

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Fruzaqla (frukvintinib)

Som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib

ID2024_023

26.03.2025

A 20x20 grid of dots on a light gray background. The dots are arranged in a regular pattern, with some dots missing or faded, creating a sparse, abstract design. The dots are small, dark gray circles. The grid is composed of 20 rows and 20 columns. Some dots are missing, creating a pattern of gaps. The overall effect is a minimalist, geometric composition.

Forord

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

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet frukvintinib (Fruzaqla). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at frukvintinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis, dvs. karakteristika ved pasientgruppen, dagens behandling og forventet levetid med dagens behandling, samt anslag på antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med frukvintinib om metoden blir innført.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_023 Metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) for frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Legemiddelfirma	Takeda
Preparat	Fruzaqla
Virkestoff	Frukvintinib
ATC-kode	L01E K04
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Virkningsmekanisme	Selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR) 1, 2, og 3, med tumorreduserende effekt som skyldes undertrykkelse av tumorangiogenese.
Dosering	5 mg kapsel en gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7-dagers hvileperiode, dvs. en fullstendig syklus på 28 dager. Bør gis inntil sykdomsprogresjon/uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Frukvintinib er eneste legemiddel det er knyttet kostnader til i analysen. Det er foreløpig ikke fremforhandlet rabatt på frukvintinib, men det foreligger et konfidensielt vedlegg som vil ligge til grunn for Sykehusinnkjøp i prisforhandlinger.

Sykdom

Metastatisk kolorektalkreft (mCRC), 4. linjebehandling	
Om sykdommen	Kolorektalkreft (CRC) er kreft i tykk- eller endetarm. Metastatisk (m) CRC utvikler seg hovedsakelig fra godartede polypper i epitelet på innsiden av tarmveggen som gradvis progredierer fra premaligne til maligne lesjoner som vokser inn i lumen og tarmveggen, og/eller sprer seg til tilstøtende og fjerntliggende organer. De vanligste lokalitetene for metastaser er lever, lunger, peritoneum og distale lymfeknuter (1, 2). CRC er den nest hyppigste kreftformen i Norge når man ser på begge kjønn samlet, med 4 600 nye tilfeller hvert år. Median alder ved diagnose er 74 år for tykktarmskreft, og 70 år for endetarmskreft (3). Risikoen for tykktarmskreft er tilnærmet lik hos kvinner og menn, mens risikoen for endetarmskreft er 70 prosent høyere hos menn. I perioden 2019 - 2023 hadde om lag 20 % av pasientene metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet. I samme periode utviklet 14 -18 % av pasientene metastaser i løpet av en 5-årsperiode etter operasjon i tidligere stadium av sykdommen (3). Forventet 5-års overlevelse fra tidspunktet for diagnosen metastatisk CRC er 20 % (1). Pasienter med metastatisk sykdom som vurderes som inoperabel får medikamentell behandling som har som mål å forlenge levetid, lindre symptomer og opprettholde livskvalitet. Det er ingen tilgjengelige standardbehandlinger for pasienter som har fullført standardbehandling i 3. linje (1).
Pasientgrunnlag i Norge	Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene og informasjon fra Legemiddelregisteret og kreftregisteret vurderer DMP at 80 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med frukvintinib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter med inoperabel metastatisk kolorektalkreft behandles medikamentelt med kombinasjon av kjemoterapi, målrettet terapi og immunterapi basert på genetiske og molekylærbiologiske undersøkelser. De nasjonale retningslinjene gir ingen klare anbefalinger for behandling av pasienter som har fullført behandling i 3. linje. Frukvintinib vil således ikke fortrenge noen standardbehandling, men anvendes i tillegg til dagens behandling som er «best supportive care» (BSC) bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling for pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med mCRC som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Intervensjon	Frukvintinib dosert i hht. godkjent preparatomtale + BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling som påfølgende behandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.
Komparator	BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk

Hovedkilde til effektdata	FRESCO-2, en global, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III studie.
Analyseperspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv.
Tidshorison	Livstid, tilsvarende 4 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Takeda og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Frukventinib + BSC*	BSC*	Differanse
Totale kostnader (NOK)	295 806	89 919	205 887
Totale QALYs	0,51	0,39	0,12
Totale leveår	0,73	0,57	0,16
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 762 198
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 283 327

* BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av frukventinib er dokumentert i den globale, randomiserte, dobbelt-blindede, placebokontrollerte, fase III studien FRESCO-2 (4). Totalt 691 pasienter med metastatisk CRC som hadde fullført standardbehandling i 3. behandlingslinje ble randomisert 2:1 til behandling med frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling (n=461) eller placebo + BSC (n=230). Etter avsluttet behandling med frukventinib eller placebo, fikk pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det, påfølgende behandling med BSC og antitumorbehandling med medikamenter godkjent for bruk i tidligere behandlingslinjer og/eller behandlinger under utprøving i kliniske studier. 29 % av pasientene i intervensjonsarmen vs. 34 % i komparatorarmen fikk påfølgende behandling med antitumorlegemidler. Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene har DMP konkludert med at ITT-populasjonen og behandling som pasientene fikk i hhv intervensjons- og komparatorarmen i studien, inkludert påfølgende antitumorbehandling, er representativ for klinisk praksis og har lagt dette til grunn i den helseøkonomiske modellen.

FRESCO-2 studien viste at median overlevelse i intervensjonsarmen var forlenget med 2,6 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median OS 7,4 måneder vs. 4,8 måneder) og at risiko for død var redusert med 34 % (HR=0,662 (95 % KI: 0,549, 0,800), P < 0,001). Median tid til progresjon var forlenget med 1,9 måneder (median PFS 3,7 måneder vs. 1,8 måneder) og risiko for progresjon redusert med 68 % (HR=0,321 (95 % KI: 0,267, 0,386), P < 0,001). Ved siste og endelige analyse av studiedataene var 70,9 % av pasientene i studien døde og 87,6 % var døde eller hadde sykdomsprogresjon.

De vanligste uønskede hendelsene av ≥ grad 3 som oppstod i løpet av FRESCO-2 studien i perioden pasientene mottok behandling var (intervensjon- vs. komparatorarmen): hypertensjon (14 % vs. 1 %), asteni (8 % vs. 4 %), hånd-fot syndrom (6 % vs. 0 %), utmattelse (4 % vs. 1 %), diaré (4 % vs. 0 %) og smerter i abdomen (3 % vs. 3 %).

I hovedanalysen har DMP lagt til grunn ujusterte OS data fra ITT populasjonen i FRESCO-2 i analysen av relativ effekt og implementert uønskede hendelser av grad 3-4 registrert i ≥ 5 % av pasientene i intervensjons- vs. komparatorarmen. Dette til forskjell fra Takeda som i sin grunnanalyse har forsøkt å justere overlevelsedataene for effekten av påfølgende antitumorbehandling. DMP anser intervensjon- og komparatorarmen (inkludert påfølgende behandling) i FRESCO-2 som representativ for norsk klinisk praksis, og mener en slik justering ikke er relevant. Nyttevektene er basert på progresjonsstatus.

Basert på dette estimerer DMP i sin hovedanalyse at pasienter som behandles med intervensjonen, dvs. frukvintinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling, i gjennomsnitt får 0,12 flere gode leveår (QALY) sammenliknet med pasienter som behandles med komparator, dvs. BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling. Intervensjonen gjør at pasienter lever lengre og har stabil sykdom lengre og det er i den forlengede tiden i stabil sykdom at helsegevinsten skjer.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med frukvintinib er om lag 44 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med monitorering, uønskede hendelser, og livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med frukvintinib er ca. 296 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 206 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

DMP har estimert at merkostnad for frukvintinib sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1 762 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 283 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at pasienter med metastatisk kolorektalkreft for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 18 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk frukvintinib ved behandling av metastatisk kolorektalkreft vil være om lag 20 millioner NOK i det femte budsjettåret. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, informasjon fra legemiddelregisteret og kreftregisteret har DMP lagt til grunn at 82 pasienter vil behandles med frukvintinib i det femte budsjettåret (80 nye pasienter hvert år). Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

FRESCO-2 studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen. Frukvintinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og påfølgende antitumorbehandling er sammenliknet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. Det finnes modne data for overlevelse og progresjonsfri overlevelse fra studien i perioden som studien pågikk (ca. 2 år), og modne data samt kort forventet overlevelse for pasientgruppen (ca. 3 måneder i dagens kliniske praksis for pasienter som har fullført standardbehandling i 3. linje ifølge de medisinske fagekspertene) bidrar også til at det ikke er beheftet vesentlig usikkerhet til ekstrapoleringen av overlevelsen ut over studieperioden.

Det er knyttet en liten usikkerhet til hvorvidt den påfølgende antitumorbehandlingen har påvirket totaloverlevelsen i studien og dermed i hvilken grad resultatene er overførbare til klinisk praksis. I sin

grunnanalyse har Takeda implementert OS data fra en pseudopopulasjon av pasienter som er korrigert for mulig påvirkning av påfølgende antitumorbehandling. Metoden som er benyttet medfører at forskjellen i median OS mellom armene øker fra 2,6 måneder som vist i FRESCO-2 studien til 3,3 måneder.

Den innsendte helseøkonomiske modellen tillater ikke DMP å utforske om det er usikkerhet knyttet til rapporterte OS resultater i studien grunnet mulig påvirkning fra påfølgende antitumorbehandling. De medisinske fagekspertene har imidlertid bekreftet at pasientene i dagens kliniske praksis får antitumorbehandling etter avsluttet standardbehandling i 3. linje, anslagsvis 10-15 %, og at de forventer at samme andel vil få påfølgende antitumorbehandling etter avsluttet behandling med frukvintinib dersom metoden blir innført. Tilsvarende var andelen pasienter som fikk påfølgende antitumorbehandling i FRESCO-2 studien også tilnærmet lik i begge studiearmene. Ettersom de medisinske fagekspertene også vurderer at sannsynligheten er liten for at den påfølgende antitumorbehandlingen i studien i vesentlig grad har påvirket overlevelsen i hhv intervensjons- og komparatorarmen, har DMP vurdert at OS i hhv intervensjon- og komparatorarmen og den relative OS effekten i studien er representativ og overførbar til klinisk praksis. DMP har derfor benyttet ujusterte OS data fra ITT populasjonen i den helseøkonomiske modellen, og vurderer at usikkerheten knyttet til estimatet for den relative OS effekten i studien er lav.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Helseøkonomisk analyse	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	5
Innholdsfortegnelse	8
Liste over tabeller.....	10
Liste over figurer	12
Logg	13
Forkortelser	15
1. Bakgrunn	17
1.1 Oversikt over oppdraget	17
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme	17
1.2 Metastaserende kolorektalkreft	18
1.3 Behandling av inoperabel, metastatisk kolorektalkreft i norsk klinisk praksis	19
1.4 Forventet plassering av frukvintinib i behandlingsalgoritmen	19
2. Klinisk evidensgrunnlag	20
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	20
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	20
3. Analysemetode og PICO	22
3.1 Problemstilling	22
3.2 Helseøkonomisk modell	22
3.3 Pasientpopulasjon	25
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	25
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	27
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	27
3.3.4 DMPs vurdering.....	28
3.4 Intervensjon	30
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	30
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	32
3.4.3 DMPs vurdering.....	32
3.5 Komparator	33
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	33
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	34
3.5.3 DMPs vurdering.....	34

3.6 Kliniske utfallsmål	35
3.6.1 Relativ effekt	35
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	41
3.6.3 Livskvalitet	43
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	48
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	48
3.7.2 Kostnader ved uønskede hendelser	50
3.7.3 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	50
4. Analyseresultater	51
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	51
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	51
4.1.2 DMPs hovedanalyse	52
4.1.3 Analyser av usikkerhet	53
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	53
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	54
5. Budsjettberegninger	55
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandlingen	55
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	55
5.3 Budsjettkonsekvenser	56
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	56
Referanser	57
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	58
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	60
Appendiks 3: Kostnader	62
Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger	63
Appendiks 5 : Subgrupper	67
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	68

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	17
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	20
Tabell 4. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen	23
Tabell 5. Demografiske karakteristika ved baseline for ITT-populasjonen i FRESCO-2 studien, fordelt på de to armene og totalt i studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).	25
Tabell 6. Sykdomskarakteristika og sykdomshistorie ved baseline i ITT populasjonen i FRESCO-2 studien per studiearm og totalt ((Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).	26
Tabell 7. Tidligere behandlinger ved baseline for pasientene i ITT populasjonen i FRESCO-2 studien per arm og totalt (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).	27
Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	27
Tabell 9. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: Innsendt dokumentasjon, EPAR (6), og oppnevnte medisinske fageksperter)	30
Tabell 10. BSC i FRESCO-2 studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).	31
Tabell 11. Oversikt over påfølgende behandling i FRESCO-2 studien i hhv komparator- og intervensjonsarm og totalt i safety populasjonen i "survival follow-up" perioden (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).	31
Tabell 12. Karakteristikk ved komparator (Kilder: Innsendt dokumentasjon, EPAR (6), og oppnevnte medisinske fageksperter)	33
Tabell 13. Framskrivning av OS i Takeda sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	36
Tabell 14. Uønskede hendelser ($\geq$ grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: EPAR (6) og innsendt dokumentasjon).....	42
Tabell 15. Manglende målinger av livskvalitet per visitt.....	44
Tabell 16. Nyttevekter brukt i Takedas grunnanalyse	46
Tabell 17. Oversikt over alternative nyttevekter levert av Takeda	46
Tabell 18. Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for beregning av nyttevekter (kilde: Innsendt dokumentasjon)	47
Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	49
Tabell 20. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Innsendt dokumentasjon).....	50
Tabell 21. Oversikt over ressursbruk per sykklus (1 uke) i den helseøkonomiske modellen per helsestadium (kilde: Innsendt dokumentasjon)	50
Tabell 22. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Takedas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	51
Tabell 23. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	52
Tabell 24. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	52
Tabell 25. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	53
Tabell 26: Antall individer behandlet med Lonsurf 2019-2023.....	55
Tabell 27. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	55
Tabell 28. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Fruzaqla og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	56
Tabell 29. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Fruzaqla til behandling av metastatisk kolorektalkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	56
Tabell 30. Dokumentasjon levert av Takeda for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	58
Tabell 31. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	60

Tabell 32. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell	60
Tabell 33. Koeffisienter for regresjonsmodellen med sentralisert baseline nyttevekter, progresjonsstatus, uønskede hendelser grad ≥ 3 , og tid-til-død	60
Tabell 34. Koeffisienter for regresjonsmodellen med sentralisert baseline nyttevekter, progresjonsstatus, og uønskede hendelser grad ≥ 3	61
Tabell 35. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i Takedas grunnanalyse	62

Liste over figurer

Figur 1: Behandlingsalgoritme – inoperabel, metastatisk CRC (1)	19
Figur 2. Partioned survival model, kilde: Innsendt dokumentasjon	22
Figur 3. KM-kurver for TTD (kilde: Innsendt dokumentasjon)	32
Figur 4 OS i FRESCO-2 studien (ITT populasjonen) (kilde: Innsendt dokumentasjon, EPAR (6)).	36
Figur 5 Justert OS RIPD KM - IPCW (kilde: Innsendt dokumentasjon)	37
Figur 6 Framskrivning av IPCW-data brukt i Takedas grunnanalyse	38
Figur 7. Observerte ITT OS KM-kurver og DMPs valg av framskrivingskurve for intervensjonsarmen (oransje) og komparatorarmen (blå).....	40
Figur 8. PFS i FRESCO-2 studien.....	40
Figur 9. Observerte EQ-5D-3L nyttevekt, per arm og helsestadium, ITT populasjon med en baseline verdi (kilde: Innsendt dokumentasjon).....	45
Figur 10. Tornododiagram basert på DMPs hovedanalyse (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene).....	53
Figur 11. Statistiske tester av PH og AFT antakelser for OS ITT-data	59
Figur 12. OS KM-kurver og parametriske kurver for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre)	59

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT	20-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27-05-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	07-11-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	10-12-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	10-12-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	09-01-2025
Rapport ferdigstilt	26-03-2025
Total tid hos DMP ¹	139 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	9 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	130 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	32 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	33 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Jørgen Smeby	Helse Sør-Øst
Kjersti Elvestad Hestetun	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling og betydning av BSC, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ingunn Hagen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksbehandler	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksveileder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent rapporten	Enhetsleder
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Faglig ansvarlig	Seniorrådgiver

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Adverse Event
AIC	Akaike Information Criterion
ALAT	Alanin aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Aspartat aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BSC	Best supportive care
CRC	Colorectal cancer (kolorektalkreft)
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået (EMA))
EPAR	European Public Assessment report
EU	European Union
HR	Hazard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MMR	Mismatch repair
MSI	Microsatellite Instability
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Populasjon, Intervensjon, Komparator, Utfall

QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Livskvalitet
RAS	Rat sarcoma virus
RDI	Relative doseintensitet
TTD	Tid til diskontinuering
VEGF	Vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at frukvintinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda (Tabell 1).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Frukvintinib (Fruzaqla) + BSC	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Frukvintinib som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.
Andre godkjente indikasjoner og for frukvintinib	Ingen.
Virkningsmekanisme	Frukvintinib er en selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR) 1, 2, og 3 med tumorreduserende effekt som skyldes undertrykkelse av tumorangiogenese.
Dosering ved relevant indikasjon	5 mg kapsel administrert oralt 1 gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7-dagers hvileperiode, dvs. en fullstendig syklus på 28 dager. Bør gis inntil sykdomsprogresjon/uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 20. juni 2024. Bestillingen fra Bestillerforum (27.05.2024) ble oppdatert 10.01.2025 til å være i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

	Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_023: Metodevurdering med helseøkonomisk analyse av frukvintinib (Fruzaqla) som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.		
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse.		
	PICO		
	PICO innsendt dokumentasjon*	DMP sin PICO	Kapittel for utredning

Populasjon	Voksne pasienter med mCRC som tidligere er behandlet med fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, et biologisk anti-VEGF legemiddel, et anti-EGFR legemiddel (hvis RAS villtype), og som har blitt behandlet tidligere med regorafenib og/eller trifluridin-tipiracil	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon dvs voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (mCRC) som tidligere er behandlet med tilgjengelige standardbehandlinger, inkludert fluorpyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler, og som har hatt sykdomsprogresjon eller er intolerante mot behandling med enten trifluridin-tipiracil eller regorafenib.	3.3
Intervensjon	Frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling	Frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling som påfølgende behandling for pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.	3.4
Komparator	BSC bestående av symptomlindrende behandling.	BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.	3.5
Utfallsmål	OS (justert for mulig bidrag fra påfølgende antitumorbehandling), PFS, Livskvalitet og ressursbruk (alle basert på ITT populasjonen i FRESCO-2 studien*)	OS, PFS og HR-QoL (alle basert på ITT populasjonen i FRESCO-2 studien).	3.6

*FRESCO-2 studien: global, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III studie

Innsendt dokumentasjon fra Takeda baserer seg på data fra FRESCO-2 studien; en global, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III studie som lå til grunn for godkjenning av søknaden om markedsføringstillatelse for frukventinib i den aktuelle indikasjonen. Innsendt dokumentasjon og studiedata er av god kvalitet og egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

1.2 Metastaserende kolorektalkreft

Kreft i tykk- og endetarm (CRC) er den nest hyppigste kreftformen i Norge når man ser på begge kjønn samlet med 4600 nye tilfeller hvert år. Median alder ved diagnose er 74 år for tykktarmskreft, og 70 år for endetarmskreft (3).

