

Medicinrådets anbefaling vedr. trifluridin/tipiracil i kombination med bevacizumab til behandling af metastatisk tyk- og endetarmskræft

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. december 2024

Ikrafttrædelsesdato 18. december 2024

Dokumentnummer 202545

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Trifluridin/tipiracil (Lonsurf) i komb. med bevacizumab

Indikation Lonsurf er indiceret i komb. med bevacizumab til behandling af metastatisk kolorektal cancer hos voksne patienter, som har modtaget to tidligere behandlingsregimer, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og/eller anti-EGFR-midler.

Lægemiddelfirma Servier A/S

ATC-kode L01BC59

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 21. august 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. november 2024

Rådets anbefaling 18. december 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 16. august til den 4. september 2024, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.

Fagudvalg Fagudvalget vedr. tyk- og endetarmskræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** trifluridin/tipiracil i kombination med bevacizumab til behandling af metastatisk tyk- og endetarmskræft (mCRC) hos voksne patienter, som har modtaget to tidligere behandlingsregimer, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og/eller anti-EGFR-midler, samt er i performancestatus 0-1.

Medicinerådet vurderer, at behandling med trifluridin/tipiracil i kombination med bevacizumab øger patienternes overlevelse sammenlignet med den nuværende standardbehandling, som er *best supportive care*. Der er flere bivirkninger ved behandlingen, men disse er sjældent alvorlige.

Trifluridin/tipiracil i kombination med bevacizumab er dyrere end nuværende standardbehandling, men Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten. Medicinerådet opfordrer Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) til at opsamle data vedrørende behandlingens effekt på patienternes overlevelse og vil om to år vurdere, om anbefalingen fortsat skal være gældende.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 19. december 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet trifluridin/tipiracil i kombination med bevacizumab (forkortes her FTD-TPI, men også kaldet TAS-102) til behandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft (mCRC), som har modtaget to tidligere behandlingsregimer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Servier A/S.

Servier fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 26. juli 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

Metastatisk tyk- og endetarmskræft

I 2023 blev 3.840 patienter diagnosticeret med tyk- og endetarmskræft i Danmark [1]. Ca. 40-50 % udvikler mCRC, og ud af de patienter kommer ca. 400 patienter til 3. linje og er kandidater til FTD-TPI i kombination med bevacizumab. For patienter med mCRC i 3. linje er medianoverlevelsen med nuværende standardbehandling ca. 3-6 måneder.

FTD-TPI i kombination med bevacizumab

FTD-TPI er et cytotoxisk lægemiddel, som indeholder de to aktive stoffer trifluridin og tipiracil. FTD-TPI er indiceret i kombination med bevacizumab til behandling af mCRC hos voksne patienter, som har modtaget to tidligere behandlingsregimer, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecanbaseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og/eller anti-EGFR-midler.

FTD-TPI administreres oralt to gange dagligt af 35 mg/m² på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [2]. Bevacizumab gives i en dosis på 5 mg/kg legemsvægt og administreres intravenøst en gang hver 2. uge.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandling i 3. linje er *best supportive care* (BSC), dvs. ingen onkologisk behandling for mCRC, men alene palliativ behandling.

FTD-TPI som monoterapi er ikke anbefalet i Danmark, og derfor er nuværende standardbehandling BSC.

Effekt og sikkerhed

Der findes ingen direkte sammenligning mellem FTD-TPI i kombination med bevacizumab over for BSC eller placebo. Vurderingen bygger på en netværksmetaanalyse (NMA) indsendt af ansøger. Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med



NMA'en, idet ansøger benytter et netværk, hvor der indgår irrelevante behandlinger for vurderingen (11 ud af 16 studier). Ansøger har ikke kunnet fremsende en NMA, hvor de irrelevante studier er ekskluderet. Derfor har Medicinrådet valgt at supplere vurderingen med en indirekte sammenligning mellem resultaterne fra SUNLIGHT og RECURSE, hvor FTD-TPI + bevacizumab sammenlignes med placebo.

SUNLIGHT er et randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor effekten af FTD-TPI i kombination med bevacizumab sammenlignes med FTD-TPI alene blandt patienter (n=492) med mCRC [3]. Patienterne kunne deltage, hvis de havde modtaget maksimalt to tidligere behandlinger med kemoterapi for metastatisk sygdom. Patienterne skulle være i performance status (PS) 0-1 [3].

RECURSE er et dobbeltblindet randomiseret studie, hvor patienterne blev allokeret i en ratio 2:1 til FTD-TPI eller placebo blandt patienter, som havde modtaget minimum to tidligere behandlinger for mCRC [4] (n=800) [4].

Grundet den dårlige prognose for patienter, som er kandidater til behandlingen, er datagrundlaget for vurderingen modent i både interventions- og komparatorarm (OS hændelsesrate i SUNLIGHT: 60,2 % i interventionsarmen og 74,4 % i komparator-armen). Medicinrådet vurderer, at behandling med FTD-TPI i kombination med bevacizumab forlænger tiden til progression og forbedrer overlevelsen sammenlignet med placebo i NMA'en. Sammenlignelige resultater blev fundet i NMA'en og den indirekte sammenligning.

	Datagrundlag	OS HR (95 % CI)	PFS HR (95 % CI)
NMA	Netværk med 16 studier, hvor 5 studier vurderes at være relevante for vurderingen	■	■
ITC	SUNLIGHT og RECURSE	0,41 (0,31; 0,55)	0,21 (0,16; 0,27)

Patienternes livskvalitet er ikke forskellig mellem FTD-TPI i kombination med bevacizumab og FTD-TPI i SUNLIGHT målt ved EQ-5D-5L. Der findes ikke data vedr. patienternes livskvalitet for placebo-armen i RECURSE, men Medicinrådet forventer, at patienternes livskvalitet i placebo-armen er på samme niveau som i SUNLIGHT.

Vurdering af sikkerhedsprofilen er baseret på en deskriptiv sammenligning mellem SUNLIGHT og RECURSE. Forekomsten af uønskede hændelser grad ≥ 3 ved behandling med FTD-TPI i kombination med bevacizumab var 72,4 %, mens den var 52 % ved placebo. Den hyppigst forekommende uønskede hændelse ved FTD-TPI i kombination med bevacizumab og FTD-TPI var neutropeni, som selv i grad ≥ 3 ikke vurderes at være alvorlig. Febril neutropeni er derimod en alvorlig uønsket hændelse, men hvor forekomsten er under 5 %.



Omkostningseffektivitet

Medicinerådets analyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af FTD-TPI i kombination med bevacizumab til behandling af patienter med mCRC, som har modtaget to tidligere behandlinger.

I analysen sammenlignes behandling med FTD-TPI i kombination med bevacizumab og BSC primært på baggrund af data fra SUNLIGHT-studiet samt HR'erne fra NMA'en.

Til at estimere nytteværdierne anvendes EQ-5D-5L-data fra SUNLIGHT, som er koblet til danske præferencevægte. Da der ikke findes data for livskvaliteten for BSC-armen, antages det i analysen, at livskvalitetsdata for denne arm er sammenlignelig med de stadiespecifikke nytteværdier, som blev estimeret på baggrund af data fra SUNLIGHT-studiet.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i modellen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det inkluderer bl.a., hvilken fordeling der anvendes til at ekstrapolere OS og PFS-kurven, hvilke nytteværdier der anvendes, hvordan behandlingsvarigheden estimeres, samt hvilke omkostninger der inkluderes.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem FTD-TPI i kombination med bevacizumab og BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,4 QALY (0,5 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med få usikkerheder. Det drejer sig primært om usikkerhed relateret til OS-kurvens forløb for interventionsarmen og niveauet for nytteværdierne. For at belyse usikkerhederne ved OS-kurvens forløb har Medicinerådet udført to følsomhedsanalyser, hvori der estimeres en højere og lavere gennemsnitlig overlevelse end i hovedanalysen. I følsomhedsanalyserne estimeres en ICER på hhv. ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK. For at belyse usikkerheden ved niveauet for nytteværdierne er der udført tre følsomhedsanalyser, hvori konsekvensen af forskellige ændringer i nytteværdierne testes. I disse analyser estimeres en ICER på mellem [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK.

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	FTD-TPI + bevacizumab	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	0	[REDACTED]
Totale leveår	1,11	0,63	0,48
Totale QALY	0,88	0,49	0,39
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 572.583		



FTD-TPI + bevacizumab	BSC	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP:	■
	Beregnet med AIP: 703.454	
	Beregnet med SAIP:	■

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af FTD-TPI i kombination med bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 105 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Metastatisk tyk- og endetarmskræft	11
1.3	Trifluridin/tipiracil (FTD-TPI) i komb. med bevacizumab	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.2	Kliniske studier	14
2.2.2	RECOURSE	17
2.2.3	TERRA	18
2.2.4	JapicCTI-090880	18
2.2.5	EudraCT	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	19
2.3.1	Population	19
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	23
2.3.4	Effektmål	23
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	23
2.4.2	Samlet overlevelse	24
2.4.3	Progressionsfri overlevelse	27
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1	Analyseperspektiv	34
3.2	Model	34
3.3	Opgørelse af nytteværdierne	36
3.4	Omkostninger	38
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	38
3.4.2	Administrationsomkostninger	40
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	40
3.4.4	Omkostninger til uønskede hændelser	40
3.4.5	Patientomkostninger	41
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	41
3.6	Resultater	42
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	42
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	43



4.	Budgetkonsekvenser.....	46
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	46
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	47
5.	Referencer.....	48
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	50
7.	Versionslog.....	51
8.	Bilag.....	52
8.1	Ekstrapolerede OS-kurver i ansøgers analyse.....	52
8.2	Ekstrapolerede PFS-kurver i ansøgers analyse.....	54
8.3	Ekstrapolerede ToT-kurver i ansøgers analyse.....	54
8.4	PSA-parametre og antaget fordelinger.....	55



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 50.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSA:	Kropsoverfladeareal
BSC:	<i>Best supportive care</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FTD-TPI:	Trifluridin/tipiracil
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
KM:	Kaplan-Meier-estimator
mCRC:	Metastatisk colorektalcancer (kræft i tyk og endetarm)
NMA:	Netværksmetaanalyse
OS:	<i>Overall Survival</i>
PD:	Progredieret sygdom
PF:	Progressionsfri
PFS:	<i>Progression free survival</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
ToT:	<i>Time on Treatment</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet trifluridin/tipiracil (forkortes her FTD-TPI, men også kaldet TAS-102) i komb. med bevacizumab til behandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Servier A/S.

Servier fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 26. juli 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Metastatisk tyk- og endetarmskræft

Kræft i tyk- og endetarm er den tredje hyppigste kræftsygdom i Danmark. I 2023 blev 3.840 diagnosticeret med tyk- og endetarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen og de fleste tilfælde ses efter 60-årsalderen og sjældent før 40-årsalderen.

Årsagen til sygdommen er ofte ukendt. Symptomerne ved tyk- og endetarmskræft manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt væggtab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at sygdommen først opdages sent og ca. 20-30 % af patienterne har metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler metastatisk sygdom inden for fem år.

Patienter relevant for denne vurdering er patienter som tidligere har modtaget to linjer af behandling. Patienter, der oplever sygdomsprogression efter at have modtaget disse behandlinger, betragtes som værende refraktære; dog har mange af disse patienter en god performance status (PS) og kan overvejes til yderligere terapi.

Ud af de ca. 1.900 patienter som diagnosticeres med metastatisk sygdom, vurderer Medicinrådet, at der vil være ca. 400 patienter årligt, som kommer til 3. linje og som vil være kandidater til behandlingen.

5-års overlevelsen er for tyktarmskræft er 63 % for mænd og 65 % for kvinder og for endetarmskræft er den henholdsvis 66 % og 69 % for mænd og kvinder [5]. For patienter i 3. linje er overlevelsen med nuværende standardbehandling ca. 3-6 måneder [4].



1.3 Trifluridin/tipiracil (FTD-TPI) i komb. med bevacizumab

FTD-TPI er et cytotoxisk lægemiddel, som indeholder de to aktive stoffer trifluridin og tipiracil.

FTD-TPI er indiceret i komb. med bevacizumab til behandling af metastatisk kolorektal cancer hos voksne patienter, som har modtaget to tidligere behandlingsregimer, herunder fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og/eller anti-EGFR-midler.

FTD-TPI gives oralt to gange dagligt på 35 mg/m² på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Når FTD-TPI gives i komb. med bevacizumab til behandling af mCRC, er dosis af bevacizumab 5 mg/kg legemsvægt, som administreres intravenøst en gang hver 2. uge.

For patienter med metastatisk kolorektalkræft er målet med behandlingen at forhindre tumorprogression og forlænge overlevelsen uden at livskvaliteten påvirkes.

