

Hurtig metodevurdering

Ramucirumab i kombinasjon
med paklitaxel til
2.linjebehandling av
ventrikkelkreft.

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

02-10-2017

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 sentral prosedyre for 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 Cyramza (ramucirumab) i henhold til bestilling: ID2015_012. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Cyramza til behandling av fremskreden kreft i magesekken (ventrikkelkreft) eller kreft i overgangen mellom magesekk og spiserør. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten Eli Lilly.

Bakgrunn

Pasienter med avansert ventrikkelkreft har et udekket behov for effektiv behandling. Cyramza er et nytt monoklonalt antistoff som binder seg til og blokkere «VEGF reseptor 2» og dermed hindrer blodforsyning til kreftcellene.

Metodevurderingen gjelder Cyramza brukt i kombinasjon med paklitaksel og omfatter ikke bruk av Cyramza alene. Om lag 60 pasienter er aktuelle for behandling med Cyramza i kombinasjon med paklitaksel hvert år i Norge.

Effekt

Cyramza i kombinasjon med paklitaksel har vist 2,2 måneder forlenget overlevelse sammenlignet med paklitaksel alene. Paklitaksel blir brukt i behandlingen av denne pasientgruppen i dag.

Alvorlighet og helsetap

Avansert ventrikkelkreft er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med avansert ventrikkelkreft behandlet med paklitaksel har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 12-15 QALY. Gjennomsnittsalder på pasientene er 75 år, men pasientgruppen som er relevant for denne utredningen består av yngre pasienter i aldersintervall 65-70 år.

Kostnadseffektivitet

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

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP Cyramza, LIS AUP for paklitaksel), er merkostnad for Cyramza + paklitaksel sammenlignet med paklitaksel på om lag:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
██████████ per vunnet leveår (LYG).

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene er det ikke sannsynlig at merkostnadene står i et rimelig forhold til mernytten ved behandling med Cyramza og paklitaksel sammenlignet med paklitaksel.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet ramucirumab (Cyramza). Ramucirumab er et nytt monoklonalt antistoff som binder seg til og blokkere «VEGF reseptor 2» og dermed hindrer blodforsyning til kreftcellene. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av ramucirumab i henhold til bestilling ID2015_012: Ramucirumab for indikasjon avansert ventrikkelkreft og gastroøsofagal adenokarsinom (GEJ). Vurderingen er avgrenset til kombinasjonsterapi med paklitaksel.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av markedsføringsinnehaveren Eli Lilly. Cyramza er et nytt legemiddel til behandling av lokalavansert eller metastaserende ikke operabel ventrikkelkreft samt GEJ adenokarsinom. Behandlingen er livsforlengende, men ikke kurativ. Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet av ramucirumab med paklitaksel mot paklitaksel monoterapi i sin analyse. Hovedanalysen fra Eli Lilly er derimot utført mot Best Supportive Care (BSC), men Eli Lilly har også levert en analyse mot paklitaksel.

Pasientgrunnlag i Norge

Det oppdages årlig om lag 500 nye tilfeller med ventrikkelkreft i Norge og tallet er fallende. Gjennomsnittsalder på pasientene er 75 år og 60 % er menn. Antall pasienter med GEJ adenokarsinom er økende, men spesifikke norske tall mangler. Antall pasienter som potensielt kan behandles med ramucirumab og paklitaksel i 2. linje er estimert av Eli Lilly til om lag 60 per år, ettersom pasientene må ha god helsestatus. Denne pasientgruppen er antagelig noe yngre enn gjennomsnittet ifølge opplysninger fra klinikere og tilgjengelige norske registerdata (65-70 år).

Alvorlighet og prognosetap

Avansert ventrikkelkreft er alvorlig. Sykdommen medfører raskt tap av livskvalitet og antall leveår. Behandlingen er ikke kurativ. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vil vurderes til å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Alderen til pasienter aktuelle for behandling vil trolig gjennomsnittlig ligge i spennet 65-70 år. Gjennomsnittlig forventet levetid hos pasienter som har progrediert etter 1. linje kjemoterapi er mindre enn 6 måneder. Kun 2,7 % av pasienter med fjernspredning er i live etter 5 år (1). Legemiddelverket har beregnet at denne pasientgruppen med avansert ventrikkelkreft behandlet med paklitaksel har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12-15 QALY. Legemiddelverket har valgt å bruke intervall for beregnet APT grunnet usikkert datagrunnlag.

