

Hurtig metodevurdering

Onivyde (liposomal irinotekan)
ved metastatisk pankreaskreft
etter progresjon på gemcitabin

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

11-07-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Onivyde (liposomal irinotekan, nal-iri). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Onivyde i henhold til godkjent preparatomtale og bestillingen ID2016_021 «Irinotekan liposom (Onivyde) ved pankreas cancer». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Shire.

Bakgrunn

Onivyde er kjemoterapi til behandling av pasienter med metastatisk pankreaskreft som tidligere har fått gemcitabin. Onivyde er en ny formulering av det velkjente virkestoffet irinotekan. Om lag 75 pasienter er aktuelle for behandling med Onivyde hvert år i Norge.

Effekt

Pasienter med metastatisk pankreaskreft som har fått gemcitabinbasert behandling i førstelinje, og som er i god funksjon, får i hovedsak kombinasjonen oksaliplatin + fluorouracil (5-FU) + folinsyre (LV) i andrelinje i dag. Noen pasienter er også aktuelle for behandling med bare 5-FU/LV. Onivyde i kombinasjon med 5-FU/LV har vist forlenget overlevelse sammenlignet med 5-FU/LV. Effekten av Onivyde + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV er ikke kjent.

Alvorlighet og helsetap

Metastatisk pankreaskreft er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk pankreaskreft for denne populasjonen behandlet med 5-FU/LV har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Onivyde står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Onivyde + 5-FU/LV sammenlignet med 5-FU/LV:

1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

930 000 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket vurderer at merkostnaden sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV vil være enda høyere. Vi kan ikke beregne kostnadseffektiviteten fordi vi ikke har pålitelige data for effektforskjell.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke Onivyde kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk til maksimalpris.

Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for Onivyde.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet liposomal irinotekan (nal-iri, Onyvide). Dette er en ny formulering av det velkjente virkestoffet irinotekan. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nal-iri i henhold til godkjent preparatomtale og bestillingen ID2016_021 «Irinotekan liposom (Onivyde) ved pankreas cancer». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Shire.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene har metastatisk pankreaskreft og er tidligere behandlet med gemcitabin, men ikke med irinotekan. Om lag 75 pasienter kan være aktuelle for behandling med nal-iri hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter med metastatisk pankreaskreft som har fått gemcitabinbasert behandling i førstelinje, og som er i god funksjon, får i hovedsak kombinasjonen oksaliplatin + fluorouracil (5-FU) + folinsyre (LV) i andrelinje i dag. Noen pasienter er også aktuelle for behandling med bare 5-FU/LV. FOLFIRINOX (5-FU, LV, irinotekan, oksaliplatin) blir i økende grad tatt i bruk i førstelinjebehandling, og disse pasientene vil ikke være aktuelle for nal-iri i andrelinje.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatisk pankreaskreft er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk pankreaskreft for denne populasjonen behandlet med 5-FU/LV har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

Effekt

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er i hovedsak fra en randomisert, åpen, multisenter, fase 3 studie, NAPOLI-1. I studien sammenlignes behandling med nal-iri som monoterapi eller i kombinasjon med 5-FU/LV med 5-FU/LV alene. Pasientene (N=417) hadde metastatisk adenokarsinom i pankreas og sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling. Primært utfallsmål var totaloverlevelse (OS). Det finnes komplette data fra studien. Nal-iri + 5-FU/LV viste bedre OS enn 5-FU/LV, median OS hhv. 6,2 måneder og 4,2 måneder, HR 0,75 (95 % KI 0,57 – 0,99).

Effekten av nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV er ikke kjent. Legemiddelverket fester ikke lit til den indirekte sammenligningen som er levert av Shire. Studiene som sammenlignes har vesentlige forskjeller, og forutsetningene for å gjøre en indirekte sammenligningen ved den metoden Shire har valgt, er ikke oppfylt. Legemiddelverket vurderer at det kan forventes bedre overlevelse med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene. Dette er vist i en klinisk studie (CONKO-003), og er i tråd med at oksaliplatin + 5-FU/LV er den anbefalte behandlingen til denne pasientgruppen i norske retningslinjer.

Sikkerhet

De mest vanlige bivirkningene (forekomst $\geq 20\%$) med nal-iri + 5-FU/LV var diaré, kvalme, brekninger, redusert appetitt, nøyтроpeni, fatigue (tretthet), asteni, anemi, stomatitt og pyreksi. De mest vanlige alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) var diaré, brekninger, febril nøyтроpeni, kvalme, pyreksi, sepsis, dehydrering, septisk sjokk, pneumoni, akutt nyresvikt og trombocytopeni.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av nal-iri + 5-FU/LV står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, sammenlignet med hhv. 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV.

Sammenlignet med 5-FU/LV:

Forutsetningene er som Shires analyse bortsett fra følgende:

- PFS, OS og behandlingstid: observerte data (Kaplan-Meier data) fra NAPOLI-1
- Helsenytte: helserelaterte livskvalitetsvekter fra Romanus et al 2012, britisk tariff.

Tabell 1 Legemiddelverkets analyse. Nal-iri + 5-FU/LV versus 5-FU/LV. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva.

	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV	Differanse
Totale kostnader (NOK)	395 706	181 492	214 214
Totale QALYs	0,5375	0,3843	0,1531
Totale leveår	0,7970	0,5657	0,2313
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 398 875
Merkostnad per vunnet Leveår (NOK)			926 431

Merkostnad for nal-iri + 5-FU/LV sammenliknet med 5-FU/LV ved å bruke legemidlenes maksimalpriser er:
1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
930 000 NOK per vunnet leveår.

5-FU og LV har rabatterte LIS-priser. Merkostnad for nal-iri + 5-FU/LV sammenliknet med 5-FU/LV ved bruk av rabatterte priser er:

millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
NOK per vunnet leveår.

Shires analyse av nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med 5-FU/LV avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2 Resultater fra firmaets analyse. Nal-iri + 5-FU/LV versus 5-FU/LV. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva.

	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV	Differanse
Totale kostnader (NOK)	393 841	182 282	211 559
Totale QALYs	0,6395	0,4336	0,2059
Totale leveår	0,8943	0,5915	0,3028
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 027 645
Merkostnad per vunnet Leveår (NOK)			698 566

Sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV:

Med tilgjengelige data kan Legemiddelverket ikke fastslå merkostnad per vunnet QALY for sammenligningen mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV. Vi har ikke pålitelige data for effektforskjeller mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV. Grunnlaget for å beregne kostnadseffektiviteten mangler derfor.

Legemiddelverket vurderer at merkostnad per vunnet QALY for sammenligningen med oksaliplatin + 5-FU/LV vil være høyere enn for sammenligningen med 5-FU/LV alene, dvs. *høyere enn 1,4 millioner NOK*, fordi:

- Legemiddelverket vurderer at det kan forventes *bedre overlevelse* med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene.
- Oksaliplatin + 5-FU/LV har *samme kostnad* som 5-FU/LV alene med gjeldende LIS-priser. 5-FU og LV doseres lavere når de gis sammen med oksaliplatin.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nal-iri + 5-FU/LV til behandling av pasienter med metastatisk pankreaskreft som tidligere har brukt gemcitabin vil være om lag 14 millioner NOK per år i år fem til maksimalpris. Ved bruk av LIS-priser endres budsjettvirkningene i liten grad, da rabatterte priser inngår i både intervensjonsregimet og komparatorregimene. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke nal-iri + 5-FU/LV kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk til maksimalpris.

Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for nal-iri.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 PANKREASKREFT	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK PANKREASKREFT	12
1.4.1 <i>Behandling med nal-iri + 5-FU/LV.....</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	13
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	13
1.4.4 <i>Behandling med 5-FU/LV.....</i>	13
1.4.5 <i>Behandling med oksaliplatin + 5FU/LV.....</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	15
2.1.2 <i>Indirekte sammenligning.....</i>	16
2.1.3 <i>Pågående studier.....</i>	18
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON	19
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR.....	21
3.4 UTFALLSMÅL.....	22
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	22
3.4.2 <i>Framskrivning av overlevelse.....</i>	24

3.4.3	<i>Bivirkninger</i>	26
3.4.4	<i>Helsenytte/helsetap</i>	26
4	ØKONOMISK ANALYSE	30
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	30
4.1.1	<i>Modellbeskrivelse</i>	30
4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i>	31
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i>	31
4.2	RESULTATER.....	33
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	33
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	33
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITETSKRITERIET	35
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	36
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	36
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	36
5.3	BUDSJETTVERKNING	37
6	DISKUSJON	39
7	KONKLUSJON	40
	REFERANSER.....	41
	VEDLEGG 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	44
	VEDLEGG 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	45

LOGG

Bestilling:	ID2016_021: Irinotekan liposon (Onivyde) ved pankreas cancer
Forslagstiller:	Baxalta
Legemiddelfirma:	Shire (Shire og Baxalta slått sammen juni 2016)
Preparat:	Onyvide
Virkestoff:	liposomal irinotekan (nal-iri)
Indikasjon:	Behandling av metastatisk adenokarsinom i pankreas i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (LV), hos voksne pasienter med sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling.
ATC-nr:	L01XX19
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-12-2016
Klinikere kontaktet for første gang	28-03-2017
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	15-05-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-12-16, 28-04-17, 14-06-17, 30-06-17
Dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-09-16, 07-10-16, 07-12-16, 18-01-17, 10-03-17, 11-05-17, 20-06-17, 10-07-17
Rapport ferdigstilt:	11-07-2017
Saksbehandlingstid:	216 dager, hvorav 57 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ania Urbaniak Erik Sagdahl Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Tormod Kyrre Guren Ingunn Hatlevoll
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

5-FU	5-fluorouracil
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FOLFIRI	Irinotekan + 5-FU/LV
FOLFIRINOX	Oksaliplatin + irinotekan + 5-FU/LV
FOLFOX	Oksaliplatin + 5-FU/LV
HR	Hazard Ratio
IKER	Inkrementell kostnad-effekt rate
ITT	Intention – to – treat
KM	Kaplan Meier
KPS	Karnofsky Performance Status
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LV	Leukovorin, folinsyre
LYG	Vunne leveår
Nal-iri	Liposomal irinotekan (Onivyde)
NOK	Norske kroner
OFF	Oksaliplatin + 5-FU/LV
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved behandling med liposomal irinotekan (nal-iri, Onivyde) til pasienter med gemcitabinrefraktær metastatisk pankreaskreft står i et rimelig forhold til den forventede nytten. Det finnes per i dag ingen godkjent behandling til denne pasientgruppen, men oksaliplatin i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (LV) er anbefalt i norske retningslinjer. I den helseøkonomiske analysen sammenlignes nal-iri + 5-FU/LV med 5-FU/LV. I tillegg til kostnadseffektivitet, har Legemiddelverket også vurdere sykdommens alvorlighet, klinisk effekt og budsjettvirkninger.