FTD-TPI er godkendt til samme indikation som monobehandling dvs. uden samtidig behandling med bevacizumab. FTD-TPI som monoterapi blev vurderet i juni 2016 af KRIS på baggrund af RECURSE. KRIS besluttede ikke at anbefale lægemidlet som standardbehandling.

Yderligere er trifluridin/tipiracil indiceret til behandling af metastatisk kræft i mavesæk efter mindst to tidligere behandlinger. Medicinrådet har vurderet denne indikation i oktober 2021, hvor behandlingen ikke blev anbefalet pga. usikkerhed vedr. effekten [2].

1.4 Nuværende behandling

Ved mCRC afhænger behandlingsvalget af patientens symptomer, primær tumor lokalisation, tumor biologi (RAS and BRAF mutation status), mismatch repair (MMR) status, komorbiditet, PS, tidligere adjuverende behandling og patientpræferencer.

Patienter med mCRC gives kemoterapi i form af fluoropyrimidiner. Enten som monoterapi eller i komb. med oxaliplatin og/eller irinotecan. Yderligere kan behandlingen suppleres med bevacizumab eller EGFR hæmmere som panitumumab eller cetuximab. Fluoropyrimidiner kan være fluorouracil (5-FU, 5-fluorouracil) eller capecitabin. I denne vurdering beskrives behandling med fluorouracil som 5-FU [2].

Ved progression til 2. linje vil behandlingen fortsat være kemoterapi og vil afhænge af, hvilken behandling patienten fik i 1. linje. Er der givet irinotecan-baseret kemoterapi i 1. linje, tilbydes der efterfølgende oxaliplatin-baseret kemoterapi i 2. linje og omvendt.

Ved sygdomsprogression efter 2. linje er der få behandlingsmuligheder og nuværende dansk klinisk praksis er *best supportive care* (BSC) dvs. ingen onkologisk behandling for mCRC, men alene palliativ behandling.



2. Effekt og sikkerhed

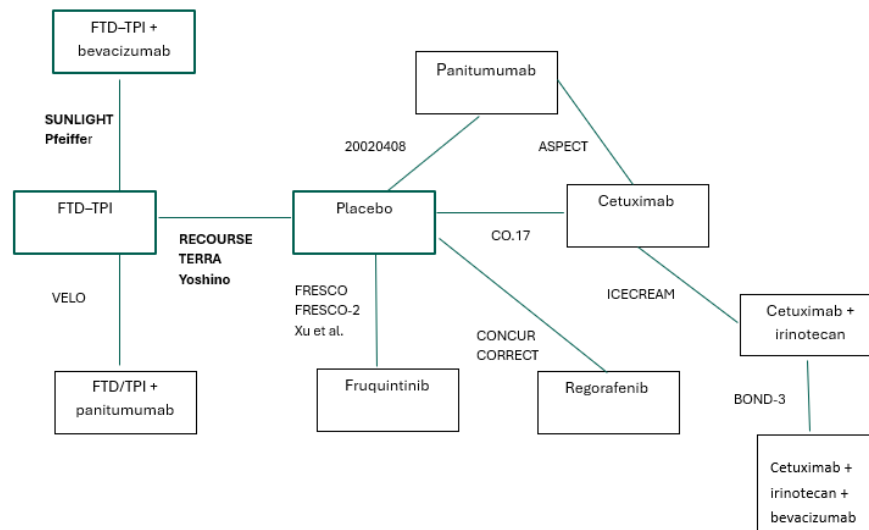
2.1 Litteratursøgning

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning vedrørende studier, der undersøger effekten af FTD-TPI i komb. med bevacizumab overfor placebo eller BSC. Der er identificeret 16 studier, som danner grundlag for en netværksmetaanalyse (NMA).

I Figur 1 er netværket af de 16 identificerede studier vist og i Tabel 1 beskrives de overordnede studiekaraktistika for de 16 studier. Studier markeret med fed i Figur 1 og Tabel 1 er de studier, som er relevante for vurderingen af FTD-TPI i komb. med bevacizumab. Dette er de fem studier, der ligger i direkte linje mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab, FTD-TPI og placebo.

Medicinerådets vurdering af litteraturen

Som nærmere beskrevet i afsnit 2.4.1 anvendes NMA'en som grundlag for vurderingen af FTD-TPI i komb. med bevacizumab. Medicinerådet har dog valgt at supplere vurderingen med en indirekte sammenligning kun baseret på SUNLIGHT og RECOURSE. Dette skyldes de mange irrelevante studier, som er inkluderet i NMA'en, for sammenligningen af FTD-TPI i komb. med bevacizumab vs. placebo, som skaber usikkerhed vedr. effektestimerne for NMA'en.



Figur 1. Netværk for studier inkluderet i ansøgers NMA



2.2 Kliniske studier

Tabel 1. Beskrivelse af de 16 studier identificeret i litteratursøgning og inkluderet i NMA

Trial name	Studiedesign	Antal patienter	Tidligere behandlingslinjer	Intervention	Komparator	Effekt mål
SUNLIGHT Prager et al. N Engl J Med 2023;388:1657-67	Randomiseret, open-label, fase 3 studie	492	1-2	FTD-TPI + bevacizumab	FTD-TPI	OS, PFS
RECOURSE Mayer RJ et al. N Engl J Med 2015;372:1909-19.	Randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie	800	≥ 2	FTD-TPI	Placebo (BSC)	OS, PFS
EudraCT 2016-005241-23 Pfeiffer et al. Lancet Oncol. 2020;(3):412-20	Randomiseret, open-label, fase 2 studie	406	≥ 1	FTD-TPI	FTD-TPI + bevacizumab	PFS
TERRA Xu et al. J Clin Oncol. 2018;36:350-58	Randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie	169	≥ 2	FTD-TPI	Placebo	OS, PFS
JapicCTI-090880 Yoshino et al. Lancet oncol 2012;(10):993-1001	Randomiseret, dobbelt-blindet fase 2 studie	93	≥ 2	FTD-TPI	Placebo	PFS



Trial name	Studiedesign	Antal patienter	Tidligere behandlingslinjer	Intervention	Komparator	Effekt mål
VELO Napolitano et al. Int J Cancer 2023;153:1520-28	Randomiseret, open-label, fase 2 study		0-1	FTD-TPI + panitumumab	FTD-TPI	
BOND-3 Lipsyc-Sharf M et al. Oncologist 2022;27:292-98	Randomiseret, dobbelt-blindet, fase 2 Studie		≥ 1	Cetuximab + irinotecan + bevacizumab	Cetuximab + irinotecan + placebo	PFS, OS
20020408 Poulin-Costello et al. Target Oncol. 2013;(2):127-36	Randomiseret, open-label, fase 3 studie		2-3	Panitumumab + BSC	BSC	PFS, OS
ASPECT Price et al. Lancet Oncol. 2014;6:569- 79	Randomiseret, open-label, fase 3 studie		≥ 1	Panitumumab	Cetuximab	
CO.17 Jonker et al. N Engl J Med 2007;357:2040-8	Randomiseret, open-label, fase 3 studie		NA	Cetuximab + BSC	BSC	
CONCUR Li et al. Lancet Oncol. 2015;(6):619-29	Randomiseret, triple-blind, fase 3 studie		≥ 2	Regorafenib	Placebo	
CORRECT	Randomiseret, —dobbelt- blindet, fase 3 studie		≥ 1	Regorafenib + BSC	Placebo + BSC	



Trial name	Studiedesign	Antal patienter	Tidligere behandlingslinjer	Intervention	Komparator	Effekt mål
Grothey et al. Lancet. 2013;381:303-12						
FRESCO Li et al. JAMA. 2018;319:2486-96	Randomiseret, quadruple-blinded, fase 3 studie		≥ 2	Fruquintinib	Placebo	
FRESCO-2 Dasari et al. Lancet. 2023;402:41-53	Randomiseret, dobbelt-blindet, fase 3 studie		≥ 2	Fruquintinib	Placebo	
ICECREAM, ACTRN12612000901808 Segelov et al. J Clin Oncol. 2016;34:2258-64	Randomiseret, open-label, fase 2 studie		≥ 1	Cetuximab	Cetuximab + irinotecan	
Xu 2017, NCT02196688 Xu et al. J Hematol Oncol. 2017;10:22	Randomiseret, dobbelt-blindet, fase 2 studie		≥ 2	Fruquintinib + BSC	Placebo + BSC	



2.2.1 SUNLIGHT

SUNLIGHT er et randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor effekten af FTD-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignes med FTD-TPI alene blandt patienter med mCRC [3]. Patienterne kunne deltage, hvis de havde modtaget maksimalt to tidligere behandlinger med kemoterapi for metastatisk sygdom og have almentilstand svarende til PS 0-1.

FTD-TPI blev administreret to gange dagligt i en dosis på 35 mg/m² på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus. Bevacizumab blev administreret intravenøst i en dosis på 5 mg/kg legemsvægten gang hver 2. uge.

Patienterne blev randomiseret (n = 492) i en ratio på 1:1 til interventions- (n = 246) og komparator-armen (n = 246).

Behandlingen i både interventions- og komparator-armen fortsatte til progression eller uacceptabel toksicitet. Behandling med bevacizumab kunne ikke fortsættes, hvis behandlingen med FTD-TPI ophørte.

Det primære effektmål var OS, mens sekundære effektmål var PFS, sikkerhed og livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-30 og EQ-5D-5L.

Patienterne blev fulgt i median 14,2 måneder i interventionsarmen og 13,6 måneder i komparator-armen. Ved data-cuttet var hændelsesraten for OS 60,2 % i interventionsarmen og 74,4 % i komparator-armen.

2.2.2 RECOURSE

RECOURSE er et dobbelt-blindet randomiseret studie, hvor patienterne blev allokeret i en ratio 2:1 til FTD-TPI eller placebo blandt patienter med mCRC (n=800) [4]. Patienter skulle være i PS 0-1 og have modtaget mindst 2 tidligere linjer behandlinger med hver af følgende midler: fluoropyrimidiner, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab og, for patienter med KRAS-wildtype tumorer, cetuximab eller panitumumab.

FTD-TPI blev givet to gange dagligt i en dosis på 35 mg/m² på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus. Dosis kunne reduceres max. 3 gange med 5 mg/m².

534 patienter fik behandling med FTD-TPI og 266 fik behandling med placebo. Randomiseringen var stratificeret i forhold til tumor status (*wildtype* eller mutant *KRAS*), tid fra metastatisk sygdom til randomisering samt geografi (Japan, USA, Europa, Australien).

Primært effektmål var samlet overlevelse (OS). Sekundære effektmål indeholdt blandt andet PFS, sikkerhed og livskvalitet. Cross-over mellem behandlingsarmene var tilladt efter progression i den endelige analyse af primært effektmål.

Median opfølgningstid var 7,1 måneder i interventionsarmen og 5,3 måneder i komparator-armen.



2.2.3 TERRA

TERRA er et randomiseret kontrolleret fase 3 studie, hvor effekten af FTD-TPI undersøges overfor placebo blandt asiatiske patienter, som er refrakteret eller ikke er kandidater til yderligere kemoterapi [7]. Patienter blev randomiseret i en ratio 2:1 til interventions- (n = 271) og komparator-armen (n = 135). FTD-TPI blev givet på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus.

Den mediane opfølgningstid var ca. 13 måneder og effektmålene OS og PFS blev evalueret.

2.2.4 JapicCTI-090880

JapicCTI-090880 er et randomiseret placebo-kontrolleret fase 2 studie udført i Japan, hvor formålet var at undersøge FTD-TPI overfor placebo blandt patienter som tidligere havde modtaget min. 2 linjer med kemoterapi for metastatisk CRC [8].

112 patienter blev allokeret til FTD-TPI og 57 patienter til placebo.

FTD-TPI (35 mg/m²) blev givet to gange dagligt i en cyklus på 28-dage (14-dages cyklus af 5 behandlingsdage efterfulgt af 2 hviledage og derefter en 14-dages hvileperiode). FTD-TPI (35 mg/m²) blev givet to gange dagligt i en dosis på 35 mg/m² på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus.

Median opfølgningstid var 11,3 måneder (IQR 10-7-14-0). Effektmål var blandt andet PFS og sikkerhed, mens OS ikke var effektmål.

2.2.5 EudraCT

Dette studie er et open-label randomiseret fase 2 studie udført på fire centre i Danmark [9]. Patienterne med mCRC i PS 0-1, som tidligere havde modtaget minimum 1. linje behandling for metastatisk sygdom blev randomiseret til FTD-TPI i komb. med bevacizumab (n = 47) eller FTD-TPI (n = 46).