Behandling av ventrikkelkreft i norsk klinisk praksis

Pasienter med ventrikkelkreft har høy risiko for tidlig lymfeknutemetastasering og flere har avansert sykdom allerede ved diagnosetidspunktet. De fleste pasienter opplever progresjon etter 1. linje kjemoterapi.

Selv om ingen legemidler har godkjent indikasjon for 2. linjebehandling av ventrikkelkreft, vil om lag halvparten av pasientene motta aktiv behandling forutsatt at de er i god allmenntilstand. De mest brukte alternativer i norsk klinisk praksis er kjemoterapi med FLIRI (5-fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat), eller monoterapi med irinotekan hos pasienter som er i god allmenntilstand. Ved intoleranse for irinotekan brukes docetaxel eller paklitaxel. Behandlingen har ikke kurativ intensjon, men lindring av symptomer og smerter samt livsforlengelse. Det er et udekket behov for effektiv behandling.

BSC brukes primært hos pasienter som ikke egner seg for kjemoterapi (1). Anslagsvis om lag halvparten vil få BSC i 2. linje grunnet dårlig allmenntilstand.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen er avgrenset til vurdering av kombinasjonsbehandling med paklitaxel. RAINBOW studien er en direkte sammenligning av ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel mot paklitaxel alene og har totaloverlevelse som primært utfallsmål med modne resultater. Studiepasienter hadde avansert ventrikkelkreft som hadde progrediert etter 1. linje kjemoterapi. Ramucirumab gitt i kombinasjon med paklitaxel forlenget totaloverlevelsen med 2,2 måneder (9,6 vs. 7,4 mnd.) i median sammenlignet med paklitaxel monoterapi.

I norsk praksis vil pasienter med lignende karakteristika som studiepasientene fra RAINBOW vanligvis behandles med kjemoterapi før de tilbys BSC. Norske klinikere opplyser at alle pasienter som er i god allmenntilstand vil få tilbud om 2. linjebehandling med FLIRI eller docetaxel/paklitaxel ved intoleranse for irinotekan. Docetaxel er fremdeles betydelig mer brukt enn paklitaxel, men begge tilhører den samme legemiddelgruppen, taksaner. Det finnes ikke direkte sammenlignende studier av kombinasjonen ramucirumab og paklitaxel mot andre relevante alternativer for norsk praksis.

Eli Lilly har utarbeidet en nettverksmetaanalyse med følgende 2. linjebehandlinger:

Ramucirumab+paklitaxel, paklitaxel, irinotekan, docetaxel og BSC. Denne analysen er beheftet med usikkerhet grunnet stor heterogenitet i inkluderte studier, sammenligninger som består av flere ledd samt høy andel asiatiske pasienter i flere av de inkluderte studiene. Dette kan potensielt redusere overførbarheten av resultatene til norske forhold. Legemiddelverket har ikke brukt resultater fra denne analysen i sin vurdering og den er derfor ikke nærmere omtalt i rapporten.

Legemiddelverket har i samråd med klinikere kommet frem til at ramucirumab bør sammenlignes mot aktiv behandling og ikke mot BSC da dette bedre reflekterer norsk praksis for pasienter som er i god allmenntilstand. Effektdata i analysen er hentet fra RAINBOW studien.

Sikkerhet

Relevante sikkerhetsdata i modellen er basert på RAINBOW studien. Det var en like stor andel pasienter i begge armene som avbrøt behandling grunnet bivirkninger (11,8 % i ramucirumab + paklitaxel vs. 11,3 % i paklitaxel). Nøytropeni var den mest rapporterte bivirkningen, med økt forekomst i ramucirumab + paklitaxel armen sammenlignet med placebo + paklitaxel (54,4 % vs. 31 %). EMA (EPAR) konkluderer med at ramucirumab har akseptabel sikkerhetsprofil typisk for andre VEGF reseptor-hemmere.