1.2 PANKREASKREFT

Kreft i bukspyttkjertelen (pankreas) er alvorlig. Det finnes ulike histologiske typer, men adenokarsinom utgjør mer enn 90%. Symptomene er ofte vage og uspesifikke med vekttap, magesmerter og ernæringsproblemer, og de fleste pasientene (75-80 %) har langtkommet sykdom når diagnosen stilles. I de fleste tilfeller er årsaken til pankreaskreft ikke kjent. Røyking, snus, høy alder, familiehistorie, overvekt, diabetes type 2, kronisk pankreatitt og alkoholmisbruk øker risikoen.

Et relativt betydelig antall kreftdødsfall i Norge skyldes pankreaskreft (1). Selv om dette ikke er blant de aller hyppigste kreftformene, med rundt 800 tilfeller årlig, har denne kreftformen svært dårlig prognose og mange dør raskt etter diagnose. 5 års relativ overlevelse i perioden 2011-2015 var 7,7 % for kvinner og 6,4 % for menn.

Om lag 75 pasienter med metastatisk pankreaskreft kan være aktuelle for behandling med nal-iri + 5-FU/LV hvert år i Norge, se kapittel 5.1.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med metastatisk pankreaskreft. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Vedlegg 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY.

1.4 BEHANDLING AV METASTATISK PANKREASKREFT

1.4.1 Behandling med nal-iri + 5-FU/LV

Det vises til preparatomtalen for Onivyde for utfyllende informasjon (2). Under gjengis et utdrag.

Indikasjon

Behandling av metastatisk adenokarsinom i pankreas i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (LV), hos voksne pasienter med sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling.

Virkningsmekanisme

Onivyde (nal-iri) er en liposomal formulering av virkestoffet irinotekan, en topoisomerase I-hemmer. Irinotekan og den aktive metabolitten SN-38 bindes reversibelt til topoisomerase I-DNA-komplekset og inducerer enkelttrådede DNA-lesjoner som blokkerer DNA-replikasjonsgaffelen og er ansvarlig for cytotoxiciteten.

Irinotekan har vært godkjent i flere år til behandling av kolorektalkreft. Liposom-innkapsling av irinotekan antas å forlenge virketiden ved at liposomene akkumuleres i tumoren og frisetter irinotekan over tid. Liposomal irinotekan har andre farmakokinetiske egenskaper enn ikke-liposomal irinotekan.

Dosering

Nal-iri, LV og 5-FU skal administreres etter hverandre. Anbefalt dose og regime er 80 mg/m² nal-iri intravenøst over 90 minutter, etterfulgt av 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke. Nal-iri skal ikke administreres alene.

En redusert startdose av nal-iri på 60 mg/m² bør vurderes hos pasienter som er kjent homozygote for UGT1A1*28-allelet. En økning av dosen til 80 mg/m² bør vurderes dersom det tolereres i påfølgende sykluser.

Det anbefales å gi pasientene premedikasjon med standarddoser av deksametason (eller et tilsvarende kortikosteroid) sammen med en 5-HT₃-antagonist (eller annet antiemetikum) minst 30 minutter før infusjon med nal-iri.

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene (forekomst \geq 20 %) ved nal-iri + 5-FU/LV var diaré, kvalme, brekninger, redusert appetitt, nøytropeni, fatigue (tretthet), asteni, anemi, stomatitt og pyreksi.

De mest vanlige alvorlige bivirkningene (\geq 2 %) var diaré, brekninger, febril nøytropeni, kvalme, pyreksi, sepsis, dehydrering, septisk sjokk, pneumoni, akutt nyresvikt og trombocytopeni.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med pankreaskreft» (3).

I førstelinjebehandling hos pasienter med avansert sykdom, som er aktuelle for kjemoterapi, anbefaler retningslinjene gemcitabin monoterapi, FOLFIRINOX (5-FU, LV, irinotekan, oksaliplatin) eller nab-paklitaxel (Abraxane) i kombinasjon med gemcitabin. Internasjonalt blir FOLFIRINOX i økende grad ansett som standard førstelinjebehandling ved metastatisk pankreaskreft.

Andrelinjebehandling kan ifølge retningslinjene vurderes hos yngre og motiverte pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-2) og god allmenntilstand, og som har hatt respons eller langvarig stabil sykdom på førstelinjebehandling. Dokumentasjonen for andrelinjebehandling er begrenset. Hos pasienter som har fått FOLFIRINOX i førstelinje, er gemcitabin monoterapi og kombinasjonen nab-paklitaxel/gemcitabin aktuelle i andrelinje. Hos pasienter som har fått gemcitabinbasert behandling i førstelinje, er oksaliplatinbasert kjemoterapi (FLOX-kurer) aktuelle i andrelinje ifølge retningslinjene. Kliniske eksperter sier at noen av disse pasientene også er aktuelle for behandling med 5-FU/LV alene.

European Society for Medical Oncology (ESMO) har retningslinjer for behandling av pankreaskreft fra august 2015 (4). I andrelinjebehandling av gemcitabinrefraktær pankreaskreft vises det til resultater fra studiene NAPOLI-1, CONKO-003 og PANCREOX (se nærmere omtale av disse studiene i kapittel 2.1). ESMO-retningslinjene omtaler nal-iri (MM-398) og anbefaler: *“Second-line therapy of pancreatic cancer has to be considered in terms of risk benefit for the patient. If the general status remains correct, considering the conflicting results on the use of oxaliplatin, MM-398 when available in all countries may be the best option for second-line treatment of these patients [II, B]”*.

1.4.3 Komparator

Denne metodevurderingen gjelder behandling av metastatisk pankreaskreft hos pasienter med sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling.

Ifølge kliniske eksperter antas nal-iri + 5-FU/LV i hovedsak å være et alternativ til oksaliplatin + 5-FU/LV, men kan også være et alternativ til 5-FU/LV alene. Legemiddelverket mener derfor at oksaliplatin + 5FU/LV og 5-FU/LV alene er relevante sammenligninger i vurderingen av om nal-iri + 5FU/LV er kostnadseffektiv behandling.

1.4.4 Behandling med 5-FU/LV

Indikasjon

5-FU er indisert ved flere kreftsykdommer, herunder behandling av fremskreden pankreaskreft. Ved behandling av pankreaskreft kan 5-FU gis i kombinasjon med LV.

Virkningsmekanisme

5-FU er en pyrimidinanalog og virker som en antimetabolitt til uracil, som er en komponent i RNA. 5-FU hemmer celledelingen, dels ved å blokkere syntesen av DNA (enzymatisk hemming) og dels ved at det

dannes RNA med defekt struktur (inkorporering av 5-FU ved biosyntesen av RNA). LV forsterker effekten av 5-FU.

Dosering

I klinisk praksis brukes ulike 5-FU/LV regimer. Dosen tilpasses etter graden av bivirkninger. Forholdet mellom effektiv og toksisk dose er liten og terapeutisk respons er usannsynlig uten noen grad av toksisitet. En kur gis gjerne over to dager, og neste kur gis etter to uker. Hvor mange kurer som gis, vurderes individuelt.

Bivirkninger

De viktigste bivirkningene skyldes effekten på vev med rask celledeling, som mage-tarmkanalen og det hematopoietiske system. Svært vanlige ($\geq 1/10$) bivirkninger er benmargssvikt, leukopeni, trombocytopeni, diaré, stomatitt, kvalme og oppkast, reversibel alopesi og infeksjoner. Den mest vanlige dosebegrensende bivirkningen som oppstår hos pasienter som får 5-FU og LV er stomatitt og diaré.

1.4.5 Behandling med oksaliplatin + 5FU/LV

Indikasjon (5)

Oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU og LV er godkjent til bruk ved kolorektalkreft. Denne kombinasjonen er også etablert andrelinjebehandling ved metastatisk pankreaskreft.

Virkningsmekanisme (5)

Virkningsmekanismen til oksaliplatin er ikke fullstendig kjent, men studier viser at biotransformerte, hydrerte former av oksaliplatin interagerer med DNA og lager kryssbindinger. Dette avbryter DNA-syntesen, og medfører cytotoxisk- og antitumoreffekt.

Dosering

I Norge benyttes regimet Nordic FLOX ifølge kliniske eksperter (6). Første dag gis oksaliplatin 85 mg/m² intravenøst over 2 timer, etterfulgt av 5-FU 1000 mg/m² som intravenøs bolusinjeksjon og 30 minutter senere LV 60 mg/m² som intravenøs bolusinjeksjon. De samme dosene av 5-FU og LV gis også på dag 2. Regimet gis annenhver uke.

Bivirkninger (5)

De vanligste bivirkningene av oksaliplatin + 5-FU/LV i behandling av kolorektalkreft er gastrointestinale (diaré, kvalme, oppkast/brekninger og mukositt), hematologiske (nøytropeni, trombocytopeni) og neurologiske (akutt og dosekumulativ perifer sensorisk nevropati). Den dosebegrensende toksisiteten er neurologisk. Den inkluderer perifer sensorisk nevropati karakterisert av nevropatisk smerte (dysestesi og/eller parestesi) i ekstremitetene, med eller uten kramper, som ofte utløst av kulde. Disse symptomene opptrer hos inntil 95 % av pasientene.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Nal-iri i kombinasjon med 5-FU/LV fikk markedsføringstillatelse i Europa 14-10-2016 til behandling av metastatisk adenokarsinom i pankreas etter progresjon på gemcitabin. Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på studien NAPOLI-1. Data fra NAPOLI-1 brukes i den helseøkonomiske analysen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

I NAPOLI-1 sammenlignes totaloverlevelse (OS) ved behandling med nal-iri, med eller uten 5-FU/LV, versus behandling med 5-FU/LV alene hos pasienter med metastatisk pankreaskreft som har progrediert på gemcitabinbasert behandling (7, 8).