Patienterne med mCRC i PS 0-1, som tidligere havde modtaget minimum en linje behandling og behandlingsrefraktær eller intolerant for følgende midler: fluoropyrimidiner, oxaliplatin, irinotecan og, for patienter med KRAS-wildtype tumorer, cetuximab eller panitumumab. Tidligere behandling med bevacizumab var tilladt men ikke et krav.

Behandlingen fortsatte til progression uønsket toksicitet eller patientens ønske om at stoppe behandling.

Den mediane opfølgningstid var 10 måneder (IQR 6,8–14,0) og effektmålene OS, PFS og sikkerhed blev evalueret.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med mCRC	Populationen fra SUNLIGHT vurderes at være sammenlignelig med de øvrige studier i NMA'en og repræsentativ for danske patienter.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i populationen fra SUNLIGHT-studiet.
Intervention	FTD-TPI gives oralt to gange dagligt i en dosis på 35 mg/m ² . Cyklus er 28 dage, hvor behandlingen gives på dag 1-5 og dag 8-12. Bevacizumab gives intravenøst i en dosis på 5 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.	Interventionen er i overensstemmelse med hvordan behandlingen vil gives i dansk klinisk praksis.	Samme intervention
Komparator	Placebo	BSC er nuværende dansk klinisk praksis sammenlignelig med placebo.	Samme komparator
Effektmål	OS, PFS, sikkerhed, livskvalitet	Effektmålene er relevante og tilstrækkelige for vurderingen.	Forløbsdata for OS, PFS, ToT, samt sikkerheds- og EQ-5D-5L-data for interventionsarmen i SUNLIGHT-studiet anvendes i modellen. Herudover anvendes HR for OS og PFS fra NMA'en og sikkerhedsdata fra RECURSE-studiet.

2.3.1 Population

I Tabel 3 præsenteres baselinekarakteristik for deltagere i de 5 studier, der ligger i direkte linje mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab og FTD-TPI og placebo. Da vurderingen suppleres med en indirekte sammenligning mellem SUNLIGHT og RECURSE er populationerne i disse studier præsenteret i flere detaljer i Tabel 4.



I RECURSE, TERRA og JAPIC var det et inklusionskriterie, at patienterne havde modtaget minimum to tidligere behandlingslinjer. I SUNLIGHT havde patienterne maksimalt modtaget to tidligere behandlingslinjer, men det bemærkes at mere end 90 % af patienterne i SUNLIGHT havde modtaget to tidligere behandlinger (se Tabel 4). I EudraCT var antal tidligere behandlinger ikke et inklusionskriterie og 42-46 % af patienterne havde modtaget ≤ 2 tidligere behandlinger, mens 26-28 % af patienterne havde modtaget 3 tidligere behandlinger.

Tabel 3. Baggrundskarakteristik for 5 udvalgte studier i NMA'en

Studie	Arm	Median alder, år (range)	Køn (mænd) %	ECOG PS		
				0 %	1 %	2 %
EudraCT	FTD-TPI	67 (58-72) ^a	64	32	68	0
	FTD-TPI + bevacizumab	64 (58-72) ^a	52	50	50	0
RECURSE	FTD-TPI	63 (27-82)	61	56	44	0
	Placebo	63 (27-82)	62	55	45	0
SUNLIGHT	FTD-TPI + bevacizumab	62 (20-84)	49,6	48,4	51,6	0
	FTD-TPI	64 (24-90)	54,5	43,1	56,5	0,4
TERRA	FTD-TPI	58 (26-81)	63	24	76	0
	Placebo	56 (24-80)	62	22	78	0
JapicCTI-090880	FTD-TPI	63 (28-80)	57	64	33	3
	Placebo	62 (39-79)	49	61	37	2



Tabel 4. Baselinekarakteristika for populationen i SUNLIGHT og RECOURSE

	SUNLIGHT		RECOURSE	
	FTD-TPI+ bevacizumab (N=246)	FTD-TPI (N=246)	FTD-TPI (N=534)	Placebo (N=266)
Alder (median)	62	64	63	63
Køn – mænd n, (%)	122 (49,6)	134 (54,5)	326 (61,0)	165 (62,0)
Region n, (%)			US, Europe, Australia	US, Europe, Australia
North America	8 (3,3)	8 (3,3)		
Europe (incl DK)	158 (64,2)	157 (63,8)	356 (66,6)	178 (66,9)
Rest of world	80	81	178 (Japan)	88 (Japan)
Primær diagnose n, (%)				
Kolon	180 (73,2)	181 (73,6)	338 (63,3)	161 (60,5)
Rektal	66 (26,82)	65 (26,42)	196 (36,7)	105 (39,5)
RAS status n, (%)				
Muteret	171 (69,51)	170 (69,1)	262(49,1)	131 (49,2)
Wild type	75 (30,48)	76 (30,9)	272 (50,9)	135 (50,8)
BRAF status n, (%)				
Muteret	8 (3,25)	11 (4,5)	NR	NR
Wild type	159 (64,63)	156 (63,4)	NR	NR
Ukendt	79 (32,11)	79 (32,1)	NR	NR
Antal tidlige behandlinger for mCRC n, (%)				
1	11 (4,5)	15 (6,1)	NR	NR
2	229 (93,1)	224 (91,1)	95 (17,8)	45 (16,9)
≥3	6 (2,4)	7 (2,8)	439 (82,2)	221 (83,1)
Tidlige behandling for mCRC n, (%)				
Fluoropyrimidine	246 (100)	246 (100)	534 (100)	266 (100)
Irinotecan	246 (100)	245 (99,59)	534 (100)	266(100)
Oxaliplatin	241 (97,96)	243 (98,78)	534 (100)	266 (100)



	SUNLIGHT		RECOURSE	
	FTD-TPI+ bevacizumab (N=246)	FTD-TPI (N=246)	FTD-TPI (N=534)	Placebo (N=266)
Anti-VEGF	178 (72,35)	176 (71,54)	534 (100)	265 (99,62)
Anti-EGFR	71 (28,86)	71 (28,86)	278 (52,05)	144 (54,13)
Other/regorafenib	-	-	91 (17,04)	53 (19,92)
ECOG PS score n, (%)				
0	119 (48,37)	106 (43,08)	301 (56,36)	147 (55,26)
1	127 (51,62)	139 (56,50)	233 (43,63)	119 (44,73)
2	0 (0)	1 (0,40)	0 (0)	0 (0)

Medicinerådets vurdering af population

Antal tidligere behandlinger kan have betydning for patienternes sygdomstilstand og dermed prognose. Særligt inklusionskriteriet i SUNLIGHT om maksimalt 2 tidligere behandlinger overfor indikationen med minimum 2 tidligere behandlinger kunne have betydning. Medicinerådet vurderer, at da over 90 % af patienterne i SUNLIGHT havde modtaget to tidligere behandlinger vurderes den mulige betydning at være minimal.

Medicinerådet bemærker også, at der er flere kvinder og bedre performance status i interventionsarmen i SUNLIGHT end i RECOURSE, som kunne være forbundet med en generel bedre prognose. Medicinerådet, vurderer dog ikke at disse forskelle vil påvirke resultaterne væsentligt.

På trods af forskelligheder mellem populationerne vurderer Medicinerådet, at populationerne samlet set er tilstrækkelig sammenlignelige. Ligeledes vurderer Medicinerådet, at populationerne er repræsentative for de danske patienter, som vil være kandidater til behandlingen.



2.3.2 Intervention

FTD-TPI gives oralt to gange dagligt på 35 mg/m² på dag 1-5 og dag 8-12 i en 28-dages cyklus. Bevacizumab administreres intravenøst i en dosis på 5 mg/kg legemsvægt en gang hver 2. uge. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved en anbefaling af FTD-TPI i komb. med bevacizumab vurderer Medicinrådet, at interventionen og den valgte dosering afspejler forventet dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at behandling med FTD-TPI samt bevacizumab ikke kan fortsættes, hvis behandlingen med enten FTD-TPI eller bevacizumab ophører.

2.3.3 Komparator

Komparator-armen med placebo er beskrevet i TERRA, RECURSE og JAPIC.

Medicinrådets vurdering af komparator

Dansk klinisk praksis er BSC, som vurderes at være det samme som placebo i studierne. Studiernes komparatorarme er derfor repræsentative for nuværende dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Fra NMA'en foreligger der resultater for OS og PFS. En kort deskriptiv beskrivelse af ORR og DCR for SUNLIGHT og RECURSE er inkluderet i ansøgningen.

Derudover er sikkerhedsdata præsenteret for SUNLIGHT og RECURSE i en deskriptiv sammenligning. Helbredsrelateret livskvalitet er alene opgjort i SUNLIGHT.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene OS, PFS og sikkerhed er relevante og inkluderer de mål i vurderingen. Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet bygger alene på data fra SUNLIGHT, hvilket er en kilde til usikkerhed i vurderingen. Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. ORR og DCR i vurderingen, fordi PFS og OS anses for dækkende i evalueringen af effekten.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har udført en NMA, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene OS og PFS. Ansøger har udført en NMA for FTD-TPI i komb. med bevacizumab overfor placebo.

Ansøger har indsendt en *random-effects*-model og *fixed-effects*-model for OS og PFS.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at NMA'en kan ligge til grund for vurderingen af FTD-TPI i komb. med bevacizumab overfor placebo og har valgt at rapportere resultaterne fra random-effects modellerne. Medicinerådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med NMA'en, idet ansøger benytter et netværk, hvor der indgår behandlinger, der er irrelevante for vurderingen, hvilket kan påvirke effektestimaterne og deres usikkerheder. Ansøger har ikke kunne fremsende en NMA, hvor de irrelevante studier er ekskluderet.

Da NMA'en inkludere behandlinger, der er irrelevante for vurderingen, har Medicinerådet valgt at supplere vurderingen med en indirekte sammenligning alene baseret på SUNLIGHT og RE COURSE. Den indirekte sammenligning baserer sig alene på SUNLIGHT og RE COURSE, da dette er internationale randomiserede fase 3 studier, hvor populationerne er relevante for sammenligningen.

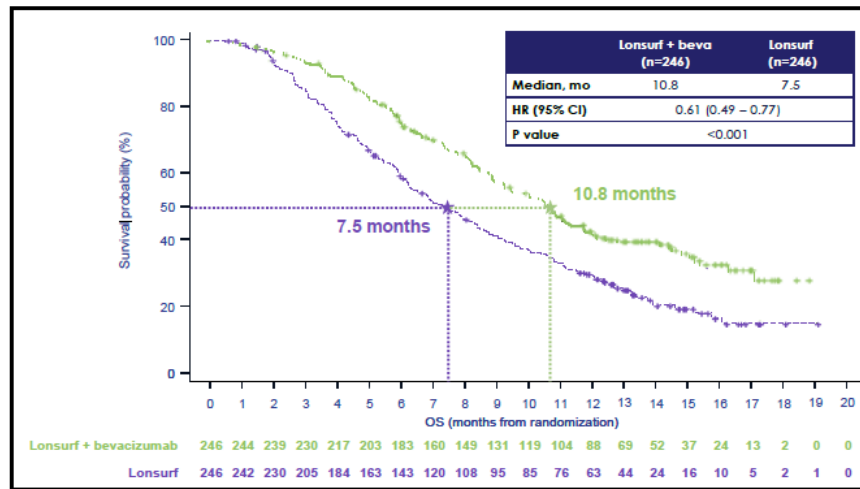
2.4.2 Samlet overlevelse

Resultaterne for de individuelle studier kan ses i Tabel 5. Median OS var 10,8 måneder ved behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab (SUNLIGHT). Median OS for placebo lå mellem 5,3 og 7,1 måneder. Det giver en absolut forskel på 3,7-5,5 måneder.

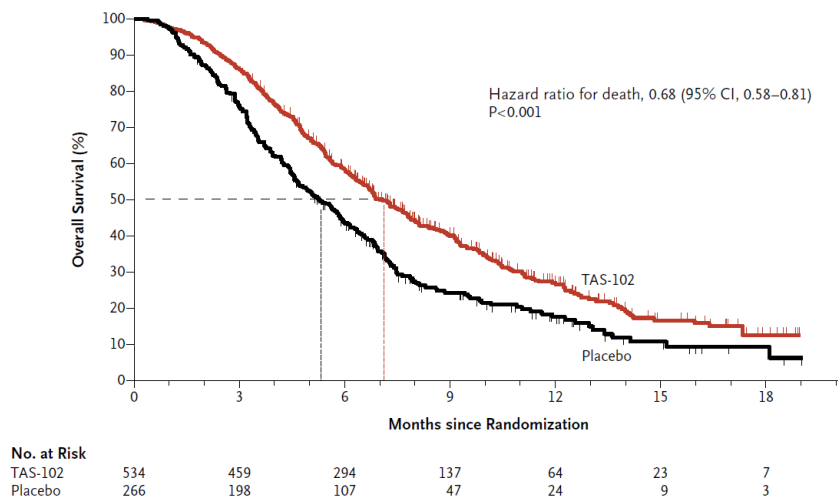
For effektmålet OS viste resultaterne fra NMA'en en HR på [redacted] for FTD-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignet med placebo. Den forankrede indirekte sammenligning mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab i SUNLIGHT og placebo i RE COURSE gav stort set samme resultatet med en HR på 0,41 (95 % CI: 0,31; 0,55). Kaplan-Meier kurverne for OS for SUNLIGHT og RE COURSE kan ses i henholdsvis Figur 2 og Figur 3.