Metastatisk (m) CRC utvikler seg hovedsakelig fra godartede polypper i epitelet på innsiden av tarmveggen som gradvis progredierer fra premaligne til maligne lesjoner som vokser inn i lumen og tarmveggen, og/eller sprer seg til tilstøtende og fjerntliggende organer. De vanligste lokalitetene for metastaser er lever, lunger, peritoneum og distale lymfeknuter (2), (1).

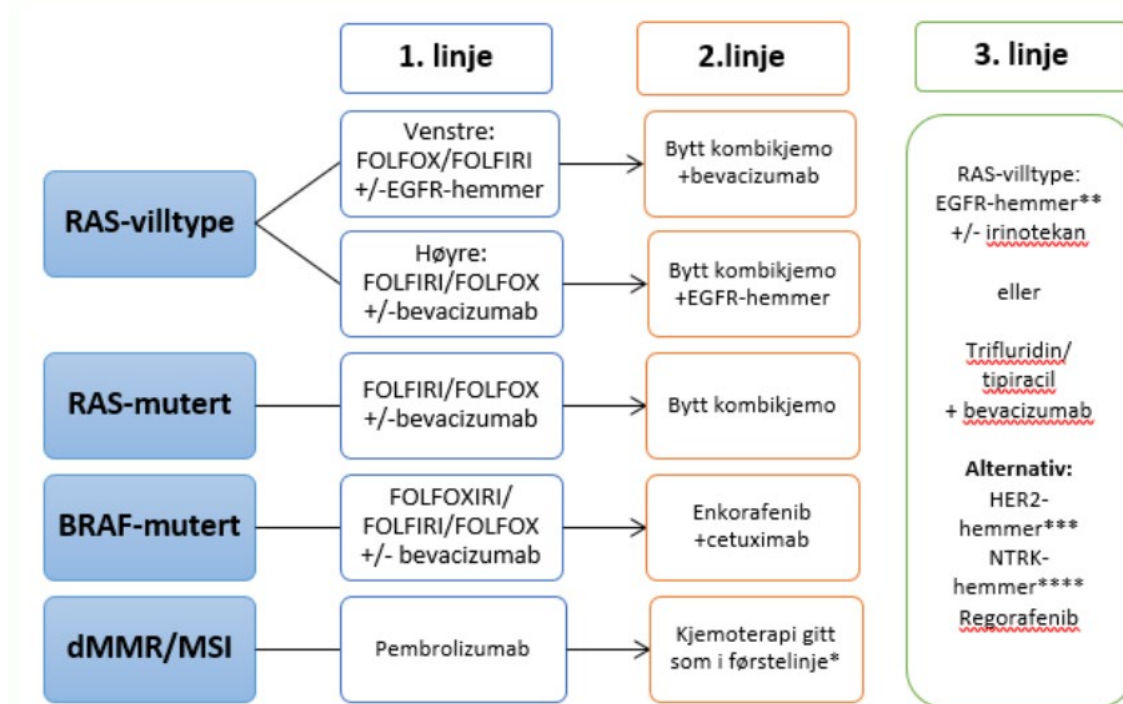
I Norge har rundt 20 % av pasientene som får diagnosen tykk- eller endetarmskreft, metastaser på diagnosetidspunktet og i underkant av 20 % av pasientene som blir operert i tidligere stadium av sykdommen utvikler metastatisk sykdom innen 5 år etter operasjonen (3).

Risikoen for tykktarmskreft er tilnærmet lik hos kvinner og menn, mens risikoen for endetarmskreft er 70 prosent høyere hos menn. Risikoen for kolorektalkreft øker med alder, og er økt hos personer som har foreldre, søsken eller barn som har hatt tarmkreft før fylte 55 år, ved tidligere funn av høyrisiko adenomer og hos personer med inflammatorisk tarmsykdom som ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom (1).

Primære metoder for utredning og diagnostikk av tykk- eller endetarmskreft er hhv koloskopi og rektoskopi i kombinasjon med histologiske undersøkelser av biopsier. Forskjellige kombinasjoner av bildediagnostikk benyttes for å påvise metastaser (1).

1.3 Behandling av inoperabel, metastatisk kolorektalkreft i norsk klinisk praksis

Behandling av pasienter med inoperabel, metastatisk kolorektalkreft, er angitt i Nasjonalt handlingsprogram for kreft i tykktarm og endetarm (avsnitt 14.2) (1) og følger behandlingsalgoritmen vist i Figur 1. Genetiske og molekylærpatologiske undersøkelser er avgjørende for valg av behandling, og målet med behandlingen er å forlenge levetid, lindre symptomer og opprettholde livskvalitet.



Figur 1: Behandlingsalgoritme – inoperabel, metastatisk CRC (1)

1.4 Forventet plassering av frukvintinib i behandlingsalgoritmen

Forventet plassering for frukvintinib i behandlingsalgoritmen (Figur 1) er i 4. behandlingslinje, dvs. etter at behandling med dagens tilgjengelige standardbehandlinger i 3. linje er fullført. Det finnes per i dag ingen tilgjengelige standardbehandlinger for pasientgruppen som frukvintinib er indisert for, og hvis frukvintinib blir innført som behandlingsalternativ for pasientgruppen vil den således ikke fortrenge eller forskyve noen andre tilgjengelige behandlingsalternativer. De oppnevnte medisinske fagekspertene bekrefter at dagens kliniske praksis er BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.

DMPs konklusjon om komparator

Komparator for metoden er BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk for å identifisere relevante kliniske studier for innsendelsen. Søket identifiserte tre randomiserte, kontrollerte kliniske studier der frukvintinib ble sammenlignet med placebo. To av disse var fase III studier: FRESCO-2 (4) og FRESCO (5). FRESCO studien ble utelukkende gjennomført i Kina og Takeda har vurdert at den dermed ikke er relevant for innsendelsen.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert, men DMP har ikke vurdert litteratursøket inngående siden relevante data for metodevurderingen er tilgjengelig fra fase III studien FRESCO-2.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

FRESCO-2	
Studie ID	NCT04322539
Design	Randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, multisenter fase III studie
Studielokasjon	Global studie, 124 sentre i Europa (91), Japan (10), Australia (6) og USA (45)
Populasjon	Voksne pasienter med bekreftet metastatisk adenokarsinom med dokumentert RAS, BRAF, og MSI (micro-satellitt-instabilitet)/MMR (mismatch repair) status i hht. nasjonale kriterier. Viktigste inklusjonskriterier: • Progresjon på tidligere behandling med eller intoleranse for behandling med trifluridin/tipiracil og/eller regorafenib • Tidligere behandling med tilgjengelig standardbehandling, inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, et biologisk anti-VEGF- legemiddel og et anti-EGFR-legemiddel (dersom RAS villtype) • Pasienter med MSI-høy/MMR defekte svulster måtte ha blitt behandlet tidligere med immunsjekkpunkthemmere dersom godkjent og tilgjengelig i regionen • Pasienter med BRAFV600E-mutant positive svulster måtte ha blitt behandlet tidligere med BRAF-hemmere. • ECOG PS 0 til 1 • Forventet levetid ≥12 uker Totalt 691 pasienter ble randomisert 2:1 til behandling med frukvintinib + BSC vs. Placebo + BSC. Randomiseringen var stratifisert på: • Tidligere behandling (trifluridine/tipiracil vs. regorafenib vs. begge) • RAS status (villtype vs. mutant) • Varighet metastatisk sykdom (≤ 18 måneder vs. > 18 måneder).
Intervensjon	Frukvintinib 5 mg kapsel 1 gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7-dagers hvileperiode, dvs. en fullstendig syklus på 28 dager (dvs i hht godkjent preparatomtale). Behandlingsvarighet inntil sykdomsprogresjon/uakseptabel toksisitet. I hht protokollen var det tillatt med opptil 2 varige dosejusteringer (fra 5 mg til 4 mg daglig, og fra 4 mg til 3 mg daglig) og behandlingsopphold i maksimum 14 dager for å håndtere bivirkninger.

	Frukventinib ble gitt samtidig med BSC definert i protokollen som «behandling gitt for å forbedre livskvaliteten til pasientene ved å forebygge eller behandle symptomene på sykdommen og bivirkninger forårsaket av behandling av sykdommen av hovedsakelig symptomlindrende behandling». Påfølgende antitumorbehandling (hovedsakelig antineoplastisk behandling) ble gitt til pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det (29 % av pasientene i intervensjonsarmen fikk påfølgende behandling med antitumorbehandling etter avsluttet behandling med frukventinib). Studieprotokollen tillot ikke overkrysning fra komparatorarmen til intervensjonsarmen.
Komparator	Placebo 5 mg kapsel 1 gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7-dagers hvileperiode, dvs. en fullstendig syklus på 28 dager. Behandlingsvarighet: inntil sykdomsprogresjon/uakseptabel toksisitet. Placebo ble gitt samtidig med BSC som i intervensjonsarmen. Påfølgende antitumorbehandling (som i intervensjonsarmen) ble gitt til pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det etter avsluttet placebobehandling (34 % av pasientene i komparatorarmen)
Primært endepunkt	Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), tid til diskontinuering (TTD), uønskede hendelser (AEs) og livskvalitet (QoL)
Observasjonstid	Gjennomsnitt: 11,3 mnd. (intervensjon) og 11,2 mnd. (komparator)
Datakutt	24. juni 2022 (endelige datakutt). Ett tidligere datakutt etter 160 OS hendelser i september 2021.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

Relevante pågående studier

Ingen

DMPs vurdering:

FRESCO-2 studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av frukventinib og er en randomisert fase III studie vurdert av EMA. Behandlingen i komparatorarmen dvs BSC definert som «behandling gitt for å forbedre livskvaliteten til pasientene ved å forebygge eller behandle symptomene på sykdommen og bivirkninger forårsaket av behandling av sykdommen» og påfølgende behandling med antitumor legemidler er relevant i forhold til norsk klinisk praksis. DMP vurderer at den interne validiteten til FRESCO-2 studien er tilstrekkelig til at data fra studien kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

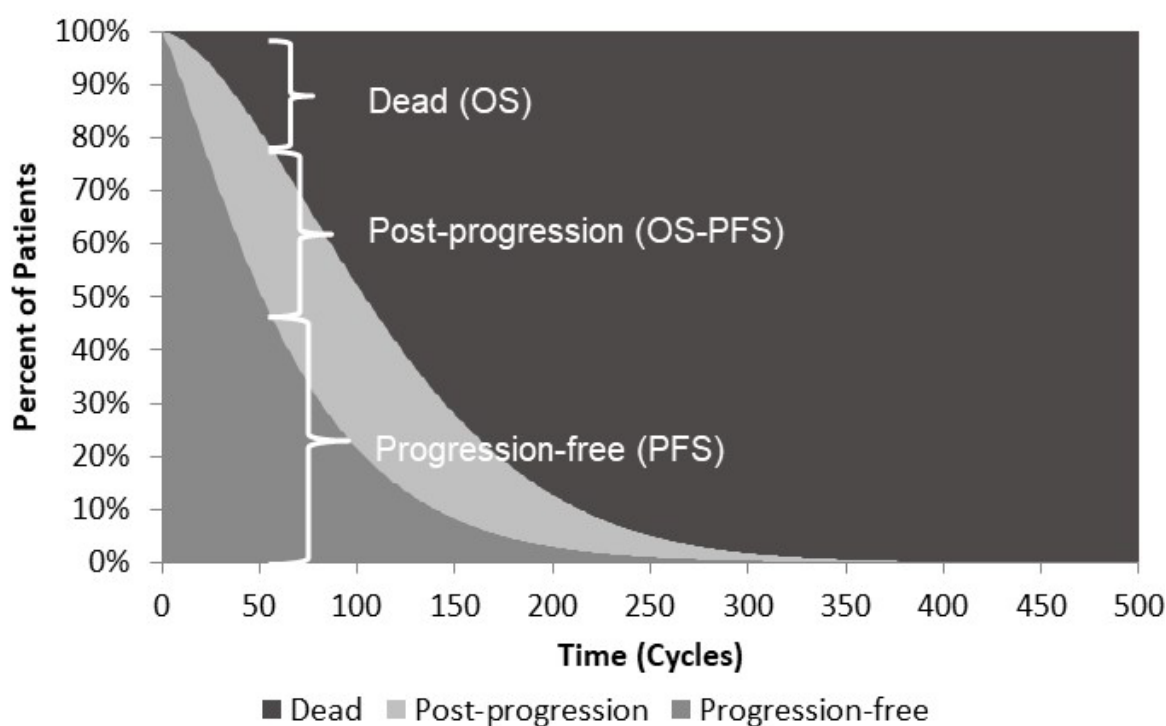
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av frukvintinib, har Takeda levert en kostnad-per-QALY analyse hvor frukvintinib sammenlignes med BSC for behandling av pasienter med metastatisk kolorektalkreft. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av metastatisk kolorektalkreft.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model*. Modellen (se Figur 2) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved metastatisk kolorektal kreft:

- **Progresjonsfri overlevelse (PFS):** I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten frukvintinib + BSC eller placebo + BSC. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- **Progresdiert sykdom (PD):** I dette stadiet har pasienten opplevd progresjon av sykdommen, og har avsluttet den opprinnelige behandlingen.
- **Død:** Et absorberende stadium. I dette stadiet er pasienten død.



Figur 2. Partioned survival model, kilde: Innsendt dokumentasjon

Følgende formler (der OS er totaloverlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse, der P(PFS) står for sannsynligheten for å være i progresjonsfri helsetilstand og P(OS) står for sannsynligheten for å være i live:

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

Hovedtrekkene i den helseøkonomiske modellen presenteres i Tabell 4.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	10 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata for PFS fra FRESCO-2-studien, og for OS er følgende data tilgjengelig i modellen (se Kapittel 3.6.1.1): ITT-data fra FRESCO-2 studien, data sensurert ved oppstart av påfølgende behandling, data justert med *inverse-probability-of-censoring weighting* (IPCW), data justert med marginale strukturelle modeller. Effektdataene for OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PFS, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, generalisert gamma, lognormal, loglogistisk, Gompertz, og gamma. Det er også mulig å bruke KM-data direkte i modellen.

Takeda sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Takeda. Modellen i Excel er ikke særlig transparent, da den inneholder makroer som kan gjøre det vanskelig å følge beregningene, men DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for kreftsykdom. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av frukvintinib sammenlignet med BSC til behandling av metastatisk kolorektalkreft.

Diskonteringsfaktoren varierer med modellsyklusen, noe som gir en mer presis beregning av nåverdien av kostnader og effekter enn en diskonteringsfaktor som kun varierer årlig, spesielt når totaloverlevelsen i populasjonen reduseres raskt. I dette tilfellet, hvor totaloverlevelsen synker raskt, mener DMP at det er hensiktsmessig å bruke diskontering per syklus slik Takeda har gjort.

Takeda har levert en modell hvor analyseperspektivet er begrenset helsetjenesteperspektiv. Dette er ikke i tråd med DMP sine retningslinjer, hvor det står at det skal brukes et utvidet helsetjenesteperspektiv. Det er imidlertid ingen tids- og transportkostnader knyttet til behandling, og DMP vurderer at et begrenset helsetjenesteperspektiv kan legges til grunn i denne saken.

Når det gjelder tidshorisont, har DMP fått tilbakemelding fra de rekrutterte medisinske fagekspertene om at det svært sjelden finnes langtidsoverlevende blant den aktuelle populasjonen. Forventet overlevelse for pasienter som har fullført behandling i 3. behandlingslinje og som ikke mottar ny aktiv behandling, er anslått til omtrent 3 måneder. I tillegg er tilnærmet ingen pasienter i live etter fire år, gitt de forutsetningene DMP har valgt i modellen (Kapittel 3.6.1.1). Basert på dette, samt at en tidshorisont på 3–4 år har blitt benyttet i tidligere metodevurderinger for 3. behandlingslinje (ID2017_047, ID2018_058), vurderer DMP at en tidshorisont på 4 år er tilstrekkelig for å modellere denne pasientgruppens gjenværende livsløp.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av frukvintinib, for pasienter med metastatisk kolorektalkreft.

Diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er rimelig. Tidshorisont er endret til 4 år. Takeda har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på data fra FRESCO-2 studien (presentert i kapittel 2). Tabell 5 beskriver detaljert informasjon om demografiske karakteristika, sykdomskarakteristika og sykdomshistorie inkludert tidligere behandlinger per behandlingsarm og totalt for intention-to-treat (ITT) populasjonen i FRESCO-2 ved baseline.

Tabell 5. Demografiske karakteristika ved baseline for ITT-populasjonen i FRESCO-2 studien, fordelt på de to armene og totalt i studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6).

	Frukventinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)	Totalt (n=691)
Alder, år			
Median (min, maks)	64 (56, 70)	64 (56, 69)	64 (56,0, 70,0)
≥65, n (%)	214 (46)	111 (48)	325 (47)
Kjønn, n (%)			
Menn	245 (53)	140 (61)	385 (56)
Kvinner	216 (47)	90 (39)	306 (44)
Geografisk region, n (%)			
Nord-Amerika	82 (18)	42 (18)	124 (18)
Europa	329 (71)	166 (72)	495 (72)
Japan og Australia	50 (11)	22 (10)	72 (10)
Rase, n (%)			
Hvit	367 (80)	192 (84)	559 (81)
Asiatisk	43 (9)	18 (8)	61 (9)
Svart eller Afrikansk Amerikaner	13 (3)	7 (3)	20 (3)
Andre/ikke spesifisert	38 (8)	13 (6)	51 (7)
Etnisitet, n (%)			
Spansk eller Latinamerikansk	20 (4)	14 (6)	34 (5)
Ikke Spansk eller Latinamerikansk	405 (88)	202 (88)	607 (88)
Ikke rapportert/Ukjent	36 (8)	14 (6)	50 (7)
ECOG PS, n (%)			
0	196 (43)	102 (44)	298 (43)
1	265 (58)	128 (56)	393 (57)

Tabell 6. Sykdomskarakteristika og sykdomshistorie ved baseline i ITT populasjonen i FRESCO-2 studien per studiearm og totalt ((Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).

	Frukventinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)	Totalt (n=691)
Primær tumorlokasjon ved første diagnose, n (%)			
Tykk-tarm	279 (61)	137 (60)	416 (60)
Endetarm	143 (31)	70 (30)	213 (31)
Tykk- og endetarm	39 (9)	23 (10)	62 (9)
Levermetastaser, n (%)			
Ja	339 (74)	156 (68)	495 (72)
Nei	122 (26)	74 (32)	196 (28)
Metastatisk sykdom, n (%)			
≤ 18 måneder	37 (8)	13 (6)	50 (7)
>18 måneder	424 (92)	217 (94)	641 (93)
RAS status			
Mutant	291 (63)	145 (63)	436 (63)
Villtype	170 (37)	85 (37)	255 (37)
<i>BRAF</i> V600E mutasjon, n (%)			
Nei	401 (88)	198 (86)	599 (87)
Ja	7 (2)	10 (4)	17 (2)
Ukjent	53 (12)	22 (10)	75 (11)
“Microsatellite” eller “mismatch repair” status, n (%)			
MSS og/eller pMMR	427 (93)	215 (94)	642 (93)
MSI-H og/eller dMMR	5 (1)	4 (2)	9 (1)
Ukjent	29 (6)	11 (5)	40 (6)

Tabell 7. Tidligere behandlinger ved baseline for pasientene i ITT populasjonen i FRESCO-2 studien per arm og totalt (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).

	Frukventinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)	Totalt (n=691)
Antall tidligere behandlingslinjer i metastatisk sykdom			
Median (min, maks)	4 (3-6)	4 (3-6)	
≤3 tidligere linjer	125 (27)	64 (28)	189 (27)
>3 tidligere linjer	336 (73)	166 (72)	502 (73)
Tidligere behandlinger, n (%)			
VEGF hemmer	445 (97)	221 (96)	666 (96)
EGFR hemmer	88 (38)	180 (39)	268 (39)
Immunsjekkpunkthemmer	21 (5)	11 (5)	32 (5)
BRAF hemmer	9 (2)	7 (3)	16 (2)
Tidligere trifluridin/tipiracil eller regorafenib, n (%)			
Trifluridin/tipiracil	240 (52)	121 (53)	361 (52)
Regorafenib	40 (9)	18 (8)	58 (8)
Trifluridin/tipiracil og regorafenib	181 (39)	91 (40)	272 (39)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i FRESCO-2-studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	62	Gjennomsnitt i klinisk studie FRESCO-2
Andel kvinner (%)	47 %	Fordeling i intervensjonsarmen i klinisk studie FRESCO-2

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De rekrutterte medisinske fagekspertene mener at ITT populasjonen i FRESCO-2 studien i hovedsak er representativ for pasienter med mCRC i klinisk praksis som vil være aktuelle for behandling i 4. linje, dvs. pasienter med god prognose reflektert i en viss overrepresentasjon (i forhold til totalpopulasjonen) av pasienter med kreft på venstre side og rektalkreft, varighet av metastatisk sykdom ≥18 måneder og få pasienter med BRAF mutasjon. Dette er karakteristika som ifølge fagekspertene er typisk for pasienter aktuelle for flere linjer med kjemoterapi. Det er i tillegg få pasienter med MSI-H status, dette kan skyldes at mange pasienter med MSI-H har god effekt av immunterapi og som regel ikke trenger flere behandlingslinjer. Pasienter med MSI-H som ikke har hatt nytte av immunterapi har dårlig prognose og fagekspertenes vurdering er at få av disse derfor vil være aktuelle for behandling med frukventinib. De aller fleste pasientene i ITT populasjonen i FRESCO-2 studien har fått behandling med bevacizumab tidligere. De medisinske fagekspertene hadde forskjellig

vurdering av om pasienter som ikke har vært aktuelle for kombinasjonsbehandling med bevacizumab vil være aktuelle for behandling med frukvintinib.

På noen områder avviker ITT populasjonen i FRESCO-2 studien fra det som er forventet i norsk klinisk praksis: Andelen pasienter med ECOG 0 var 43 % i studien mens de medisinske fagekspertene antar at denne andelen i klinisk praksis vil være 20-30 %. De antar også at pasienter i klinisk praksis med ECOG 2 kan bli vurdert som aktuelle for metoden. I studien hadde mange pasienter fått mer enn tre linjer med behandling for metastatisk sykdom før inklusjon, mens i norsk klinisk praksis vil pasienter aktuelle for frukvintinib ha fullført behandling i 3. behandlingslinje (de medisinske fagekspertene mente at diskrepansen fra studien kan forklares i hvordan man definerer en behandlingslinje). Videre hadde 39 % vs. 40 % av pasientene i FRESCO-2 studien (intervensjons- vs. komparatorarm) fått både regorafenib og trifluridin/tipiracil og hhv 9 % vs. 8 % av pasientene hadde mottatt kun behandling med regorafenib tidligere. Ifølge de medisinske fagekspertene benyttes regorafenib sjeldent i norsk klinisk praksis (~ 1 %) fordi medikamentet etter deres erfaring har liten klinisk nytte og høy toksisitet.

Gjennomsnittsalderen i studien er 62 år og median alder 64 år. De medisinske fagekspertene mener at pasienter i norsk klinisk praksis som er aktuelle for frukvintinib vil være 60-65 år. Dette fordi frukvintinib etter deres vurdering virker å være lite toksisk, noe som øker sjansen for bruk til eldre pasienter. Samtidig er frukvintinib godkjent til bruk først etter at pasientene har fullført tilgjengelig standardbehandling i tre behandlingslinjer. Etter deres vurdering er det lite aktuelt å starte behandling i 4. linje hos eldre pasienter. De medisinske fagekspertenes mener derfor at gjennomsnittsalderen for pasienter i norsk klinisk praksis som er aktuelle for frukvintinib vil være som i studien eller noe lavere.

Sett under ett mener de medisinske fagekspertenes at pasientene som utgjør ITT populasjonen i FRESCO-2 studien er litt friskere enn totalpopulasjonen av pasienter med mCRC som har mottatt tumorrettet behandling i norsk klinisk praksis, og også noe mer funksjonsdyktig enn pasienter i norsk klinisk praksis som kan være aktuelle for behandling med frukvintinib. Det siste er reflektert i at andelen pasienter med ECOG 0 i studien er noe høyere enn forventet i klinisk praksis (43% vs. 20-30%) og gjenspeiler at pasientene i FRESCO-2 studien til en viss grad er selektert sammenlignet med en populasjon i klinisk praksis. Dette er en kjent utfordring ved kliniske studier og ikke unikt for FRESCO-2 studien.

3.3.4 DMPs vurdering

DMP mener at inklusjons- og eksklusjonskriteriene i FRESCO-2 studien er relevante for seleksjon av en populasjon med pasienter som har fullført behandling med tilgjengelig standardbehandling i 3. behandlingslinje i hht. Handlingsprogrammet for tykk- og endetarmskreft – medikamentell behandling av inoperabel, metastatisk sykdom (kapittel 14.2) (1). Pasientkarakteristikaene ved baseline er generelt godt balansert mellom de to studiearmene og reflekterer seleksjonskriteriene.

De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at ITT populasjonen i FRESCO-2 studien er representativ for norsk klinisk praksis, med noen mindre forskjeller (se avsnittet ovenfor). Faktorer som kan ha betydning for overførbarheten av effektresultatene i studien er at det forventes at færre pasienter i norsk klinisk praksis er ECOG 0 og at pasienter med ECOG 2 også vil bli vurdert for metoden. Alderen på pasienter som vil bli vurdert for metoden forventes å være som i studien eller litt lavere, og svært få pasienter i norsk klinisk praksis vil ha mottatt behandling med regorafenib tidligere. Det er ukjent om disse faktorene i vesentlig grad vil ha betydning for overførbarheten av effekten av behandlingene i hver av studiearmene til klinisk praksis. Fordi de to studiearmene er godt balansert mhp pasientkarakteristika ved inklusjon, vurderer DMP likevel at sammenfallet med forventet klinisk

populasjon er tilstrekkelig og at den relative effekten observert i studien kan antas å være representativ for klinisk praksis.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP vurderer ITT populasjonen i FRESCO-2 studien som representativ for norsk klinisk praksis og legger til grunn det samme som Takeda i egen hovedanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: Innsendt dokumentasjon, EPAR (6), og oppnevnte medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon (FRESCO-2 studien)	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis (forventet)
Behandling	Frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling (Tabell 10) og påfølgende antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det (se <i>Påfølgende behandling</i>)	Frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling	Frukventinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling som påfølgende behandling til pasienter som på individuell basis blir vurdert å kunne ha nytte av det (se <i>Påfølgende behandling</i>)
Dosering	Frukventinib 5 mg daglig på dag 1-21 i en 28-dagerssyklus	Frukventinib 5 mg daglig på dag 1-21 i en 28-dagerssyklus. Kostnader for BSC er ikke inkludert	Frukventinib dosert som i FRESCO-2 studien og i hht godkjent preparatomtale
Administrasjonsform	oralt	oralt	oralt
Behandlingsvarighet	Til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Median antall måneder (min, maks): 3,06 (0,3 -19,1)	<i>Time-to-treatment discontinuation</i> (TTD) KM-data fra FRESCO-2 studien. Median som i FRESCO-2 studien. Gjennomsnitt: 17,57 uker (4,4 behandlingssykluser)	I hht FRESCO-2 studien og godkjent preparatomtale dvs til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår
Gjennomsnittlig relativ doseintensitet (%)	85 %	85 %	Ukjent
Påfølgende behandling	BSC bestående av symptomlindrende behandling (Tabell 10) og behandling med antitumor legemidler ("antitumor medication", Tabell 11). I FRESCO-2 studien fikk 29 % av pasientene i intervensjonsarmen påfølgende antitumorbehandling.	Effekt: OS er justert for å eliminere mulig påvirkning fra påfølgende antitumorbehandling Kostnader knyttet til påfølgende behandling: Ikke inkludert	BSC bestående av symptomlindrende behandling og behandling med anti-tumorlegemidler. I klinisk praksis forventes det at anslagsvis 10-15% av pasientene vil få påfølgende behandling etter avsluttet behandling med frukventinib (se avsnitt 3.4.3)

I FRESCO-2 studien ble BSC definert som «behandling gitt for å forbedre livskvaliteten til pasientene ved å forebygge eller behandle symptomene på sykdommen og bivirkninger forårsaket av behandling av sykdommen». BSC som pasientene i FRESCO-2 studien mottok er presentert i Tabell 10. I EU

området var behandling med analgetika, systemiske kortikosteroider, psykoleptika og betennelsesdempende/antireumatiske midler de vanligste formene for støttebehandling (Tabell 10).

Tabell 10. BSC i FRESCO-2 studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).

ATC Therapeutic Subgroup ^d	North America ^a N=124	EU ^a N=495	Asia (Japan and Australia) ^a N=72
ANALGESICS	101 (81.5)	341 (68.9)	56 (77.8)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	33 (26.6)	112 (22.6)	38 (52.8)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	27 (21.8)	163 (32.9)	22 (30.6)
PSYCHOLEPTICS	55 (44.4)	139 (28.1)	23 (31.9)
DRUGS FOR CONSTIPATION	54 (43.5)	97 (19.6)	33 (45.8)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	66 (53.2)	87 (17.6)	17 (23.6)
DIURETICS	31 (25.0)	114 (23.0)	12 (16.7)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	28 (22.6)	53 (10.7)	18 (25.0)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	17 (13.7)	81 (16.4)	9 (12.5)
MINERAL SUPPLEMENTS	41 (33.1)	72 (14.5)	12 (16.7)
VITAMINS	52 (41.9)	46 (9.3)	11 (15.3)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	22 (17.7)	34 (6.9)	9 (12.5)
APPETITE STIMULANTS	7 (5.6)	22 (4.4)	1 (1.4)
PSYCHOANALEPTICS	23 (18.5)	43 (8.7)	2 (2.8)
GENERAL NUTRIENTS	6 (4.8)	30 (6.1)	4 (5.6)

Pasienter som ble vurdert å kunne ha nytte av det fikk påfølgende behandling med BSC i form av symptomlindrende behandling og behandling med antitumor legemidler («antitumor medication») (Tabell 11 (6)), i hovedsak av typen antineoplastiske midler. Utover behandling med antineoplastiske midler var behandling med «andre produkter» («All other therapeutic products») den mest vanlige typen av antitumor legemidler som ble benyttet i studien.

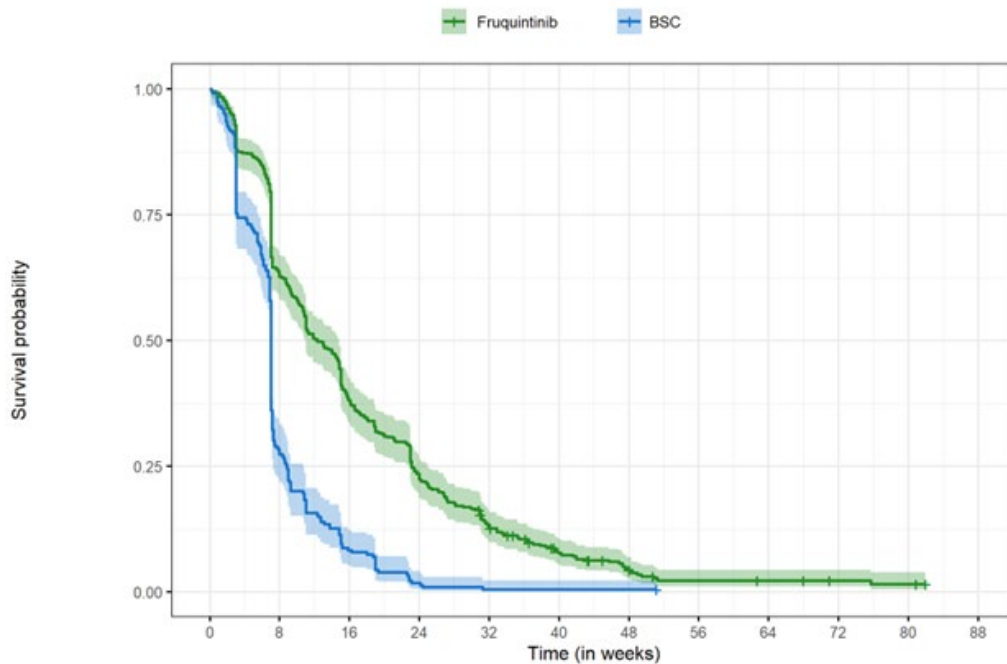
Tabell 11. Oversikt over påfølgende behandling i FRESCO-2 studien i hhv komparator- og intervensjonsarm og totalt i safety populasjonen i «survival follow-up» perioden (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR (6)).

ATC Therapeutic Subgroup Preferred Term	Placebo + BSC (N=230) n (%)	Fruquintinib + BSC (N=456) n (%)	Total (N=686) n (%)
Subjects with at Least 1 Medication	79 (34.3)	134 (29.4)	213 (31.0)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	78 (33.9)	132 (28.9)	210 (30.6)
FLUOROURACIL	22 (9.6)	35 (7.7)	57 (8.3)
REGORAFENIB	18 (7.8)	34 (7.5)	52 (7.6)
OXALIPLATIN	15 (6.5)	29 (6.4)	44 (6.4)
BEVACIZUMAB	15 (6.5)	21 (4.6)	36 (5.2)
CAPECITABINE	10 (4.3)	25 (5.5)	35 (5.1)
IRINOTECAN	10 (4.3)	22 (4.8)	32 (4.7)
TIPRACIL HYDROCHLORIDE;TRIFLURIDINE	4 (1.7)	10 (2.2)	14 (2.0)
CETUXIMAB	4 (1.7)	9 (2.0)	13 (1.9)
PANITUMUMAB	4 (1.7)	8 (1.8)	12 (1.7)
FLUOROURACIL;FOLINIC ACID;OXALIPLATIN	5 (2.2)	3 (0.7)	8 (1.2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUGS	2 (0.9)	5 (1.1)	7 (1.0)
IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	2 (0.9)	4 (0.9)	6 (0.9)
TIPRACIL;TRIFLURIDINE	2 (0.9)	4 (0.9)	6 (0.9)
CALCIUM FOLINATE;FLUOROURACIL;IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	2 (0.9)	3 (0.7)	5 (0.7)
RALITREXED	3 (1.3)	2 (0.4)	5 (0.7)
BEVACIZUMAB;CALCIUM FOLINATE;FLUOROURACIL;OXALIPLATIN	2 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.6)
TRASTUZUMAB	2 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.6)
CAPECITABINE;OXALIPLATIN	2 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.4)
GEMCITABINE	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	18 (7.8)	30 (6.6)	48 (7.0)
FOLINIC ACID	12 (5.2)	18 (3.9)	30 (4.4)
CALCIUM FOLINATE	5 (2.2)	7 (1.5)	12 (1.7)
CALCIUM LEVOFOLINATE	1 (0.4)	5 (1.1)	6 (0.9)
INVESTIGATIONAL DRUG	3 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.6)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.4)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUGS	1 (0.4)	0	1 (0.1)
IMMUNOSTIMULANTS	0	2 (0.4)	2 (0.3)
IMMUNOTHERAPY	0	1 (0.2)	1 (0.1)
THOR 707	0	1 (0.2)	1 (0.1)
IMMUNOSUPPRESSANTS	1 (0.4)	0	1 (0.1)
TALIZUMAB	1 (0.4)	0	1 (0.1)

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 24-06-2022 var 1,5 % av pasientene fortsatt på behandling med frukvintinib, mens 98,5 % hadde avsluttet behandlingen. Takeda bruker KM-data av behandlingsvarighet (TTD) med frukvintinib i FRESCO-2 studien direkte i sin grunnanalyse. Kostnader knyttet til BSC bestående av symptomlindrende behandling og påfølgende behandling med antitumorlegemidler er ikke inkludert i modellen.