Tabell 3 Metode NAPOLI-1

Design	Randomisert, åpen, parallelle grupper, multisenter, fase 3 Randomiseringen var stratifisert på albuminnivå (≥ 40 g/L vs. < 40 g/L), Karnofsky performance status (70 og 80 vs. ≥ 90) og etnisitet (hvite vs. østasiatiske vs. alle andre).
Pasientpopulasjon	Metastatisk adenokarsinom i pankreas Sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 Adekvat benmargsreserver, leverfunksjon og nyrefunksjon. Normal EKG. Alder ≥ 18 år Ekskludert: pasienter med aktive hjernemetastaser
Intervensjon	<u>Nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117):</u> nal-IRI 80 mg/m ² iv over 90 min, etterfulgt av LV 400 mg/m ² iv over 30 min, etterfulgt av 5-FU 2400 mg/m ² iv over 46 timer, hver 2. uke. Pasienter som var homozygot for UGT1A1*28-allelet fikk startdose 60 mg/m ² nal-IRI <u>Nal-IRI mono (n = 151):</u> Nal-IRI 120 mg/m ² iv over 90 min, hver 3. uke. Pasienter som var homozygot for UGT1A1*28-allelet fikk startdose 80 mg/m ² nal-IRI
Komparator	<u>5-FU/LV (n = 119):</u> LV 200 mg/m ² iv over 30 min, etterfulgt av 5-FU 2000 mg/m ² iv over 24 timer, administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ukers syklus.
Primært utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)
Noen sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Tid til avslutning av behandling (Time to Treatment Failure, TTF) Objektiv responsrate (ORR)
Eksplorative utfallsmål	EORTC QLQ-C30 (helselatert livskvalitet, kreftpasienter)

Legemiddelverkets vurdering

NAPOLI-1 er en randomisert, internasjonal, multisenterstudie. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjonen, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

Det er brukt relevante utfallsmål for effekt i studien. OS var definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. PFS var definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon eller død uansett årsak. Tumorprogresjon ble radiologisk vurdert av utprøver ved bruk av RECIST versjon 1.1. Det kan ikke utelukkes at PFS kan være påvirket av at det var åpent studiedesign og at vurderingen av progresjon ble gjort av utprøver, og ikke en uavhengig komité.

Etterfølgende behandling ble gitt til pasienter som progredierte. OS-data vil være påvirket av dette. Det var hhv. 31 % og 38 % av pasientene som fikk etterfølgende behandling ved progresjon etter nal-iri + 5-FU/LV og etter 5-FU/LV. Type behandling var i hovedsak lik mellom behandlingsarmene.

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det er komplette data for både PFS og OS.

2.1.2 Indirekte sammenligning

Shire har levert en justert indirekte sammenligning (Bucher metode) mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV ved behandling av metastatisk pankreaskreft etter progresjon på gemcitabin.

Analysen inkluderer de tre studiene NAPOLI-1 (8), CONKO-003 (oksalipatin+5-FU/LV [OFF] vs 5-FU/LV) (9) og PANCREOX (oksalipatin+5-FU/LV [mFOLFOX6] vs 5-FU/LV) (10). Felles komparator er 5-FU/LV. Utfallsmål som sammenlignes er OS og PFS.

Det ble ikke vist statistisk signifikant forskjell mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV i den indirekte sammenligningen. Resultatet av beregningen var en hazardratio (HR) for nal-iri + 5-FU/LV versus oksaliplatin + 5-FU/LV på 0,63 for OS (95 % KI 0,23 – 1,76) og 0,70 for PFS (95 % KI 0,42 – 1,17). For irinotekannaive pasienter ble HR beregnet til 0,58 for OS (95 % KI 0,21 – 1,64) og 0,64 for PFS (95 % KI 0,38 – 1,09).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har flere innvendinger til den indirekte sammenligningen og fester ikke lit til resultatene. Det er flere ulikheter mellom studiene og Bucher metode er på grunn av dette ikke egnet. Videre er sammenligningen basert på en forutsetning om proporsjonal hasard (PH) mellom behandlingsarmene i NAPOLI-1. Shire har ikke vist at antagelsen om PH er oppfylt.

Det er publisert en systematisk oppsummering og kritisk vurdering av randomiserte studier av oksaliplatin- eller irinotekanbaserte regimer til pasienter med avansert pankreaskreft som er tidligere behandlet med gemcitabin (11). Fire aktuelle studier ble inkludert i denne oppsummeringen: NAPOLI-1, CONKO-003, PANCREOX og Yoo et al. (2009) (irinotekan+5-FU/LV [mFOLFIRI3] vs mFOLFOX). Det ble funnet vesentlige forskjeller i studiedesign (f.eks. antall studiesteder, land), inkluderte pasienter (f.eks. lokalavansert vs. metastatisk sykdom, stratifiseringsvariabler, tidligere og etterfølgende behandling),

behandling (f.eks. regimer og dosering) og primære og sekundære utfallsmål mellom studiene. På grunn av disse ulikhetene ble det vurdert at en indirekte sammenligning ikke kunne gjøres.

CONKO-003 var en tysk, fase 3, åpen studie som randomiserte pasientene til oksaliplatin + 5FU/LV (OFF, n = 76) eller 5-FU/LV (n = 84). PANCREOX var en canadisk, fase 3, åpen studie som randomiserte pasientene til oksaliplatin + 5FU/LV (mFOLFOX6, n = 54) eller 5-FU/LV (n=54). Begge studiene sammenlignet et oksaliplatinbasert kjemoterapiregime med 5-FU/LV, men kom til ulike resultater. CONKO-003 rapporterte økt overlevelse for pasienter randomisert til oksaliplatin + 5FU/LV sammenlignet med 5FU/LV, men dette ble ikke bekreftet i PANCREOX.

Tabell 4 Resultater (OS og PFS) fra NAPOLI-1 (final data cut off mars 2016), CONKO-003 og PANCREOX

	NAPOLI-1		CONKO-003		PANCREOX	
	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV	oksaliplatin + 5-FU/LV (OFF)	5-FU/LV	oksaliplatin + 5-FU/LV (mFOLFOX6)	5-FU/LV
OS, median, måneder	6,1	4,2	5,9	3,3	6,1	9,9
PFS, median, måneder	3,1	1,5	2,9	2,0	3,1	2,9

I PANCREOX var det noen vesentlige forskjeller mellom behandlingsarmene som kan forklare resultatene. Det var en betydelig større andel som fikk behandling etter progresjon i 5-FU/LV-armen enn i oksaliplatinarmen (23 % vs. 7 %). Dette er diskutert i publikasjonen av studien: *“Because the PFS was similar across arms, it can be postulated that the differences observed in OS are most likely attributable to the differences in use of postprogression therapy.”* Videre var det svært få som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger i 5-FU/LV-armen sammenlignet med oksaliplatinarmen (1,9 % vs. 20 %). Det var også kortere tid siden første diagnose av avansert sykdom i 5-FU/LV-armen (5,7 vs. 7,9 mnd).

Shire har likevel inkludert PANCREOX i den indirekte sammenligningen, og dette resulterer i at meroverlevelse med nal-iri + 5-FU/LV tilsynelatende er større sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV enn sammenlignet med 5-FU/LV alene (dvs. dårligere OS med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene). Legemiddelverket mener at verken studiedata eller tilbakemeldinger fra kliniske eksperter gir støtte for en slik konklusjon.

På grunn av disse svakhetene ved PANCREOX, har Legemiddelverket bedt Shire om å gjøre en ITC ved bruk av data fra CONKO-003 og NAPOLI-1. På grunn av heterogenitet mellom studiene og fordi PH antagelsen ikke synes å være oppfylt, har Legemiddelverket videre bedt om at sammenligningen gjøres ved bruk av MAIC (matching-adjusted indirect comparisons) (12). Shire har ikke levert en MAIC med data fra CONKO-003 og NAPOLI-1. Shire mener at MAIC heller ikke vil være egnet til å matche pasientpopulasjonene i studiene i tilstrekkelig grad og at det fortsatt vil være usikkert om det finnes umålte effektmodifiserende og prognostiske variabler mellom studiene som gjør at resultatet av sammenlikningen er biased. De svarer: *“Therefore, since applying a MAIC in this case would most likely still results in information which are highly uncertain, and the fact that this request comes very late in the assessment process, we hope that a relevant decision can be made without that information”*

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen innlevert av Shire der nal-iri + 5-FU/LV sammenlignes med oksaliplatin + 5-FU/LV siden vi mangler pålitelige data om relativ effekt.

2.1.3 Pågående studier

Det pågår en dosefinnende studie med nal-iri i kombinasjon med 5-FU/LV og oksaliplatin ved pankreaskreft, dvs. en studie der nal-iri erstatter irinotekan (ikke-iposomal) i FOLFIRINOX-regimet. Denne vil bli etterfulgt av en førstelinjestudie.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder pasienter som har metastatisk pankreaskreft og som har fått sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling. Disse pasientene vil ofte ikke være aktuelle for kjemoterapi på grunn av redusert allmenntilstand og stort vekttap. Pasienter som kan vurderes for andrelinjebehandling er yngre og motiverte pasienter i god funksjonsstatus (ECOG 0-2), inkludert god allmenntilstand, og som har hatt respons eller langvarig stabil sykdom på førstelinjebehandling (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon

NAPOLI-1 inkluderte pasienter med metastatisk pankreaskreft som har progrediert på gemcitabinbasert behandling. Baseline pasientkarakteristika i NAPOLI-1 er vist i tabellen under. Studiepopulasjonen var heterogen, særlig når det gjelder hvilken behandling pasientene tidligere hadde fått. Det var 10 % av pasientene som var tidligere behandlet med irinotekan (ikke-liposomal).

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i NAPOLI-1

	Nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
Menn (%)	59 %	56 %
Alder	63 (57–70)	62 (55–69)
Etnisitet		
Hvite	62 %	64 %
Østasiatiske	29 %	30 %
Andre	9 %	6 %
Karnofsky performance status score (KPS)		
100	15 %	14 %
90	44 %	34 %
80	32 %	43 %
70	6 %	8 %
50-60	3 %	0
CA19-9 ≥40 U/mL	81 %	80 %
Tidligere behandlingslinjer for metastatisk sykdom		
0*	13 %	13 %
1	53 %	56 %
≥2	34 %	31 %
Tidligere behandling		
gemcitabin alene	45 %	46 %
gemcitabin i kombinasjon	55 %	54 %
5-FU-basert	43 %	44 %
irinotekanbasert	10 %	14 %
platinumbasert	32 %	34 %

*Pasienter har fått neoadjuvant, adjuvant eller lokalavansert behandling

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i modellen er fra NAPOLI-1, dvs. pasienter med metastatisk pankreaskreft som har progrediert på gemcitabinbasert behandling. Shire har levert to modeller; en som inkluderer hele studiepopulasjonen og en som bare inkluderer de irinotekan-naive pasientene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i NAPOLI-1 og i den helseøkonomiske modellen i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. NAPOLI-1 inkluderte pasienter med KPS ≥ 70 , og ved baseline hadde de fleste pasientene KPS ≥ 80 , dvs. god funksjonsstatus. I klinisk praksis vil det også være pasienter med god funksjonsstatus som er aktuelle for andrelinjebehandling.

I NAPOLI-1 var det 10 % (46 pasienter) som hadde fått behandling med irinotekan tidligere. Hos disse pasientene ble det ikke vist noen nytte av nal-iri, se kapittel 3.4.1. I preparatomtalen står følgende: «*Ingen nytte av ONIVYDE har blitt påvist hos det begrensede antallet pasienter med tidligere eksponering for ikke-liposomal irinotekan*». Legemiddelverket antar derfor at i klinisk praksis vil nal-iri ikke bli ansett som et alternativ for pasienter som har fått irinotekanbasert behandling i førstelinje, vanligvis FOLFIRINOX.