Effekt og sikkerhet av ramucirumab i relevant pasientgruppe sammenlignet med paklitaksel er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse fra Eli Lilly og forutsetninger i denne.

I analysen sammenlignes effekt av kombinasjonen ramucirumab og paklitaksel mot BSC. Eli Lilly begrunner valg av BSC som sammenligningsalternativ med mangel på registrerte legemidler med relevant indikasjon. Denne sammenligningen gjenspeiler ikke norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikke godtatt BSC som hovedkomparator med henvisning til etablert klinisk praksis som tilsier fortsatt aktiv behandling av pasienter i god allmenntilstand.

Eli Lilly har utarbeidet en tilleggsanalyse med paklitaksel som komparator basert på den direkte sammenlignende RAINBOW studien.

Legemiddelverket ønsket å bruke data fra RAINBOW studien grunnet modne data for totaloverlevelse i representativ pasientgruppe. Innspill fra klinikere tyder på at resultater for paklitaksel kan antas som representative for taksaner i kostnadseffektivitetsanalysen i mangel på direkte studier. Forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin analyse er de samme som i analysen til Eli Lilly, bortsett fra følgende:

- Hovedkomparator mot ramucirumab og paklitaksel er endret fra BSC til paklitaksel.
- Pasientvekt og kroppsoverflate er basert på data for region 1 (60 % pasienter) fra RAINBOW (Europa, USA, Israel, Australia), og ikke hele ITT-populasjonen som også inkluderte pasienter fra Syd Amerika (6%) og Asia (34%). Dette for å forbedre overførbarhet av resultater.
- Livskvalitetsvekter er beregnet med britisk og ikke svensk tariff.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av ramucirumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse mot paklitaksel

	Ramucirumab + Paklitaksel	Paklitaksel	Differanse
Totale kostnader	571 440		
Totale QALYs	0,62	0,53	0,09
Totale leveår	0,93	0,83	0,11
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

Merkostnad for ramucirumab+paklitaksel sammenlignet med paklitaksel er:

per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpris (maks AUP).

per vunnet leveår med dagens legemiddelpris (maks AUP).

Oppsummering:

Legemiddelverket mener at Eli Lilly sin hovedanalyse representerer et scenario som ikke er relevant for norske forhold. Dette er drøftet i rapporten, men resultatene fra analysen utført mot BSC er likevel gjengitt i tabell 2.

Tabell 2: Resultater fra Eli Lilly analyse mot BSC

	Ramucirumab + Paklitaksel	BSC	Differanse
Totale kostnader	539 009		
Totale QALYs	0,75	0,36	0,39
Totale leveår	0,93	0,45	0,48
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

Eli Lilly sin analyse utført mot paklitaksel monoterapi viser en merkostnad per vunnet QALY på . Dette er noe lavere enn Legemiddelverkets sine beregninger og skyldes de ulike forutsetningene som forklart over.

De viktigste parametere og forutsetninger som påvirker resultat av analysen er:

Valg av komparator, effektdata, livskvalitetsvekter og legemiddelkostnad.

Eli Lilly har vært i dialog med LIS vedrørende prisrabatt/LIS-pris for ramucirumab. Dette har foreløpig ikke ført frem til et konkret tilbud.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ramucirumab ved 2. linje behandling av avansert ventrikkelkreft vil være per år om fem år.