Tabel 5. Resultater for OS for de individuelle studier

	Median opfølgningstid (måneder)	Median OS (måneder)	HR (95 % CI)
EudraCT	10,0	NA	NA
RE COURSE	11,8	FTD-TPI: 7,1 Placebo: 5,3	0,68 (4,6; 6,0)
SUNLIGHT	14,2/13,6 (interventions/komparator-arm)	FTD-TPI + bevacizumab: 10,8 FTD-TPI: 7,5	0,61 (0,49; 0,77)
TERRA	13	FTD-TPI: 7,8 mdr. Placebo: 7,1 mdr.	0,79 (0,62; 0,99)
JapicCTI-090880	11,3	FTD-TPI: 9,0 mdr. Placebo: 6,6 mdr.	0,56 (0,39; 0,81)



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for OS i SUNLIGHT



Figur 3. Kaplan-Meier kurve for OS i RECOURSE (TAS-102 = FTD-TPI)

Medicinerådets vurdering af OS

På baggrund af en HR på [redacted] fra NMA'en vurderer Medicinerådet, at behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab forbedrer overlevelsen sammenlignet med behandling med placebo. Forbedringen i overlevelsen er understøttet af den indirekte sammenligning samt forskellen i median overlevelse.

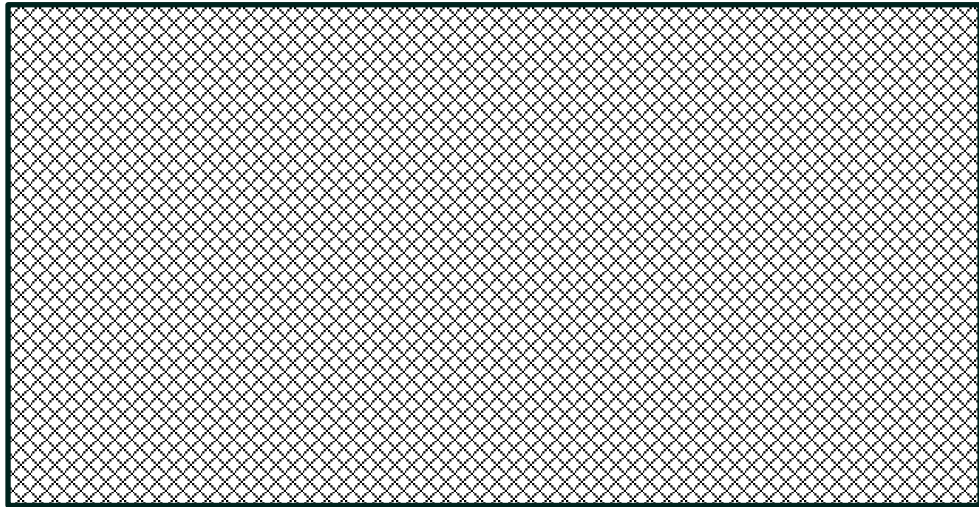
Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende FTD-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignet med BSC, er det nødvendigt at estimere OS-kurvernes forløb for begge behandlingsarme over hele modellens tidshorisont.



Til at estimere OS-kurven for FTD-TPI i komb. med bevacizumab ekstrapolerer ansøger det observerede OS-data fra SUNLIGHT. Til at ekstrapolere det observerede OS-data har ansøger testet 6 standard parametriske fordelinger (se Figur 16 i bilag 8.1) og vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende den [REDACTED].

Til at estimere OS-kurven for BSC-armen anvender ansøgers den HR, som blev estimeret vha. NMA'en samt den valgte ekstrapolationsmodel for FTD-TPI i komb. med bevacizumab. Den estimerede HR var på [REDACTED] i NMA'en. Alle de estimerede OS-kurver for komparatorarmen fremgår af Figur 18 i bilag 8.1. Ansøgers anvendte OS-kurver samt de tilhørende KM-kurver fremgår af Figur 4 nedenfor.



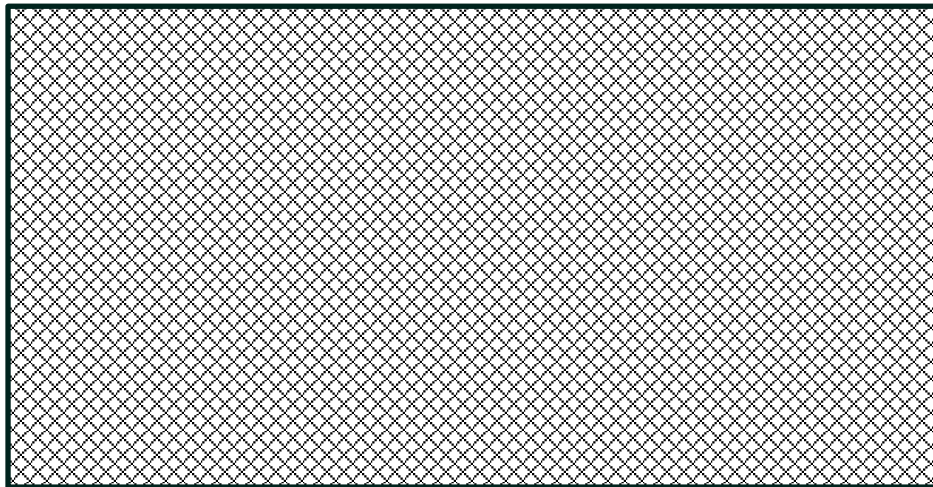
Figur 4. De observerede og estimerede OS-kurver for FTD-TPI i komb. med bevacizumab [REDACTED] og BSC (baseret på HR fra NMA, samt den valgte ekstrapolationsmodel for FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen), som er anvendt i ansøgers analyse, korrigeret for baggrunds dødeligheden

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overlevelse

Medicinerådet anvender den [REDACTED] til at estimere OS-kurvens forløb i hovedanalysen, se Figur 5. Dette skyldes, at Medicinerådet vurderer, at [REDACTED] sandsynligvis overestimerer overlevelsen i interventionsarmen, hvorimod OS-kurven [REDACTED] estimerer et mere klinisk plausibelt forløb, Figur 16 og Tabel 18 i bilag 8.1. Herudover har den [REDACTED] ordning et af de bedste statistiske og visuelle fits. Det er dog usikkert, hvordan behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab vil påvirke patienternes overlevelse, og der udføres derfor to følsomhedsanalyser, hvori OS-kurvens forløb modelleres med hhv. en [REDACTED] (ansøgers valg) og en [REDACTED], se Figur 5. Resultaterne af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 15. Som det fremgår af Figur 5 har valget af parametriske fordeling til at modelere OS-kurven for interventionsarmen især indflydelse på, hvor stor en andel af patienterne i interventionsarmen, det estimeres der vil være i live fra år to og frem, hvorimod valget har lille indflydelse på OS-kurvernes forløb for komparator-armen.

[REDACTED]

[REDACTED] hvis der sammenlignes med KM-data fra RECURSE-studiet.



Figur 5. De observerede og estimerede OS-kurver for FTD-TPI i komb. med bevacizumab [redacted] og BSC (baseret på HR fra NMA, samt den valgte ekstrapolationsmodel for FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen), som er anvendt i Medicinrådets hovedanalyse. De estimerede OS-kurver er korrigeret for baggrunds dødeligheden. Herudover fremgår kurver svarende til de to følsomhedsanalyser.

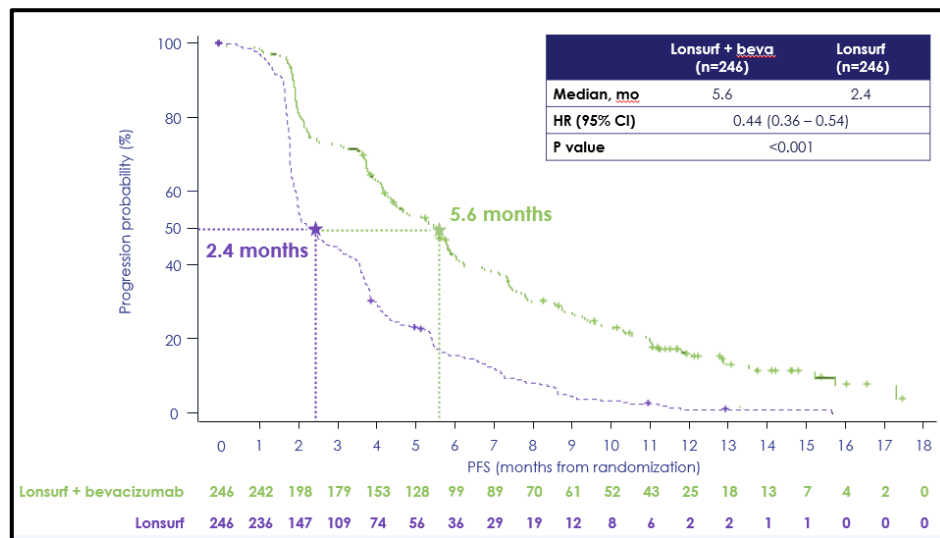
2.4.3 Progressionsfri overlevelse

Resultaterne for de relevante studier kan ses i Tabel 5. Median PFS var 5,6 måneder ved behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab i SUNLIGHT, mens den var 4,6 måneder i EudraCT. Median PFS for placebo lå mellem 1,7 og 2,4 måneder.

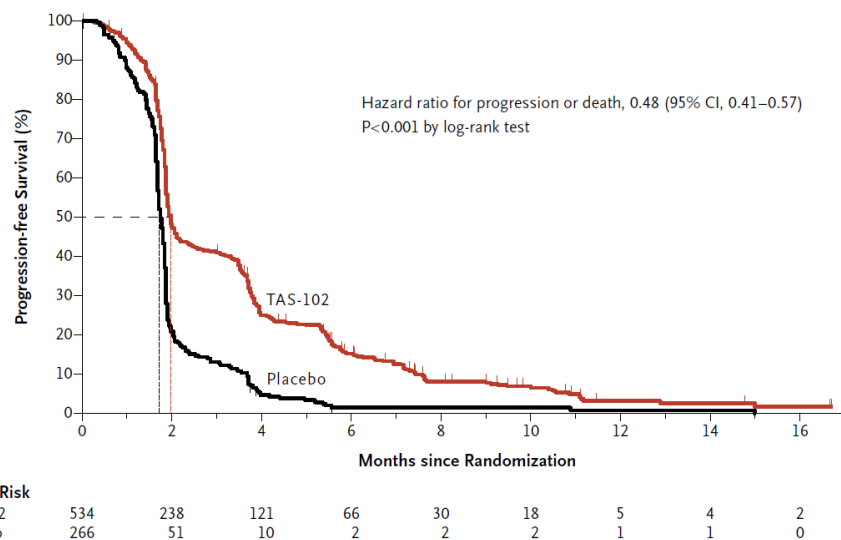
Resultaterne fra NMA'en viste en HR på [redacted] for PFS for FTD-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignet med placebo. Den indirekte sammenligning for PFS mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab i SUNLIGHT og placebo i RECURSE viste et tilsvarende resultat med en HR på 0,21 (95 % CI: 0,16; 0,27). Kaplan-Meier kurverne for PFS i SUNLIGHT og RECURSE kan ses i henholdsvis Figur 6 og Figur 7.

Tabel 6. Resultater for PFS for de individuelle studier

	Median opfølgningstid (måneder)	Median PFS (måneder)	HR (95 % CI)
EudraCT	10,0	FTD-TPI + bevacizumab: 4,6 FTD-TPI: 2,6	0,45 (0,29; 0,72)
RECURSE	11,8	FTD-TPI: 2,0 Placebo: 1,7	0,48 (0,41; 0,57)
SUNLIGHT	14,2/13,6 (interventions-/komparatorarmen)	FTD-TPI + bevacizumab: 5,6 FTD-TPI: 2,4	0,44 (0,36; 0,54)
TERRA	13	NA (in abstract)	NA (in abstract)
JapicCTI-090880	11,3	NA (in abstract)	NA (in abstract)



Figur 6. Kaplan-Meier kurver for PFS i SUNLIGHT



Figur 7. Kaplan-Meier kurver for PFS i RECOURSE (TAS-102=FTD-TPI)

Medicinerådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse

På baggrund af en HR på [redacted] fra NMA'en vurderer Medicinerådet, at behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab forlænger tiden progressionsfri overlevelse sammenlignet med behandling med placebo. Forbedringen i PFS er understøttet af den indirekte sammenligning samt forskellen i median PFS.