Effektdata for PFS i intervensjonsarmen som er brukt i modellen, er hentet fra FRESCO-2-studien, mens data for OS er justerte for å eliminere det mulige effektbidraget fra påfølgende antitumorbehandling (se Kapittel 3.6.1).



Figur 3. KM-kurver for TTD (kilde: Innsendt dokumentasjon)

3.4.3 DMPs vurdering

De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer at frukvintinib i klinisk praksis vil bli benyttet som i FRESCO-2 studien, dvs. at frukvintinib vil bli administrert med BSC bestående av symptomlindrende behandling og at pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det vil få påfølgende behandling med antitumorlegemidler etter avsluttet behandling med frukvintinib. Fagekspertene bekrefter at den symptomlindrende behandlingen benyttet i studien sammenfaller med klinisk praksis, og at antitumor medikamentene i FRESCO-2 studien (Tabell 11) er tilgjengelige og i bruk i norsk klinisk praksis med unntak av regorafenib og gemcitabin som i liten grad benyttes i Norge.

De medisinske fagekspertene påpeker at de forventer at andelen pasienter som vil få påfølgende antitumorbehandling etter avsluttet behandling med frukvintinib vil bli lavere i klinisk praksis enn i studien, hovedsakelig fordi studiepopulasjonen i FRESCO-2 studien vurderes som en noe mer funksjonsdyktig populasjon enn populasjonen i klinisk praksis (basert bl.a. på ECOG status, se kommentar i avsnitt 3.3.4). I hovedsak er det pasienter med mindre omfattende tumorbyrde og en indolent tumorbiologi som kan tåle/ha nytte av reintroduksjon av tidligere behandlinger eller som tilbys behandling som er under utprøving i kliniske studier. Etter deres vurdering er det sannsynlig at andelen pasienter som vil få påfølgende behandling etter avsluttet behandling med frukvintinib vil tilsvare andelen som i dagens kliniske praksis får antitumorbehandling etter fullført behandling i 3. linje, anslagsvis 10-15 % (se avsnitt 3.5.3). De medisinske fagekspertene påpekte også at selv om hensikten med påfølgende antitumorbehandling er å oppnå en effekt på tumor som bidrar til å stabilisere sykdom og bedre overlevelse (i tillegg til å lindre symptomer og øke livskvalitet), er det etter

deres vurdering likevel lite sannsynlig at behandlingen har gitt et vesentlig bidrag til overlevelsen i studien. Dette fordi medikamentene som benyttes stort sett er legemidler som pasientene har blitt behandlet med tidligere til progresjon, eller (i noen få tilfeller) medikamenter som er under utprøving i kliniske studier og hvor effekten er ukjent.

Basert på innspillene fra de medisinske fagekspertene mener DMP at behandlingen som pasientene fikk i intervensjonsarmen i FRESCO-2 studien, dvs. frukvintinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og påfølgende antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det, er representativ for norsk klinisk praksis. DMPs vurdering er derfor at intervensjon i metodevurderingen er frukvintinib + BSC bestående av symptomlindrende behandling og påfølgende behandling.

Takeda har ikke inkludert kostnader til BSC og påfølgende behandling med antitumorlegemidler i den innsendte helseøkonomiske modellen. DMP har ikke endret på dette da andelen som vil få slik behandling etter avsluttet behandling med frukvintinib forventes å bli lik andelen som i dagens kliniske praksis får antitumorbehandling sammen med symptomlindrende behandling etter fullført standardbehandling i 3. linje. Kostnadene knyttet til bruk av disse legemidlene er derfor forventet å tilsvare kostnadene ved dagens kliniske praksis. Videre anses disse kostnadene som begrensede, og de antas å ha minimal innvirkning på modellens resultater.

TTD med frukvintinib dataene er modne og DMP vurderer derfor at det er hensiktsmessig å bruke KM-kurvene direkte, uten ekstrapolering i hovedanalysen. DMP godtar Takedas bruk av KM-data direkte i modellering av TTD med frukvintinib.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP vurderer at behandlingen som pasientene fikk i intervensjonsarmen i FRESCO-2 studien reflekterer klinisk praksis og mener at BSC består av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling. DMP godtar derfor ikke Takedas justering av overlevelsesdata. I den helseøkonomiske modellen legger DMP til grunn at intervensjonen er frukvintinib + **BSC bestående av symptomlindrende behandling og påfølgende antitumorbehandling** (se Kapittel 3.6.1.1). Takeda definerer BSC utelukkende som symptomlindrende behandling. For beregning av legemiddelkostnader legger DMP til grunn det samme som Takeda, dvs. å bruke KM-data direkte i modellering av TTD med frukvintinib og å utelate kostnader til BSC og påfølgende behandling med antitumorlegemidler fra den helseøkonomiske modellen.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 12. Karakteristikk ved komparator (Kilder: Innsendt dokumentasjon, EPAR (6), og oppnevnte medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Behandling	Placebo + BSC bestående av symptomlindrende behandling (Tabell 10) og påfølgende antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis ble	BSC bestående av symptomlindrende behandling	BSC bestående av symptomlindrende behandling (Tabell 10) og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det (anslagsvis 10-15%).

	vurdert å kunne ha nytte av det (se <i>Påfølgende behandling</i>).		
Dosering	Placebo 5 mg kapsel daglig på dag 1 - 21 i en 28-dagerssyklus +BSC (som i studien, se avsnitt 3.4.1 og Tabell 10)	Kostnader for BSC er ikke inkludert.	Ikke relevant
Administrasjonsform	oralt	Ikke relevant	Ikke relevant
Behandlingsvarighet	Median antall måneder (min, maks): 1,84 (0,3 – 12,0)	Ikke inkludert	Livstidsperspektiv
Relativ doseintensitet (%)	98 % (median)	Ikke inkludert	Ikke relevant
Påfølgende behandling	BSC bestående av symptomlindrende behandling og behandling med antitumor legemidler (Tabell 11) til pasienter som på individuell basis ble vurdert å kunne ha nytte av det. I studien fikk 34 % av pasientene i komparatorarmen påfølgende behandling	Effekt: OS er justert for å eliminere mulig påvirkning fra påfølgende antitumorbehandling Kostnader knyttet til påfølgende behandling: Ikke inkludert	Ikke relevant

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighet med BSC ble ikke inkludert i modellen, ettersom modellen ikke inkluderer kostnader knyttet til anskaffelse eller administrasjon av BSC. Den helseøkonomiske modellen innsendt av Takeda tillater heller ikke inkludering av kostnader knyttet til påfølgende behandling (antitumorbehandling). Effektdata for PFS i komparatorarmen som er brukt i modellen, er hentet fra FRESCO-2-studien, mens data for OS er justerte for å eliminere det mulige effektbidraget fra påfølgende antitumorbehandling (se Kapittel 3.6.1).

3.5.3 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene bekrefter at pasienter som har avsluttet tilgjengelige behandlinger i 3. behandlingslinje i dagens kliniske praksis får BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling med legemidler av samme type som benyttet i FRESCO-2 studien til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det, anslagsvis 10-15% av (se avsnitt 3.4.3).

Det er en forskjell mellom komparatorarmen i FRESCO-2 studien og klinisk praksis i at pasientene i studien fikk antitumorbehandling først etter at de hadde avsluttet behandling med placebo, mens i klinisk praksis vil antitumorbehandling gis sammen med BSC bestående av symptomlindrende behandling. DMP vurderer likevel at behandlingen som pasientene fikk i komparatorarmen i FRESCO-2 studien er representativ for norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen legger derfor DMP til grunn at komparator er BSC bestående av symptomlindrende behandling og behandling med antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det.

Det er ikke inkludert kostnader til BSC eller kostnader til behandling med antitumorlegemidler for komparator i den helseøkonomiske modellen. DMP har ikke endret på dette da andelen pasienter som i dagens kliniske praksis får behandling med antitumorlegemidler forventes å tilsvare andelen som vil få slik behandling etter avsluttet behandling med frukvintinib. Kostnadene knyttet til bruk av disse legemidlene er derfor ikke forventet å endre seg vesentlig fra kostnadene ved dagens kliniske praksis. Videre anses disse kostnadene som begrensede, og de antas å ha minimal innvirkning på modellens resultater.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at behandlingen som pasientene fikk i komparatorarmen i FRESCO-2 studien reflekterer klinisk praksis. DMP godtar derfor ikke Takedas justering av overlevelsesdata. I den helseøkonomiske modellen legger DMP til grunn at komparator er **BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling** (se Kapittel 3.6.1.1). Takeda definerer BSC utelukkende som symptomlindrende behandling.

For kostnader legger DMP til grunn det samme som Takeda, dvs. utelater kostnader til BSC og påfølgende behandling med antitumorlegemidler fra den helseøkonomiske modellen.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for frukvintinib + BSC + påfølgende behandling vs. BSC + påfølgende behandling er basert på resultater for ITT populasjonen fra FRESCO-2. Uønskede hendelser er basert på «safety populasjonen (SP)» fra den samme studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

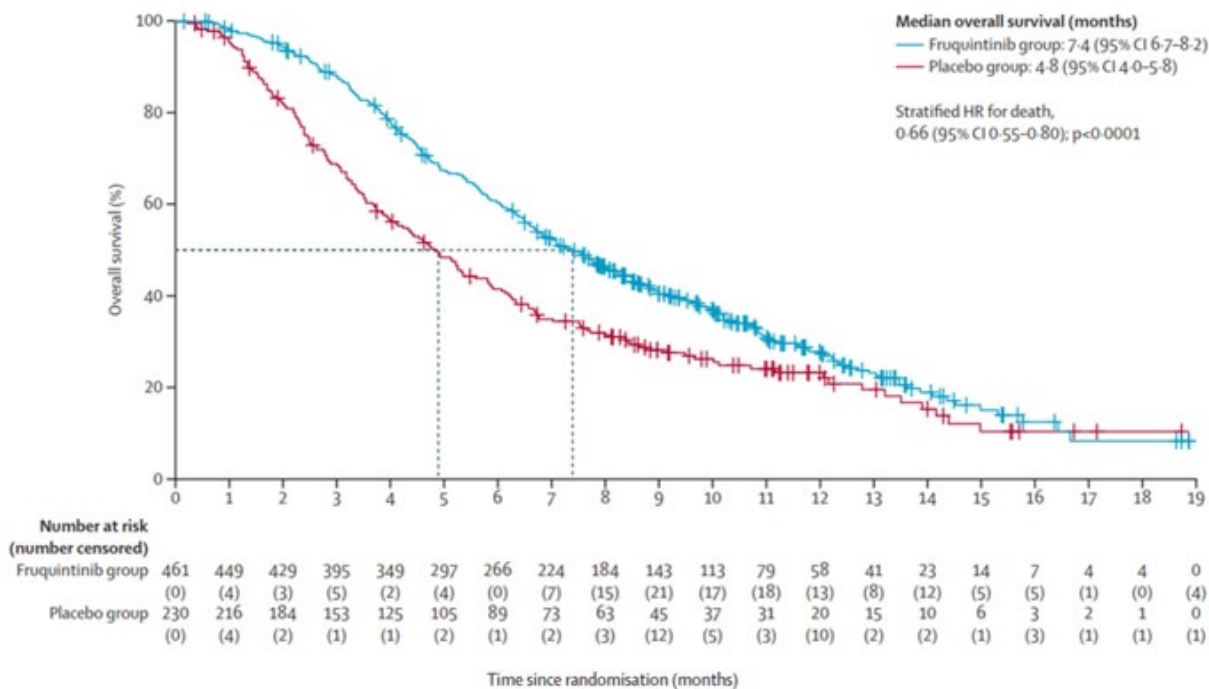
Datakutt for analysen av effektdata var 24. juni 2022. Median oppfølgingstid var da 11,3 måneder (95 % KI: 10,6 - 12,4) i intervensjonsarmen og 11,2 måneder (95 % KI: 9,9 - 12,0) i komparatorarmen.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: OS og PFS. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Primærutfallsmål: Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra ITT populasjonen i FRESCO-2 studien viste at median overlevelse i intervensjonsarmen var forlenget med 2,6 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median OS 7,4 måneder vs. 4,8 måneder) og at behandlingen i intervensjonsarmen reduserte risiko for død med 34 % ((HR=0,662 (95 % KI: 0,549 - 0,800), $P < 0.001$)) (Figur 4).



Figur 4 OS i FRESCO-2 studien (ITT populasjonen) (kilde: Innsendt dokumentasjon, EPAR (6)).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var 68,8 % og 75,2 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 13 viser hvilke undersøkelser Takeda har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

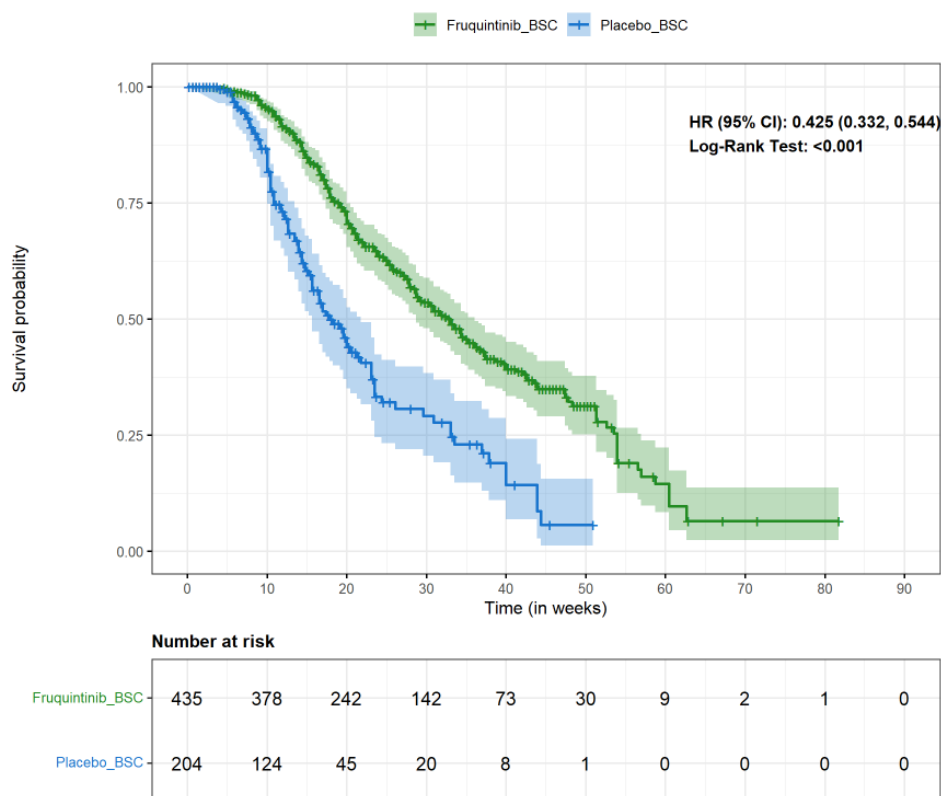
Tabell 13. Framskrivning av OS i Takeda sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Takeda sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmen modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal funksjon. KM-data er justert for behandlingseffekten av påfølgende behandling.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

Takeda har valgt å justere OS-dataene for den relative behandlingseffekten av påfølgende behandling. Takeda begrunner dette med at omtrent 30 % av pasientene i begge armene i FRESCO-2 studien mottok påfølgende behandling, og at det ikke forventes at pasientene i norsk klinisk praksis vil få slik behandling.

I sin grunnanalyse har Takeda brukt *inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW)* til å estimere den kausale behandlingseffekten på totaloverlevelse (OS), samtidig som det ble justert for den potensielle påvirkningen av påfølgende antitumorbehandling. I IPCW-baserte analyser ble pasientene sensurert på tidspunktet for oppstart av påfølgende behandling, og de gjenværende pasientene i samme behandlingsarm med lignende karakteristikk (både ved baseline og etter baseline) ble vektet opp. Dette ble gjort for å konstruere en pseudo-populasjon som har de samme spesifiserte egenskapene som den opprinnelige populasjonen, men uten å ha mottatt påfølgende

antitumorbehandling. Vekten ble definert som den inverse sannsynligheten for å bytte til en påfølgende antitumorbehandling før tid t , gitt at pasienten fortsatt mottar randomisert behandling før tid t . Ettersom de underliggende mekanismene for sensurering av behandling kan variere mellom de to behandlingsarmene, ble stabiliserte vekter beregnet separat for hver arm. En vektet, stratifisert Cox proporsjonal hasard-modell ble deretter benyttet for å oppnå et kausalt estimat av hasard ratio (HR).

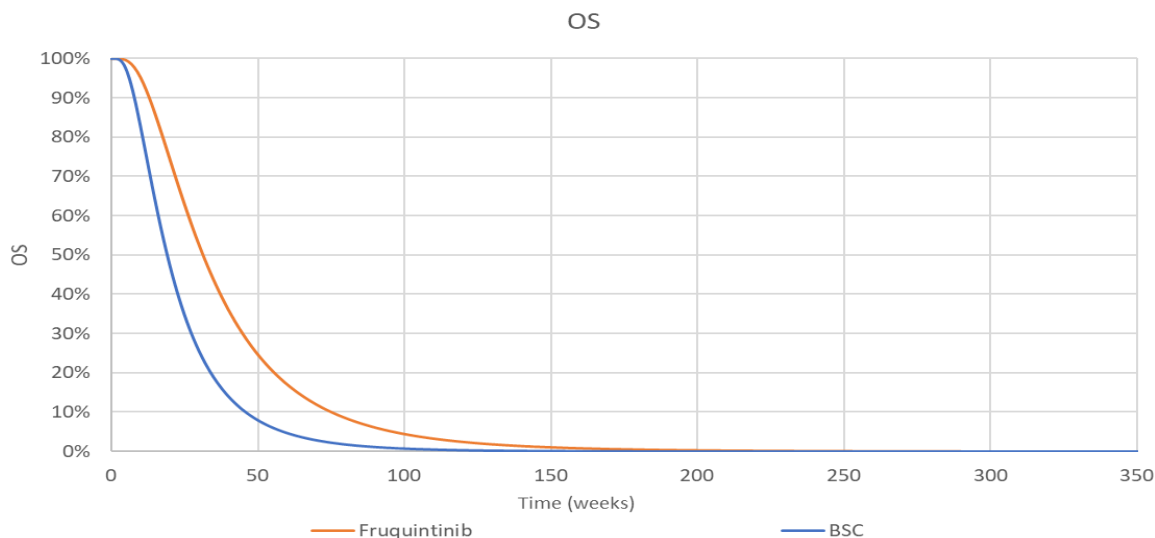


Figur 5 Justert OS RIPD KM - IPCW (kilde: Innsendt dokumentasjon)

Parametrisering av IPCW-data ble gjort av Takeda for å framskrive OS-dataene. Takeda digitaliserte den vektete KM-analysen av OS for å generere rekonstruerte individuelle pasientdata (RIPD) (Figur 5), som var nødvendig for å tilpasse de parametriske distribusjonene.