Budsjettberegningen er usikker og forenklet.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene er det ikke sannsynlig at merkostnadene står i et rimelig forhold til mernytten ved behandling med ramucirumab og paklitaksel sammenlignet med paklitaksel.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 VENTRIKKELKREFT	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING VENTRIKKELKREFT OG ADENOKARSINOM I GASTROØSOFAGEAL OVERGANG (GEJ)	16
1.4.1 <i>Behandling med ramucirumab</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
1.4.4 <i>Behandling med paklitaksel (monoterapi)</i>	19
1.4.5 <i>Behandling med Best Supportive Care</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	20
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR.....	28
3.4 UTFALLSMÅL.....	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	32
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	33
4 ØKONOMISK ANALYSE	35

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	35
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	36
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER	39
4.2.1	<i>Firmaets analyse</i>	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	39
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	40
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	41
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	42
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	42
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	42
5.3	BUDSJETTVIRKNING	43
6	DISKUSJON	44
	REFERANSER	46
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	47
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	55

LOGG

Bestilling:	<i>ID2015_012: Ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang</i>	
Forslagstiller:	Eli Lilly Norge As	
Legemiddelfirma:	Eli Lilly Norge As	
Preparat:	Cynamza	
Virkestoff:	Ramucirumab	
Indikasjon:	Cynamza i kombinasjon med paklitaksel er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapidlingssvikt på 1. linjebehandling.	
ATC-nr:	L01X C21	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	06-05-2015	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-04-2016	
Klinikere kontaktet for første gang	19-06-2016	
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-11-2016	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-07-2016 15-07-2016 14-10-2016 08-11-2016 30-08-2017	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	14-07-2016 01-09-2016 26-10-2016 18-11-2016 26-09-2017	
Rapport ferdigstilt:	02-10-2017	
Saksbehandlingstid:	476 dager hvorav 105 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.	
Saksutredere:	Krystyna Hviding Fredrik Holmboe	
Kliniske eksperter:		

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.

Ordliste

BSC Best Supportive Care

DOC Docetaksel

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus:

- ECOG 0 – ingen funksjonsbegrensninger
- ECOG 1 – kan utføre lettere oppgaver/aktiviteter selv
- ECOG 2 – oppegående >50 % av våken tid på døgnet
- ECOG 3 - sengeliggende/i stol >50 % av våken tid på døgnet
- ECOG 4 – sengeliggende, avhengig av hjelp

EGFR Epidermal growth factor receptor

FLIRI 5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og irinotecan (dag 1)

FLOX 5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1)

FOLFIRI 5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og irinotecan

FOLFOX 5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin

HR Hazard Ratio

IRI Irinotekan

ITT Intention – to – treat (pasienter som mottok minst en dose studiemedisin)

LYG Vunne leveår

QALY Kvalitetsjusterte leveår

QALE Kvalitetsjustert forventet levetid

NMA Nettverks metaanalyse

OS Totaloverlevelse (overall survival)

ORR Objektiv Responsrate

PAC Paklitaksel

PFS Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival)

PICO Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål

PAC Paklitaksel

RAM Ramucirumab

PFS Progresjonsfri overlevelse

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ToT Behandlingsvarighet (Time on Treatment)

VEGF Vascular epithelial growth factor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Det er et udekket behov for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende ikke operabel ventrikkelkreft. All behandling er palliativ uten kurativ intensjon. Pasienter i god allmenntilstand vurderes for palliativ kjemoterapi i henhold til anbefalinger i norske retningslinjer selv om det ikke finnes legemidler som har markedsføringstillatelse for denne indikasjonen. Best supportive care (BSC) tilbys pasienter som ikke lenger egner seg for behandling med cytostatika. Ramucirumab er et nytt legemiddel til behandling av avansert ventrikkelkreft samt GEJ adenokarsinom. Ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel vil kunne tilbys alle pasienter som tilfredsstillter kriterier for 2. linjebehandling med taksaner.

Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet av ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel mot paklitaxel alene. Eli Lilly, som har markedsføringstillatelse for ramucirumab (Cyramza) i EU og i Norge, har levert helseøkonomiske analyser. Hovedanalysen fra Eli Lilly er utført mot BSC, men det er også levert en analyse mot paklitaxel. I modellen anvendes data for populasjonen fra RAINBOW studien som i stor grad gjenspeiler relevant norsk populasjon.