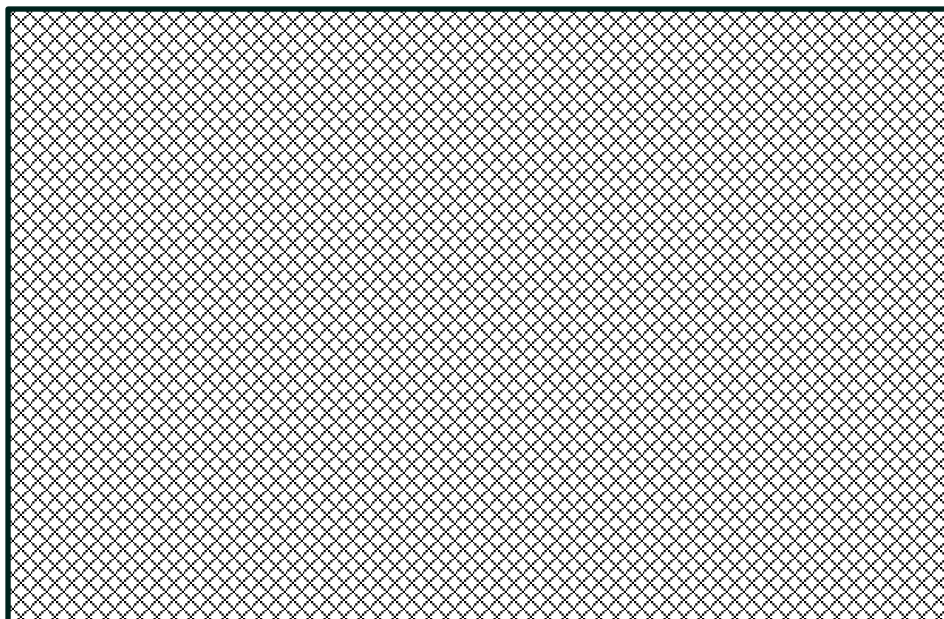
Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfri overlevelse.



For at ekstrapolere det observerede PFS-data for FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen har ansøger testet 6 standard parametriske fordelinger (se Figur 18 i bilag 8.2) og vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende [REDACTED].

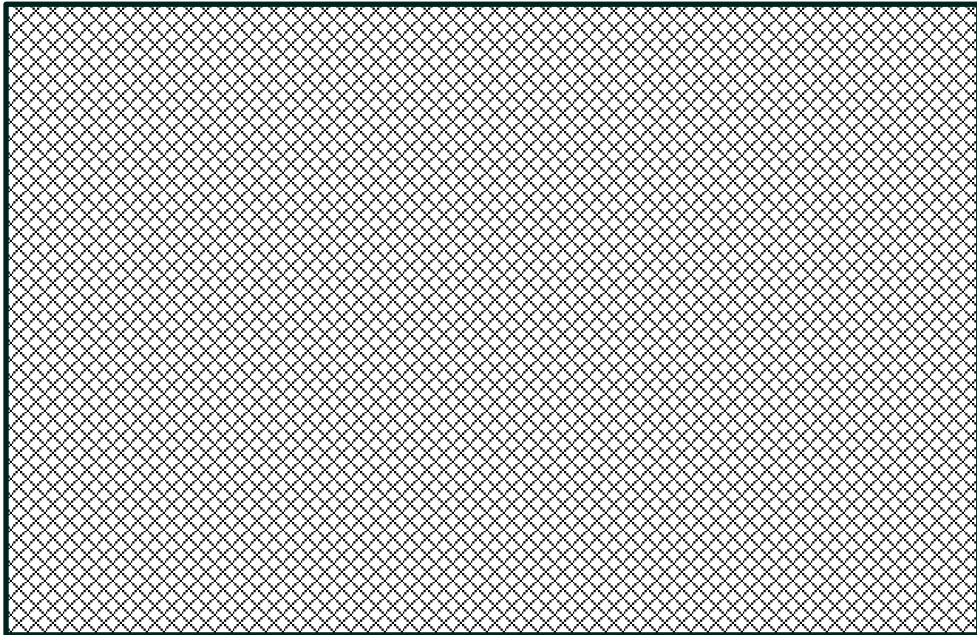
For at estimere PFS-kurven for BSC-armen, anvender ansøger den estimerede HR på [REDACTED] [REDACTED] samt den valgte ekstrapolationsmodel for FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen. Ansøgers anvendte PFS-kurver fremgår af Figur 8 nedenfor.



Figur 8. De observerede og estimerede PFS-kurver for FTD-TPI i komb. med bevacizumab [REDACTED] og BSC (baseret på HR fra NMA, samt den valgte ekstrapolationsmodel for FDT-TPI i komb. med bevacizumab-armen), som er anvendt i ansøgers analyse

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet vurderer ikke, at det er klinisk plausibelt, at der vil være patienter, som modtager behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab, som vil være progresionsfrie efter to år. Medicinerådet vælger derfor at anvende [REDACTED] til at modellere PFS-kurvens forløb, se Figur 9.



Figur 9. De observerede og estimerede PFS-kurver for FTD-TPI i komb. med bevacizumab [redacted] og BSC (baseret på HR fra NMA, samt den valgte ekstrapolationsmodel for FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen), som er anvendt i Medicinrådets hovedanalyse.

2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

I SUNLIGHT anvendes EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L i opgørelserne af livskvalitet. Kun data fra EQ-5D-5L indgår i vurderingen. Vurderingen bygger således på en beskrivelse af udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet for FTD-TPI i komb. med bevacizumab overfor FTD-TPI mens livskvaliteten ved placebo er baseret på en faglig vurdering uden underliggende data.

EQ-5D-5L er et standardiseret generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [24]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5- points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer desuden en graderet (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opgørelsen. 0 repræsenterer den værste mulige helbredstilstand, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste (mindste klinisk relevante forskel er 7 point).

Spørgeskemaet blev udfyldt ved randomisering og på dag 1 i hver 28 dages cyklus (undtagen ved cyklus 1). Der blev i alt indsamlet 2.279 EQ-5D-5L-besvarelser fra 490 patienter. Der var et stort frafald i antallet af patienter grundet den dårligere prognose. For patienter i live var besvarelsesraten i alle cykli over 90 %.



Figur 10. Gennemsnitlig ændring over tid for EQ-5D-5L

Medicinerådets vurdering af EQ-5D-5L VAS

Medicinerådet vurderer, at livskvaliteten målt ved EQ-5D-5L for behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab er sammenlignelig med FTD-TPI. Da der i RECOURSE ikke blev indsamlet data vedr. livskvalitet, kendes livskvaliteten for placebo-armen i den indirekte sammenligning ikke. Det er dog Medicinerådets vurdering af denne er sammenlignelig med livskvaliteten som blev målt i SUNLIGHT.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra SUNLIGHT og RECOURSE er opgjort for patienter, som har modtaget minimum én dosis behandling. Vurderingen tager udgangspunkt i en deskriptiv sammenligning mellem studierne.

Tabel 7. Oversigt over sikkerhedsdata fra SUNLIGHT og RECOURSE

	SUNLIGHT		RECOURSE	
	FTD-TPI + bevacizumab (N = 246)	FTD-TPI (N = 246)	FTD-TPI (N = 533)	Placebo (N = 265)
Antal uønskede hændelser, n (%)	241 (98)	241 (98)	524 (98)	247 (93)
Antal alvorlige uønskede hændelser (SAEs), n (%)	61 (24,8)	77 (31,3)	158 (30)	89 (34)
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	178 (72,4)	171 (69,5)	370 (69)	137 (52)
Dosis reduktion, n (%)	40 (16,3)	31 (12,2)	73 (14)	0
Behandlingsophør uanset årsag, n (%)	31 (12,6)	31 (12,6)	21* (4)	5* (2)

* Udregnet ud fra procentsats.



Tabel 8. Uønskede hændelser grad ≥ 3 med en forekomst $\geq 5\%$ i interventions- eller komparatorarmen i SUNLIGHT eller RE COURSE

Adverse events	FTD-TPI + bevacizumab	FTD-TPI	FTD-TPI	Placebo
Neutropeni, n (%)	106 (43,1)	79 (32,1)	200 (38)	0
Leukopeni, n (%)			113 (21)	0
Anæmi, n (%)	15 (6,1)	27 (11,0)	96 (18)	8 (3)
Trombocytopeni, n (%)			27 (5)	1 (< 1)
Øget aspartataminotransferaseniveau, n (%)			23 (4)	16 (6)
Øget total bilirubin, n (%)			45 (9)	31 (12)
Øget alkalisk fosfataseniveau, n (%)			42 (8)	28 (11)
Øget neutrofil antal, n (%)	22 (8,9)	13 (5,3)		
Hypertension	14 (5,7)	3 (1,2)		

Forekomsten af uønskede hændelser ligger på over 90 % i både interventions- og komparatorarme, inklusiv for patienter som modtager placebo, hvilket indikerer at patienterne er påvirkede af deres kræftsygdom. Andelen af patienter som oplever uønskede hændelser grad ≥ 3 ved behandling med FTD-TPI ligger på 69 % i både SUNLIGHT og RE COURSE. Forekomsten af uønskede hændelser grad ≥ 3 er 72,4 % for patienter som får FTD-TPI i komb. med bevacizumab (Tabel 7). I SUNLIGHT ophører behandlingen for 12 % af patienterne i både intervention og komparator-arm, men denne andel er markant mindre i RE COURSE (Tabel 7). I Tabel 8 viser de hyppigst forekommende uønskede hændelse i SUNLIGHT og RE COURSE. Andelen af patienter som får neutropeni ved behandling med FTD-TPI ligger på et sammenligneligt niveau i SUNLIGHT og RE COURSE (32 % versus 38 %), mens forekomsten er lidt højere ved FTD-TPI i komb. med bevacizumab (43 %). Forekomsten af febril neutropeni, som vurderes at være en alvorlig uønsket hændelse, er under 5 %. I SUNLIGHT blev der ikke rapporteret dødsfald forårsaget af behandlingen.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

FTD-TPI i komb. med bevacizumab har en højere andel af uønskede hændelser sammenlignet med placebo. Dog er forekomsten af uønskede hændelser i placebo-armen også høj, hvilket forventes at være symptomer relateret til grundsygdommen.



De uønskede hændelser er primært hæmatologiske, som er velkendte og let kan behandles. En stor andel af de registrerede bivirkninger er biokemiske registreringer uden større klinisk betydning f.eks. den høje forekomst af grad ≥ 3 neutropeni, som ikke vurderes at være alvorlig og kan håndteres ved dosisreduktion. Derimod vurderes febril neutropeni at være en alvorlig bivirkning, men forekomsten af denne bivirkning ligger på et væsentligt lavere niveau.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder ved vurderingen af FTD-TPI i komb. med bevacizumab er beskrevet nedenfor:

- Der findes ingen direkte sammenligning mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab overfor placebo/BSC.
- Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med NMA'en grundet de mange inkluderede studier med lægemidler, som er irrelevante for vurderingen af FTD-TPI i komb. med bevacizumab overfor placebo. Derfor valgte Medicinrådet at supplere vurderingen med en indirekte sammenligning alene baseret på SUNLIGHT og RE COURSE. Da resultaterne fra NMA'en og den indirekte sammenligning er sammenlignelige, forventes de yderligere studier inkluderet i NMA'en at påvirke resultaterne minimalt.
- Medicinrådet bemærker, at der er forskelle i studiedesign (antal tidligere behandlingslinjer modtaget) og fordelingen af baggrundskaraktistik mellem RE COURSE og SUNLIGHT. Forskellene trækker i retning af, at populationen i SUNLIGHT repræsenterer en population med bedre prognose end populationen i RE COURSE, som vil kunne overestimere effektresultaterne i SUNLIGHT. Medicinrådet forventer dog ikke, at disse forskelle vil påvirke resultaterne væsentligt.
- Det er problematisk, at der ikke findes data vedr. livskvaliteten for patienterne i RE COURSE, og at livskvalitet derfor alene baseres på en forventning.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med FDT-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignet med BSC.

Analysen er baseret på data fra SUNLIGHT-studiet, samt HR'erne fra NMA'en, som er beskrevet i afsnit 2.4. Der anvendes således data for OS og PFS som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.2 og 2.4.3. Herudover anvendes data for *time on treatment* (ToT) og helbredsrelateret livskvalitet fra SUNLIGHT-studiet, samt sikkerhedsdata fra hhv. SUNLIGHT- og RECURSE-studiet.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv. Alle omkostninger og effekter er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år efter det første år.