Takeda har undersøkt PH-antagelsen for OS IPCW-data ved statistisk testing og visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer, log-kumulative hasard plott, samt undersøkt AFT-antagelsen med QQ-plott. Takeda mener at Schoenfeld residualer og inspeksjon av log-kumulativ hasard plott demonstrer at PH-antakelsen holder. Basert på dette, har Takeda valgt å framskrive kurver avhengig av hverandre.

Takeda har validert de ulike modellene opp mot indikatorer for statistisk tilpasning (AIC og BIC) og har valgt avhengig log-normal funksjon i sin grunnanalyse for ekstrapolering av OS IPCW-data (Figur 6).



Figur 6 Framskrivning av IPCW-data brukt i Takedas grunnanalyse

Modellen gjør det mulig å velge andre kilder eller tilnærminger for OS, for eksempel OS ITT fra FRESCO-2-studien.

DMPs vurdering

DMP har konkludert med at ITT populasjonen fra FRESCO-2 studien og behandlingen som pasientene fikk i hhv intervensjons- og komparatorarmen er representativt for klinisk praksis. DMP mener derfor at også OS dataene fra ITT populasjonen (ujusterte) er representative, og har benyttet disse i hovedanalysen.

Takeda har i motsetning til DMP benyttet justerte OS data i den helseøkonomiske modellen. Valget er basert på to premisser: at pasienter i dagens kliniske praksis ikke tilbys antitumorbehandling etter fullført standardbehandling i 3.linje, og at den påfølgende behandlingen i FRESCO-2 studien har påvirket overlevelse i begge studiearmene og dermed den relative OS effekten. Takeda har underbygget det siste premisset med resultater fra en analyse av OS i en *post hoc* definert subgruppe av pasienter i FRESCO-2 studien som ikke fikk påfølgende behandling etter avsluttet behandling med frukvintinib/placebo. Resultatene indikerer at median OS er kortere i både intervensjons- og komparatorarmen i denne gruppen sammenlignet med ITT populasjonen. Forskjellen i median OS er imidlertid tilnærmet lik i de to populasjonene (2,5 måneder i subgruppen og 2,6 måneder i ITT populasjonen). På bakgrunn av subgruppeanalysen har Takeda valgt å justere OS dataene fra studien for mulig effekt av påfølgende behandling. Dette er gjort ved å konstruere en pseudopopulasjon fra studien ved hjelp av IPCW metoden, og det er OS dataene fra denne populasjonen som er implementert i Takeda sin grunnanalyse. Metoden øker forskjellen i median OS mellom armene fra 2,5 måneder som vist i studien til 3,3 måneder.

DMP er uenig i at pasienter i dagens kliniske praksis ikke tilbys antitumorbehandling etter fullført standardbehandling i 3.linje; anslagsvis 10-15% av pasientene får ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene slik behandling i dagens kliniske praksis og de forventer at tilsvarende andel vil få påfølgende antitumorbehandling etter avsluttet behandling med frukvintinib dersom metoden blir innført. Denne andelen er lavere enn i studien der omtrent 30 % av pasientene i begge studiearmene fikk påfølgende antitumorbehandling etter avsluttet behandling med frukvintinib eller placebo. Dersom bidraget fra påfølgende antitumorbehandling til overlevelse i studien er vesentlig, kan dette ha betydning for om overlevelsen i hhv intervensjons- og komparatorarmen i studien er representativ for klinisk praksis. De medisinske fagekspertene mener imidlertid at det er lite sannsynlig at antitumorbehandling i denne settingen har gitt et betydningsfullt bidrag til overlevelsen i FRESCO-2 studien (se avsnitt 3.4.3). Som i FRESCO-2 studien der tilnærmet lik andel av pasientene i begge

studiearmen fikk påfølgende antitumorbehandling forventer de også at andelen pasienter som vil få antitumorbehandling etter frukvintinib vil tilsvare andelen som i dag får antitumorbehandling etter fullført behandling i 3. behandlingslinje. Basert på disse vurderingene fra de medisinske fagekspertene mener DMP at OS i hhv intervensjons- og komparatorarmen i studien samt den relative OS effekten er representativ og overførbar til klinisk praksis. DMP har derfor lagt ujusterte OS data fra ITT populasjonen i FRESCO-2 studien til grunn i hovedanalysen.

Framskrivning av OS

Basert på Schoenfeld residualer og inspeksjon av log-kumulativ hasardplott presentert i Appendiks 1, mener DMP at PH-antakelsen er brutt, og velger derfor uavhengig modellering.

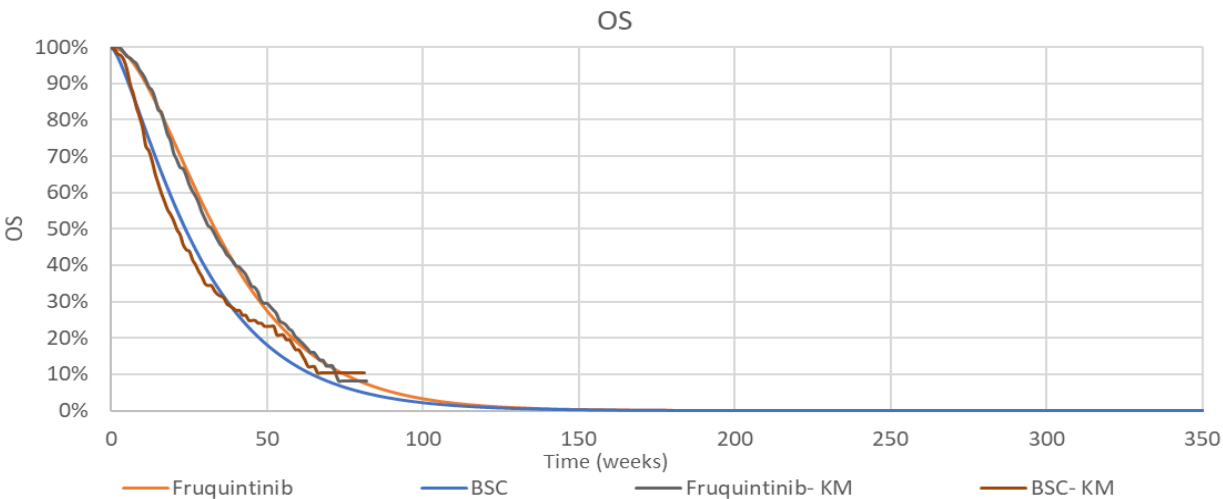
DMPs vurdering av ekstrapolering av ITT-data er basert på en kombinasjon av visuell inspeksjon, AIC/BIC-verdier og klinisk plausibilitet.

For intervensjonsarmen viser analysen at generalisert gamma, log-logistisk, gamma og log-normal er de funksjonene med de laveste AIC/BIC-verdiene, med minimal variasjon mellom dem. For komparatorarmen har log-normal, generalisert gamma, log-logistisk og gamma de laveste AIC/BIC-verdiene, noe som indikerer at disse modellene passer best til de modne OS-dataene.

Imidlertid observeres det at de fleste kombinasjonene av disse funksjonene resulterer i kryssende kurver. Kryssingen som observeres i FRESCO-2 studien kan delvis forklares med at pasientene i placeboarmen er noe underbehandlet sammenlignet med det som forventes i klinisk praksis, og dermed kan oppleve et lite bidrag til overlevelse fra påfølgende behandling. Selv om KM-kurvene krysser hverandre rundt måned 16, vurderer DMP at det ikke er klinisk plausibelt at BSC har bedre overlevelse enn frukvintinib i norsk klinisk praksis. Basert på dette, og med hensyn til høy grad av sensurering og usikkerhet i halen på kurven, velger DMP å modellere med kurver som ikke krysser hverandre.

De medisinske fagekspertene, har videre kommentert at 3-årsoverlevelse for de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis er under 1 %. Dette begrenser DMPs valg av modell for komparatorarmen til gamma-funksjonen.

Samtidig vurderes det som biologisk plausibelt at behandlingseffekten på overlevelse avtar over tid, fordi frukvintinib hovedsakelig stabiliserer sykdom (54% med SD i frukvintinarmen og 6.1% i placeboarmen) og i liten grad fører til komplett eller partiell tumorrespons. Gitt at frukvintinib er en tyrosinkinasehemmer forventes det heller ingen virkning av legemiddelet utover perioden pasienten står på behandlingen. Dette gjør det sannsynlig at OS-kurvene møtes etter uke 80, når alle pasientene har avsluttet behandlingen (se Figur 3). Basert på denne vurderingen, kombinert med at gamma er en av de funksjonene som passer best til KM-dataene, har DMP valgt å modellere intervensjonsarmen med gamma. Figur 7 viser DMPs valg av OS ekstrapolering med gamma i intervensjonsarmen og i komparatorarmen.



Figur 7. Observerte ITT OS KM-kurver og DMPs valg av framskrivingskurve for intervensjonsarmen (oransje) og komparatorarmen (blå)

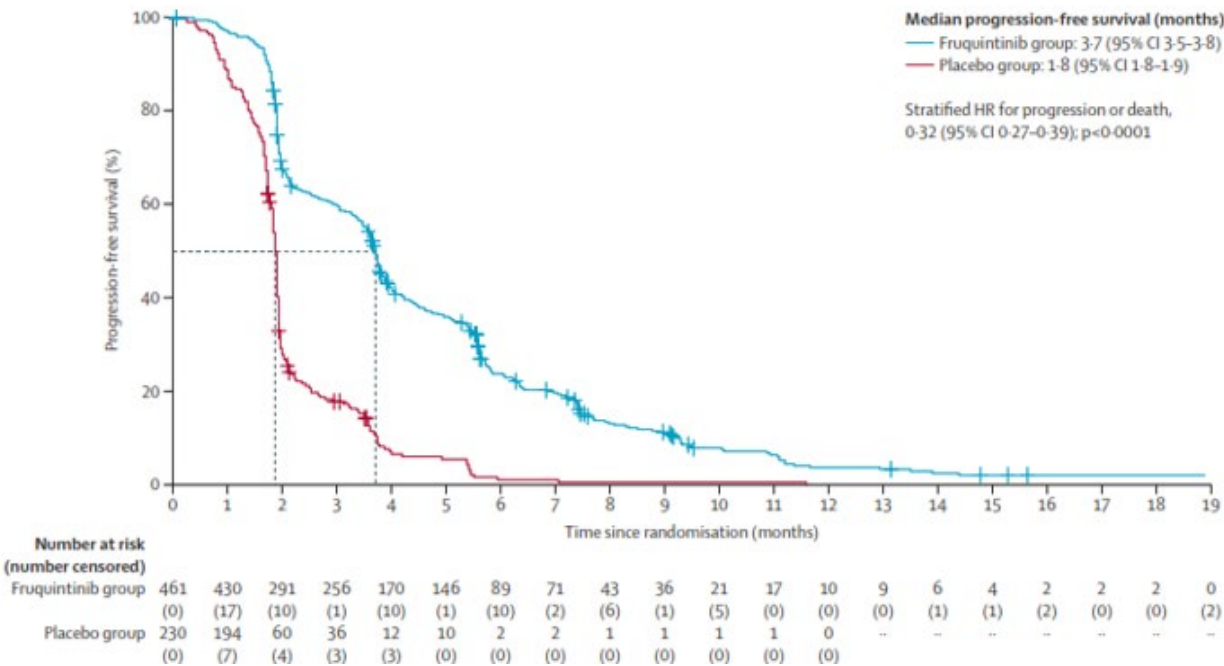
DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP godtar ikke Takedas justerte OS analyse, der effekten av påfølgende behandling i begge armer er justert vekk (IPCW-data) og velger i stedet å bruke ITT-data fra FRESCO-2 studien. Videre velger DMP å framskrive ITT-data med uavhengig modellering av gamma i både intervensjonsarmen og i komparatorarmen.

3.6.1.2 Sekundærutfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra ITT populasjonen i FRESCO-2 studien viste at median PFS i intervensjonsarmen var forlenget med 1,9 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median PFS 3,7 måneder vs. 1,8 måneder) og at behandlingen i intervensjonsarmen reduserte risiko for progresjon eller død med 68 % ((HR=0,321 (95 % KI: 0,267-0,386), $P < 0,001$)) (Figur 8).



Figur 8. PFS i FRESCO-2 studien

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 85 % og 92,6 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert. Takeda har valgt å bruke KM-data direkte i sin grunnanalyse, siden PFS data er modne.

DMPs vurdering

PFS dataene er modne og DMP vurderer derfor at det er hensiktsmessig å bruke KM-kurvene direkte, uten ekstrapolering i hovedanalysen. DMP godtar Takedas bruk av KM-data direkte i modellering av PFS.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP godtar Takedas valg av bruk av KM-data direkte i PFS modellering.

3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Subgruppeanalyser av OS og PFS er utført på en rekke forhåndsdefinerte grupper, se Appendiks 5.

DMPs vurdering

Forbedring av OS og PFS var generelt konsistente og i favør av frukvintinib på tvers av de fleste undersøkte subgrupper.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste uønskede hendelsene som oppstod i løpet av behandlingsperioden blant pasienter behandlet med frukvintinib vs. placebo i FRESCO-2 studien var hypertensjon (37 % vs. 8 %), asteni (34 % vs. 8 %), redusert appetitt (27 % vs. 17 %), diaré (24 % vs. 10 %), hypotyreose (21 % vs. 0,4 %), utmattelse (20 % vs. 16 %) og hånd-fot syndrom (19 % vs. 3 %). De vanligste uønskede hendelsene av $\geq$ grad 3 var hypertensjon (14 % vs. 1 %), asteni (8 % vs. 4 %), hånd-fot syndrom (6 % vs. 0 %), utmattelse (4 % vs. 1 %), diaré (4 % vs. 0 %) og smerter i abdomen (3 % vs. 3 %).

Totalt 24,1 % av pasientene i intervensjonsarmen og 3,9 % av pasientene i komparatorarmen fikk redusert dosen på grunn av bivirkninger som oppstod under behandling. Tilsvarende tall for dosereduksjoner pga. behandlingsrelaterte bivirkninger var 9,9 % og 3,0 %. Totalt 20,4 % av pasientene i intervensjonsarmen og 31,3 % av pasientene i komparatorarmen seponerte behandling helt eller for en periode pga. bivirkninger som oppstod under behandling.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra FRESCO-2-studien av grad 3/4, og kun uønskede hendelser som fant sted hos minst 5 % av pasientene (Tabell 14). Takeda har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er

drøftet i Kap. 3.6.3. Takeda har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.2.

Tabell 14. Uønskede hendelser ($\geq$ grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: EPAR (6) og innsendt dokumentasjon)

AE	Frukventinib + BSC	BSC
Asteni	7,7 %	3,9 %
Diaré	3,5 %	0,0 %
Utmattelse	3,9 %	0,9 %
Hånd-fot syndrom	6,4 %	0,0 %
Hypertensjon	13,6 %	0,9 %
Økt ALAT	3,1 %	0,4 %
Økt ASAT	2,2 %	1,3 %

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til frukventinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

DMP har konsultert de rekrutterte medisinske fagekspertene om deres vurdering av bivirkningsprofilen til frukventinib, og om håndtering av bivirkninger etter deres vurdering vil kreve ressurser utover det som dagens kliniske praksis medfører. Deres vurdering er at asteni og utmattelse som oftest er tumorbettinget og ikke hovedsakelig knyttet til behandlingen. Hånd-fot syndrom kan være krevende å håndtere, og kan medføre at pasientene må stoppe behandlingen. Andelen som får denne bivirkningen er relativt lav i studien og kan også henge igjen etter annen tidligere behandling. Hypertensjon er den vanligste bivirkningen som er rapportert i studien. Dette er også tilfelle for pasienter som behandles med bevacizumab. Her håndteres hypertensjon med blodtrykksmedisiner, man må eventuelt pause behandlingen til blodtrykket er under kontroll. Hos de fleste pasientene oppnår man god nok respons på blodtrykksmedisiner til at man kan fortsette med medikamentet. På bakgrunn av data fra FRESCO-2 studien vurderer fagekspertene at det ikke forventes store tilleggskostnader til håndtering av bivirkninger dersom metoden blir innført.

DMP vurderer at relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen og legger til grunn det samme som i Takeda sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks .

Data for helserelatert livskvalitet som et sekundært utfallsmål ble samlet inn direkte i FRESCO-2-studien ved bruk av det kreftspesifikke instrumentet «European organization for the research and treatment of cancer QoL questionnaire version 3.0» (EORTC QLQ-C30) og det generiske instrumentet EQ-5D-5L. Svar fra EORTC QLQ-C30 kan imidlertid ikke brukes direkte til å beregne QALYs (kvalitetsjusterte leveår). Derfor omtaler resten av kapitlet hovedsakelig EQ-5D data.

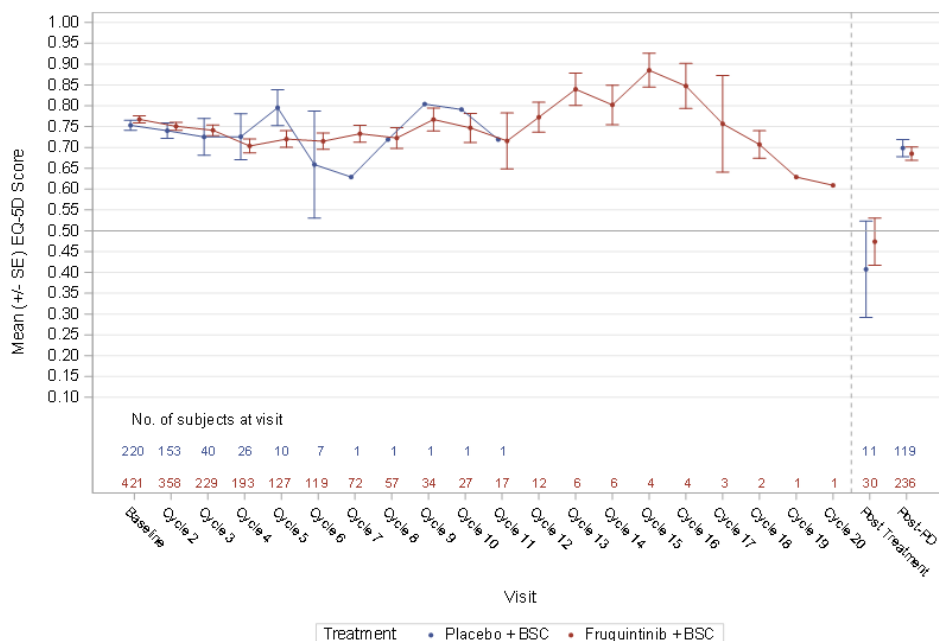
EQ-5D-5L dataene er basert på ITT-populasjonen og omfatter alle pasienter som har en baselineverdi og som har fylt inn minst ett pasientrapportert spørreskjema etter baseline. Av 691 pasienter i ITT-populasjonen har 544 (79 %) pasienter blitt inkludert i livskvalitetsmålingene: 372 i intervensjonsarmen og 172 i kontrollarmen. Figuren under viser manglende data per visitt, per arm. Pasientene i begge studiearmene svarte på EQ-5D-5L ved screening, dag 1 av behandlingssyklus 2 til 20, og ved behandlingsslutt (30 ± 3 dager etter siste dose).

Tabell 15. Manglende målinger av livskvalitet per sitt

Visit	Placebo + BSC (N=230) n (%)	Frukventinib + BSC (N=461) n (%)
Baseline	10/230 (4,3)	40/461 (8,7)
Cycle 2	15/169 (8,9)	37/400 (9,3)
Cycle 3	8/63 (12,7)	26/280 (9,3)
Cycle 4	4/34 (11,8)	22/223 (9,9)
Cycle 5	1/16 (6,3)	22/161 (13,7)
Cycle 6	0/8	10/138 (7,2)
Cycle 7	0/2	11/95 (11,6)
Cycle 8	0/2	8/74 (10,8)
Cycle 9	0/1	4/47 (8,5)
Cycle 10	0/1	1/36 (2,8)
Cycle 11	0/1	1/22 (4,5)
Cycle 12	1/1 (100)	0/16
Cycle 13	0/1	0/8
Cycle 14	0	0/6
Cycle 15	0	1/6 (16,7)
Cycle 16	0	0/4
Cycle 17	0	0/4
Cycle 18	0	0/4
Cycle 19	0	0/1
Cycle 20	0	0/1
Overall post-baseline	34/228 (14,9)	35/458 (7,6)

Takeda har konvertert EQ-5D-5L dataene til EQ-5D-3L data ved hjelp av konverteringsalgoritmen til Hernandez-Alava (7) og benyttet britiske tariffer. Den gjennomsnittlige EQ-5D-3L nytteverdien ved baseline var 0,763.

Figur 9 viser et longitudinelt plott av observerte EQ-5D-3L-nytteverdier per syklus og før (PF) og etter progresjon (PD), fordelt etter behandlingsarm. Nytteverdiene etter PD ble evaluert på tvers av alle besøk, snarere enn longitudinelt, ettersom få pasienter hadde mer enn ett besøk i perioden etter PD. Nytteverdien i PF under behandling var lik i begge armer frem til syklus 4. Etter syklus 4 var det ≤10 pasienter i placebo-armen, og gjennomsnittlige estimer bør derfor tolkes med forsiktighet.



Figur 9. Observert EQ-5D-3L nyttevekt, per arm og helsestadium, ITT populasjon med en baseline verdi (kilde: Innsendt dokumentasjon)

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 2.

Modellen har to helsestadier (PF og PD) kombinert med to tid-til-død kategorier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

- Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert i modellen kombinert med tid-til-død (≤ 28 dager eller > 28 dager fra døden), uavhengig av behandling.
- Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri.

Takeda beregnet nyttevekter basert på EQ-5D målinger fra FRESCO-2-studien.

Takeda brukte resultater fra en lineær *mixed-effects* regresjonsmodell som inkluderte indikatorer for sentralisert baseline-nyttevekt, progresjonsstatus (progrediert eller ikke progrediert), uønskede hendelser av grad ≥ 3 (opplevd eller ikke opplevd), og tid-til-død (≤ 28 dager fra døden, eller > 28 dager fra døden). Alle koeffisienter var statistisk signifikante (se Tabell 33 i Appendiks 2). I grunnanalysen har Takeda brukt nyttevekter fra denne modellen, dvs. nyttevekter som kombinerer progresjonsstatus med tid-til-død, og disse er vist i Tabell 16.

Tabell 16. Nyttevekter brukt i Takedas grunnanalyse

	Nyttevekt	Kilde
Progresjonsfri, i live innen 28 dager	0,7216	FRESCO-2 nyttevektanalyse (lineær mixed-effects regresjonsmodell som inkluderte indikatorer for sentralisert baseline-nyttevekt, progresjonsstatus (progresdiert eller ikke progresdiert), uønskede hendelser av grad ≥ 3 (opplevd eller ikke opplevd), og tid-til-død (≤ 28 dager fra døden, eller > 28 dager fra døden)).
Progresjonsfri, dør innen 28 dager	0,6114	
Progresdiert, i live innen 28 dager	0,6702	
Progresdiert, dør innen 28 dager	0,5601	
Nyttetap knyttet til grad 3-4 uønskede hendelser	-0,0986	

Takeda har levert resultater fra to andre *mixed-effects* regresjonsmodeller som også er mulig å velge i den helseøkonomiske modellen: 1) regresjonsmodell med indikatorer for sentralisert baseline-nyttevekt og progresjonsstatus; 2) regresjonsmodell med indikatorer for sentralisert baseline-nyttevekt, progresjonsstatus, og uønskede hendelser av grad ≥ 3 . Nyttevektene som er estimert i disse modellene er kun basert på progresjonsstatus og ikke på tid-til-død (Tabell 17).

Tabell 17. Oversikt over alternative nyttevekter levert av Takeda

	Modell 1 (med sentralisert baseline-nyttevekt og progresjonsstatus)	Modell 2 (med sentralisert baseline-nyttevekt, progresjonsstatus, og uønskede hendelser av grad ≥ 3)
Progresjonsfri	0,7111	0,7191
Progresdiert	0,6531	0,6673
Nyttetap knyttet til grad ≥ 3 uønskede hendelser	-	-0,1091

Opplysninger om antall pasienter og observasjoner som ligger til grunn for beregning av nyttevektene er presentert i Tabell 18.

Tabell 18. Antall målinger og pasienter som ligger til grunn for beregning av nyttevekter (kilde: Innsendt dokumentasjon)

	Levels	Frukventinib + BSC	Placebo + BSC	Overall
Total No. of unique patients / Observations		372 / 1467	172 / 368	544 / 1835
No. of unique patients / Observations with PD	PD	166 / 213	96 / 113	262 / 326
	No PD	172 / 1208	68 / 247	240 / 1455
	Missing	34 / 46	8 / 8	42 / 54
No. of unique patients / Observations with death within 28 days of a visit	Death	21 / 21	15 / 15	36 / 36
	No death	324 / 1417	154 / 350	478 / 1767
	Missing	27 / 29	3 / 3	30 / 32
No. of unique patients / Observations with grade $\geq$ 3 TEAEs* occurring on a visit	Visit has AE	69 / 89	30 / 35	99 / 124
	Visit has no AE	303 / 1378	142 / 333	445 / 1711

Alle tre regresjonsanalyser beskrevet over inkluderer 535 pasienter (1 781 observasjoner) i analysen.

Takeda valgte å inkludere en indikator for tid-til-død for å gjenspeile nyttevekters økning med tid-til-død opp til et platå ved 180 dager. En cut-off på 28 dager til død var valgt fordi dette samsvarer med behandlingssyklusen på 28-dager. Grunnen til at Takeda har valgt å bruke nyttevekter som kombinerer progresjonsstatus og tid-til-død i sin grunnanalyse er at alle parameterne i modellen var statistisk signifikante.

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en regresjonsmodell som genererte en kurve over hvordan nyttevektene i den generelle befolkningen endres med alderen. Denne kurven ble brukt som en referanse, og en justeringsfaktor ble beregnet for å tilpasse nyttevektene for pasientpopulasjoner over tid. Denne metoden avviker fra anbefalingen i retningslinjene fra DMP.

DMPs vurdering

DMP mener det er positivt at Takeda har samlet inn livskvalitetsdata i FRESCO-2 studien og at disse er brukt for å beregne nyttevektene.

Takeda har ikke aldersjustert i tråd med DMPs retningslinjer, og pasienter starter modellen med lavere nyttevekt enn det som ble estimert i studien. DMP har rettet dette i den helseøkonomiske modellen.

DMP benytter som standard nyttevekter som kun er knyttet til sykdomsstadiene som inngår i den helseøkonomiske modellen. Takeda har ikke tilstrekkelig begrunnet hvorfor en kombinasjon av progresjonsstatus og tid-til-død er en fornuftig tilnærming for å beregne nyttevekter. DMP mener at å basere nyttevektene på både progresjonsstatus og gjenværende levetid forutsetter at det gjøres en del antagelser som er krevende å validere og som ikke nødvendigvis er plausible.

FRESCO-2 studien viser en statistisk signifikant forskjell i både PFS og OS mellom behandlingsarmene og median PFS og median OS i studien er relativt lik (hhv 1,9 måneder og 2,6 måneder). Dette indikerer en sterk sammenheng mellom progresjon og død, noe som kan medføre at tid-til-død som parameter i beregning av nyttevekter vil kunne resultere i dobbelttelling av effekten.

Selv om regresjonsanalysen av FRESCO-2 livskvalitetsdata viser en statistisk signifikant effekt av tid-til-død på nyttevektene, er dette basert på data som inkluderer få pasienter som svarte på spørreskjema og døde innen 28 dager (kun 36 observasjoner totalt). Nyttevektene brukt i Takedas grunnanalyse innebærer at en pasient som er progresjonsfri, men nær slutten av livet (forventes å dø innen 28 dager), har en lavere nyttevekt enn en pasient som har progrediert, men har lengre tid igjen til død (forventes å dø etter mer enn 28 dager). En cut-off på 28 dager kan virke kunstig, da det ikke nødvendigvis er en reell klinisk forskjell mellom pasienter som dør etter 28 dager og de som dør etter 29 dager. Årsak for død blant pasientene i datasettet som døde innen 28 dager er ukjent for DMP, noe som gjør det vanskelig å ha fullstendig tillitt til resultatene.

De medisinske fagekspertene har påpekt at det å få beskjed om at sykdommen har progrediert kan ha en negativ innflytelse på pasientenes opplevelse av livskvalitet, da dette gjerne signaliserer at færre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Samtidig understreker fagekspertene at det kan være kunstig å skille mellom progrediert og ikke-progrediert status, særlig for pasienter langt ute i behandlingsforløpet. Ifølge ekspertene er symptomene på sykdommen og bivirkningene av behandlingene ofte vel så viktige for pasientenes opplevelse av livskvalitet. Dette kan tyde på at progresjonsstatus alene ikke er en perfekt indikator for livskvalitet, men at det å kombinere dette med tid-til-død kan være enda mer problematisk, da dette introduserer antagelser som kan være krevende å validere.

Basert på argumentasjonen over mener DMP at å bruke kun progresjonsbaserte nyttevekter anses som den mest riktige tilnærmingen, og velger å bruke nyttevekter og QALY-tapet relatert til uønskede hendelser som er estimert i regresjonsmodellen med indikatorer for sentralisert baseline-nyttevekt, progresjonsstatus, og uønskede hendelser av grad ≥ 3 (Modell 2 i Tabell 17). Denne endringen i analysen har begrenset betydning for resultatene (se Kapittel 4.1.2).

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke Takeda sitt valg av nyttevekter som er basert på en kombinasjon av progresjonsstatus og tid-til-død. DMP velger å benytte nyttevekter kun basert på progresjonsstatus i hovedanalysen. Aldersjustering av nyttevekter er rettet i tråd med DMPs retningslinjer.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Takeda sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Takeda har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av frukvintinib. Takeda har valgt å bruke legemiddelkostnader per modellsyklus (1 uke) i modellen.

Legemiddelkostnad av BSC er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad per pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Kostnad per behandlings- syklus (4 uker) (NOK)	Kostnad per modell- syklus (1 uke) (NOK)
Frukventinib	21 kapsler	5	47 707	85 %*	40 528	10 132

*Gjennomsnitt fra FRESCO-2 studien

Takeda har ikke inkludert kostnader knyttet til administrasjon av legemidler i modellen siden frukventinib administreres peroralt.

DMPs vurdering

Kostnadene Takeda har lagt til grunn har riktige priser.

Noen pasienter i FRESCO-2-studien måtte redusere dosen på grunn av uønskede hendelser, noe som medførte en overgang fra 5 mg til 1 mg kapsler. Denne dosereduksjonen har liten økonomisk konsekvens, ettersom behandlingskostnaden per syklus med 4 x 1 mg kapsler daglig er marginalt høyere enn for 1 x 5 mg kapsler daglig. Prisen per pakke med 21 kapsler à 1 mg er NOK 11 948 ekskl. mva., hvilket gir en kostnad på NOK 47 794 per behandlingssyklus (4 pakker) for en daglig dose på 4 mg sammenlignet med NOK 47 707 per behandlingssyklus for en daglig dose på 5 mg kapsler. Videre er det svinn forbundet med dosereduksjon som skjer innad i en behandlingssyklus. En lavere daglig dose kan resultere i at pasienter må motta flere pakker à 1 mg før de har brukt opp pakken à 5 mg, noe som ytterligere øker kostnadene. I studien fikk 121 pasienter redusert dosen fra 5 mg til 4 mg, mens 45 pasienter gikk videre ned til 3 mg. Selv om enkelte pasienter opplever lavere kostnader ved en daglig dose på 3 mg, vil den økte bruken av 1 mg kapsler samlet sett føre til høyere kostnader enn modellens estimerte kostnader. For å ta hensyn til disse faktorene, samt at det ikke er mulig å endre til 1 mg og samtidig inkludere svinn som følge av doseendring i løpet av en behandlingssyklus, har DMP valgt en pragmatisk tilnærming ved å oppjustere RDI fra 85 % til medianverdien fra FRESCO-2-studien, som er 91,6 %.

Takeda har valgt å bruke kostnader per **modellsyklus** (1 uke) i modellen fremfor den faktiske fordelingen av kostnader som påløper i uke 1 i hver **behandlingssyklus** på 4 uker (når pasienter starter en ny pakning). Dette vil medføre en underestimering av legemiddelkostnadene. Kostnaden for frukventinib i hver 4 ukers syklus (NOK 40 528, justert for relativ doseintensitet, dvs. 85 % av NOK 47 707) når delt på 4 uker, resulterer i NOK 10 132 per uke. Pasienter som døde eller sluttet på behandling i uke 4 av behandlingssyklusen vil med Takedas beregningsmåte kun bli tildelt en legemiddelkostnad på NOK 30 396 på tross av å ha fått én pakning for hele behandlingssyklusen med en reell kostnad på 40 528. Derfor har DMP valgt å endre måten legemiddelkostnader er modellert til å samsvare med når pasienter starter en ny pakning (hver 4. uke), og benytter kostnader per behandlingssyklus.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, men endrer følgende:

- DMP justerer RDI til 91,6%
- DMP godtar ikke Takedas beregning av legemiddelkostnader per modellsyklus og benytter derfor legemiddelkostnader per behandlingssyklus.

3.7.2 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Takeda har inkludert kostnader forbundet med håndtering av de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i FRESCO-2 studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad ≥ 3 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen. Takeda har brukt DRG-kodeverket for polikliniske kostnader per uønsket hendelse (se Tabell 36 i Appendiks 3).

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde uønskede hendelser for de respektive behandlingsarmene (se Tabell 14). I modellen er kostnader knyttet til uønskede hendelser akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart (Tabell 20).

Tabell 20. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Innsendt dokumentasjon)

	Total kostnad (NOK)
Frukventinib	728
BSC	107

DMPs vurdering

Takeda har benyttet ulike DRG-koder knyttet til behandling av de ulike bivirkningene, noe som er vanlig. Siden det er få pasienter som opplever grad 3 og 4 uønskede hendelser, og grunnanalysen kun inkluderer kostnader for utvalgte hendelser, er totale kostnader presentert i Tabell 20 minimale. Dette gjør at endringer av kostnadene knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på resultatet i analysen. Derfor legger DMP til grunn det samme som Takeda, uten å ha vurdert kostnadene inngående.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

3.7.3 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Takeda har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri og progrediert sykdom i grunnanalysen. Type medisinsk ressurs og frekvensen er basert på tidligere NICE-innsendinger (8), (9). Takeda har benyttet enhetskostnader hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase og DRG-kodeverket. Disse er multiplisert med antatt frekvens per syklus.

Tabell 21. Oversikt over ressursbruk per syklus (1 uke) i den helseøkonomiske modellen per helsestadium (kilde: Innsendt dokumentasjon)

Ressurs	Frekvens per syklus i progresjonsfri helsetilstand	Frekvens per syklus i progrediert helsetilstand	Enhetskostnad (NOK)	Enhetskostnadskilde
Lege Allmennpraktiserende	0,00	0,50	1 090	Lege, kr/time, Enhetskostnader V1.4 (2024)

(GP Home Consultation)				
Spesialsykepleier (Community Nurse Specialist Visit)	0,25	0,25	776	Spesialsykepleier, kr/time, Enhetskostnader V1.4 (2024)
Onkolog (Medical Oncologist Outpatient Visit)	0,25	0,00	2 403	ISF 2024, 906A, Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen

Takeda har også inkludert en engangskostnad på NOK 68 809 ved livets slutt i sin grunnanalyse, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene vurderer at oppfølging hver 4. uke er fornuftig, og at ressursbruken i Takedas grunnanalyse fremstår som rimelig. Det er imidlertid noe variasjon mellom helseforetakene når det gjelder hvem som står for oppfølgingen. For eksempel følges pasientene opp av fastlegen etter avsluttet kjemoterapi ved Haukeland, mens pasientene ved OUS følges opp av et palliativt team på sykehuset.

