The majority of these AEs were mild to moderate and resolved without drug discontinuation. Depression reported in some patients was considered unrelated to telotristat. Serious AEs and discontinuation rates were uncommon and similar between treatment groups.

These results suggest that telotristat can be added to SSA backbone therapy without any marked increase in toxicity.

6 References

1. Xermelo Assessment Report [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003937/WC500237110.pdf].
2. Pavel M, Horsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1511-9.
3. Horsch D, Kulke MH, Caplin M, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Efficacy and safety of telotristat etiprate in patients with carcinoid syndrome not adequately controlled by SSA therapy: analysis of the TELESTAR ongoing open-label extension period. The phase 3 TELESTAR clinical trial. 13th Annual European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Conference. Barcelona, Spain2016.
4. Pavel M, Cella D, Beaumont J, Hudgens S, Marteau F, Feuilly M, et al. Relationship between Symptoms and Health-Related Quality of Life Benefits in Patients with Carcinoid Syndrome: Post-Hoc Analyses from TELESTAR. ESMO 2017 Congress. Madrid, Spain2017.
5. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1713-21.
6. Cella D, Beaumont J, Marteau F, Feuilly M, Gabriel S, Ramage J, et al. Examining the Symptoms and Quality of Life Improvements with Durable Response in Patients with Carcinoid Syndrome from the TELESTAR Open-Label Extension. ISOQOL. Philadelphia, PA, USA2017.
7. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):14-23.
8. European Medicines Agency. Product information. Xermelo. 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003937/human_med_002168.jsp&mid=WC0b01ac058001d12].
9. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.; 1991.
10. 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. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(3):309-22.

7 Appendices

Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: Adult patients with metastatic neuroendocrine tumours who develop carcinoid syndrome, and who are not adequately controlled with somatostatin analogue therapy Intervention(s): Telotristat (Xermelo) Comparator(s): Standard treatment (SSA) Outcomes: BMs, QoL, flushing, safety, 5-HIAA Settings (if applicable): N/A Study design: RTC Language restrictions: No Other search limits or restrictions applied: Phase III studies
Exclusion criteria	Population: Intervention(s): Comparator(s): Outcomes: Settings (if applicable): Study design: Language restrictions: Other search limits or restrictions applied: Phase II studies

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2a Main study characteristics – TELESTAR