Ansøger anvender en tidshorisont på 10 år og argumenterer, at tidshorisonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen. På baggrund af, at patienternes mediane alder ved studiestart i SUNLIGHT-studiet var 62 år, antager ansøger, at patienterne er 62 år, når de indtræder modellen.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådets anvender ansøgers valg ift. analyseperspektiv, diskontering og tidshorisont.

3.2 Model

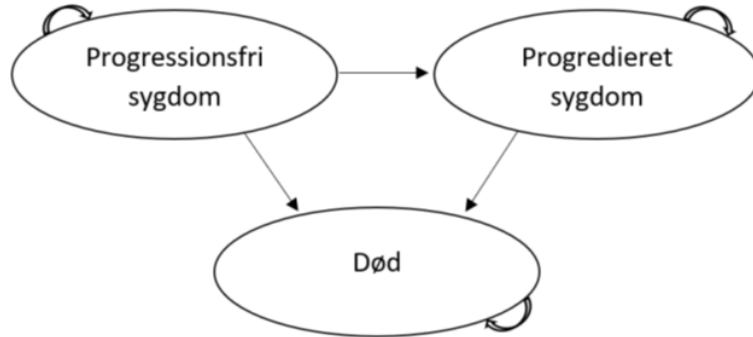
Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med FDT-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignet med BSC.

Ansøgers model består af tre helbredsstadier: Progressionsfri, progredieret sygdom og død, se Figur 11. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfri stadie, hvorfra patienternes bevægelse gennem modellen for interventionsarmen bestemmes på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data fra SUNLIGHT-studiet, men den for komparator-armen bestemmes på baggrund af HR fra NMA'en og de ekstrapolerede data for interventionsarmen, se afsnit 2.4.2 og 2.4.3.

Patienternes tid i progressionsfri stadie bestemmes ud fra de modellerede kurver for PFS. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i det progressionsfri stadie eller i stadiet død. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.



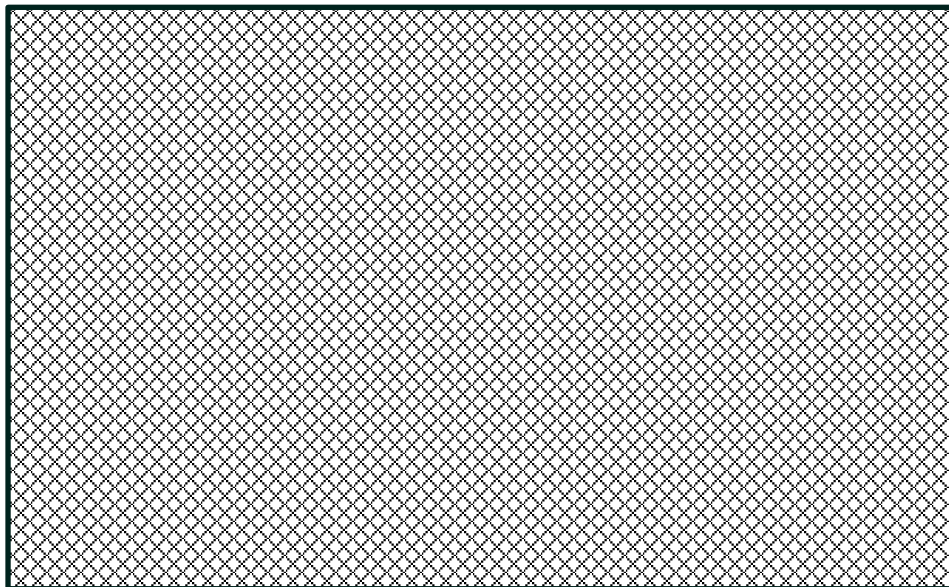
Modellen har en cykluslængde på 7 dage. På baggrund af den relativt korte cykluslængde har ansøger valgt ikke at anvende *half-cycle correction*.



Figur 11. Modelstrukturen i den sundhedsøkonomiske model

For at kunne estimere de inkrementelle omkostninger i analysen er det ud over at estimere, hvor længe patienterne er i hvert stadie, også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden.

Til at estimere behandlingsvarigheden for FTD-TPI i komb. med bevacizumab ekstrapolerer ansøger det observeret *Time on Treatment* (ToT)-data fra SUNLIGHT-studiet. Til at ekstrapolere de observerede ToT-data har ansøger testet 6 standard parametriske fordelinger for behandling med hhv. FTD-TPI og bevacizumab i interventionsarmen (se Figur 19 i bilag 8.3). Ansøger vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende en [redacted] til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed for hhv. FTD-TPI og bevacizumab, se Figur 12. I modellen er det ikke muligt for ToT-kurven at overstige PFS-kurven, da behandlingen ophører ved progression.



Figur 12. De observerede og ekstrapolerede ToT-kurver for behandling med hhv. FTD-TPI og bevacizumab [redacted]



Medicinerådets vurdering af model

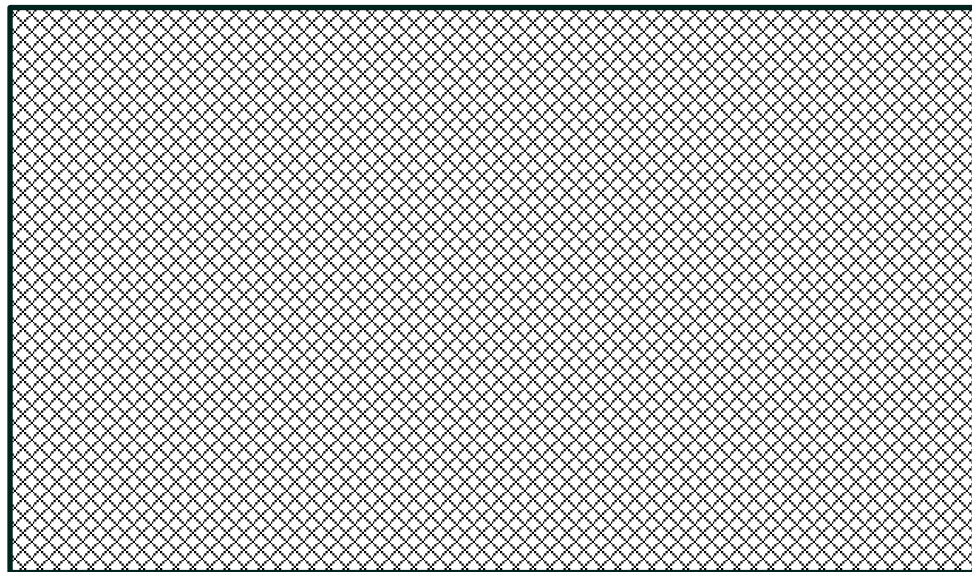
Medicinerådet anvender ansøgers modelstruktur, men vælger at anvende KM-data fra SUNLIGHT til at estimere behandlingsvarigheden for FTD-TPI og bevacizumab, da KM-data vurderes at være tilstrækkelig moden. Denne ændring har lille betydning for resultatet af analysen.

Tabel 9 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS og Figur 13 præsenterer de ekstrapolerede kurver, som anvendes i Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 9. Estimerede gennemsnitlig behandlingsvarighed, samt gennemsnitlige tider i PF-, PD og OS-stadierne i måneder i Medicinerådets hovedanalyse, ikke-diskonteret tal

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	OS
FTD-TPI i komb. med bevacizumab	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■

Note: Alle estimater er korrigeret for baggrunds dødeligheden og *half-cycle corrected*; PD = progredieret sygdom, PFS = Progressionsfri overlevelse; OS = samlet overlevelse.



Figur 13. De ekstrapolerede kurver som Medicinerådet anvender i hovedanalysen

3.3 Opgørelse af nytteværdierne

I SUNLIGHT-studiet blev data for helbredsrelaterede livskvalitet indsamlet vha. det generiske EQ-5D-5L-spørgeskema, se afsnit 2.4.4 for beskrivelse ang. indsamlingsfrekvensen og besvarelsesandele. Ansøger anvender livskvalitetsdata for FTD-TPI monoterapi-armen i SUNLIGHT-studiet, som proxy for BSC-armen i den sundhedsøkonomiske analyse.



Der blev i alt indsamlet 2.279 EQ-5D-5L-besvarelser fra 490 patienter. Af disse blev 1.975 og 304 besvarelser indsamlet i hhv. PF- og PD-stadiet. Besvarelserne er i den sundhedsøkonomiske analyse konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte [10].

Ansøger anvender behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier, baseret på en forventning om, at livskvaliteten inden for stadierne vil blive påvirket af, hvilken behandling patienten modtager.

Ansøgers estimerede nytteværdier er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Ansøgers estimerede nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdier (95 % CI)	Antal besvarelser (antal patienter)	Instrument	Præferencevægte
Stadiespecifikke nytteværdier				
PF	■	1.975 (447)	EQ-5D-5L	Danske vægte [10]
PD	■	304 (270)		
Behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier				
FTD-TPI i komb. med bevacizumab		N/A		
PF	■			
PD	■		EQ-5D-5L	Danske vægte [10]
BSC*				
PF	■			
PD	■			

* Data fra lonsurf monoterapi-armen i SUNLIGHT-studiet anvendes som proxy; N/A= ikke tilgængelig; PD = Progredieret sygdom; PF = Progressionsfri.

Ansøger aldersjusterer jf. Medicinrådets metodevejledning de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning [11].

Ansøger forventer, at uønskede hændelser vil medføre et fald i helbredsrelateret livskvalitet, som er forskelligt i de to behandlingsarme og har derfor inkluderet et engangsfald i modellens første cyklus. Faldet estimeres til at være ■ i FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen og ■ i BSC-armen, se ansøgers ansøgning for yderligere informationer.

Medicinrådets vurdering af nytteværdierne

Medicinrådet vælger at anvende de estimerede stadiespecifikke nytteværdier fra SUNLIGHT-studiet, da det i gennemgangen af data for helbredsrelateret livskvalitet i afsnit 2.4.4 blev vurderet, at livskvaliteten for patienter, som blev behandlet med hhv.



FTD-TPI i komb. med bevacizumab og FTD-TPI, var sammenlignelig. Da der ikke findes data for livskvaliteten i BSC-armen antages det i analysen, at livskvaliteten for BSC-armen er sammenlignelig med de stadiespecifikke nytteværdier, som blev estimeret på baggrund af data fra SUNLIGHT-studiet.

Data for livskvalitet blev indsamlet på dag 1 i hver 28 dages cyklus, hvor patienten modtog behandling med FTD-TPI på dag 1-5 og dag 8-12 og bevacizumab hver 2. uge. På baggrund af sikkerhedsdata fra studierne (se afsnit 2.6) er det ikke den kliniske forventning, at livskvalitetsdata er påvirket af indsamlingsfrekvensen.

De estimerede gennemsnitlige nytteværdier ligger relativt højt ift. den generelle danske befolkning, som har en gennemsnitlig nytteværdi på 0,9 [17]. Der er derfor en risiko for, at nytteværdierne kan være overestimerede. Hvis dette er tilfældet, vil overestimeringen have betydning for analysens resultat. For at belyse denne usikkerhed præsenterer Medicinrådet to følsomhedsanalyser; én, hvor nytteværdien i PF-stadiet nedjusteres med 5 %, og én, hvor nytteværdierne i både PF- og PD-stadierne nedjusteres med 10 %. Det er herudover muligt, at livskvaliteten kan være bedre for de patienter, som modtager aktiv behandling fremfor BSC, og der udføres derfor også en følsomhedsanalyse, hvori behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier anvendes, som i ansøgers analyse. Resultaterne af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 15.

Medicinrådet anvender i alle analyserne ansøgers estimerede fald ifm. uønskede hændelser. Dette fald har minimal betydning for resultatet af analysen.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne anvendt i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab sammenlignet med BSC.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddel-, administrations-, monitoreringsomkostninger og omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, samt patient- og transportomkostninger. Der er ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da der på nuværende tidspunkt ikke er yderligere behandling tilgængelig til patientpopulationen i 4. linje. Der er herudover ikke inkluderet lægemiddel-, administrations- eller monitoreringsomkostninger for BSC-armen.

Det er primært omkostninger relateret til behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [12].

Ansøger benytter ToT-kurver til at estimere behandlingsvarigheden for FTD-TPI og bevacizumab, se afsnit 3.2. Dosis anvendt i analysen er baseret på doseringen af FTD-TPI



i komb. med bevacizumab i SUNLIGHT-studiet og er præsenteret i afsnit 2.3.2 og Tabel 11. Der er ikke inkluderet lægemiddelomkostninger for BSC.