I egne beregninger ser vi derfor på irinotekan-naive pasienter.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at nal-iri i kombinasjon med 5-FU/LV vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt dose er nal-iri 80 mg/m² intravenøst over 90 minutter, etterfulgt av LV 400 mg/m² intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 5-FU 2400 mg/m² intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke.

Preparatomtalen anbefaler også en redusert startdose av nal-iri på 60 mg/m² hos pasienter som er kjent homozygote for UGT1A1*28-allelet.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I NAPOLI-1 ble alle pasienter testet for UGT1A1 genotype. Doseringen var nal-iri 80 mg/m² intravenøst over 90 minutter, etterfulgt av LV 400 mg/m² intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 5-FU 2400 mg/m² intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke. De som var homozygote for UGT1A1*28-allelet (n = 7) fikk en redusert startdose med nal-iri. Dette er i tråd med preparatomtalen.

Pasientene fikk behandling helt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median tid til avslutning av behandling var 2,3 måneder (95 % KI 1,6 – 2,8).

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen har Shire beregnet legemiddelkostnad for nal-iri, LV og 5-FU i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen. Dosering er basert på pasientens kroppsoverflate, som er antatt å være 1,7 m². Preparatomtalen anbefaler dosejusteringer ved toksisitet. I modellen er det brukt en doseintensitet på 85 % for nal-iri + 5-FU/LV, som er samme doseintensitet som ble rapportert i NAPOLI-1.

Behandlingsvarighet i modellen er basert på Kaplan-Meier data for TTF (Time to Treatment Failure) fra NAPOLI-1. I tillegg presenterer Shire et scenario der legemiddelkostnaden for nal-iri + 5-FU/LV er redusert til 43 % av den kostnaden TTF-data gir. Dette er ifølge Shire ment å representere et scenario med kortere behandlingsvarighet, og er basert på at median behandlingstid (8,7 uker) var kortere enn gjennomsnittlig behandlingstid (18,4 uker) i NAPOLI-1.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av nal-iri + 5-FU/LV i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis ved metastatisk pankreaskreft.

OS- og PFS-data for nal-iri + 5-FU/LV fra NAPOLI-1 gjelder ved den behandlingsvarigheten som var i studien. I egne analyser modellerer derfor Legemiddelverket behandlingsvarighet ved bruk av Kaplan-Meier data for TTF fra NAPOLI-1.

Legemiddelverket mener det er feil, slik Shire har gjort i en scenarioanalyse, å redusere behandlingsvarigheten i modellen uten å samtidig justere OS- og PFS-data. Legemiddelverket mener videre at dersom behandlingsvarighet skal justeres i modellen, er det ikke metodologisk riktig å modellere kortere behandlingsvarighet ved å redusere legemiddelkostnaden. En tilsvarende justering av legemiddelkostnad i komparatorarmen er heller ikke gjort i scenarioanalysen til Shire.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Anbefalt behandling i norske retningslinjer etter gemcitabinbasert behandling ved metastatisk pankreaskreft er oksaliplatin + 5-FU/LV. Noen pasienter kan også være aktuelle for behandling med 5-FU/LV alene ifølge klinisk ekspert.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I NAPOLI-1 er 5-FU/LV komparator. I komparatorarmen er doseringen LV 200 mg/m² intravenøst over 30 min, etterfulgt av 5-FU 2000 mg/m² intravenøst over 24 timer, administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ukers syklus. Median tid til avslutning av behandling var 1,4 måneder (95 % KI 1,3 – 1,4).

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Shire er 5-FU/LV hovedkomparator. Dosering av 5-FU/LV-regimet er LV 200 mg/m² etterfulgt av 5-FU 2000 mg/m² over 24 timer, administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ukers syklus. I modellen er det brukt en doseintensitet på 95 % for 5-FU/LV. Dette er samme dosering som i komparatorarmen i NAPOLI-1.

Shire har i tillegg gjort en analyse med oksaliplatin + 5-FU/LV som komparator. Denne analysen har Legemiddelverket ikke vurdert siden vi mangler pålitelige data om relativ effekt, se kapittel 1.4.3.

Legemiddelverkets vurdering

I NAPOLI-1 er dosering av 5-FU/LV forskjellig i komparatorarmen og intervensjonsarmen, se tabell.

Tabell 6 Dosering av 5-FU/LV i behandlingsarmene i NAPOLI-1

	intervensjonsarm		komparatorarm	
	5-FU	LV	5-FU	LV
Dose	2 400 mg/m ²	400 mg/m ²	2 000 mg/m ²	200 mg/m ²
Infusjonstid	46 timer	30 min	24 timer	30 min
Regime	hver 2. uke	hver 2. uke	dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ukers syklus	dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ukers syklus
Totalt per 6 uker	7 200 mg/m ²	1 200 mg/m ²	8 000 mg/m ²	800 mg/m ²
Doseintensitet				
gjennomsnitt	5 065 mg/m ²		6 710 mg/m ²	
relativ	83,9 %		95,7 %	

Lengre infusjonstid for 5-FU og høyere LV-dose kunne være til fordel for intervensjonsarmen, mens høyere 5-FU-dose kunne være til fordel for komparatorarmen. EMA vurderte at forskjellene er små og sannsynligvis ikke i seg selv har resultert i forskjeller i PFS og OS mellom armene. Svært høy relativ doseintensitet i komparatorarmen tyder imidlertid på at det kunne være rom for et mer intensivt 5-FU/LV regime. I klinisk praksis brukes også en rekke ulike 5-FU/LV regimer, dvs. det finnes ingen «gullstandard».

I modellen doseres 5-FU/LV i tråd med doseringen i NAPOLI-1 i både intervensjons- og i komparatorarmen. Legemiddelverket gjør ikke endringer i disse doseringene i egne analyser.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra NAPOLI-1 i tabellen under er fra data cutoff mars 2016, etter 382 OS-hendelser (final results) (13). Nal-iri + 5-FU/LV viste statistisk signifikant bedre overlevelse enn 5-FU/LV.

Tabell 7 Resultater fra NAPOLI-1, ITT populasjon, data cutoff mars 2016

	Nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
Total overlevelse (OS)		
Median OS, måneder (95 % KI)	6,2 (4,8 – 8,4)	4,2 (3,3 – 5,3)
HR (95 % KI)	0,75 (0,57 – 0,99)	
OS 6 måneder, % (95 % KI)	53 (44 – 62)	38 (29 – 47)
OS 12 måneder, % (95 % KI)	26 (18 – 35)	16 (10 – 24)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Median PFS, måneder (95 % KI)	3,1 (2,7 – 4,2)	1,5 (1,4 – 1,8)
HR (95 % KI)	0,57 (0,43 – 0,76)	

Predefinerte subgruppeanalyser av data fra NAPOLI-1 (data cutoff februar 2014) viste at effekten av nal-iri kan være avhengig av tidligere behandling (8). Det var 12 % (29 pasienter) av studiepopulasjonen som hadde fått tidligere behandling med irinotekan. Hos disse pasientene ble det ikke vist noen nytte av nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med 5-FU/LV alene, HR for død 1,25 (95 % KI 0,49 – 3,19).

Tabell 8 Behandlingseffekt på overlevelse ved tidligere behandling med irinotekan (data cutoff februar 2014)

	Antall dødsfall/pasienter (n/N)	
	Nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV
ITT populasjon	75/117	80/119
HR for død (95 % KI)	0,67 (0,49 – 0,92)	
Tidligere irinotekanbehandling	10/12	8/17
HR for død (95 % KI)	1,25 (0,49 – 3,19)	
Irinotekan-naïve	65/105	72/102
HR for død (95 % KI)	0,62 (0,44 – 0,86)	

Legemiddelverkets vurdering

I NAPOLI-1 har Nal-iri + 5-FU/LV viste statistisk signifikant bedre overlevelse enn 5-FU/LV.

Det var noen få pasienter (12 %) i NAPOLI-1 som var tidligere behandlet med irinotekan. Hos disse pasientene ble det ikke vist noen nytte av nal-iri. FOLFIRINOX – hvor irinotekan inngår - blir i økende grad brukt i førstelinjebehandling av metastatisk pankreaskreft. Dette vil påvirke hvor stor plass nal-iri kan få i behandlingsløpet.

Effekten av nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV er ikke kjent. Legemiddelverket fester ikke lit til den indirekte sammenligningen som er levert av Shire, se kapittel 2.1.2. Studiene som sammenlignes har vesentlige forskjeller, og forutsetningene for å gjøre en indirekte sammenligning ved den metoden Shire har valgt, er ikke oppfylt. Legemiddelverket vurderer at det kan forventes bedre overlevelse med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene. Dette er vist i CONKO-003, og er i tråd med at oksaliplatin + 5-FU/LV er den anbefalte behandlingen til denne pasientgruppen i norske retningslinjer samt er den behandlingen som i hovedsak anvendes i klinisk praksis. Vi er ikke kjent med at det finnes pågående studier med nal-iri + 5-FU/LV som kan gi ytterligere informasjon for denne sammenligningen.

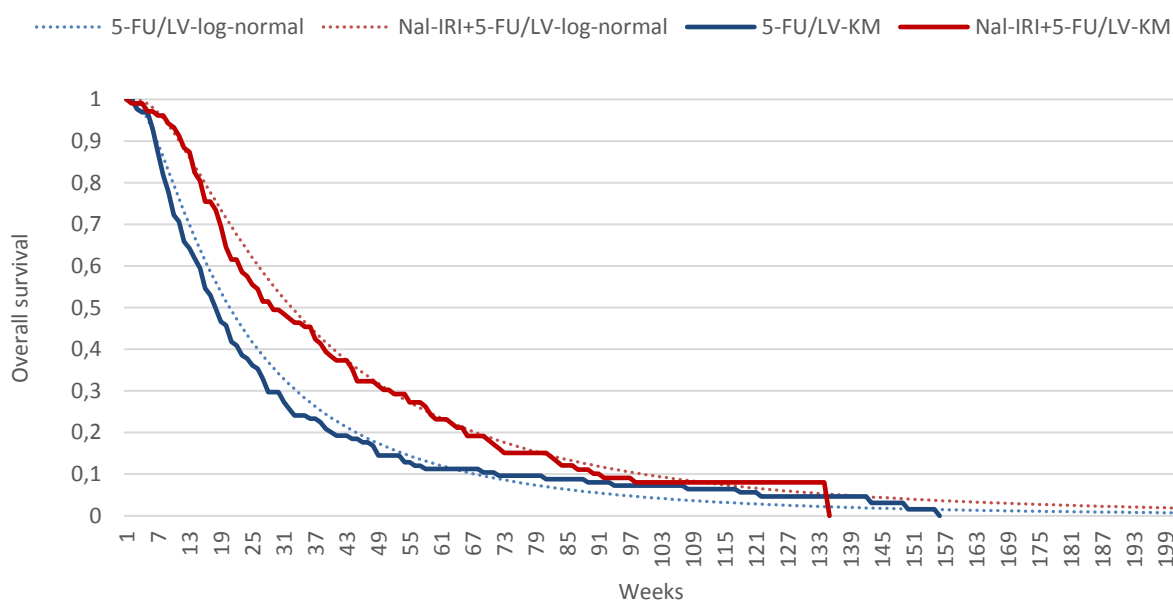
3.4.2 Framskriving av overlevelse

Innsendt modell

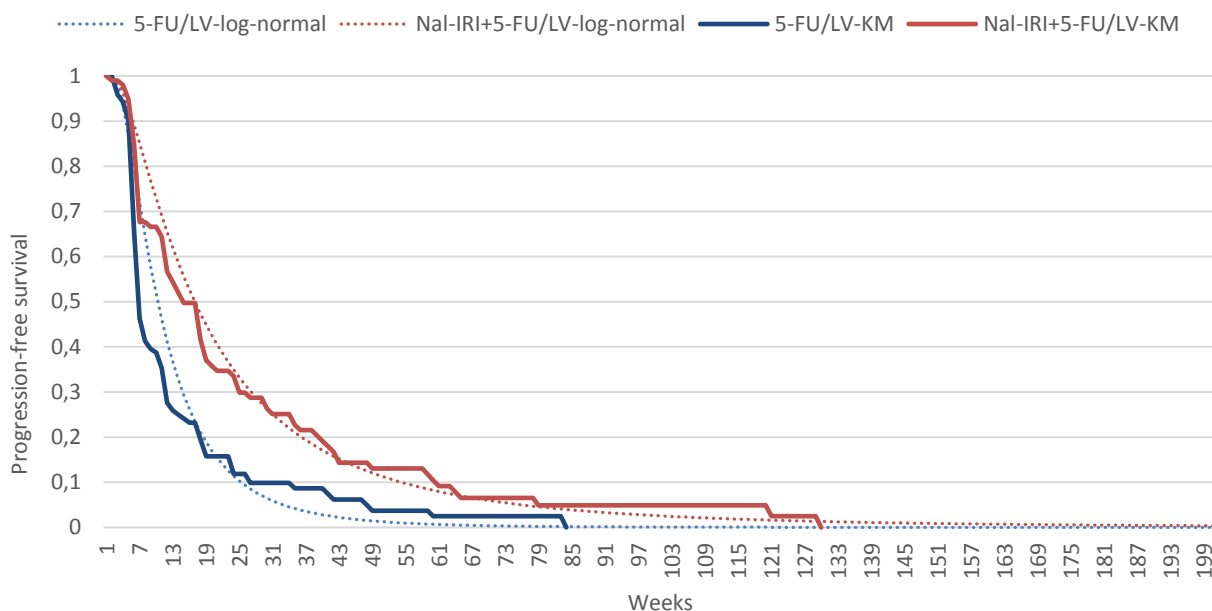
Shire har brukt individuelle pasientdata for OS, PFS og TTF fra behandlingsarmene i NAPOLI-1 til parametrisering og framskriving av effekt og behandlingsvarighet i den økonomiske analysen. Ulike parametriske funksjoner er testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk og Gamma. Parametriske funksjon ble valgt basert på statistisk modellfit (AIC og BIC) og visuell tilpasning til Kaplan-Meier (KM) data fra NAPOLI-1. I tillegg ble klinisk og biologisk plausibilitet vurdert. Dette medførte at den statistisk best tilpassede funksjonen (gamma) ikke ble valgt fordi dette ville gi lengre overlevelse enn det som er klinisk plausibelt og fordi gjennomsnittlig OS ville bli bedre for komparator enn for intervensjon.

I den økonomiske analysen bruker Shire lognormal parametriske funksjon for framskriving av PFS, OS og TTF for hhv. intervensjon og komparator, se figurene under.

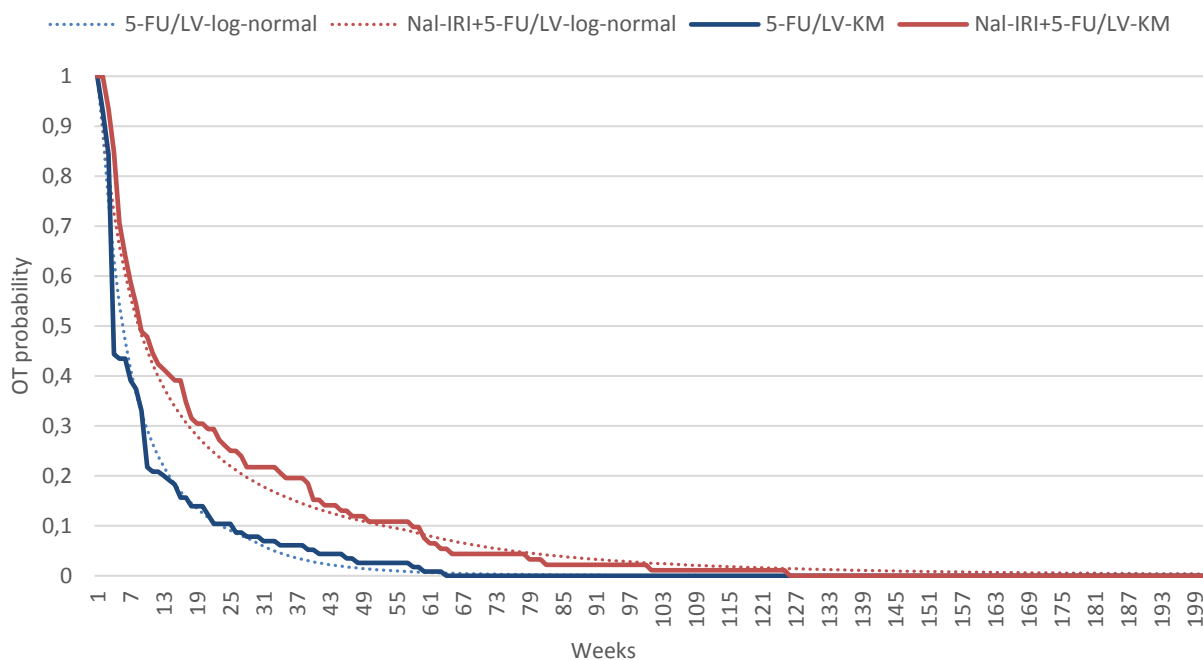
Figur 1 OS hos irinotekannaive pasienter. KM-data (mars 2016 final data cutoff) og lognormal parametriske funksjon



Figur 2 PFS hos irinotekannaive pasienter. KM-data (mars 2016 final data cutoff) og lognormal parametrisk funksjon



Figur 3 Behandlingsvarighet hos irinotekannaive pasienter. KM-data (mars 2016 final data cutoff) og lognormal parametrisk funksjon



I tillegg har Shire gjort scenarionalyser med bruk av loglogistisk parametrisk framskriving og med bruk av KM-data fra NAPOLI-1 uten parametrisk framskriving.

Legemiddelverkets vurdering

Det finnes komplette data for PFS, OS og TTF fra NAPOLI-1. Parametrisering av studiedata i den økonomisk analysen er derfor ikke nødvendig. I egne analyser bruker Legemiddelverket KM-data for PFS, OS og TTF fra NAPOLI-1.

Legemiddelverket har derfor ikke gjort en kritisk vurdering av om parametrisering av data fra NAPOLI-1 er gjort i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (14).

3.4.3 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Behandlingsrelaterte bivirkninger forekom hos 99 % (116/117) som fikk nal-iri + 5-FU/LV og hos 98 % (132/134) som fikk 5-FU/LV. Dosereduksjon på grunn av bivirkninger skjedde hos 33 % som fikk nal-iri + 5-FU/LV og hos 3,7 % som fikk 5-FU/LV, og behandlingsstopp skjedde hos hhv. 11 % og 7 %.

Vanlige behandlingsrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med 5-FU/LV var: diaré (59% [\geq grad 3, 13%] vs. 26% [4.5%]), oppkast (52% [11%] vs. 26% [3.0%]), kvalme (51% [7.7%] vs. 34% [3.0%]), nedsatt appetitt (44% [4.3%] vs. 32% [2.2%]), fatigue (40% [14%] vs. 28% [3.7%]), nøythropeni (39% [27%] vs. 5.2% [1.5%]), anemi (38% [9.4%] vs. 23% [6.7%]), hypokalemi (12% [3.4%] vs. 8.9% [2.2%]) og hårtap (14% vs. 4.5%). Det var ett dødsfall (septisk sjokk) som ble antatt å være behandlingsrelatert i gruppen som fikk nal-iri + 5-FU/LV.

Innsendt modell

Kostnader og tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger $>$ grad 3 som var rapportert for \geq 5% av pasientene i NAPOLI-1 er inkludert i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger i modellen betyr lite for resultatet. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert disse nøye, og har ikke gjort endringer i egne analyser.

3.4.4 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I NAPOLI-1 ble helserelatert livskvalitet målt ved bruk av EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment Core Quality of Life Questionnaire). Det ble målt god helse for fysisk, emosjonell og kognitiv fungering ved baseline i alle behandlingsarmene, og det var ingen merkbar forverring i løpet av studien. Symptomskår var lav ved baseline i alle behandlingsarmene. Det var ingen vesentlig forverring av smerte, pustevansker, forstoppelse eller tap av appetitt i løpet av studien, men det var en økning i symptomskår for kvalme/oppkast og diaré.

Innsendt helseøkonomisk modell

EORTC QLQ-C30 data fra NAPOLI-1 var ifølge Shire ufullstendige og kunne ikke brukes til å beregne nyttevekter (vekter for helserelatert livskvalitet). Shire har gjort et litteratursøk etter publikasjoner som rapporterer helserelatert livskvalitet for pasienter med metastatisk pankreaskreft.

Til bruk i modellen tar Shire utgangspunkt i en svensk helseøkonomisk studie av Ghatnekar et al 2013 som har brukt en nyttevekt for metastatisk pankreaskreft på 0,762 (15). Shire antar at dette er et gjennomsnitt for alle pasienter før og etter progresjon. Videre antas en forskjell på 0,04 mellom progresjonsfri og progresjon, basert på en studie fra USA av Romanus et al 2012 (16). Shire beregner dermed en nyttevekt på 0,782 (0,762 + 0,02) før progresjon og 0,742 (0,762 - 0,02) etter progresjon.

Disse nyttevektene er deretter justert med nyttetap på grunn av bivirkninger. Data på varighet og forekomst av bivirkninger er hentet fra NAPOLI-1 og nyttetap ved magesmerter, anemi, diaré, fatigue, kvalme, oppkast og nøytropeni er hentet fra ulike kilder (17-19). Shire har summert nyttetapet ved bivirkninger for hver behandlingsarm, før og etter progresjon.