Trial name	TELESTAR
NCT number	NCT01677910
Objective	The primary objective of the study was to confirm that at least 1 or more treatment groups of telotristat etiprate compared with placebo was effective in reducing the number of BMs/day from Baseline averaged over the 12-week double-blind portion of the study (DBT Period) in patients not adequately controlled by current SSA therapy .
Publications – title, author, journal, year	<p><i>Kulke, M.H., D. Hörsch, et al., Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol, 2017. 35(1): p. 14-23.</i></p> <p><u>Posters:</u> <i>Hörsch D, et al. Efficacy and safety of telotristat etiprate in patients with carcinoid syndrome not adequately controlled by SSA therapy: analysis of the TELESTAR ongoing open-label extension period. The phase 3 TELESTAR clinical trial. 13th Annual European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Conference. Barcelona, Spain 2016.</i></p> <p><i>Pavel M, et al. Relationship between Symptoms and Health-Related Quality of Life Benefits in Patients with Carcinoid Syndrome: Post-Hoc Analyses from TELESTAR. ESMO 2017 Congress. Madrid, Spain 2017.</i></p> <p><i>Cella D, Beaumont J, Marteau F, Feuilly M, Gabriel S, Ramage J, et al. Examining the Symptoms and Quality of Life Improvements with Durable Response in Patients with Carcinoid Syndrome from the TELESTAR Open-Label Extension. ISOQOL. Philadelphia, PA, USA 2017.</i></p>
Study type and design	<p><i>International, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Centralised randomisation was performed using a SAS-generated randomisation schedule. Patients were enrolled in consecutive order at each study site and assigned a patient number in their order of inclusion in the study. After determination of eligibility patients were assigned via interactive web response system (IWRS).</i></p> <p><i>Randomisation was stratified by baseline u5-HIAA levels categorised as ≤ULN, >ULN, and unknown. Balance in patient assignments groups was ensured using randomly permuted blocks of a fixed size within each of the 3 strata of u5-HIAA.</i></p> <p><i>This was a double blind study. The blinding was to all personnel and patients involved in the trial until extraction of the database except for predefined unblinding procedures.</i></p>
Follow-up time	<i>The DBT period was 12 weeks followed by 36 weeks OLE.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Histopathologically-confirmed, well-differentiated metastatic neuroendocrine tumor</i> • <i>Documented history of carcinoid syndrome and currently experiencing ≥4 bowel movements per day during the Run-in period</i> • <i>Currently receiving stable-dose somatostatin analog (SSA) therapy</i> • <i>Minimum dose of LAR or depot SSA therapy</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Octreotide LAR at 30 mg every 4 weeks</i> ○ <i>Lanreotide Depot at 120 mg every 4 weeks</i>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patients who cannot tolerate SSA therapy at a level indicated above will be allowed to enter at their highest tolerated dose ● Ability and willingness to provide written informed consent <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Presence of diarrhea attributed to any condition(s) other than carcinoid syndrome ● Karnofsky Performance status ≤60% ● Treatment with any tumor directed therapy, including interferon, chemotherapy, mTOR inhibitors ≤4 weeks prior to Screening, or hepatic embolization, radiotherapy, radiolabelled SSA, and/or tumor debulking ≤12 weeks prior to Screening ● History of short bowel syndrome (SBS) ● Clinically significant cardiac arrhythmia, bradycardia, tachycardia that would compromise patient safety or the outcome of the study, or QTcF >450 ms ● Previous exposure to telotristat etiprate 																																																																																																
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ● Telotristat 250 mg tid (n = 45) as add-on to SSA, orally ● Telotristat 500 mg tid (n = 45) as add-on to SSA, orally ● placebo tid (n = 45) as add-on to SSA, orally 																																																																																																
Baseline characteristics	<p>Baseline characteristics of the TELESTAR trial participants (ITT population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Telotristat 250 mg + SSA N=45</th> <th>Telotristat 500 mg + SSA N=45</th> <th>Placebo + SSA N=45</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age , mean years ± SD</td> <td>62.4 ± 9.1</td> <td>64.9 ± 9.0</td> <td>63.3 ± 8.7</td> </tr> <tr> <td>Male gender, %</td> <td>46.7%</td> <td>55.6%</td> <td>53.3%</td> </tr> <tr> <td>Primary tumour origin*, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Midgut</td> <td>75.6%</td> <td>84.4%</td> <td>84.4%</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>17.8%</td> <td>11.1%</td> <td>6.6%</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>11.1%</td> <td>11.1%</td> <td>8.9%</td> </tr> <tr> <td>Metastases to liver (<i>safety population</i>), %</td> <td>44.4%</td> <td>51.1%</td> <td>53.3%</td> </tr> <tr> <td>History of CS symptoms in > 10% patients (<i>safety population</i>), %</td> <td>88.9%</td> <td>97.8%</td> <td>88.9%</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td>35.6%</td> <td>31.1%</td> <td>24.4%</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>11.1%</td> <td>15.6%</td> <td>2.2%</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>48.9%</td> <td>64.4%</td> <td>66.7%</td> </tr> <tr> <td>Flushing</td> <td>13.3%</td> <td>20.0%</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proportion of patients with severe abdominal pain (score ≥ 3 of 10)</td> <td>37.8%</td> <td>40.0%</td> <td>37.8%</td> </tr> <tr> <td>Concomitant medications taken by > 10% patients (<i>safety population</i>), %</td> <td>51.1%</td> <td>53.3%</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>Antidiarrhoeals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents</td> <td>60.0%</td> <td>64.4%</td> <td>42.2%</td> </tr> <tr> <td>Analgesics</td> <td>31.1%</td> <td>20.0%</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>Treatment for depression, anxiety, insomnia</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SSA therapy at study entry, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Octreotide LAR</td> <td>88.9%</td> <td>73.3%</td> <td>66.7%</td> </tr> <tr> <td>Lanreotide depot</td> <td>11.1%</td> <td>26.7%</td> <td>33.3%</td> </tr> <tr> <td>SSA use above labeled dose, %</td> <td>42.2%</td> <td>46.7%</td> <td>40.0%</td> </tr> <tr> <td>u5-HIAA ≤ ULN (0-15 mg/24 hours)</td> <td>26.7%</td> <td>26.7%</td> <td>26.7%</td> </tr> </tbody> </table>		Telotristat 250 mg + SSA N=45	Telotristat 500 mg + SSA N=45	Placebo + SSA N=45	Age , mean years ± SD	62.4 ± 9.1	64.9 ± 9.0	63.3 ± 8.7	Male gender, %	46.7%	55.6%	53.3%	Primary tumour origin*, %				Midgut	75.6%	84.4%	84.4%	Other	17.8%	11.1%	6.6%	Unknown	11.1%	11.1%	8.9%	Metastases to liver (<i>safety population</i>), %	44.4%	51.1%	53.3%	History of CS symptoms in > 10% patients (<i>safety population</i>), %	88.9%	97.8%	88.9%	Diarrhoea	35.6%	31.1%	24.4%	Abdominal pain	11.1%	15.6%	2.2%	Nausea	48.9%	64.4%	66.7%	Flushing	13.3%	20.0%	6.7%	Fatigue				Proportion of patients with severe abdominal pain (score ≥ 3 of 10)	37.8%	40.0%	37.8%	Concomitant medications taken by > 10% patients (<i>safety population</i>), %	51.1%	53.3%	33.3%	Antidiarrhoeals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	60.0%	64.4%	42.2%	Analgesics	31.1%	20.0%	20.0%	Treatment for depression, anxiety, insomnia				SSA therapy at study entry, %				Octreotide LAR	88.9%	73.3%	66.7%	Lanreotide depot	11.1%	26.7%	33.3%	SSA use above labeled dose, %	42.2%	46.7%	40.0%	u5-HIAA ≤ ULN (0-15 mg/24 hours)	26.7%	26.7%	26.7%
	Telotristat 250 mg + SSA N=45	Telotristat 500 mg + SSA N=45	Placebo + SSA N=45																																																																																														
Age , mean years ± SD	62.4 ± 9.1	64.9 ± 9.0	63.3 ± 8.7																																																																																														
Male gender, %	46.7%	55.6%	53.3%																																																																																														
Primary tumour origin*, %																																																																																																	
Midgut	75.6%	84.4%	84.4%																																																																																														
Other	17.8%	11.1%	6.6%																																																																																														
Unknown	11.1%	11.1%	8.9%																																																																																														
Metastases to liver (<i>safety population</i>), %	44.4%	51.1%	53.3%																																																																																														
History of CS symptoms in > 10% patients (<i>safety population</i>), %	88.9%	97.8%	88.9%																																																																																														
Diarrhoea	35.6%	31.1%	24.4%																																																																																														
Abdominal pain	11.1%	15.6%	2.2%																																																																																														
Nausea	48.9%	64.4%	66.7%																																																																																														
Flushing	13.3%	20.0%	6.7%																																																																																														
Fatigue																																																																																																	
Proportion of patients with severe abdominal pain (score ≥ 3 of 10)	37.8%	40.0%	37.8%																																																																																														
Concomitant medications taken by > 10% patients (<i>safety population</i>), %	51.1%	53.3%	33.3%																																																																																														
Antidiarrhoeals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	60.0%	64.4%	42.2%																																																																																														
Analgesics	31.1%	20.0%	20.0%																																																																																														
Treatment for depression, anxiety, insomnia																																																																																																	
SSA therapy at study entry, %																																																																																																	
Octreotide LAR	88.9%	73.3%	66.7%																																																																																														
Lanreotide depot	11.1%	26.7%	33.3%																																																																																														
SSA use above labeled dose, %	42.2%	46.7%	40.0%																																																																																														
u5-HIAA ≤ ULN (0-15 mg/24 hours)	26.7%	26.7%	26.7%																																																																																														