Dosering af FTD-TPI afhænger af patientens kropsoverfladeareal (BSA). Til at estimere de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger til FTD-TPI, anvender ansøger et vægtet gennemsnit af, hvilke pakningskombinationer som bør anvendes ved forskellige BSA'er, samt den forventede fordeling af patienternes BSA. Anden af patienter til hver pakningskombination estimeres på baggrund af patientdata for BSA fra SUNLIGHT-studiet og en log-normal fordeling. Patienternes BSA var i gennemsnit 1,83 m² i SUNLIGHT-studiet. Der er ikke inkluderet lægemiddelspild ifm. tabletbehandling med FTD-TPI.

Dosering af bevacizumab afhænger af patientens vægt. Til at estimere de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger til bevacizumab, anvender ansøger et vægtet gennemsnit af hvilke hætteglaskombinationer, som vil være mest optimal at anvende for at opnå de forskellige doser, samt fordelingen af patienter til hver af disse. Andelen af patienter til hver hætteglaskombination estimeres på baggrund af patientdata for vægt fra SUNLIGHT-studiet og en log-normal fordeling. Patienternes vægt var i gennemsnit 74,1 kg i SUNLIGHT-studiet. Der er inkluderet lægemiddelspild ifm. I.V.-behandling, hvormed det antages, at hætteglas ikke kan deles mellem patienter.

Med udgangspunkt i SUNLIGHT-studiet antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på ■■■ % for FTD-TPI og ■■■■ % bevacizumab. RDI var i studiet defineret som ratioen mellem den faktisk administrerede dosisintensitet og den planlagte dosis ved inklusion i studiet. Det var i studiet muligt at dosisreducere/udskyde behandling med FTD-TPI ifm. uønskede hændelser. Det var også muligt at udskyde behandling med bevacizumab ifm. uønskede hændelse, men det var ikke tilladt at administrere bevacizumab som monoterapi [2].

Tabel 11. Lægemiddeloplysninger anvendt i modellen

Lægemiddel (adm.-vej)	Dosis	Frekvens	RDI
FTD-TPI (oral)	35 mg/m ²	To gange dagligt på dag 1-5 og 8-12 i en 28-dages serie	■■■
Bevacizumab (i.v.)	5 mg/kg	Hver 2. uge i 14-dages serie	■■■■

Adm. = Administration; Gen = gennemsnitlig; I.v.= Intravenøs.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Det vurderes dog, at det er muligt, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit vil være højere og veje mere end dem, som deltog i SUNLIGHT-studiet. Dette skyldes primært, at det forventes, at ca. 60 % fremfor ca. 50 % af patienterne vil være mænd. Der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvori ansøgers tilgang til udregning af fordelinger til pakninger og gennemsnitlig dosis anvendes, men patienternes gennemsnitlige BSA ændres fra 1,83 m² til 1,91 m² og den gennemsnitlige vægt fra 74,1 kg til 78,6 kg på baggrund af data fra den nationale sundhedsprofil [13].



Denne ændring har begrænset indflydelse på resultatet. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 15.

Medicinerådet udskifter herudover AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

3.4.2 Administrationsomkostninger

Der er i analysen inkluderet omkostninger forbundet med administration af bevacizumab på hospitalet, da lægemidlerne bliver administreret intravenøst. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.561 DKK (DRG 2024: 06MA98 [14])

Der er ikke inkluderet administrationsomkostninger for FTD-TPI, da behandlingen administreres oralt. Der er heller ikke inkluderet administrationsomkostninger for BSC, da det antages at der ikke administreres lægemidler ifm. denne behandling.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger til CT-scanning hver 12. uge for patienter, som bliver behandlet med FTD-TPI i komb. med bevacizumab frem til progression. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én CT-scanning anvender ansøger en DRG-takst på 2.585 DKK (DRG 2024: 30PR06 [15]).

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, som ansøger, at patienter der modtager BSC eller som er progredieret ikke vil blive monitoreret yderligere i hospitalsregi. Dog vil patienter der modtager aktiv behandling (interventionsarmen), udover at modtage CT-scanninger, også blive tilset af en onkolog hver 4. uge frem til progression, se Tabel 12.

Tabel 12. Monitoreringsaktiviteter i interventionsarmen frem til progression, som indgår i Medicinerådets hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Besøg hos onkolog	Hver 4. uge	1.561	DRG 2024: 06MA98 [14]
CT-scanning	Hver 12. uge	2.585	DRG 2024: 30PR06 [15]

3.4.4 Omkostninger til uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser af grad 3-4, som forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne i mindst én af behandlingsarmene i SUNLIGHT-studiet (FTD-TPI i komb. med bevacizumab-armen) eller RE COURSE-studiet (BSC-armen). Ansøger anvender 2024 DRG-takster [14] til at estimere ressourceforbruget forbundet



med behandling af de respektive uønsket hændelser og estimere et samlet ressourceforbrug på 2.558 DKK og 1.227 DKK til håndtering af uønsket hændelser i hhv. FTD-TPI i komb. med bevacizumab- og BSC-armen. Omkostningerne er inkluderet, som en engangsomkostning i modellens første cyklus, se ansøgers ansøgning for yderligere informationer.

Medicinrådets vurdering af uønskede hændelser

Det vurderes, at der ikke vil være omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser ifm. BSC, da disse patienter er afsluttet behandling. Disse er derfor ekskluderet fra analysen. Det vurderes herudover, at omkostningerne relateret til behandling af neutropenia/fald i neutrocytter i interventionsarmen er overestimeret. Medicinrådet anvender dog ansøgers antagelser, da disse omkostningerne har minimal betydning for resultatet af Medicinrådets analyse.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrationsbesøg og antager at et besøg varer 60 min. Ansøger antager herudover, at patienten bruger 40 minutter på transport ifm. hvert besøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [16].

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsbesøg på baggrund af PFS-kurven og ikke TTD-kurven. Denne tilgang vil overestimere omkostningerne til administrationsbesøg, dog i meget begrænset omfang. Herudover vurderes det at varigheden af et administrationsbesøg er overestimeret, da bevacizumab i klinisk praksis, vil kunne administreres på 15 minutter. Omvendt har ansøger ikke inkluderet patientomkostninger ifm. monitoreringsaktiviteterne. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser, da de nævnte omkostninger næsten udligner hinanden og derfor har minimal betydning for resultatet af Medicinrådets analyse.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for OS	■	■	Afsnit 2.4.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for OS	■	■	Afsnit 2.4.3
Nytteværdier	Behandlings- og stadie-specifikke	Stadie-specifikke	Afsnit 3.3
Behandlingsvarighed	■	KM-data	Afsnit 3.2
Lægemiddelpriser	AIP	SAIP	Afsnit 3.4.1
Monitoreringsomkostninger	Der inkluderes udelukkende omkostninger til CT-scanning	Der inkluderes udover CT-scanning et besøg hos onkolog hver 4. uge.	Afsnit 3.4.3
Omkostninger relateret til uønskede hændelser	Inkluderet for BSC-armen	Ekskluderet for BSC-armen	Afsnit 3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab og BSC er ca. ■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,4 QALY (0,5 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■ DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 275.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 705.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret i Tabel 14. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddeldomkostningerne til FDT-TPI, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab.

Tabel 14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, DKK, diskonterede tal

	FTD-TPI i komb. med bevacizumab	BSC	Forskel
Lægemiddeldomkostninger	■	0	■
Administrationsomkostninger	17.931	0	17.931
Monitoreringsomkostninger	18.106	0	18.106
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	2.558	0	2.558



	FTD-TPI i komb. med bevacizumab	BSC	Forskel
Patientomkostninger	6.938	0	6.938
Totale omkostninger	■	0	■
Totale leveår	1,11	0,63	0,48
Totale QALY	0,88	0,49	0,39

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 572.583
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 703.454
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultatet af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre undersøges enkeltvis.

Medicinrådet præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyser, som alle baseres på Medicinrådets hovedanalyse:

- OS-kurven for interventionsarmen estimeres med en ■ og en ■ fremfor en ■. Se begrundelsen for analyserne i afsnit 2.4.2.
- Der anvendes behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier fremfor stadiespecifikke. Se begrundelsen for analysen i afsnit 3.3.
- Den gennemsnitlige BSA og vægt baseres på data fra den nationale sundhedsprofil fremfor data fra SUNLIGHT-studiet. Se begrundelsen for analysen i afsnit 2.4.1.

Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som Medicinrådet vurderer, er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 15.



Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,39	■	■
Ekstrapolering af OS (følsomhedsanalyse 1)	Der ekstrapoleres med en ■	Usikkerhed om den samlet overlevelse	0,52	■	■
Ekstrapolering af OS (følsomhedsanalyse 2)	Der ekstrapoleres med en ■	Usikkerhed om den samlede overlevelse	0,35	■	■
Nytteværdier	Der anvendes behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier	Usikkerhed om nytteværdien især for BSA	0,43	■	■
Nytteværdier	Nytteværdien i PFS nedjusteres med 5 %	Nytteværdien ligger relativt højt sammenlignet med baggrundsbefolkningen	0,37	■	■
Nytteværdier	Nytteværdien i PFS og PD nedjusteres med 10 %	Nytteværdierne ligger relativt højt sammenlignet med baggrundsbefolkningen	0,35	■	■
Gennemsnitlig BSA og vægt	Den gennemsnitlige BSA og vægt estimeres på baggrund af data fra den nationale sundhedsprofil	Usikkert om de danske patienter vil være højere/tungere	0,39	■	■



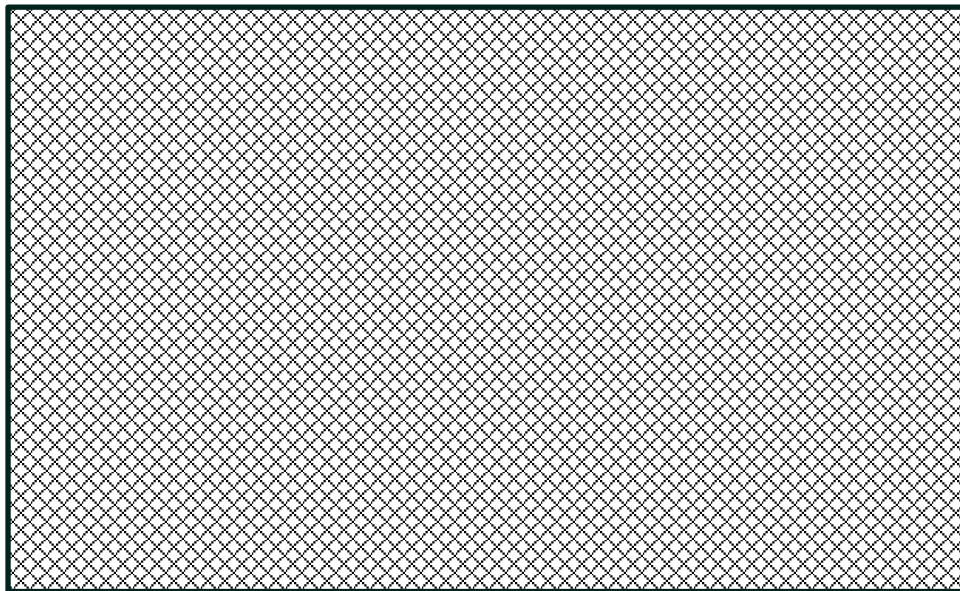
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger for modellens enkelte inputparametre fremfor at benytte faste værdier. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

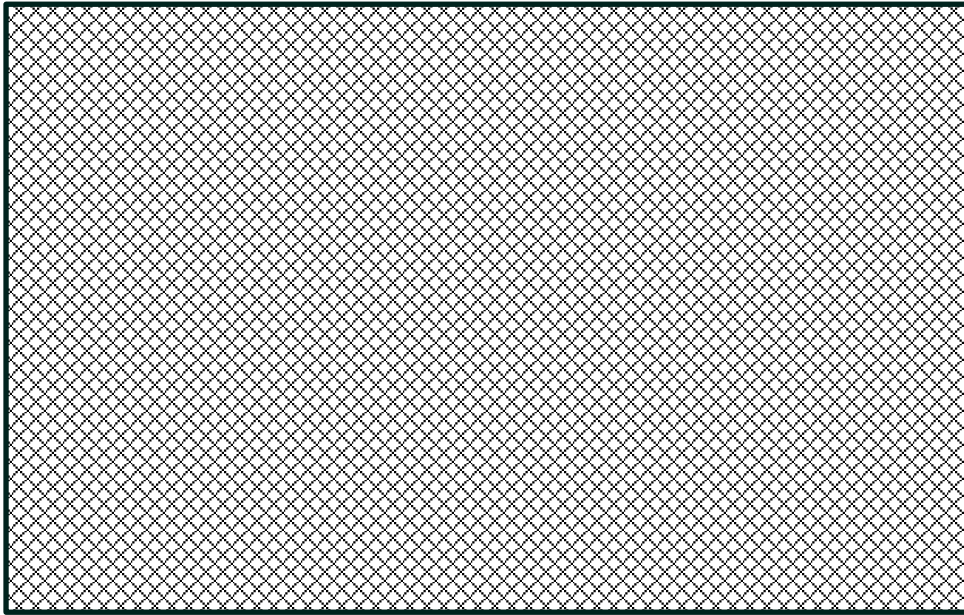
I PSA'en inkluderes der blandt andet centrale parametre som alder, BSA, vægt, andelen af kvinder, relativ dosisintensitet, antallet og andelen der modtager de forskellige monitoreringsaktiviteter, nytteværdierne, samt kurven som anvendes til at estimere OS og PFS. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Tabel 20 i bilag 8.4.