1.2 VENTRIKKELKREFT

Det oppdages årlig om lag 500 nye tilfeller med ventrikkelkreft i Norge og tallet er fallende. Gjennomsnittsalder på pasientene er 75 år og 60 % er menn. Antall pasienter med GEJ adenokarsinom er økende, men spesifikke norske tall mangler. I RAINBOW studien hadde 21 % av pasientene GEJ adenokarsinom, men 79 % hadde avansert ventrikkelkreft. Om lag halvparten av pasientene har lokalavansert eller metastatisk ventrikkelkreft på diagnosetidspunktet. Det antas at om lag 50 % blir behandlet med kjemoterapi i 1. linje og at om lag halvparten av disse vil egne seg for senere behandling i 2. linje. Antall pasienter aktuelle for behandling med ramucirumab og paklitaxel i 2. linje estimeres til om lag 60 per år. Det antas at disse pasientene er noe yngre med gjennomsnittsalder 65-70 år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Avansert ventrikkelkreft er alvorlig. Fordi sykdommen progredierer raskt og ikke kan helbredes, får pasientene dårligere livskvalitet og forkortet levetid. Gjennomsnittlig forventet levetid hos pasienter som har progrediert etter 1. linje kjemoterapi er mindre enn 6 måneder. Kun 2,7 % av pasienter med fjernspredning er i live etter 5 år.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med avansert ventrikkelkreft. Gjennomsnittsalder som er anslått er basert på følgende:

- Gjennomsnittsalder ved diagnose av ventrikkelkreft er 75 år.
- Median alder i kreftregisteret for ICD10 diagnosekodene C15 og C16 er 70-74 år, og gjennomsnittet er 72-73 år.

- Median alder i ramucirumab-studien RAINBOW var 61 år.
- Cytodose-databasen ved St.Olavs viser 66 år som gjennomsnittsalder ved oppstart av 2.linje-behandling for ventrikkelkreft.
- Klinikeruttalelse (OUS) gir en alder mellom 60-70 år.

Legemiddelverket mener derfor gjennomsnittsalderen for pasientene er usikker, men mest sannsynlig vil være mellom 65-70 år. Dette intervallet er benyttet i beregningene av alvorlighet som kan finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12-15 QALY. Relativt prognosetap er også beregnet og kan finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

1.4 BEHANDLING VENTRIKKELKREFT OG GEJ ADENOKARSINOM

1.4.1 Behandling med ramucirumab

Ramucirumab 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg ramucirumab. Hvert 50 ml hetteglass inneholder 500 mg ramucirumab.

- Indikasjon relevant for hurtig metodevurdering
 1. *Ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi*
- Andre godjente indikasjoner
 2. Ramucirumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- eller fluoropyrimidinkjemoterapi, der kombinasjon med paklitaxel ikke er egnet
 3. Ramucirumab i kombinasjon med FOLFIRI (irinotekan, folinsyre og 5-fluorouracil) er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) med sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med bevacizumab, oksaliplatin og et fluoropyrimidin.
 4. Ramucirumab i kombinasjon med docetaxel er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med sykdomsprogresjon etter platinabasert kjemoterapi.
- Virkningsmekanisme

Ramucirumab er et humant reseptor-mårettet IgG1 monoklonalt antistoff, som spesifikt binder VEGF-reseptor 2 og blokkerer binding av VEGF-A, VEGF-C og VEGF-D. Dette fører til at ramucirumab hemmer ligandstimulert aktivering av VEGF-reseptor 2 og nedstrøms signalkomponenter, inkludert p44/p42 mitogenaktiverte proteinkinaser, noe som nøytraliserer ligandindusert proliferasjon og migrering av humane endotelceller.
- Dosering

Denne metodevurderingen gjelder ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel

Den anbefalte dosen av ramucirumab er 8 mg/kg administrert som intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter på dag 1 og 15 av en 28-dagers syklus, før infusjon av paklitaxel. Anbefalt dose av paklitaxel er 80 mg/m² administrert som intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus.

Premedisinering

Før infusjon av ramucirumab anbefales premedisinering med en histamin H1-antagonist, og før infusjon av paklitaxel anbefales kortikosteroider, antihistaminer og H2-antagonister. Før hver paklitaxel infusjon bør det utføres en fullstendig blodtelling samt blodprøve for å evaluere pasientens leverfunksjon.

- **Bivirkninger**

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med ramucirumab-behandling (som monoterapi eller i kombinasjon med cytostatika) var: gastrointestinal perforasjon, alvorlig gastrointestinal blødning, arterielle tromboemboliske hendelser. Hos pasienter med ventrikkelkreft som ble behandlet med ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel ble det rapportert om alvorlig gastrointestinal blødning, inkludert fatale hendelser. Klinisk relevante bivirkninger rapportert hos $\geq 1\%$ og $< 5\%$ av pasientene behandlet med ramucirumab og paklitaxel i RAINBOW var gastrointestinal perforasjon (1,2% for ramucirumab og paklitaxel versus 0,3 % for placebo og paklitaxel) og sepsis (3,1% for ramucirumab og paklitaxel versus 1,8% for placebo og paklitaxel). De vanligste bivirkninger observert hos pasienter behandlet med ramucirumab er: nøytropeni, fatigue/asteni, leukopeni, neseblødning, diaré og stomatitt.

Det henvises til SPC for mer detaljert beskrivelse (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i magesekken (ventrikkelkreft) omtaler behandling av metastaserende sykdom (1).

Det anbefales at pasienter som er i funksjonsklasse WHO 0-2 kan vurderes for 2. linjebehandling med FLIRI (5-fluorouracil og folinsyre og irinotecan) eller irinotekan monoterapi. For pasienter med redusert toleranse for irinotekan anbefales docetaxel. Behandlingen gis etter samme retningslinjer som 1. linjebehandling.

Supplerende behandling kan være andre palliative tiltak; ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak. Det vises til Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon. Det vises til Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon (<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Sider/default.aspx>)

- **Innspill fra kliniske eksperter**

Kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket, var enige om at etablert norsk klinisk praksis er medikamentell 2. linjebehandling av ventrikkelkreftpasienter som er i god allmenntilstand. Det finnes ikke legemidler med godkjent indikasjon for 2. linjebehandling av ventrikkelkreft og det er ikke utført vurderinger av kostnadseffektivitet av disse legemidlene i relevant pasientgruppe.

Pasienter i god allmenntilstand skal vurderes for palliativ kjemoterapi med FLIRI, irinotekan monoterapi eller docetaxel i henhold til anbefalinger i retningslinjene. Paklitaxel er ikke spesifikt omtalt i retningslinjene, men kliniske eksperter bekrefter at bruken er økende.

Behandlingen i 2. linje er ikke standardisert grunnet stort behov for individuell vurdering og tilpasning. Det finnes ikke etablert gullstandard for 2. linje behandling siden det har ikke vært mulig å etablere

hvilken behandling som gir best resultater med tanke på overlevelsesgevinst. Terapien tilpasses til individuelle behov hos den enkelte pasient.

Legemiddelverket har ikke klart å få tallfestet hvor stor andel av pasientene som behandles med docetaxel eller paklitaxel (taksaner), men det antas at inntil 50 % av pasientene vil få ulik type kjemoterapi i 2. linjebehandling. Klinikere understreket at ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel vil kunne tilbys alle pasienter som tilfredsstillende kriterier for 2. linjebehandling med taksaner.

Best supportive care (BSC) tilbys primært pasienter som ikke lenger egner seg for behandling med cytostatika. Kliniske eksperter var enig med Eli Lilly at om lag halvparten av alle pasienter vil få BSC.

Den helseøkonomiske analysen fra Eli Lilly sammenligner kombinasjonen ramucirumab og paklitaxel mot BSC. Legemiddelverket mener denne sammenligningen ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis ettersom pasientgruppen vil kunne behandles med taksaner ut fra inklusjonskriterier til RAINBOW og norsk praksis. På forespørsel fra Legemiddelverket har Eli Lilly derfor utarbeidet en tilleggsanalyse mot paklitaxel monoterapi basert på data fra den direkte sammenlignende RAINBOW-studien.

Legemiddelverket mener at behandling med paklitaxel eller docetaxel er mer relevante behandlingsalternativ for pasienter som potensielt skal behandles med ramucirumab og paklitaxel. Grunnen til dette er at disse pasientene i utgangspunktet egner seg for kjemoterapi med taksaner og i henhold til norsk praksis vil vurderes for aktiv behandling. Riktignok er ikke taksaner formelt godkjent for 2. linjebehandling av avansert ventrikkelkreft, men komparator i analysen bør representere etablert klinisk praksis og Legemiddelverket mener det ikke er BSC. Legemiddelverket antar at effekten av paklitaxel er representativ for docetaxel i aktuell pasientgruppe, ettersom det ikke finnes relevante studier med direkte sammenligning mot docetaxel. En indirekte sammenligning er utført av Eli Lilly

BSC tilbys pasienter som ikke kan behandles med kjemoterapi og er sannsynligvis mer relevant som komparator mot monoterapi med ramucirumab. Denne sammenligningen er ikke vurdert i rapporten. Siden om lag halvparten av pasientene mottar kun BSC i 2. linje er resultatene fra Eli Lilly sin analyse mot BSC presentert i tabell 10 i avsnitt 4.2.1.

Legemiddelverket har godtatt sammenligning mot BSC kun som en tilleggsanalyse.

1.4.3 Komparator

Denne metodevurdering er avgrenset til behandling med ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel. Det betyr at aktuelle pasienter må egne seg for kjemoterapi med paklitaxel/taksaner og for denne pasientgruppen er ikke BSC et relevant alternativ i norsk klinisk praksis.

I norsk praksis er docetaxel brukt betydelig mer enn paklitaxel, men RAINBOW studien er utført mot paklitaxel som tilhører samme gruppe taksaner og dette gir oss mulighet til å bruke modne overlevelsesdata fra en direkte sammenlignende studie. Vi mangler studier med direkte sammenligning mot docetaxel. Kombinasjonsbehandling med paklitaxel er studert mot placebo og paklitaxel armen (monoterapi med paklitaxel), og derfor bør monoterapi med taksaner brukes som alternativ behandling i analysen.

Legemiddelverket antar derfor at paklitaksel kan være representativ for taksaner i en kostnadseffektivitetsanalyse mot ramucirumab. Vi antar at en analyse vs. paklitaksel belyser kostnadseffektiviteten vs. taksaner.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er behandling med paklitaksel (monoterapi).

- Indikasjon

Paklitaksel er ikke godkjent til behandling av ventrikelkreft, men er etablert som standardterapi ved norske sykehus hos pasienter som ikke kan bruke irinotekan.

Godkjente bruksområder er behandling av brystkarsinom, adenokarsinom i pankreas, avansert ikke-småcellet lungekarsinom og ovarialkarsinom.

- Virkningsmekanisme

Paklitaksel tilhører gruppen taksaner. Paklitaksel er en antimikrotubulær substans som fremmer dannelse av mikrotubuli fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubuli ved å forhindre depolymerisering. Dette hemmer den normale dynamiske reorganiseringen av mikrotubuli-nettverket som er nødvendig for vitale interfase- og mitotiske cellulære funksjoner, se SPC (2).

- Dosering

Alle pasienter må premedisineres med kortikosteroider, antihistaminer og H2-antagonister før administrasjon av paklitaksel. I RAINBOW studien ble paklitaksel 80 mg/m² gitt som en intravenøs infusjon på dag 1, 8, og 15 i hver syklus på 28 dager. Dette er i tråd med anbefalt dosering for kombinasjonsbehandling med ramucirumab og monoterapi med paklitaksel.

- Bivirkninger

Signifikante overfølsomhetsreaksjoner: dyspné og hypotensjon som krever behandling, angioødem og generalisert urtikaria har oppstått hos < 1 % av pasienter som mottar paklitaksel etter adekvat premedisinering. Benmargssuppresjon (primært nøyтроpeni) er en dosebegrensende toksisitet.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt risiko for toksisitet, spesielt myelosuppresjon av grad III-IV. Hypotensjon, hypertensjon og bradykardi har blitt observert under administrasjon av paklitaksel.