En svakhet ved den helseøkonomiske modellen er at det ikke er mulig å inkludere kostnader knyttet til oppfølging av pasienter som står på behandling med frukvintinib. Ifølge de medisinske fagekspertene vil en innføring av frukvintinib medføre noe mer oppfølging enn det som er praksis i dag. Pasientene vil bli satt opp til kontroll innen 4 uker, med CT etter to måneder, og deretter hver 8. uke. I dagens kliniske praksis følges pasienter som ikke står på aktiv behandling, ikke opp med CT med mindre det foreligger indikasjon. Ettersom median overlevelse i intervensjonsarmen i FRESCO-2 studien var 7,4 måneder er det likevel ikke forventet at eventuell innføring av frukvintinib som behandlingsalternativ vil medføre vesentlig økt ressursbruk og kostnader.

DMP legger til grunn samme ressursbruk og kostnader som Takeda.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 22. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Takedas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Frukvintinib + BSC	BCS	Differanse
Totale kostnader (NOK)	267 159	85 799	181 360
Totale QALYs	0,50	0,30	0,20
Totale leveår	0,74	0,46	0,28
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			926 102
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			637 406

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Takeda sin analyse bortsett fra følgende:

- Tidshorisont er endret fra 10 år til 4 år
- OS framskriving er basert på ITT-data istedenfor IPCW-data
- OS framskriving med uavhengig gamma i begge armer
- Nyttevekter basert på progresjonsstatus
- Aldersjustering iht DMPs retningslinjer
- RDI er endret til 91,6 % som en pragmatisk tilnærming for å hensynta svinn som følge av dosereduksjon
- Modellering av legemiddelkostnader er endret fra kostnader per uke til kostnader per modellsyklus

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Takeda sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 23. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Takeda sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Takeda sin grunnanalyse				926 102
Tidshorisont	10 år	4 år	3.2	931 568 (+ 5 465)
Kilde/metode for framskriving OS	IPCW, med avhengig log-normal	ITT, med gamma i intervensjonsarmen og i komparatorarmen	3.6.1.1	1 545 674 (+ 619 572)
Nyttevekter	Nyttevekter basert på progresjonsstatus og tid-til-død	Nyttevekter basert på progresjonsstatus	3.6.3	930 381 (+ 4 279)
Aldersjustering	Avvik fra DMPs retningslinjer	Iht. DMPs retningslinjer	3.6.3	904 260 (- 21 842)
Relativ doseintensitet (RDI)	84,952 %	91,625 %	3.7.1	994 270 (+ 68 168)
Modellering legemiddelkostnader	Gjennomsnitt per modellsyklus	Faktiske kostnader per modellsyklus	3.7.1	1 000 086 (+ 73 984)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 24. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Frukventinib + BSC*	BSC*	Differanse
Totale kostnader (NOK)	295 806	89 919	205 887
Totale QALYs Totale leveår	0,51 0,73	0,39 0,57	0,12 0,16
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 762 198 1 283 327

Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			
------------------------------------	--	--	--

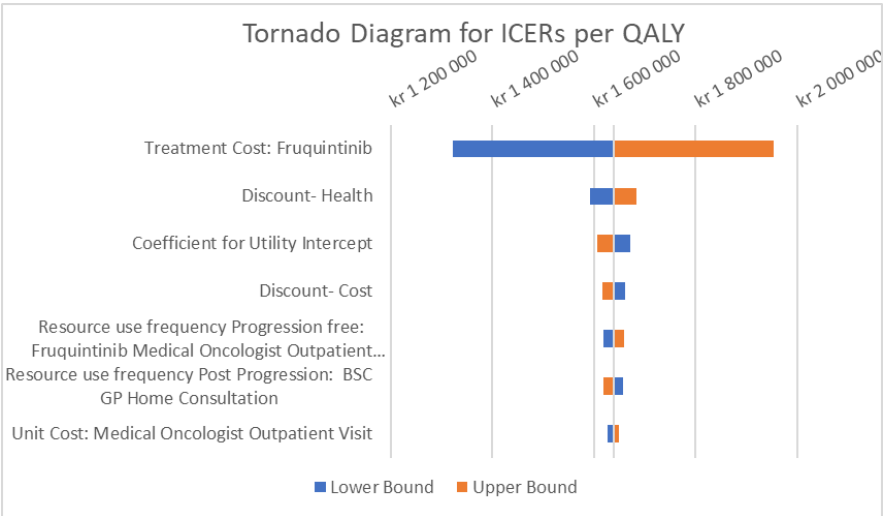
*BSC bestående av symptomlindrende behandling og antitumorbehandling til pasienter som på individuell basis vurderes å kunne ha nytte av det

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- OS framskriving (ikke vist i tornadodiagram da inkludering gir en ubalansert visualisering)
- Legemiddelpris frukvintinib



Figur 10. Tornododiagram basert på DMPs hovedanalyse (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene)

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med BSC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 25. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	62
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	18

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 18 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for frukvintinib + BSC sammenlignet med BSC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1 762 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 283 000 NOK per vunnet leveår

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandlingen

DMP har estimert antall pasienter som kan være aktuelle for behandlingen per år de neste 5 årene basert på innspill fra de medisinske fagekspertene om antall pasienter i dagens kliniske praksis som kan være aktuelle for metoden samt informasjon fra legemiddelregisteret (10) over antall individer som fikk forskrevet Lonsurf (trifluridin) de siste 5 årene. Lonsurf er sammen med Stivarga (regorafenib) indisert som 3. linjebehandling for pasienter med mCRC. Regorafenib benyttes imidlertid i liten grad til behandling av pasienter med mCRC i Norge. DMP har derfor kun tatt med antall individer behandlet med Lonsurf per år i perioden 2019-2023 (Tabell 26) i grunnlaget for vurdering av antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med frukvintinib.

Tabell 26: Antall individer behandlet med Lonsurf 2019-2023

ATC kode			2019	2020	2021	2022	2023
L01BC59 – trifluridin, kombinasjoner	Begge kjønn	Alle aldre	73	92	135	167	178

De medisinske fagekspertene vurderer at omtrent halvparten av pasientene som får behandling med Lonsurf kan være aktuelle for behandling med frukvintinib. Som tallene i Tabell 26 også indikerer viser statistikken at forekomsten av tarmkreft i Norge har økt i alle aldersgrupper frem til i dag. En viss utflating har skjedd de siste årene i aldersgruppen >54 år, men forekomsten ser ut til å øke i aldersgruppen <54 år (3). Samlet er DMPs vurdering at 80 pasienter er et rimelig estimat for antall pasienter aktuelle for behandlingen per år de neste 5 årene.

Tabell 27. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Fruzaqla, dersom Fruzaqla blir innført	80	80	80	80	80
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Fruzaqla blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Fruzaqla IKKE blir innført	80	80	80	80	80

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. Prisen for en pakke Fruzaqla med 21 kapsler à 5 mg er NOK 59 633,30 inkludert mva. I FRESCO-2 studien har alle pasientene avsluttet behandlingen etter 80 uker, og derfor er kostnadene null for år 3 og ut. På samme måte som modellen, inkluderer ikke budsjettberegningene kostnader knyttet til BSC.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 28. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Fruzaqla og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Fruzaqla	242 513	8 844	0	0	0
BSC	0	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Fruzaqla (fruquinitnib) i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 27 i Kapittel 5.1 mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 28 i Kapittel 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 29.

Tabell 29. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Fruzaqla til behandling av metastatisk kolorektalkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Fruzaqla blir innført	19 401 080	20 108 604	20 108 604	20 108 604	20 108 604
Fruzaqla blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	19 401 080	20 108 604	20 108 604	20 108 604	20 108 604

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 20 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Handlingsprogram tykk- og endetarmskreft 2023 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram>.
2. Kreftklinikken ved Oslo universitetssykehus. Tykk- og endetarmskreft 2025 [Available from: <https://kreftlex.no/Tykktarm>.
3. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Årsrapport 2023 2023 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2024/arsrapport-2023-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk-og-endetarmskreft.pdf>.
4. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Frukventinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
5. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of Frukventinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(24):2486-96.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report-Fruzaqla_Procedure No. EMEA/H/C/005979/0000 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fruzaqla-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Hernandez-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ*. 2017;55:139-52.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA405] 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405>.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA866]. 2023 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta866>.
10. FHI. Legemiddelregisteret 2023 [
11. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 30. Dokumentasjon levert av Takeda for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Takeda?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra FRESCO-2 og de ulike parametriske kurvene	Ja, men kun for ITT
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra FRESCO-2 (for alle parametriserte endepunkter)	Nei
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

OS – IPCW

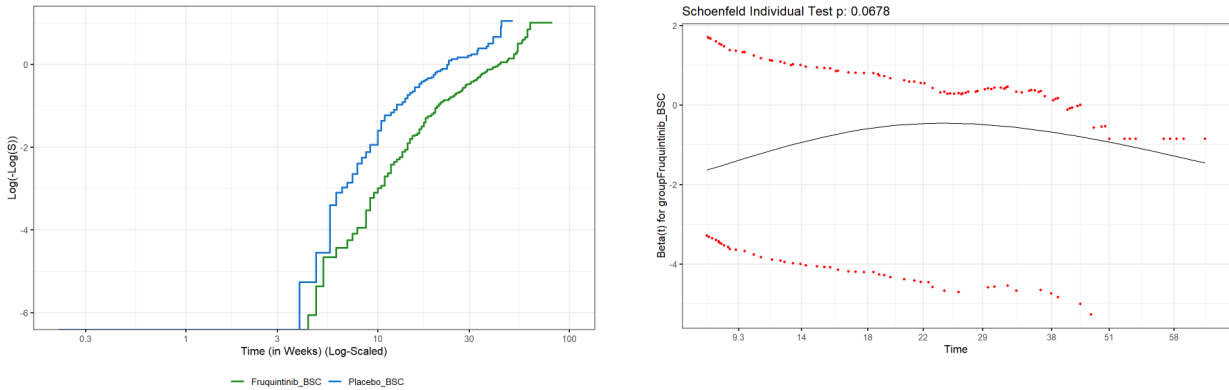
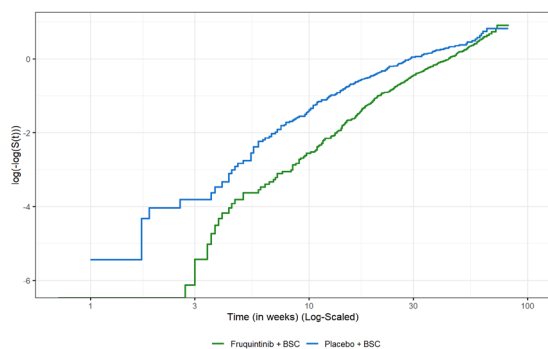


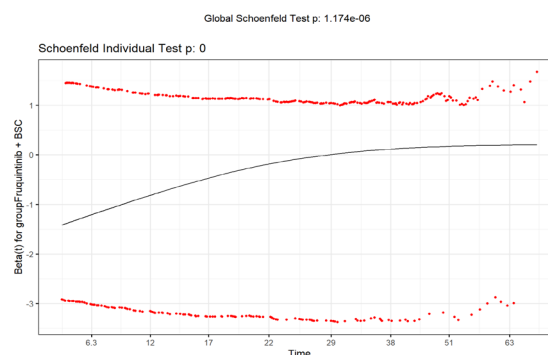
Figure 1. Log cumulative hazard plots og Schoenfeld residuals for OS – IPCW

OS – ITT

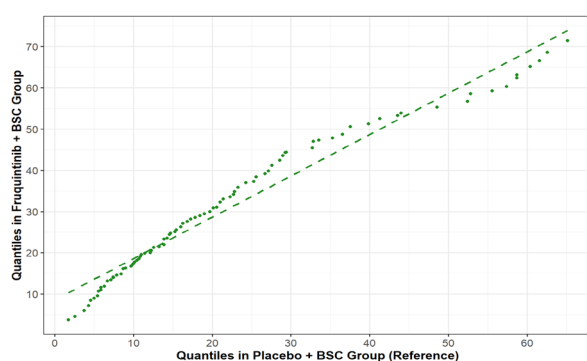
A) PH: Log Cumulative Hazard



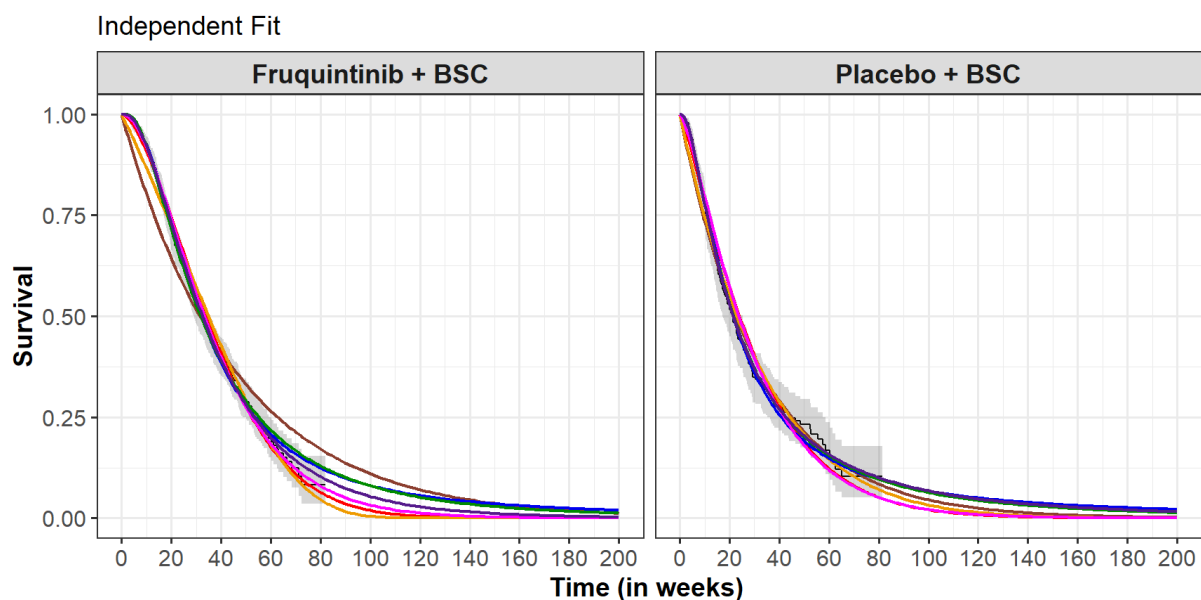
B) PH: Schoenfeld Residuals



C) AFT: Q-Q Plot



Figur 11. Statistiske tester av PH og AFT antakelser for OS ITT-data



Figur 12. OS KM-kurver og parametriske kurver for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre)

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 31. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Takeda?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis, grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, er ikke levert
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 32. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Takeda?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Delvis, begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur er ikke levert
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

Tabell 33. Koeffisienter for regresjonsmodellen med sentralisert baseline nyttevekter, progresjonsstatus, uønskede hendelser grad ≥ 3, og tid-til-død

Variable	Estimate	Standard Error	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P-value
Intercept	0.7216	0.0073	0.7073	0.7358	<0.0001
Centered baseline utility	0.6203	0.0392	0.5433	0.6972	<0.0001
Progressive disease	-0.0513	0.0103	-0.0716	-0.0311	<0.0001
Death within 28 days of EQ-5D visit	-0.1102	0.0291	-0.1673	-0.0530	0.0002
Ongoing grade 3-4 TEAE during EQ-5D visit	-0.0986	0.0169	-0.1317	-0.0655	<0.0001

Tabell 34. Koeffisienter for regresjonsmodellen med sentralisert baseline nyttevekter, progresjonsstatus, og uønskede hendelser grad ≥ 3

Variable	Estimate	Standard Error	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P-value
Intercept	0.7191	0.0073	0.7048	0.7334	<0.0001
Centered baseline utility	0.6259	0.0395	0.5485	0.7034	<0.0001
Progressive disease	-0.0518	0.0100	-0.0714	-0.0322	<0.0001
Ongoing grade 3-4 TEAE during EQ-5D visit	-0.1091	0.0167	-0.1418	-0.0764	<0.0001

Appendiks 3: Kostnader

Tabell 35. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i Takedas grunnanalyse

AE	Management Cost (per Episode)	ISF 2024
Asthenia	kr. 888	923O: Pol kons vedr faktorer som har betydning for helsetilstanden/ kontakt med helsetjenesten
Diarrhea	kr. 2 194	906C: Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen
Fatigue	kr. 888	923O: Pol kons vedr faktorer som har betydning for helsetilstanden/ kontakt med helsetjenesten
Hand foot syndrome/palmar-plantar erythrodysesthesia	kr. 1 567	909O: Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Hypertension	kr. 2 299	905B: Poliklinisk konsultasjon vedr hypertensjon
Increased alanine aminotransferase	kr. 2 560	907O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i lever og galleveier
Increased aspartate aminotransferase	kr. 2 560	907O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i lever og galleveier

Abbreviations: AE = adverse event; Source:

<https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk>

Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BSC. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er gjennomsnittsalder i FRESCO-2 studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_{SA}. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (11), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

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

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

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

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

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

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

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

med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem et al¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