Resultaterne af PSA'en tilpasset til Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 14.

Figur 15 præsenterer sandsynligheden for, FTD-TPI i komb. med bevacizumab vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY. Figuren er baseret på PSA'en svarende til Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 14. Medicinrådets probabilistisk følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem FTD-TPI i komb. med bevacizumab og BSC



Figur 15. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at FTD-TPI i komb. med bevacizumab er omkostningseffektiv.

Af Figur 14 fremgår det, at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst mellem [redacted] med inkrementelle omkostninger på [redacted] til [redacted] DKK. Der ses ikke en stærk sammenhæng mellem QALY-gevinstens størrelse og de inkrementelle omkostninger. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at bemærke, at analysen udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som fx valg af model til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der i år 1 vil være ca. 420 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab, og at antallet af patienter vil stige til 492 over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorisont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at FTD-TPI i komb. med bevacizumab vil have et markedsoptag på 55 % i år 1 og 75 % i år 2-5.

Uden en anbefaling antager ansøger et markedsoptag på 15 % i år 1-5.



Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 400 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med FTD-TPI i komb. med bevacizumab til den pågældende indikation, se afsnit 1.2. Medicinrådet forventer ikke at antallet af patienter vil stige over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorisont.

Medicinrådet vurderer, at markedsoptaget vil være hurtigere end antaget af ansøger og anvender et markedsoptag på 80 % i år 1 og 100 % i år 2-5, se Tabel 16.

Uden en anbefaling antager Medicinrådet, på baggrund af nuværende klinisk praksis, et markedsoptag på 0 % for FTD-TPI i komb. med bevacizumab.

Tabel 16. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
FTD-TPI i komb. med bevacizumab	320	400	400	400	400
BSC	80	0	0	0	0
Anbefales ikke					
FTD-TPI i komb. med bevacizumab	0	0	0	0	0
BSC	400	400	400	400	400

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af FTD-TPI i komb. med bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 17. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 105 mio. DKK i år 5.

Tabel 17. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Referencer

1. Regionernes kliniske kvalitetsprogram. Dansk Kolorektal Cancer Database DCCG Årsrapport 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024.
2. European Medicines Agency. Produktresumé Lonsurf + bevacizumab. 2024.
3. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(18):1657–67.
4. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(20):1909–19.
5. Danish_Colorectal_Cancer_Group. National årsrapport 2022. 2023.
6. Dansk_colorektal_cancer_gruppe. Kliniske retningslinjer - Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2023;
7. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4):350–8.
8. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):993–1001.
9. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):412–20.
10. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
11. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/gleh0mfq/medicinr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>
12. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 18. november 2022]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar->



2021_medicinr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-
l%C3%A6gemidler-vers-1-0_adlegacy.pdf

13. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;
14. Sundhedsdatastyrelsen. Visual DRG [internet]. 2024 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://casemix360.solutions.iqvia.com/ViewerProd#/>
15. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2023. sundhedsdatastyrelsen.dk.
16. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger (version 1.8) [internet]. 2024 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/lemjycrd/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-1-8.pdf>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft	
Forperson	Indstillet af
Jakob Hagen Vasehus Schou <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
René Krøjgaard Olesen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Joanna Szpejewska <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Line Schmidt Tarpgaard <i>Afdelingslæge</i>	Danish Colorectal Cancer Group
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



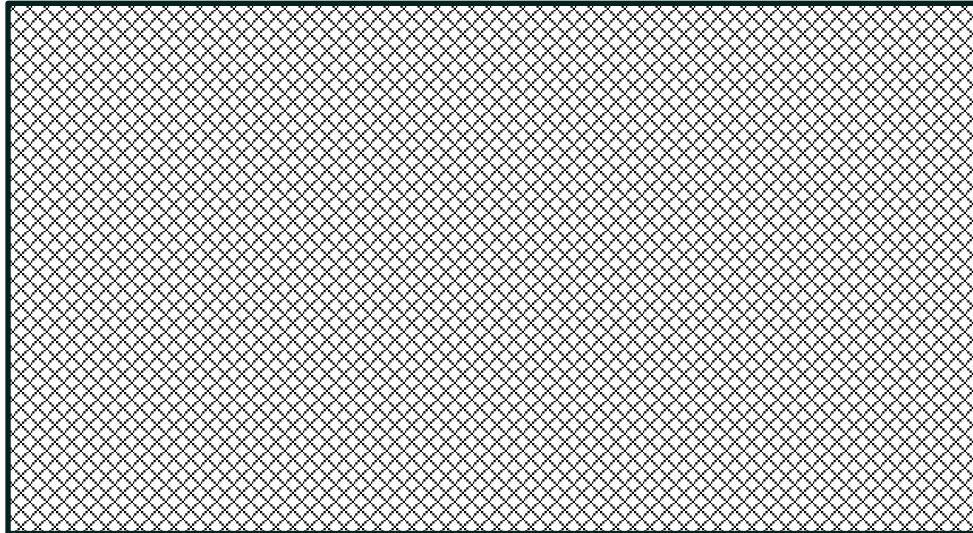
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. december 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

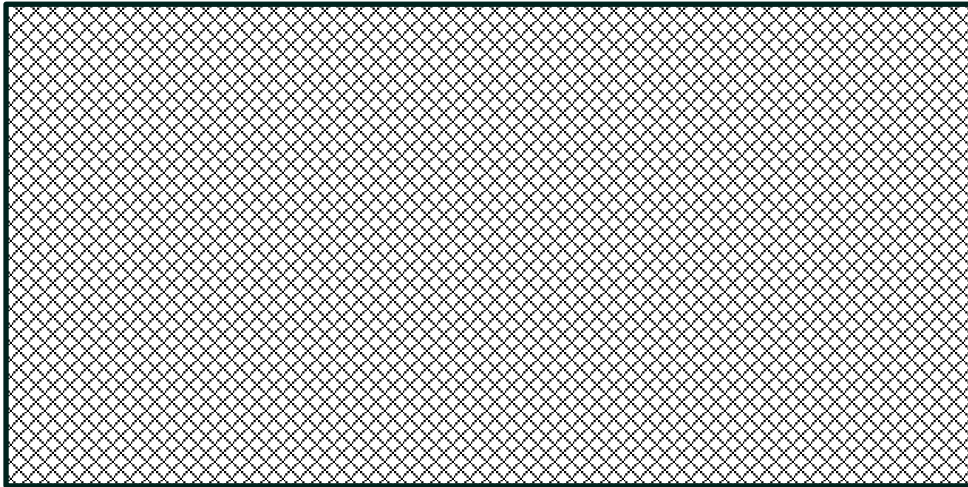
8.1 Ekstrapolerede OS-kurver i ansøgers analyse



Figur 16. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for interventionsarmen i ansøgers analyse (ikke justeret for baggrunds dødelighed)

Tabel 18. Ansøgers estimerede OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller og gennemsnitlige OS for interventionsarmen

Kilde	1 år	1,5 år	3 år	5 år	10 år	Gns. OS i mdr.
FTD-TPI i komb. med bevacizumab						
SUNLIGHT-studiet	■	■	■	■	■	■
Exponential	■	■	■	■	■	■
Generalized gamma	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■



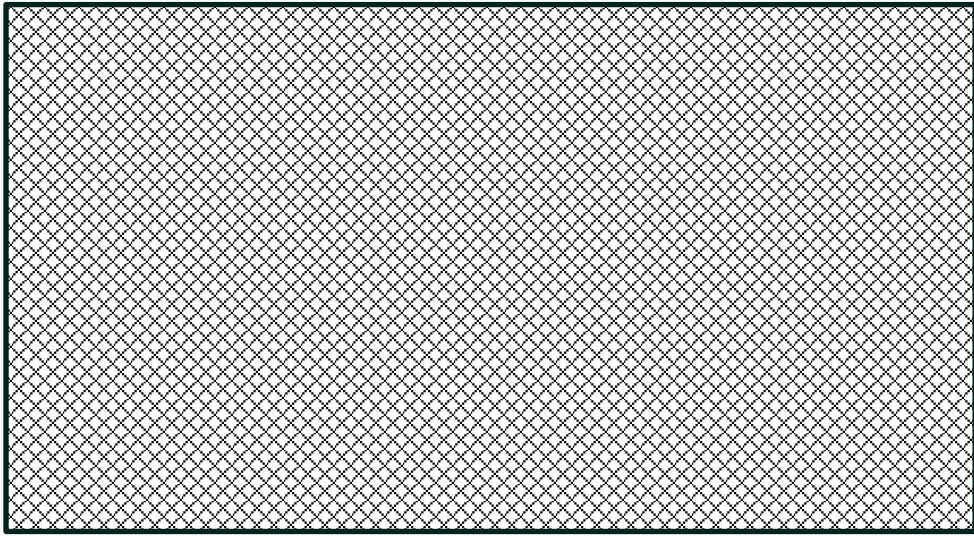
Figur 17. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for komparatorarmen i ansøgers analyse (ikke justeret for baggrunds dødelighed)

Tabel 19. Ansøgers estimerede OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller og gennemsnitlige OS for komparatorarmen

Kilde	1 år	1,5 år	3 år	5 år	10 år	Gns. OS i mdr.
BSC						
Exponential	■	■	■	■	■	■
Generalized gamma	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■

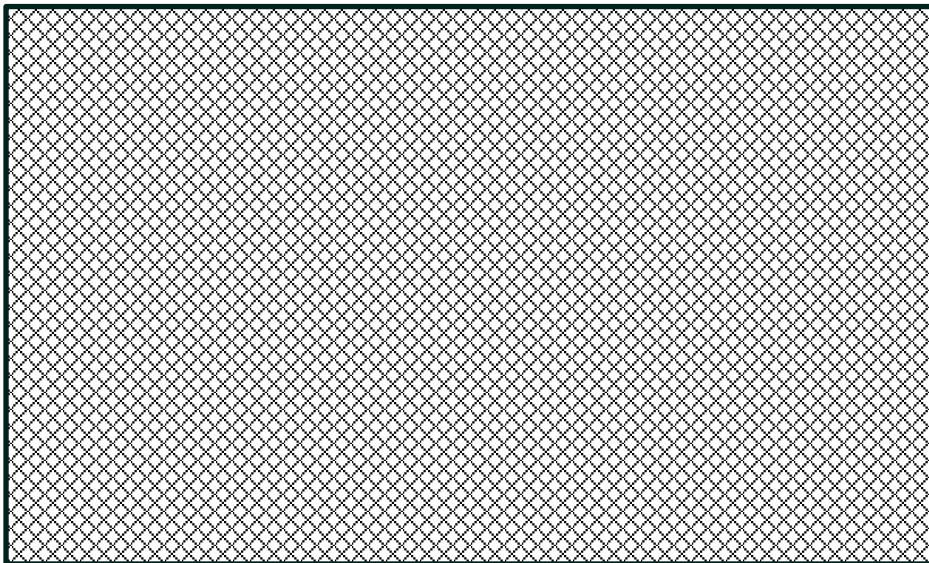


8.2 Ekstrapolerede PFS-kurver i ansøgers analyse



Figur 18. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for interventionsarmen i ansøgers analyse

8.3 Ekstrapolerede ToT-kurver i ansøgers analyse



Figur 19. De observerede og ekstrapolerede ToT-kurver for interventionsarmen i ansøgers analyse



8.4 PSA-parametre og antaget fordelinger

Tabel 20. Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk følsomhedsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Age	Normal
Proportion female	Beta
Trial-based BSA	Normal
Trial-based Weight	Normal
RDI - FTD/TPI (FTD/TPI + bevacizumab)	Normal
RDI - Bevacizumab (FTD/TPI + bevacizumab)	Normal
Resource use - progression free - IV - Medical oncologist visit	Normal
Resource use - progression free - IV - CT scan	Normal
Resource use % - progression free - IV - CT scan	Normal
HR - OS - BSC	Drawn from posterior
HR - PFS - BSC	Drawn from posterior
Utility	Multinorm inv
OS curve parameters	Multinorm inv
PFS curve parameters	Multinorm inv

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk