

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

Medicinerådets konklusion

Medicinerådet 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:

Medicinerådet 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 Medicinerådet:

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

Medicinerådet 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]. Karcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt [12].

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, 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 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 karcinoid 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 konference 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 dobbeltblindedede 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 evidens kvalitet.

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)

Effektmålet 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