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>> ULN (> 15 mg/24 hours)</td> <td>57.8%</td> <td>57.8%</td> <td>57.8%</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>15.6%</td> <td>15.6%</td> <td>15.6%</td> </tr> <tr> <td>u5-HIAA baseline values, mean mg/24hours</td> <td>92.6</td> <td>89.5</td> <td>81.0</td> </tr> <tr> <td>CgA at baseline, µg/L</td> <td>503.2</td> <td>1203.4</td> <td>885.7</td> </tr> <tr> <td>Daily BM frequency, mean count/day ± SD (min, max)</td> <td>6.1 ± 2.1 (3.5–13.0)</td> <td>5.8 ± 2.0 (3.6–12.5)</td> <td>5.2 ± 1.4 (3.5–9.0)</td> </tr> <tr> <td>Daily cutaneous flushing episodes, mean count/day ± SD (min, max)</td> <td>2.8 ± 3.7 (0.0–19.3)</td> <td>2.7 ± 3.4 (0.0–19.4)</td> <td>1.8 ± 1.9 (0.0–7.4)</td> </tr> <tr> <td>Weekly abdominal pain score, mean ± SD (min, max)</td> <td>2.6 ± 2.3 (0.0–7.8)</td> <td>2.6 ± 2.2 (0.0–7.8)</td> <td>2.5 ± 2.3 (0.0–8.0)</td> </tr> <tr> <td>Weekly nausea score, mean ± SD (min, max)</td> <td>0.7 ± 0.6 (0.0–2.1)</td> <td>0.7 ± 0.7 (0.0–2.1)</td> <td>0.4 ± 0.6 (0.0–2.4)</td> </tr> <tr> <td>Weekly stool consistency, mean ± SD (min, max)</td> <td>5.9 ± 0.5 (4.3–6.9)</td> <td>6.0 ± 0.7 (4.0–7.0)</td> <td>5.9 ± 0.7 (3.8–7.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BM: bowel movement; CgA: chromogranin A; LAR: long-acting release; max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation; SSA: somatostatin analog; ULN: upper limit of normal *a patient may have more than one primary tumour site.</p>	> ULN (> 15 mg/24 hours)	57.8%	57.8%	57.8%	Unknown	15.6%	15.6%	15.6%	u5-HIAA baseline values, mean mg/24hours	92.6	89.5	81.0	CgA at baseline, µg/L	503.2	1203.4	885.7	Daily BM frequency, mean count/day ± SD (min, max)	6.1 ± 2.1 (3.5–13.0)	5.8 ± 2.0 (3.6–12.5)	5.2 ± 1.4 (3.5–9.0)	Daily cutaneous flushing episodes, mean count/day ± SD (min, max)	2.8 ± 3.7 (0.0–19.3)	2.7 ± 3.4 (0.0–19.4)	1.8 ± 1.9 (0.0–7.4)	Weekly abdominal pain score, mean ± SD (min, max)	2.6 ± 2.3 (0.0–7.8)	2.6 ± 2.2 (0.0–7.8)	2.5 ± 2.3 (0.0–8.0)	Weekly nausea score, mean ± SD (min, max)	0.7 ± 0.6 (0.0–2.1)	0.7 ± 0.7 (0.0–2.1)	0.4 ± 0.6 (0.0–2.4)	Weekly stool consistency, mean ± SD (min, max)	5.9 ± 0.5 (4.3–6.9)	6.0 ± 0.7 (4.0–7.0)	5.9 ± 0.7 (3.8–7.0)
> ULN (> 15 mg/24 hours)	57.8%	57.8%	57.8%																																		
Unknown	15.6%	15.6%	15.6%																																		
u5-HIAA baseline values, mean mg/24hours	92.6	89.5	81.0																																		
CgA at baseline, µg/L	503.2	1203.4	885.7																																		
Daily BM frequency, mean count/day ± SD (min, max)	6.1 ± 2.1 (3.5–13.0)	5.8 ± 2.0 (3.6–12.5)	5.2 ± 1.4 (3.5–9.0)																																		
Daily cutaneous flushing episodes, mean count/day ± SD (min, max)	2.8 ± 3.7 (0.0–19.3)	2.7 ± 3.4 (0.0–19.4)	1.8 ± 1.9 (0.0–7.4)																																		
Weekly abdominal pain score, mean ± SD (min, max)	2.6 ± 2.3 (0.0–7.8)	2.6 ± 2.2 (0.0–7.8)	2.5 ± 2.3 (0.0–8.0)																																		
Weekly nausea score, mean ± SD (min, max)	0.7 ± 0.6 (0.0–2.1)	0.7 ± 0.7 (0.0–2.1)	0.4 ± 0.6 (0.0–2.4)																																		
Weekly stool consistency, mean ± SD (min, max)	5.9 ± 0.5 (4.3–6.9)	6.0 ± 0.7 (4.0–7.0)	5.9 ± 0.7 (3.8–7.0)																																		
Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Reduction in daily BMs from baseline averaged over 12 weeks</i> <p><i>Secondary:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Change from baseline in u5-HIAA at week 12</i> • <i>Change from baseline in number of daily flushing episodes averaged over 12 weeks</i> • <i>Change from baseline in abdominal pain severity (on a scale of 0 to 10) averaged over 12 weeks</i> • <i>Change from baseline in the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 domain scores</i> • <i>Stool consistency</i> • <i>Proportion of days with urgency to defecate</i> 																																				
Method of analysis	<i>The ITT Population included all randomized patients. Patients were analysed according to their randomized treatment. The ITT Population was used for all analyses of efficacy endpoints. The primary and secondary analyses of the efficacy data were limited to the DBT (double blind treatment) Period.</i>																																				
Subgroup analyses	<i>Subgroup analyses on responders (showing durable response) and non-responders were post-hoc.</i>																																				

Table A2b Main study characteristics - TELECAST

Trial name	TELECAST																														
NCT number	NCT02063659																														
Objective	<i>The purpose of the study is to evaluate the effect of telotristat etiprate versus placebo on the incidence of treatment-emergent adverse events and on 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels.</i>																														
Publications – title, author, journal, year	<i>Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial, Pavel, M et al. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(3), 309-322</i>																														
Study type and design	<i>The study design was comparable to that of the pivotal study TELESTAR (see above) with the exception of differences in the study population. TELECAST allowed patients not on SSA treatment to enter the trial if they had ≥ 4 BMs/day or at least 1 of the following: poor stool consistency, abdominal pain, nausea, flushing, or elevated u5-HIAA. If patients were on an SSA treatment, they could enter the study with < 4 BMs/day and at least 1 of the following: poor stool consistency, abdominal pain, nausea, cutaneous flushing, or elevated u5-HIAA.</i>																														
Follow-up time	<i>The DBT period was 12 weeks followed by 36 weeks OLE.</i>																														
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patients ≥ 18 years of age</i> • <i>All patients of reproductive potential must agree to use an adequate method of contraception during the study and for 12 weeks after the Follow-up visit.</i> • <i>Histopathologically-confirmed, well-differentiated metastatic neuroendocrine tumor</i> • <i>Documented history of carcinoid syndrome</i> • <i>Patient is able and willing to provide written informed consent prior to participation</i> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Presence of diarrhea attributed to any condition other than carcinoid syndrome.</i> • <i>Presence of 12 or more watery bowel movements per day</i> • <i>Positive stool examination for enteric pathogens, pathogenic ova or parasites, of Clostridium difficile at Screening</i> • <i>Karnofsky Performance Status $\leq 60\%$</i> • <i>Presence of any clinically significant laboratory, medical history, or physical examination findings deemed unacceptable by the Investigator</i> • <i>A history of short bowel syndrome</i> • <i>History of constipation within 2 years of Screening</i> • <i>Life expectancy < 12 months from Screening</i> 																														
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Telotristat 250 mg tid (n = 25) as add-on to SSA, orally</i> • <i>Telotristat 500 mg tid (n = 25) as add-on to SSA, orally</i> • <i>placebo tid (n = 26) as add-on to SSA, orally</i> 																														
Baseline characteristics	<p>Baseline characteristics of the TELECAST trial participants (ITT population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Telotristat 250 mg \pm SSA N=25</th> <th>Telotristat 500 mg \pm SSA N=25</th> <th>Placebo \pm SSA N=26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean years \pm SD</td> <td>63.6 \pm 12.6</td> <td>62.7 \pm 12.0</td> <td>62.2 \pm 10.3</td> </tr> <tr> <td>Male gender, %</td> <td>56.0%</td> <td>60.0%</td> <td>50.0%</td> </tr> <tr> <td>SSA therapy at study entry, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Octreotide LAR</td> <td>68.0%</td> <td>64.0%</td> <td>46.2%</td> </tr> <tr> <td> Lanreotide depot</td> <td>20.0%</td> <td>12.0%</td> <td>53.8%</td> </tr> <tr> <td> None</td> <td>12.0%</td> <td>24.0%</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>				Telotristat 250 mg \pm SSA N=25	Telotristat 500 mg \pm SSA N=25	Placebo \pm SSA N=26	Age, mean years \pm SD	63.6 \pm 12.6	62.7 \pm 12.0	62.2 \pm 10.3	Male gender, %	56.0%	60.0%	50.0%	SSA therapy at study entry, %				Octreotide LAR	68.0%	64.0%	46.2%	Lanreotide depot	20.0%	12.0%	53.8%	None	12.0%	24.0%	0
	Telotristat 250 mg \pm SSA N=25	Telotristat 500 mg \pm SSA N=25	Placebo \pm SSA N=26																												
Age, mean years \pm SD	63.6 \pm 12.6	62.7 \pm 12.0	62.2 \pm 10.3																												
Male gender, %	56.0%	60.0%	50.0%																												
SSA therapy at study entry, %																															
Octreotide LAR	68.0%	64.0%	46.2%																												
Lanreotide depot	20.0%	12.0%	53.8%																												
None	12.0%	24.0%	0																												

	SSA therapy schedule at study entry, %	28.0%	36.0%	23.1%
	3-week	64.0%	48.0%	76.9%
	4-week			
	u5-HIAA, %			
	≤ ULN (0-15 mg/24 hours)	20.0%	32.0%	34.6%
	> ULN (> 15 mg/24 hours)	72.0%	68.0%	65.4%
	Unknown	8.0%	0	0
	Mean (median) u5-HIAA baseline values, mg/24hours	86 (84)	66 (40)	82 (31)
	Mean daily BM frequency, count/day ± SD	2.5 ± 1.3	2.8 ± 1.6	2.2 ± 0.7
	Mean weekly stool consistency, ± SD	5.1 ± 0.8	5.3 ± 0.8	5.0 ± 0.9
	Mean cutaneous flushing episodes, count/day ± SD	2.7 ± 3.7	1.8 ± 2.2	3.7 ± 4.1
	Mean weekly abdominal pain score, ± SD	1.2 ± 1.5	1.8 ± 1.7	1.7 ± 1.7
	BM: bowel movement; LAR: long-acting release; SD: standard deviation; SSA: somatostatin analog; ULN: upper limit of normal			
Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of Treatment-emergent Adverse Events [Time Frame: 12 weeks] • Percent Change From Baseline in 24-hour Urinary 5-hydroxyindoleacetic Acid (5-HIAA) [Time Frame: Week 12] <p><i>Secondary:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Change From Baseline in the Number of Daily Bowel Movements [Time Frame: Baseline and 12 weeks] • Change From Baseline in Stool Consistency [Time Frame: Baseline and 12 weeks] • Change From Baseline in the Number of Cutaneous Flushing Episodes [Time Frame: Baseline and 12 weeks] • Change From Baseline in Abdominal Pain [Time Frame: Baseline and 12 weeks] • Change in the Frequency of Rescue Short-acting, Somatostatin Analog Used to Treat Carcinoid Syndrome Symptoms [Time Frame: Baseline and 12 weeks] 			
Method of analysis	The ITT Population included all randomized patients. Patients were analysed according to their randomized treatment. The ITT Population was used for all analyses of efficacy endpoints.			
Subgroup analyses				

Results per study

Table A3a Results of study TELESTAR

Trial name:		TELESTAR									
NCT number:		NCT01677910									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Proportion of patients with durable response</i> Source: [7]	Telotristat	45	0.444 (0.296; 0.600)	0.244	0.058; 0.431	0.023	RR: 2.22	1.14; 4.34	0.019	<i>Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [9].</i>	
	Placebo	45	0.200 (0.096; 0.346)								
<i>Mean (SD) change over time in EORTC QLQ-C30 summary score</i> Source: [7]	Telotristat	45	1.7 (19.1)	-8.3		0.22	NA	NA	NA	<i>Hodges-Lehmann estimator of treatment difference vs placebo, median (P value), nonparametric measure derived as the median of all possible differences between the groups.</i>	
	Placebo	45	-2.0 (18.3)								
<i>Mean (SD) change over time in EORTC QLQ-C30 diarrhoea subscale</i> Source: [7]	Telotristat	45	-19.2 (29.3)	-16.7		0.039	NA	NA	NA	<i>Hodges-Lehmann estimator of treatment difference vs placebo, median (P value), nonparametric measure derived as the median of</i>	
	Placebo	45	-8.5 (21.9)								

									<i>all possible differences between the groups.</i>	
<i>Proportion of patients experiencing any SAE</i> <i>Source: Calculated from [8, 10]</i>	Telotristat	45	0.156 (0.065; 0.295)	0.000	-0.150; 0.150	1.000	RR: 1.00	0.4; 2.6	1.000	<i>Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [9].</i>
	Placebo	45	0.156 (0.065; 0.295)							
<i>Proportion of patients that discontinue treatment due to TEAE</i> <i>Source: [7]</i>	Telotristat	45	0.067 (0.014; 0.183)	-0.067	-0.190; 0.057	0.485	RR: 0.50	0.13; 1.87	0.304	<i>Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [9].</i>
	Placebo	45	0.133 (0.051; 0.268)							
<i>Mean (SD) change over time in daily flushing episodes, counts per day</i> <i>Source: [7]</i>	Telotristat	45	-0.30 (1.31)	0.036			NA	NA	NA	<i>Hodges-Lehmann estimator of treatment difference vs placebo, median (P value), nonparametric measure derived as the median of all possible differences between the groups.</i>
	Placebo	45	-0.16 (1.16)							
<i>Mean (SD) change over time in u5-HIAA levels</i> <i>Source: [7]</i>	Telotristat	45	-40.1 (84.8)	-30.1		<0.001	NA	NA	NA	<i>Hodges-Lehmann estimator of treatment difference vs placebo, median (P value), nonparametric measure derived as the median of all possible differences between the groups.</i>
	Placebo	45	11.5 (35.6)							

Table A3b Results of study TELECAST

Trial name:		TELECAST									
NCT number:		NCT02063659									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Proportion of patients experiencing any SAE Source: [10]	Telotristat	25	0.040 (0.001; 0.204)	-0.152	-0.322; 0.175	0.191	RR: 0.21	0.03; 1.7	0.138	Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [9].	
	Placebo	26	0.192 (0.066; 0.394)								
Proportion of patients that discontinue treatment due to TEAEs Source: [10]	Telotristat	25	0.080 (0.009; 0.260)	0.042	-0.088; 0.171	0.610	RR: 2.08	0.2; 21.5	0.539		
	Placebo	26	0.038 (0.001; 0.196)								

Results per PICO (clinical question)

Table A4 Results referring to clinical question 1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file (Filename Supplemental statistics Xermelo Revised.xlsx). Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Proportion of patients experiencing any SAE</i>	TELESTAR TELECAST	-0.055	-0.169; 0.060	0.470	0.68	0.3; 1.6	0.356	<i>Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [9].</i>
<i>Proportion of patients that discontinue treatment due to TEAEs</i>	TELESTAR TELECAST	-0.027	-0.119; 0.065	0.764	0.72	0.24; 2.17	0.566	<i>Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to [9].</i>

Supplemental statistics results to Table A4

Proportion of patients with any SAE

Combined results, any SAE

	Any SAE (n)	No SAE (n)	Total (n)
250 mg	8	62	70
Placebo	12	59	71

Outcome	Study arm	N	Outcome	%	95% CI	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			
						Difference	95% CI	P value	Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Treatment-related TEAE</i>	250 mg	70	8	11,4%	5.7-21.3	-5,5%	-16.9-6.0	0,470	0,68	0.3-1.6	0,356	Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to Altman 1991.
	Placebo	71	12	16,9%	9.1-27.7							

Proportion of patients with treatment discontinuations due to TEAE

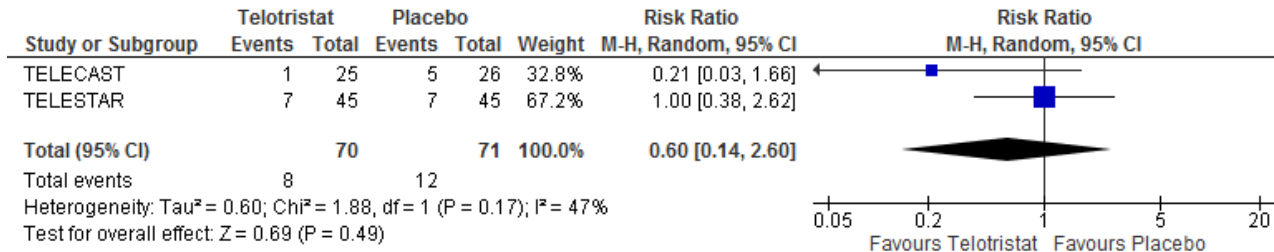
Combined results, discontinuations due to TEAE

	Disc (n)	No disc (n)	Total (n)
250 mg	5	65	70
Placebo	7	64	71

Outcome	Study arm	N	Outcome	%	95% CI	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			
						Difference	95% CI	P value	Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Durable response</i>	250 mg	70	5	7,1%	2.4-15.9	-2,7%	-11.9-6.5	0,764	0,72	0.24-2.17	0,566	Clopper-Pearson (Exact) method used for binomial proportion confidence intervals. The relative risk (RR), its standard error and 95% confidence interval are calculated according to Altman 1991.
	Placebo	71	7	9,9%	4.1-19.3							

Medicinrådets sekretariats udregninger

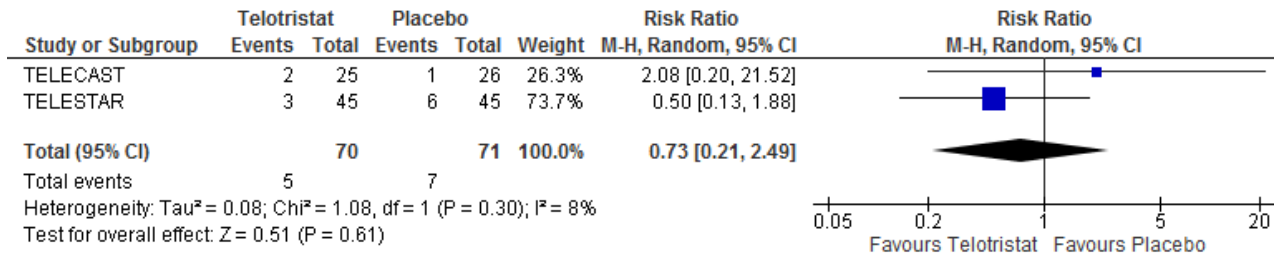
Serious Adverse events



Baseret på en antaget rate for Serious Adverse Events i placebo-gruppen på 17,4% giver dette en estimeret rate i Telostritat gruppen på 10,4% med konfidensinterval 2,4% til 45,2%.

Den absolutte forskel kan derfor estimeres som: -7,0 %-point med 95% konfidensinterval -15,0 til 27,8

Discontinuation due to Adverse events



Baseret på en antaget rate for Discontinuation due to Adverse events i placebo-gruppen på 8,6 % giver dette en estimeret rate i Telostritat gruppen på 6,2% med konfidensinterval 1,8% til 20,9%.

Den absolutte forskel kan derfor estimeres som: -2,4 %-point med 95% konfidensinterval -6,8 til 12,3.

			Estimeret i Telotristat gruppen								
			Relativ forskel (HR/RR/OR)			Absolut forskel					
			Estimate	Nedre grænse	Øvre grænse	Estimate	Nedre grænse	Øvre grænse	Estimate	Nedre grænse	Øvre grænse
Serious adverse events	17,4%	RR	0,60	0,14	2,60	10,4%	2,4%	45,2%	-7,0%	-15,0%	27,8%
Discontinuation due to adverse events	8,6%	RR	0,72	0,21	2,43	6,2%	1,8%	20,9%	-2,4%	-6,8%	12,3%

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer

Handelsnavn	XERMELO®
Generisk navn	Telotristat ethyl
Firma	Ipsen
ATC kode	A07XA05
Virkningsmekanisme	Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotoninsyntese, hvorfor telotristat ethyl fører til nedsat serotonindannelse.
Administration/dosis	Per oral tablet, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med somatostatin-analog (SSA)
EMA indikation	Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.
Godkendelsesdato	05.02.2018
Offentliggørelsesdato	06.02.2018
Dokumentnummer	13489
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag X)	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Telotristat Ethyl.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Valg af effektmål.....	6
3.2.1	Kritiske effektmål.....	7
3.2.2	Vigtige effektmål.....	8
3.2.3	Mindre vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	9
	Databaser for søgningen.....	9
	Søgetermer.....	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur.....	10
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Bilag 1.....	14
	Fagudvalgets sammensætning.....	14

Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GEP-NEN	Gastro-entero-pankreatisk neuroendokrine neoplasmer
HR:	Hazard Ratio
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LA-SSA:	Langtidsvirkende somatostatin-analoger (<i>Long-acting somatostatin analogues</i>)
NEC:	Neuroendokrine karcinomer
NEN:	Neuroendokrine neoplasmer
NET:	Neuroendokrine tumorer
OR:	Odds Ratio
ORR:	Overordnet respons rate
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PRRT:	Peptid Receptor Radionuklid Terapi (<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>)
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
SSA:	Somatostatin-analog
SSTR:	Somatostatin-receptor
TPH:	Tryptophan hydroxylase
u5-HIAA:	<i>Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af telotristat ethyl med henblik på mulig standardbehandling til patienter med neuroendokrine tumorer (NET), som har udviklet karcinoid syndrom og ikke er velreguleret på langtidsvirkende somatostatin-analog (LA-SSA)-behandling. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende telotristat ethyl modtaget d. 25.07.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af telotristat ethyl sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem telotristat ethyl og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Neuroendokrine neoplasmer (NEN) udvikles i de hormonproducerende celler i kroppens neuroendokrine system. Da neuroendokrine celler findes mange steder i kroppen, kan NEN variere markant i deres biologi, kliniske symptomer, behandlingsrespons samt prognose, alt efter hvor de opstår. NEN lokaliseres oftest i mave-tarmkanalen og pankreas (ca. 75 %), ofte kaldt gastro-entero-pankreatiske neuroendokrine neoplasmer (GEP-NEN), eller lungerne (ca. 25 %) [1,2]. NEN karakteriseres ved at udtrykke de fælles neuroendokrine markører chromogranin A og synaptofysin. Desuden udtrykker omtrent 90 % af alle NEN somatostatin-receptorer (SSTR) [1].

NEN består af to subgrupper; NET og neuroendokrine karcinomer (NEC) [3]. Protokollen beskæftiger sig fremadrettet kun med NET, da telotristat ethyl kun er godkendt til behandling heraf.

NET forekommer relativt sjældent; ifølge fagudvalget med cirka 500 nye tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, formentlig grundet bedre diagnosticering [3]. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008 [4]. Ifølge fagudvalget stemmer dette overens med den danske patientpopulation. Da NET er lavmaligne tumorer, som oftest vokser langsomt, og symptomerne herpå ligeledes forværres langsomt, opdages og behandles NET almindeligvis sent [5,6]. Omtrent 50 % af patienterne har således metastaser i leveren ved tidspunktet for diagnose [4]. Sygdommen opdages typisk hos patienter, der er mellem 50-60 år gamle, men patienterne lever generelt i mange år til trods for metastasering [5], hvilket blandt andet er med til at forklare den høje prævalens. Dermed ligger 5-års overlevelsen på omkring 52 % [7].

NET kan inddeles i ikke-fungerende eller fungerende tumorer afhængigt af deres hormonproduktion, som kan give specifikke symptomer [1]. Ved fungerende tumorer kan der udvikles karcinoid syndrom. Syndromet optræder oftest, når der findes levermetastaser. Ifølge fagudvalget forekommer dette primært hos patienter med tyndtarms-NET, mens det kun meget sjældent ses ved lunge- eller pancreas-NET [1,5,8]. Fagudvalget estimerer, at 20 - 40 % af patienter med tyndtarms-NET udvikler karcinoid syndrom. Fagudvalget estimerer, at prævalensen for karcinoid syndrom i Danmark er cirka 100-150 patienter, og at incidensen er cirka 25-35 patienter om året. Karcinoid syndrom forårsages af frigivelsen af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne, hvilket øger tarmbevægelserne og udvider blodkarrene. Dette medfører hyppige, vandtynde diarreer samt flushing, dvs. rødmen i ansigtet og øvre del af brystkassen, og i sjældne tilfælde hjertelidelser og astma-lignende symptomer [2,5]. Serotonins rolle er ikke fuldstændigt

klarlagt. Den kliniske byrde og symptomerne forbundet med karcinoid syndrom har en negativ påvirkning på patienternes livskvalitet og kræver en livstilsændring hos en stor del af patienterne [9–11]. Karcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt [12].

2.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af karcinoid syndrom ved NET-patienter er primært symptomlindring. Kurativ kirurgi bør altid overvejes, men er sjældent en mulighed. Patienterne behandles derfor primært symptomlindrende med langtidsvirkende somatostatin analoger (LA-SSA), som ligeledes har en anti-tumoral effekt [13]. RADS har i 2016 ligestillet de to LA-SSA produkter lanreotid ATG og octreotid LAR til patienter med tyndtarms-NET [1].

Fagudvalget vurderer, at ca. 10 patienter med karcinoid syndrom ikke er velreguleret på LA-SSA behandling om året. Fagudvalget fremhæver, at den valgte behandling i disse tilfælde er baseret på en individuel vurdering af den enkelte patient, herunder sygdoms- og symptombyrden, hvorfor der ikke findes en standardiseret behandlingsalgoritme i Danmark. Nedenfor beskrives hvilke behandlingsmuligheder, der findes i Danmark.

Ved manglende symptomlindrende effekt af behandling med LA-SSA er der kun begrænsede behandlingsmuligheder, under forudsætning af at anden relevant symptomatisk behandling er forsøgt (eksempelvis kolestyramin, pancreasenzymsubstitution, loperamid og loppefrøskaller). Disse behandlingsmuligheder er tillæg af interferoner og cytoreducerende kirurgi af levermetastaser (debulking, fjernelse af så meget tumorvæv som muligt), hvis over 70 % af tumorbyrden er resektabel [14]. Andre mulige lokalbehandlinger som kan overvejes omfatter leverembolisering, radiofrekvensablation eller Peptid Receptor Radionuklid Terapi (PRRT) [13]. Korttidsvirkende anti-diarré produkter anvendes desuden ofte af patienter med karcinoid syndrom.

2.2 Telotristat Ethyl

Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende (rate-limiting) enzym i serotonin syntese og findes primært i de enterochromaffine celler i mavetarmkanalen. Telotristat ethyl fører således til nedsat serotonin dannelse, da TPH hæmmes. Telotristat krydser ikke blod-hjerne-barrieren, hvorfor der ikke sker en nedsat serotonin dannelse i hjernen [12,15]. Telotristat ethyl gives i tabletform, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSAs. Telotristat ethyl er beregnet til længerevarende systemisk terapi.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål. Denne protokol indeholder kun ét klinisk spørgsmål, da patientpopulationen defineret i EMA-indikationen ikke opdeles i yderligere subpopulationer i dansk klinisk praksis.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder telotristat ethyl i kombination med LA-SSA-behandling sammenlignet med LA-SSA-behandling alene til NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling?

Population

NET-patienter, som har udviklet karcinoid syndrom og ikke er velreguleret på LA-SSA-behandling.

Intervention

Telotristat ethyl tablet, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSA-behandling.

Komparator

Placebo i kombination med LA-SSA-behandling.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte tal)
Antal daglige afføringer (daily bowel movement)	Kritisk	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antal daglige afføringer	Forskel i 30 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC QLQ-C30	Forskel i ændring fra baseline på > 5 point
			Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC QLQ-GI.NET21	Forskel i ændring fra baseline på > 5 point
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som oplever alvorlige bivirkninger	Forskel i 20 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte tal)
Flushing	Vigtig	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antallet af daglige flushing episoder	Forskel i 30 %-point
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger	Forskel i 10 %-point

Table 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

For alle effektmål ønskes data opgjort efter 4 og 12 uger. Dette beror på fagudvalgets ønske om at kunne vurdere, hvorvidt patienterne opnår tidlig effekt af behandling og dernæst, hvorvidt effekten er længerevarende. Den samlede kliniske merværdi af telotristat ethyl baseres primært på en tidshorisont på 12 uger.

For alle kritiske og vigtige effektmål finder fagudvalget, at det er relevant at undersøge, om de definerede mindste klinisk relevante forskelle opnås i henholdsvis den ene eller anden retning (enten til telotristat ethyls eller komparators fordel). Dette vil således afspejle henholdsvis en positiv eller negativ merværdi.

3.2.1 Kritiske effektmål

Antal daglige afføringer (daily bowel movement)

Patienter med karcinoid syndrom er fysisk og følelsesmæssigt plaget af diarré og dermed i øgede antal toiletbesøg sammenlignet med den generelle befolkning. Ifølge fagudvalget er det derfor relevant at definere antal daglige afføringer som et effektmål, der vurderes som værende kritisk. Da gennemsnitlig antal daglige afføringer kan variere mellem NET patienter, ønsker fagudvalget, at effektmålet bliver opgjort som andel patienter, der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antal daglige afføringer for både telotristat ethyl samt komparator. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 30 %-point mellem telotristat ethyl og komparator er klinisk relevant.

Livskvalitet - EORTC QLQ-C30 version 3.0

Da patienter med karcinoid syndrom kan være svært plaget af symptomerne forbundet med syndromet, betragter fagudvalget livskvalitet som et kritisk effektmål. EORTC QLQ-C30 er et velvalideret sygdomsspecifikt spørgeskema, der anvendes til vurdering af kræftpatienters velvære. Spørgeskemaet indeholder 30 spørgsmål, der beskriver kræftpatienternes symptombyrde, funktionsstatus og livskvalitet. Det består af fem funktionsmål (fysisk, rolle (i stand til at udføre sædvanlige gøremål), emotionel, social og kognitiv), tre symptommål (træthed, smerte og kvalme), et "globalt" livskvalitetsmål og seks enkelsmål (dyspnø, mangel på appetit, søvnløshed, forstoppelse, diarré, og finansielle problemer) [16]. Alle målene rangeres på en skala fra 1-100. En høj score ved funktionsmålene og det overordnede livskvalitetsmål repræsenterer et højt niveau heri og er dermed fordelagtigt. En høj score på symptommålene og enkeltmålene repræsenterer ligeledes et højt niveau heri, hvilket dog er ufordelagtigt. I litteraturen er det fastsat, at en lille ændring på den samlede score er defineret som 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [17]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på > 5 point mellem telotristat ethyl og komparator som værende klinisk relevant.

Livskvalitet – EORTC QLQ-C30 GI.NET21

Det er muligt at supplere EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet med specifikke moduler, blandt andet QLQ-GI.NET21 modulet til vurdering af livskvalitet ved patienter med GI-NET. Dette modul er valideret og er nyttigt til vurdering af livskvalitet ved GI-NET og P-NET [18]. Modulet består af 21 elementer med et responsformat bestående af en 4-point Likert skala. Dette modul er således et sygdomsspecifikt spørgeskema. Respons på QLQ-30 samt QLQ-GI.NET21 bliver lineært transformeret til en 0-100 skala. Fagudvalget vurderer, at en forskel på > 5 point mellem telotristat ethyl og komparator, er klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger defineres som *adverse reactions (AR)*, hvor det har været vurderet, at der er en kausal sammenhæng mellem lægemidlet og den uønskede hændelse (*adverse event (AE)*). For at kunne vurdere bivirkningerne forbundet med behandlingen med telotristat ethyl sammenlignet med komparator ønsker fagudvalget data på andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (alle grad 3-5 *adverse reactions (AR)*). Fagudvalget betragter alvorlige bivirkninger som et kritisk effektmål for at kunne vurdere den kliniske merværdi for telotristat ethyl. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, er klinisk relevant.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med telotristat ethyl med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed samt tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlerne.

3.2.2 Vigtige effektmål

Flushing

Patienter med karcinoid syndrom oplever ofte perioder med flushing, dvs. anfald, hvor man sveder, bliver varm og rød i huden i og omkring ansigtet. Fagudvalget vægter dette effektmål som vigtigt, da forekomsten heraf påvirker patientens livskvalitet. Ligesom for antal daglige afføringer ønsker fagudvalget, at effektmålet bliver opgjort som andel patienter, der opnår $\geq 20\%$ reduktion i antal daglige flushing episoder for både telotristat ethyl samt komparator. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 30 %-point mellem telotristat ethyl og komparator er klinisk relevant.

Ophør i behandling pga. bivirkninger (AR)

Dette effektmål reflekterer, hvorvidt telotristat ethyl tolereres, og er derfor ifølge fagudvalget et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andel patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger, er klinisk relevant.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

Mavesmerter

Patienter med karcinoid syndrom oplever ofte mavesmerter som et symptom herpå. Sværhedsgraden af mavesmerter kan vurderes på en skala fra 0-10, hvor 0 er ingen smerter, og 10 er værst tænkelige smerter. Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er mindre vigtigt, da årsagen til mavesmerter er multifaktoriel og generelt er svært at måle.

Overlevelse

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død uafhængigt af årsag, og det belyser således patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Eftersom karcinoid syndrom i sig selv ikke er forbundet med akut død, såfremt behandling ikke institueres, og da telotristat ethyl er symptomatisk behandling, vurderer fagudvalget, at overlevelse er et mindre vigtigt effektmål.

Uønskede hændelser (*adverse events (AE)*), ophør i behandling pga. uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og død pga. uønskede hændelser:

Fagudvalget vurderer, at disse er mindre vigtige effektmål, da effektmålet *alvorlige bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger* indgår som værende henholdsvis kritisk og vigtig.

u5-HIAA

Forhøjet u5-HIAA niveau reflekterer høje systemiske niveauer af serotonin, som ofte er forbundet med karcinoid syndrom. Fagudvalget fremhæver, at dette er et biokemisk surrogatmål, som således ikke belyser den reelle kliniske effekt af behandlingen. Fagudvalget vurderer derfor, at dette er et mindre vigtigt effektmål.

Toiletrang og afføringskonsistens

Hyppig toiletrang og tynd afføringskonsistens er symptomer på karcinoid syndrom. Dog vurderer fagudvalget, at disse effektmål er mindre vigtige, da de dækkes af effektmålene *livskvalitet og antal daglige afføringer*, der indgår som kritiske effektmål.

Brug af korttidsvirkende SSA

Fagudvalget vurderer, at brug af korttidsvirkende SSA er et mindre vigtigt effektmål, da det sjældent benyttes i dansk klinisk praksis og dermed ikke er et klinisk relevant effektmål.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for lægemidlet.

Søgetermer

Der skal søges efter studier, hvor lægemidlet er direkte sammenlignet med komparator. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (fx Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[Telotristat ethyl, XERMELO] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[Metastatisk NET OR karcinoid syndrom] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
--	---	---

Tabel 2 Litteratursøgning

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst- artiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede

studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderlige overvejelser.

7 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer. 2016.
2. Kræftens Bekæmpelse. Om neuroendokrine tumorer (NET). 2016.
3. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1284–97.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
5. Rigshospitalet Neuroendokrine Tumor Center. Patientinformation - Neuroendokrine svulster. København; 2012.
6. Schulze S, Hansen BL, Kjeldsen HC. Carcinoide svulster [Internet]. Lægehåndbogen. 2015. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/carcinoide-svulster/>
7. Lepage C, Racht B, Coleman MP. Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;132(3):899–904.
8. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(9):R423-36.
9. Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3695–703.
10. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors With Quality of Life in the General US Population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–6.
11. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, Goldstein G, Pavel M, Öberg K, Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol*. 2017;3(1):43–53.
12. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. 2016;23(5):1079–84.
13. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172–85.
14. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(July):vii124-vii130.
15. Kulke MH, Dieter H, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, Welin S, Warner RRP, Lombard-bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B,

Sands AT. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35(1).

16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. Brussels; 2001.
17. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139–44.
18. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, Larsson G, Jeziorski K, Kwekkeboom D, Ramage JK. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2013;108(2):301–10.

8 Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuroendokrine tumorer

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lene Weber Vestermark	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Charlotte Henneberg Holmboe	Region Nordjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell	Region Syddanmark
Benedicte Vibjerg Wilson	Region Sjælland
Henning Grønbæk	Region Midtjylland
Torben Laursen	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Friberg	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Peter Oturai	Dansk Endokrinologisk Selskab
Patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Agla Jael Fridriksdottir Tenna Bekker