Tabell 9 Nyttvekter brukt i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt	
	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV
Før progresjon		
baseline	0,782	0,782
nyttetap pga. bivirkninger	-0,017	-0,006
brukt i modellen	0,765	0,776
Etter progresjon		
baseline	0,742	0,742
nyttetap pga. bivirkninger	-0,052	-0,021
brukt i modellen	0,690	0,721

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet ved analysen at livskvalitetsdata ikke er hentet fra samme studie som effektdata. Shire opplyser at livskvalitetsdata fra NAPOLI-1 er mangelfulle og derfor ikke kunne brukes til å beregne nyttevekter.

Shire har funnet fire studier som rapporterer helse relatert livskvalitet ved metastatisk pankreaskreft:

- Müller-Nordhorn et al (2006) er en tysk prospektiv kohortstudie som har målt helse relatert livskvalitet, bl.a. ved bruk av EQ-5D, hos 45 pasienter med pankreaskreft (20). Kun 44 % av disse pasientene hadde metastatisk sykdom. Resultatene konverteres til nyttevekter ved bruk av britisk tariff. Det rapporteres en nyttevekt på 0,65 for progresjonsfri helsetilstand i denne studien. Det ble ikke innhentet informasjon om livskvalitet for pasienter som progredierte.
- Romanus et al (2012) er en RCT fra USA hos 186 pasienter med avansert pankreaskreft (16). Det var 86 % av pasientene som hadde metastatisk sykdom. I denne studien brukes amerikansk tariff for å konvertere fra EQ-5D-svar til nyttevekter. Nyttvektene var 0,78 for progresjonsfri og 0,74 for progrediert helsetilstand. Johnson et al (2005) har sammenlignet britisk og amerikansk tariff og finner at de amerikanske nyttevektene i gjennomsnitt er 0,11 høyere enn de britiske for samme helsetilstand (21). Pasientene i denne studien får legemiddelbehandling (enten gemcitabin i kombinasjon med bevacizumab eller gemcitabin alene), og livskvalitetsdata vil derfor være påvirket av behandlingsrelaterte bivirkninger.

- Tam et al 2013 er en helseøkonomisk studie hvor det er gjort en spørreundersøkelse hos onkologer i Canada (22). Det var 33 onkologer som svarte på et spørreskjema om livskvalitet (EQ-5D) hos pasienter med avansert pankreaskreft.
- Ghatnekar et al 2013 er en svensk helseøkonomisk studie (15). I denne studien brukes en nyttevekt for metastatisk sykdom på 0,762. Det ser ut til at denne nyttevekten er hentet fra Müller-Norhorn (se over) og deretter justert til svenske nyttevekter. Det er ikke beskrevet hvordan dette er gjort i publikasjonen.

Shire har kombinert data fra Ghatnekar og Romanus for å beregne nyttevekter til bruk i modellen. Disse nyttevektene kan synes å være noe høye for denne sykdommen. Det er også uklart hvordan Ghatnekar har brukt data fra Müller-Nordhorn til å beregne svenske nyttevekter. Svensk tariff er erfaringsbasert, mens britisk tariff er befolkningsbasert. Det finnes ikke en norsk tariff. I metodevurderinger skal verdsetting av livskvalitet som hovedregel være basert på tariffen fra den generelle befolkningens preferanser, og per nå vurderer Legemiddelverket at britisk tariff er mest relevant å bruke i metodevurderinger i Norge. En annen svakhet ved nyttevektene brukt av Shire, er at studien til Müller-Nordhorn er gjort på et lite utvalg pasienter (45 pasienter) og at kun 44 % av disse hadde metastatisk sykdom.

Legemiddelverket har ikke metodevurdert legemidler til behandling av metastatisk pankreaskreft tidligere. TLV i Sverige (23) og NICE i England (24) har metodevurdert nab-paklitaxel (Abraxane) til førstelinjebehandling av metastatisk pankreaskreft, dvs. en populasjon som kan tenkes å ha noe høyere livskvalitet enn pasienter som er aktuelle for andrelinjebehandling med nal-iri. TLV brukte nyttevektene 0,65 før progresjon og 0,61 etter progresjon i sin vurdering. Kilder var Müller-Nordhorn for nyttevekt før progresjon (0,65) og Romanus for forskjellen før og etter progresjon (0,04). NICE brukte nyttevektene 0,742 før progresjon og 0,671 etter progresjon. Kilde er Romanus-studien, men siden nyttevektene i denne er basert på amerikansk tariff, ble nyttevektene justert ved bruk av britisk tariff.

I egne beregninger bruker Legemiddelverket nyttevektene fra metodevurderingen til NICE, dvs. 0,742 før progresjon og 0,671 etter progresjon. Disse er basert på britisk tariff. Videre var Romanus en forholdsvis stor studie (186 pasienter) sammenlignet med de andre studiene som rapporterer livskvalitetsdata for pasienter med avansert pankreaskreft, og flertallet (86 %) hadde metastatisk sykdom. Populasjonen i denne studien synes derfor i større grad å samsvare med aktuell populasjon for nal-iri enn i de andre studiene.

Legemiddelverket har i egne beregninger justert nyttevektene med tap av livskvalitet pga. bivirkninger slik Shire har gjort. Vi ser at det er beregnet større nyttetap ved behandling med nal-iri + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene, og dette er i tråd med at bivirkningsfrekvensen av nal-iri er høyere. Utover dette har Legemiddelverket ikke kritisk vurdert hvordan Shire har beregnet nyttetap pga. bivirkninger og hvordan dette inngår i modellen siden dette betyr lite for resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Tabellen under viser merkostnad per vunnet QALY med nyttevekter fra de ulike kildene. Beregningene tar utgangspunkt i Legemiddelverkets analyse, se kapittel 4.2.2.

Tabell 10 Merkostnad per vunnet QALY ved ulike nyttevekter

Kilde	Nyttevekter		Merkostnad per vunnet QALY
	Før progresjon	Etter progresjon	
Shire, innsendt modell	0,782	0,742	1,32 millioner
NICE, Abraxane (24)	0,742	0,671	1,40 millioner
TLV, Abraxane (23)	0,65	0,61	1,62 millioner

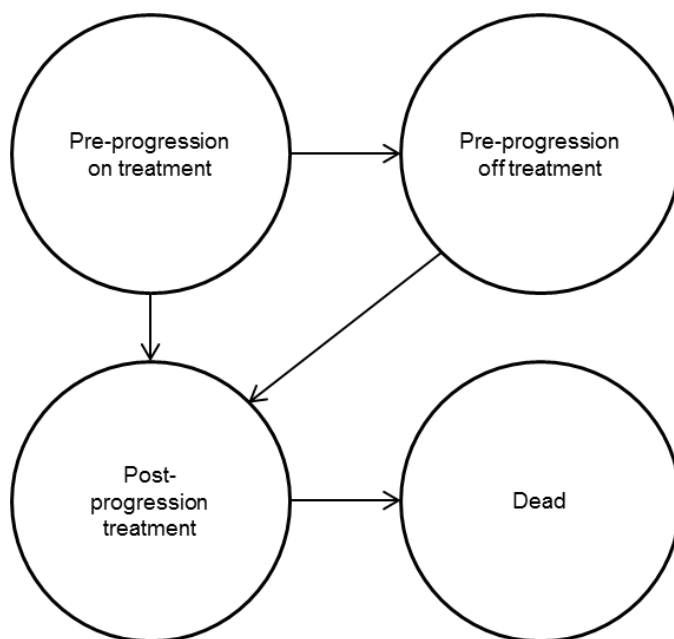
4 ØKONOMISK ANALYSE

Shire har utført to helseøkonomisk analyser, en hvor nal-iri + 5-FU/LV sammenlignes med 5-FU/LV alene og en hvor nal-iri + 5-FU/LV sammenlignes med oksaliplatin + 5-FU/LV. Legemiddelverket har ikke gått videre med analysen versus oksaliplatin + 5-FU/LV siden vi ikke fester lit til relativ effekt estimert av Shire, se kapittel 2.1.2.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

4.1.1 Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er basert på en partitioned survival model. Strukturen minner om en Markovmodell, men isteden for å beregne overgangssannsynligheter, beregnes andel pasienter som til enhver tid befinner seg i definerte helsetilstander.



Figur 4 Modellstruktur

Modellen har definert fire helsestadier som vist i figuren over. Lik andre modeller av samme type har modellen et helsestadium før og etter progresjon i tillegg til død. For å unngå overestimering av legemiddelkostnader, er stadiet «før progresjon» videre inndelt i «på» og «av» behandling, da behandling kan avsluttes selv om pasienten ikke har progrediert. Modellen benytter 1 ukers sykluser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at modellens struktur er relevant for problemstillingen. Strukturen er kjent og benyttet i andre utredninger Legemiddelverket har jobbet med. Legemiddelverket bemerker imidlertid at det er viktig at en inndeling i «på» og «av» behandling er basert på et godt datagrunnlag. Excell-modellen er relativt transparent, og Legemiddelverket har vært i stand til å gjøre tilpasninger og endringer ved behov.

4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv hvor relevante direkte effekter og kostnader inkluderes. Legemiddelkostnader beregnes eksklusive merverdiavgift. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Tidshorizont er 10 år i analysen til Shire.

Legemiddelverkets vurdering

Analysens perspektiv og diskonteringsrate er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (25). Tidshorizonten er relevant ved ekstrapolering av data. Ved kun bruk av observert data (KM-data) som er komplette, slik Legemiddelverket velger i egne analyser, er tidshorizonten av underordnet betydning. I modellen er alle pasienter døde etter knappe 3 år.

4.1.3 Kostnader (input data)

• Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader er estimert for følgende doseringer:

1. nal-iri + 5-FU/LV: 80 mg/m² nal-iri, 400 mg/m² LV, 2400 mg/m² 5-FU, administrert hver 2. uke.
2. 5-FU/LV: 200 mg/m² LV, 2000 mg/m² 5-FU, administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ukers syklus.

Det antas at hetteglass ikke deles mellom pasienter. Antall hetteglass er estimert på bakgrunn av normalfordeling av gjennomsnittlig dose. Det legges til grunn en gjennomsnittlig kroppsoverflate (BSA) på 1,7 m².

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har oppdatert prisene i modellen med gjeldende maksimalpriser (per juni 2017) og LIS-priser. Legemiddelverket har også beregnet legemiddelkostnader for det regimet med oksaliplatin + 5-FU/LV som brukes i Norge (Nordic Flox)

Tabell 11 Ukentlig legemiddelkostnad per behandlingsregime (maks AUP eks mva)

	nal-iri	5-FU	LV	5-FU	LV	oksaliplatin	5-FU	LV
Dosering (mg/m ²)	80	2400	400	2000	200	85	2000	120
Antall doser per 6 uker	3	3	3	4	4	3	3	3
mg/hetteglass	50	500	50	500	50	50	500	50
NOK/mg	131,96	0,10	4,73	0,10	4,73	36,17	0,10	4,73
Antall hetteglass	2,85	7,44	12,06	6,96	6,96	2,96	6,96	4,18
NOK/dose	18 804	369	2 850	345	1 645	5 353	345	988
NOK/uke	9 402	185	1 425	230	1 097	2 677	173	494
NOK/uke totalt	11 012			1 327		3 343		

Med LIS-priser er kostnad per regime:

- Nal-iri + 5-FU/LV: NOK/uke
- 5-FU/LV: NOK/uke
- Oksaliplatin + 5-FU/LV: NOK/uke

Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for nal-iri.

Kostnaden er omtrent lik for 5-FU/LV alene og oksaliplatin + 5-FU/LV. Dette skyldes at LIS-prisen for oksaliplatin er lav og at 5-FU/LV doseres lavere i oksaliplatin-regimet enn når de brukes alene.

Shire har brukt små hetteglass i beregningene. Det finnes større hetteglass av oksaliplatin, 5-FU og LV som kunne gi noe lavere legemiddelkostnader. Dette antas imidlertid å påvirke resultatet i liten grad.

- **Andre kostnader**

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er satt til 1 270 NOK per parenterale kjemoterapi og 396 NOK per time for sykepleier. Disse er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (26), justert til 2016 NOK.

Modellen inkluderer også kostnader til monitorering, behandling av bivirkninger, palliativ behandling og en engangskostnad ved død.

Legemiddelverkets vurdering

Infusjonstiden for nal-iri + 5-FU/LV (90 min + 30 min + 46 timer = 48 timer) er lengre enn for 5-FU/LV (30 min + 24 timer = 24,5 timer). Legemiddelverket har undersøkt om dette har betydning for administrasjonskostnadene. Det er 5-FU som har lang infusjonstid. Helsepersonell, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, sier at 5-FU kan gis i pumpe via en type sentralt venekateter (VAP), og at pasienten dermed kan reise hjem. Legemiddelverket har derfor ikke endret administrasjonskostnadene i egne analyser.

I modellen har Shire lagt inn kostnader for palliativ behandling etter progresjon. I NAPOLI-1 var det 31 % og 38 % av pasientene som fikk etterfølgende behandling med kjemoterapi etter hhv. nal-iri + 5-FU/LV og 5-FU/LV. OS-data fra studien vil være påvirket av dette. Shire har likevel ikke lagt inn kostnader for videre behandling med kjemoterapi etter andrelinjebehandling. Legemiddelverket har ikke data på hvilken etterfølgende behandling (legemidler, dosering og behandlingsvarighet) som ble gitt i NAPOLI-1, men i publikasjonen er det opplyst at type behandling i hovedsak var lik mellom behandlingsarmene (8). Sensitivitetsanalyser der kostnader for etterfølgende behandling er inkludert påvirker resultatet i liten grad.

Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av de andre kostnadene i modellen da disse forventes å bety lite for resultatet.

- **Indirekte kostnader**

Innsendt dokumentasjon

Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Ekskludering av kostnader knyttet til produksjonvirkninger er i tråd med Meld. St. 34 (Prioriteringsmeldingen) (27).

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultater fra Shires hovedanalyser av nal-iri + 5-FU/LV versus 5-FU/LV hos irinotekan-naive pasienter er vist i tabellene under. Legemiddelverket har oppdatert med gjeldende maksimalpriser (per juni 2017).

Tabell 12 Nal-iri + 5-FU/LV versus 5-FU/LV. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva.

	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV	Differanse
Totale kostnader (NOK)	393 841	182 282	211 559
Totale QALYs	0,6395	0,4336	0,2059
Totale leveår	0,8943	0,5915	0,3028
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 027 645
Merkostnad per vunnet Leveår (NOK)			698 566

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Sammenlignet med 5-FU/LV:

Basert på kritiske vurderinger i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som Shires analyse på irinotekan-naive pasienter, bortsett fra følgende:

- PFS, OS og behandlingsslengde (TTF): observerte data (KM-data) fra NAPOLI-1
- Helsenytte: nyttevekter fra Romanus et al 2012, britisk tariff (24).

Tabell 13: Nal-iri + 5-FU/LV versus 5-FU/LV. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva.

	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV	Differanse
Totale kostnader (NOK)	395 706	181 492	214 214
Totale QALYs	0,5375	0,3843	0,1531
Totale leveår	0,7970	0,5657	0,2313
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 398 875
Merkostnad per vunnet Leveår (NOK)			926 431

Legemiddelverket har også brukt gjeldende LIS-priser for 5-FU og LV i beregning av legemiddelkostnader for intervensjon og komparator. Disse prisene er ikke offentlige.

Tabell 14 Nal-iri + 5-FU/LV versus 5-FU/LV. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelpriser LIS-priser eks. mva.

	nal-iri + 5-FU/LV	5-FU/LV	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	████████	████████
Totale QALYs	0,5375	0,3843	0,1531
Totale leveår	0,7970	0,5657	0,2313
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			████████
Merkostnad per vunnet Leveår (NOK)			████████

Under vises hvordan merkostnad per vunnet QALY påvirkes ved de endringene Legemiddelverket har gjort i egne analyser:

	Merkostnad per vunnet QALY (NOK):
Shire basecase (parameterisering log-normal)	1 027 645
Observerte data (KM-data) fra NAPOLI-1	1 318 848
Helsenytte: Nyttevekter fra Romanus et al 2012, britisk tariff	1 398 875
LIS-priser	████████

Sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV:

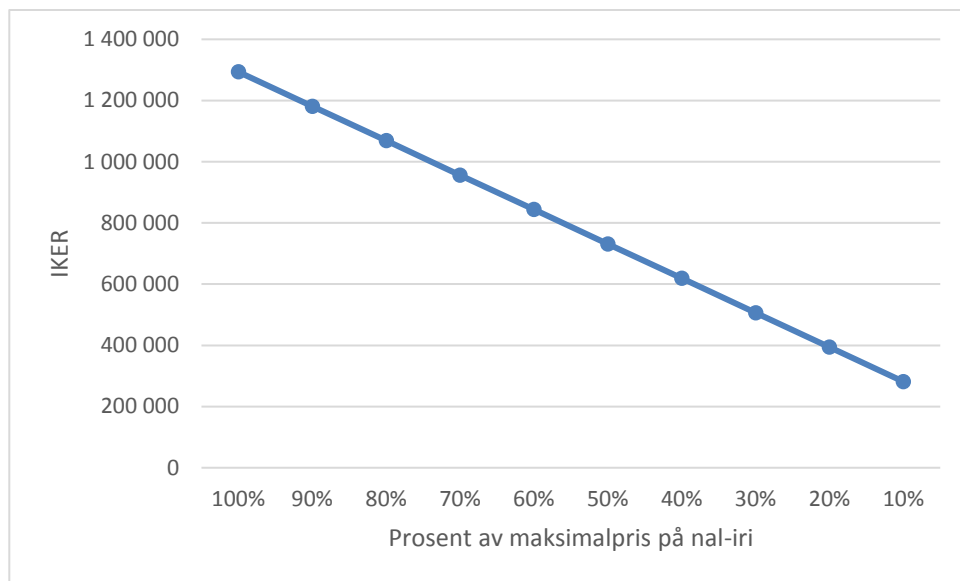
Vi har ikke pålitelige data for relative effektforskjeller mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV. Grunnlaget for å beregne kostnadseffektiviteten mangler derfor. Med tilgjengelige data kan Legemiddelverket ikke fastslå IKER for sammenligningen mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV.

Legemiddelverket vurderer at merkostnad per vunnet QALY for nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV vil være høyere enn sammenlignet med 5-FU/LV alene, dvs. høyere enn 1,4 mill NOK/QALY. Dette fordi:

- Legemiddelverket vurderer at det kan forventes *bedre overlevelse* med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene. Dette ble vist i studien CONKO-003, og er i tråd med at oksaliplatin + 5-FU/LV er den anbefalte behandlingen til denne pasientgruppen i norske retningslinjer. Dårligere overlevelse med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene, slik Shire har modellert, er ikke i tråd med dette.
- Oksaliplatin + 5-FU/LV har *samme kostnad* som 5-FU/LV alene med gjeldende LIS-priser. 5-FU og LV doseres lavere når de gis i kombinasjon med oksaliplatin

Legemiddelverket har beregnet merkostnad per vunnet QALY (IKER) ved ulike prisnivå for nal-iri, se figuren under. Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for nal-iri.

Figur 5: IKER ved rabattert legemiddelpris for nal-iri. Legemiddelverkets analyse vs 5-FU/LV.



4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av nal-iri står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen er merkostnad for nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med 5-FU/LV alene:

1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens maksimalpriser

930 000 NOK per vunnet leveår med dagens maksimalpriser

Sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV vil merkostnad per vunnet QALY for nal-iri + 5-FU/LV være enda høyere. Vi kan ikke beregne kostnadseffektiviteten for denne sammenligningen fordi vi ikke har pålitelige data for effektforskjell mellom nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV.

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at nal-iri ikke er en kostnadseffektiv behandling for pasienter med metastatisk pankreaskreft som har progrediert på gemcitabinbasert behandling.

Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for nal-iri.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Shire har estimert at 230 pasienter er aktuelle for medikamentell behandling etter førstelinjebehandling med gemcitabin. Shire antar at disse pasientene fordeler seg med 1/3 (77 pasienter) på hver av de tre behandlingsoalternativene nal-iri + 5-FU/LV, oksaliplatin + 5-FU/LV og 5-FU/LV.

Legemiddelverkets vurdering

Det er rundt 800 tilfeller pankreaskreft årlig ifølge Kreftregisteret. De fleste pasientene (75 -80 %) har metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet. Kliniske eksperter anslår at om lag 30 – 40 % av disse pasientene får gemcitabin i førstelinje og at knapt halvparten av disse vil være aktuelle for andrelinjebehandling, dvs. rundt 100 pasienter. Legemiddelverket har anslått en fordeling av disse pasientene basert på innspill fra kliniske eksperter, se tabell under.