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

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

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

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

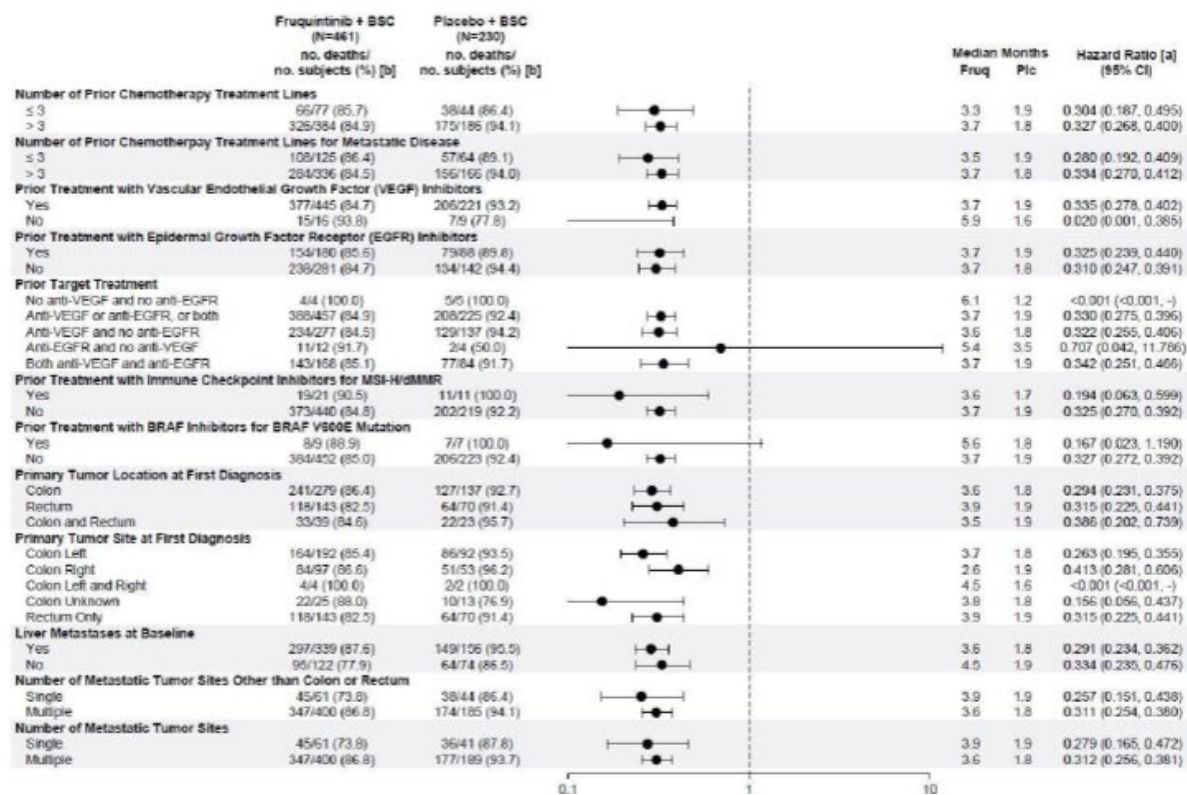
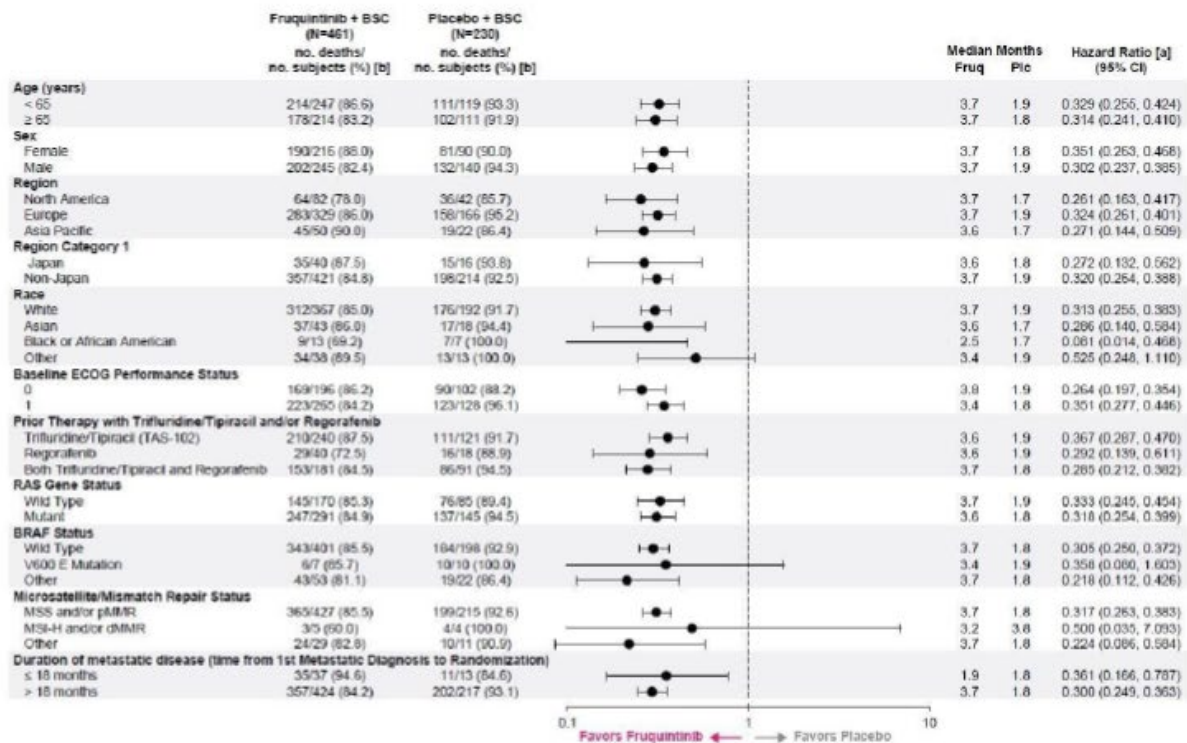
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	36	38,85	0,870	72	11,68	0,808
1	70,19	0,926	37	38,01	0,870	73	11,05	0,808
2	69,29	0,926	38	37,16	0,870	74	10,44	0,808
3	68,37	0,926	39	36,32	0,870	75	9,83	0,808
4	67,45	0,926	40	35,48	0,870	76	9,24	0,808
5	66,54	0,926	41	34,65	0,846	77	8,66	0,808
6	65,62	0,926	42	33,84	0,846	78	8,09	0,808
7	64,70	0,926	43	33,03	0,846	79	7,53	0,808
8	63,78	0,926	44	32,22	0,846	80	6,99	0,808
9	62,86	0,926	45	31,40	0,846	81	6,48	0,730
10	61,94	0,926	46	30,60	0,846	82	6,05	0,730
11	61,01	0,926	47	29,79	0,846	83	5,62	0,730
12	60,09	0,926	48	28,98	0,846	84	5,21	0,730
13	59,17	0,926	49	28,18	0,846	85	4,83	0,730
14	58,25	0,926	50	27,37	0,846	86	4,45	0,730
15	57,33	0,926	51	26,59	0,811	87	4,11	0,730
16	56,41	0,926	52	25,82	0,811	88	3,78	0,730
17	55,50	0,926	53	25,07	0,811	89	3,47	0,730
18	54,59	0,926	54	24,32	0,811	90	3,19	0,730
19	53,70	0,906	55	23,57	0,811	91	2,93	0,730
20	52,81	0,906	56	22,82	0,811	92	2,68	0,730
21	51,92	0,906	57	22,08	0,811	93	2,47	0,730
22	51,04	0,906	58	21,34	0,811	94	2,29	0,730
23	50,15	0,906	59	20,60	0,811	95	2,10	0,730
24	49,27	0,906	60	19,88	0,811	96	1,94	0,730
25	48,38	0,906	61	19,15	0,811	97	1,83	0,730
26	47,50	0,906	62	18,43	0,811	98	1,71	0,730
27	46,61	0,906	63	17,72	0,811	99	1,55	0,730

28	45,72	0,906	64	17,02	0,811	100	1,41	0,730
29	44,83	0,906	65	16,32	0,811	101	1,30	0,730
30	43,95	0,906	66	15,64	0,811	102	1,29	0,730
31	43,08	0,870	67	14,96	0,811	103	1,19	0,730
32	42,24	0,870	68	14,29	0,811	104	1,09	0,730
33	41,39	0,870	69	13,62	0,811	105	0,87	0,730
34	40,54	0,870	70	12,97	0,811	106	0,37	0,730
35	39,70	0,870	71	12,31	0,808			

Appendiks 5: Subgrupper



Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Rapporten fra DMP er godt skrevet. Det er noen punkter Takeda ikke er enig i og våre kommentarer omhandler disse.

1. Påfølgende antitumor behandling

Takeda er uenig i DMP sin bruk av den totale pasientpopulasjonen fra FRESCO-2 studien (ITT) i sin grunnanalyse. Takeda mener videre at en pasientpopulasjon som ikke fikk påfølgende antitumor behandling er riktig å bruke.

- Pasientpopulasjon i FRESCO-2 studien var sterkt forhåndsbehandlet med all tilgjengelig behandling (median 4 behandlingslinjer inkl. fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF- og anti-EGFR-legemidler, trifluridin-tipiracil og/eller regorafenib). Rundt 30% av pasienter ble re-behandlet etter fruquintinib. Det tyder på at pasientene i studien har forsøkt all eksisterende behandling de kunne ha nytte av. Ifølge norske kliniske eksperter Takeda har rådført seg med, brukes re-behandling sjeldent i norsk klinisk praksis.
- I sin rapport konkluderer DMP, med støtte fra norske kliniske eksperter DMP har vært i kontakt med, at mellom 10-15% av pasienter i norsk klinisk praksis vil få en antitumorbehandling etter fullført behandling med fruquintinib, det vil si samme andel som får påfølgende behandling etter 3. linje.
- Ifølge medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med, har pasienter som har fullført standardbehandling i 3. linje en kort forventet overlevelse, anslagsvis 3 måneder. Det er rimelig å anta at forventet overlevelse vil være enda lavere for pasienter i 4 linje.
- Ifølge kliniske eksperter DMP var i kontakt med, fremstår pasienter i FRESCO-2 studien noe friskere og mer funksjonsdyktig enn pasienter i reell klinisk praksis er.
- Videre finnes det få, om noen, kliniske studier som danner evidensgrunnlaget for effekt og sikkerhet ved reintroduksjon av tidligere behandlinger i senere linjer. Med andre ord, finnes det lite eller inget datagrunnlag for den begrensede bruken av behandlinger pasienter allerede progredierte på tidligere.
- Så vidt Takeda bekjent, finnes det ingen eksperimentell behandling for denne pasientgruppen.

Basert på dette mener Takeda det ikke er klinisk relevant å inkludere pasienter som fikk påfølgende antitumor behandling i grunnanalysen.

2. Forstyrrende effekt (confounder) av påfølgende behandling

Takeda er ikke enig i at påfølgende antitumor behandling har begrenset effekt på total overlevelse.

DMP konkluderer med støtte fra medisinske eksperter, at effekten av påfølgende antitumor behandling vil være minimal i klinisk praksis. Derfor legges ITT til grunn for analyse av total overlevelse (OS).

Takeda ønsker å påpeke at den potensielle virkningen av påfølgende behandling manifesterer seg senere i Kaplan-Meier (KM)-kurven. En analyse av hazard ratio (HR) demonstrerer at påfølgende behandling fungerer som en forstyrrende variabel på total overlevelse. For subgruppen uten påfølgende behandling er HR 0.45 mot 0.66 i ITT populasjonen¹⁴. Den betydelige forbedringen i HR som oppstår når man ekskluderer en påfølgende behandling, indikerer at slik behandling har en effekt på total overlevelse (confounder), til tross for den tilsynelatende lille forskjellen i andelen pasienter som får etterfølgende behandling i både intervensjons- og kontrollarmen.

Basert på dette mener Takeda at en populasjon uten påfølgende antitumor behandling bør legges til grunn i en grunnanalyse.

3. Framskrivning av total overlevelse (OS)

Takeda er uenig ivalget av gamma parametrisk funksjon for ekstrapolering av total overlevelse (OS) for både intervensjons- og kontrollarm.

DMP forsøkte å se på ulike kombinasjoner av parametriske funksjoner for å fremskrive OS. Ifølge DMP resulterer de fleste kombinasjonene i kryssende kurver. Det er riktig at de fleste kombinasjoner krysser hverandre, men kryssing av kurver inntreffer sent i framskrivningen, og har derfor lite klinisk relevans.

¹⁴ [Sara Lonardi et al.](#) Overall survival with fruquintinib versus placebo after adjusting for subsequent anticancer therapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer in the FRESCO-2 study. *JCO* **43**, 171-171(2025). DOI: [10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.171](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.171)

Takeda er enig med DMP i at generalisert gamma, log-logistisk og log-normal er funksjoner med laveste AIC/BIC-verdiene for både intervensjons- og kontrollarm (Tabell 1). Ved bruk av log-logistic funksjon for framskrivning av OS i ITT i begge armer krysser kurver ved uke 157 med 3% av pasienter som er fortsatt i live på det tidspunktet. Log normal funksjoner krysser ved uke 170 med 2% pasienter i live. Dette er over 3 år (36 og 39 måneder) i framskrivningen. Ifølge medisinske eksperter DMP var i kontakt med, er 3-årsoverlevelse for de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis under 1 %. Det betyr at kryssningen som skjer i år 3 har liten klinisk relevans. Det blir derfor viktig å se på statistisk beste tilpasning til observerte modne OS data fremfor å legge vekt på kryssning som skjer på enden av halen på kurven. Ved bruk av generalisert gamma krysser kurvene tidlig, derfor er bruk av denne funksjonen ikke egnet for framskrivningen.

DMP velger å bruke gamma funksjon for framskrivning av OS i både kontroll- og intervensjonsarmen. Til tross for at kurver ikke krysser hverandre ved bruk av denne funksjonen, passer gamma dårlig fra et statistisk ståsted (høy AIC/BIC) for kontrollarm. Gamma funksjonen estimerer at rundt 0.2% pasienter er fortsatt i live etter 3 år i kontrollarmen. Dette mener Takeda er et svært konservativt estimat. Grunnet dårlig statistisk tilpasning og svært konservativ estimering av overlevelse i kontrollarm, er Takeda uenig med DMPs valg av gamma funksjonen for framskrivning av OS i komparator arm i grunnanalysen.

For å unngå kryssing av kurver og for å sikre den beste statistiske og visuelle tilpasningen, bør log-logistisk funksjon for intervensjonsarm og log-normal funksjon for kontrollarm brukes for ITT OS-framskrivningen. Log-logistisk funksjon har lavest BIC for fruquintinib, og log-normal har lavest AIC og BIC for kontrollarm, uten kryssing av kurvene. Takeda mener det er denne kombinasjonen som gir den mest riktige framskrivningen av OS for ITT populasjonen. DMP og Takedas OS fremskrivninger er presentert i Figur 1 og 2.

Etter Takedas vurdering, legger DMP til grunn en svært konservativ modellering av OS, både ved å ikke justere for effekten av påfølgende behandling (seksjon 2) men også ved å velge gamma funksjon for fremskriving av OS. Fremskriving av OS har den største innvirkning på resultatene i kostnadseffektivitets modellen. Det er derfor av stor betydning at resultatene av de ulike valgene og spenn i resultatene (ICER) presenteres (Tabell 2).

Takeda mener at dersom man legger en ITT til grunn i grunnanalysen bør man bruke log-logistisk funksjon for intervensjonsarm og log-normal funksjon for kontrollarm i ITT OS-framskrivningen.

Figur 1: Observerte ITT OS KM-kurver og DMPs valg av framskrivningskurve med gamma for intervensjonsarmen og komparatorarmen

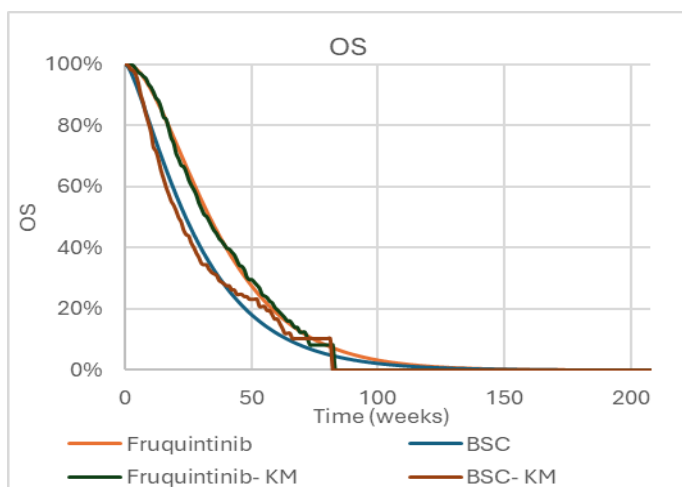
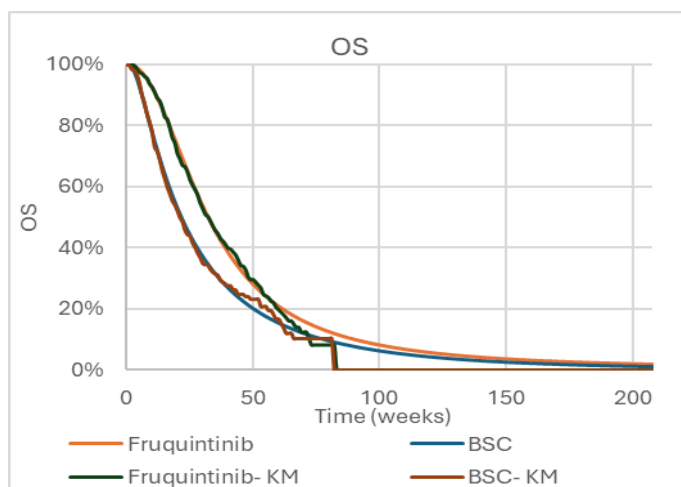


Figure 2: Observerte ITT OS KM-kurver og Takedas valg av framskrivningskurve med Log-logistic for intervensjonsarmen og Log-normal for komparatorarmen



Tabel 1. Parameteriske verdier for ulike kurvetilpasninger av OS

Model	Distribution	AIC	BIC
Fruquintinib + BSC	Exponential	3,054.1	3,058.2
	Weibull (PH)	2,970.9	2,979.1
	Gompertz	3,005.8	3,014.1
	Log-logistic	2,962.2	2,970.4
	Log-normal	2,963.1	2,971.4
	Gamma	2,962.6	2,970.8
	Generalized gamma	2,961.3	2,973.7
Placebo + BSC	Exponential	1,551.7	1,555.2
	Weibull (PH)	1,545.6	1,552.5
	Gompertz	1,553.3	1,560.2
	Log-logistic	1,529.5	1,536.4
	Log-normal	1,527.1	1,534.0
	Gamma	1,541.1	1,548.0
	Generalized gamma	1,529.0	1,539.3

Tabel 2. Scenarioanalyser av OS fremskriving

	Fruquintinib	BSC	ICER
DMP grunnanalyse	Gamma	Gamma	kr. 1,769,166
DMP IPCW analyse ¹⁵	Log-normal	Log-normal	kr. 1,064,080
Takedas anbefalt ITT analyse	Log-logistic	Log-normal	kr. 1,619,709
Anbefalt scenario 1	Log-logistic	Log-logistic	kr. 1,664,015
Anbefalt scenario 2	Log-normal	Log-normal	kr. 1,686,710

¹⁵ Justert for effekten av påfølgende behandling (ref. seksjon 1 og 2).