		Dersom Onivyde innføres					Dersom Onivyde IKKE innføres					
		2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021	
Antall pasienter	Onivyde+5-FU/LV	5	50	75	75	75	Onivyde+5-FU/LV	0	0	0	0	0
	5-FU/LV	45	20	10	10	10	5-FU/LV	40	40	40	40	40
	Oxaliplatin +5-FU/LV	50	30	15	15	15	Oxaliplatin +5-FU/LV	60	60	60	60	60
	total	100	100	100	100	100	total	100	100	100	100	100

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Shire har estimert følgende kostnad per pasient, maksimalpriser inkl mva:

- Nal-iri + 5-FU/LV – 225 574 NOK
- 5-FU/LV – 9 523 NOK
- oksaliplatin + 5-FU/LV – 58 082 NOK

Median behandlingens lengde er under ett år for behandlingene. Vi har derfor forenklet og plassert alle utgiftene for en pasient i ett år. Vi har i budsjettberegningene kun tatt med utgiftene til kreftlegemidlene da disse utgjør den vesentligste delen av utgiftene. Kostnadene er ikke diskontert

5.3 BUDSJETTVIRKNING

På bakgrunn av estimert pasientantall og kostnader har Shire beregnet budsjettkonsekvens av en innføring av nal-iri til gjeldende pasientpopulasjon som vist i tabellen under.

With use of Onivyde						Without use of Onivyde					
Number of patients per year						Number of patients per year					
	2017	2018	2019	2020	2021		2017	2018	2019	2020	2021
Onivyde+5-FU/LV	20	40	60	77	77	Onivyde+5-FU/LV	0	0	0	0	0
5-FU/LV	105	95	85	77	77	5-FU/LV	115	115	115	115	115
Oxaliplatin+5-FU/LV	105	95	85	77	77	Oxaliplatin+5-FU/LV	115	115	115	115	115
total	230	230	230	230	230	total	230	230	230	230	230
Cost per year (MNOK)						Cost per year (MNOK)					
	2017	2018	2019	2020	2021		2017	2018	2019	2020	2021
Onivyde+5-FU/LV	4,5	9,0	13,5	17,4	17,4	Onivyde+5-FU/LV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5-FU/LV	1,0	0,9	0,8	0,7	0,7	5-FU/LV	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Oxaliplatin+5-FU/LV	6,1	5,5	4,9	4,4	4,4	Oxaliplatin+5-FU/LV	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
total	11,6	15,4	19,3	22,5	22,5	total	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Budget consequences							2017	2018	2019	2020	2021
Cost difference in MNOK (situation with Onivyde - situation without Onivyde)							3,8	7,7	11,5	14,8	14,8

Legemiddelverket har på bakgrunn av egne estimater for pasientantall gjort beregninger av budsjettkonsekvenser som vist i tabellen under. Disse beregningene gir en noe lavere budsjettkonsekvens enn beregnet av Shire.

		Dersom Onivyde innføres					Dersom Onivyde IKKE innføres				
		2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
Antall pasienter	Onivyde+5-FU/LV	5	50	75	75	75	0	0	0	0	0
	5-FU/LV	45	20	10	10	10	40	40	40	40	40
	Oxaliplatin +5-FU/LV	50	30	15	15	15	60	60	60	60	60
	total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Årlige kostnader	Onivyde+5-FU/LV	225 574	225 574	225 574	225 574	225 574	225 574	225 574	225 574	225 574	225 574
	5-FU/LV	9 523	9 523	9 523	9 523	9 523	9 523	9 523	9 523	9 523	9 523
	Oxaliplatin +5-FU/LV	58 082	58 082	58 082	58 082	58 082	58 082	58 082	58 082	58 082	58 082
	total	322 179	322 179	322 179	322 179	322 179	322 179	322 179	322 179	322 179	322 179
Budsjettkonsekvens	Onivyde+5-FU/LV	1 127 870	11 278 700	16 918 050	16 918 050	16 918 050	0	0	0	0	0
	5-FU/LV	428 535	190 460	95 230	95 230	95 230	380 920	380 920	380 920	380 920	380 920
	Oxaliplatin +5-FU/LV	2 904 100	1 742 460	871 230	871 230	871 230	3 484 920	3 484 920	3 484 920	3 484 920	3 484 920
	total	4 460 505	13 211 620	17 884 510	17 884 510	17 884 510	3 865 840	3 865 840	3 865 840	3 865 840	3 865 840

Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med nal-iri vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på 14 millioner NOK med dagens maksimalpriser. Budsjettkonsekvenser med gjeldende LIS-priser resulterer i kun mindre endringer da disse prisene inngår i både intervensjonsregimet og komparatorregimene. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 DISKUSJON

Metastatisk pankreaskreft er en svært alvorlig sykdom og pasientene har dårlig prognose med dagens standardbehandling. I andrelinje er det få behandlingsalternativer og disse har begrenset dokumentasjon.

Nal-iri er det første legemidlet som er godkjent til behandling av pasienter med metastatisk pankreaskreft som tidligere er behandlet med gemcitabin. Det betyr at europeiske legemiddelmyndigheter har vurdert at nal-iri har et positivt nytte-risikoforhold i behandling av denne pasientgruppen. I dag behandles disse pasientene i hovedsak med oksaliplatin + 5-FU/LV, som ikke er godkjent ved pankreaskreft.

Nal-iri er en ny formulering av det velkjente virkestoffet irinotekan. Irinotekan har vært godkjent i flere år til behandling av kolorektalkreft. Irinotekan inngår også i regimet FOLFIRINOX, som er anbefalt førstelinjebehandling ved metastatisk pankreaskreft.

Den kliniske effekten som inngår i den helseøkonomiske analysen bygger på data fra fase III studien NAPOLI-1, hvor nal-iri + 5-FU/LV sammenlignes direkte med 5-FU/LV. Det er en styrke ved dokumentasjonen at NAPOLI-1 har komplette data.

Det er imidlertid en svakhet at vi mangler pålitelige data for relativ effekt av nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV, som vurderes å være den behandlingen som i størst grad vil bli foretrekket av nal-iri. Vi kan derfor ikke beregne kostnadseffektiviteten for denne sammenligningen, men vurderer at den vil være dårligere enn sammenlignet med 5-FU/LV. NICE i England har i sin metodevurdering av nal-iri fått innspill fra kliniske eksperter som mente at det kan forventes tilsvarende kliniske effekt av nal-iri + 5-FU/LV og oksaliplatin + 5-FU/LV (28): «The clinical expert commented that oxaliplatin plus 5-FU and LV would be more effective than 5-FU plus LV, but its relative effectiveness compared with pegylated liposomal irinotecan plus 5-FU and LV was difficult to estimate. Recognising the uncertainty in the indirect comparison, the committee concluded that the company's approach could not be considered reliable for comparing the relative treatment effect of pegylated liposomal irinotecan plus 5-FU and LV with oxaliplatin plus 5-FU and LV. However the clinical effectiveness of pegylated liposomal irinotecan plus 5-FU and LV could be considered broadly similar to oxaliplatin plus 5-FU and LV».

Legemiddelverket mener Shire har valgt å prise nal-iri svært høyt. Prisen for nal-iri + 5-FU/LV er over 30 ganger høyere enn for oksaliplatin + 5-FU/LV med gjeldende LIS-priser. Legemiddelverket mener at dette ikke står i et rimelig forhold til den forventede nytten av nal-iri + 5-FU/LV. Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for nal-iri.

Det er uklart hvilken plass nal-iri vil få i behandlingen av metastatisk pankreaskreft. Kliniske eksperter sier det nå er utstrakt bruk av FOLFIRINOX i førstelinjebehandling. Disse pasientene vil ikke være aktuelle for nal-iri i andrelinje, siden nal-iri ikke har vist effekt for pasienter som tidligere er behandlet med irinotekan.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Metastatisk pankreaskreft er en alvorlig sykdom og pasientene har dårlig prognose med dagens standardbehandling.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Nal-iri + 5-FU/LV har i fase III studien NAPOLI-1 vist bedre PFS og OS enn 5-FU/LV. Det er en svakhet ved dokumentasjonen at vi ikke har pålitelige data om relativ effekt av nal-iri + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt*
Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med 5-FU/LV alene, mener Legemiddelverket at nal-iri + 5-FU/LV ikke er en kostnadseffektiv behandling ved metastatisk pankreaskreft, gitt sykdommens alvorlighetsgrad. Merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med oksaliplatin + 5-FU/LV er ikke beregnet fordi vi mangler data om relativ effekt, men vurderes å være enda høyere.

Shire er per juli 2017 i forhandlinger med Sykehusinnkjøp HF om rabattert pris for nal-iri.

Statens legemiddelverk, 11-07-2017

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Ania Urbaniak
Erik Sagdahl
Kirsti Hjelme

saksutredere

REFERANSER

1. Cancer in Norway 2015: Kreftregisteret; [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2015/>].
2. Preparatomtale Onyvide [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004125/WC500215029.pdf].
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pancreaskreft: Helsedirektoratet; mars 2017 [Available from: https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1334/IS-2559_Nasjonalt_handlingsprogram_pancreaskreft.pdf].
4. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl_5):v56-v68.
5. Preparatomtale Oxaliplatin Fresenius Kabi [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5183.pdf].
6. Sorbye H, Glimelius B, Berglund A, Fokstuen T, Tveit KM, Braendengen M, et al. Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):31-8.
7. Onivyde: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency (EMA); 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004125/WC500215171.pdf].
8. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.
9. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2423-9.
10. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016.
11. Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, Blanc JF, Carrato A, Yang Y, et al. Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer - A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan-containing regimens. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:142-7.
12. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
13. Chen LT, Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, et al. Final results of NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs

5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_6):622PD-PD.

14. Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser: Statens legemiddelverk; 2015 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonssøknad/Bruk%20av%20forløpsdata%20per%2013%20april%202015.pdf>.
15. Ghatnekar O, Andersson R, Svensson M, Persson U, Ringdahl U, Zeilon P, et al. Modelling the benefits of early diagnosis of pancreatic cancer using a biomarker signature. *Int J Cancer*. 2013;133(10):2392-7.
16. Romanus D, Kindler HL, Archer L, Basch E, Niedzwiecki D, Weeks J, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(2):205-17.
17. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80.
18. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1091-6.
19. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
20. Muller-Nordhorn J, Roll S, Bohmig M, Nocon M, Reich A, Braun C, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion*. 2006;74(2):118-25.
21. Johnson JA, Luo N, Shaw JW, Kind P, Coons SJ. Valuations of EQ-5D health states: are the United States and United Kingdom different? *Med Care*. 2005;43(3):221-8.
22. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol*. 2013;20(2):e90-e106.
23. Abraxane (nab-paclitaxel) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2014 [Available from: https://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_abraxane.pdf.
24. Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta360>.
25. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser Statens legemiddelverk; 2012 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonssøknad/Retningslinjer%20per%201%20mars%202012.pdf>.
26. Enhetskostnadsdatabase: Statens legemiddelverk; [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/enhetskostnadsdatabase>.
27. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>.
28. Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440>.

29. Dødelighetstabeller: SSB; 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>].
30. 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.
31. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-35.

VEDLEGG 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med 5-FV/LV.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det faktiske helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Forventet gjenværende levetid er målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (29-31).

Tabell 15 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	62
Forventet QALY for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	17,4
Forventet QALY med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	0,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	17
RPT	97,7 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

VEDLEGG 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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