1.4.4 Behandling med Best Supportive Care

Om lag 50 % av pasientene med avansert ventrikelkreft behandles med BSC. Dette er palliativ behandling med hovedfokus på symptomreduksjon og lindring av smerter og kan også inkludere mindre kirurgi. Behandlingen har ikke kurativ intensjon, men kan være livsforlengende. Intervensjoner er bredt sammensatt og tilpasses individuelt til pasientens behov.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Resultater fra studiene som inngår i den helseøkonomiske analysen kommer både fra en primærstudie med direkte sammenligning (RAINBOW) og indirekte sammenligninger utført som ITC (indirect treatment comparison).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert av Eli Lilly og er potensielt relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over alle innsendte studier

Studie	RAINBOW	REGARD	Cougar-02	AIO	West Japan Oncology Group	FLOX-FLIGA
Design	RCT, dobbelt blindet, fase III Global	RCT, dobbelt blindet, fase III Global	RCT, åpen, fase III Lokal	RCT, åpen, fase III Lokal	RCT, åpen Lokal	RCT, åpen, fase II Lokal (Norge)
Pasienter	N = 665	N = 355	N = 168	N = 40	N = 223	N = 66
Intervensjon	Ramucirumab + paklitaksel	Ramucirumab	Docetaksel	Irinotekan	Paklitaksel	FLOX
Komparator	Placebo+ paklitaksel	Placebo	Active symptoms control/BSC	BSC	Irinotekan	FLIRI
Utfallsmål						
Primære	OS	OS	OS	OS	OS	RR og TTP
Sekundære	PFS, TTP, ORR, QoL, sikkerhet, farmakodynamikk	PFS, 12 uker PFS, ORR, varighet av respons, QoL	Best respons, TTP, toksisitet, QoL	ORR, TTP, toksisitet	PFS, ORR, toksisitet, andel pasienter behandlet med kjemoterapi etter terapivikt	OS Sikkerhet

Tabell 4: Oversikt over innsendte studier som er relevante for metodevurderingen

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
RAINBOW (Wilke H et al.2014) NCT01170663 RCT, dobbeltblind, fase III Global	Pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi EGOG PS 0-1 N = 665	Ramucirumab + paklitaksel Ramucirumab 8mg/kg iv. dag 1 + dag 15 pluss Paklitaksel 80 mg/m2 IV. Dag 1, 8 og 15 hver 28 dag N = 330	Paklitaksel + Placebo Placebo dag 1+15 pluss Paklitaksel 80 mg/m2 IV. Dag 1, 8 og 15 hver 28 dag N = 335	OS	PFS, TTP, ORR, QoL og helsestatus, sikkerhet
REGARD (Fuchs CS et al. 2014) NCT00917384 RCT, dobbeltblind, fase III Global	Pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi EGOG PS 0-1 N = 335	Ramucirumab Ramucirumab 8mg/kg iv. dag 1 + dag 15 hver 28 dag N = 238	Placebo Placebo iv dag 1+ 15 hver 28 dag N = 117	OS	PFS, 12 uker PFS, ORR, responsvarighet, QoL, sikkerhet

RAINBOW var en global, randomisert, dobbeltblindet studie med ramucirumab pluss paklitaksel mot placebo pluss paklitaksel. Studien danner dokumentasjonsgrunnlag for effekt ved relevant indikasjon.

Studien inkluderte 665 pasienter med avansert ventrikelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang [GEJ] etter kjemoterapi innholdende platina og fluoropyrimidin, med eller uten antracyklin. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta ramucirumab og paklitaksel (n=330) eller placebo og paklitaksel (n=335). Pasientene måtte ha hatt sykdomsprogresjon under eller innen 4 måneder etter siste dose av førstelinjebehandling og med ECOG performance status. Randomisering ble stratifisert etter geografisk område, tid til progresjon fra start av 1. linjebehandling (< 6 måneder vs. ≥ 6 måneder) og målbar sykdom. Pasientdemografi og sykdomskarakteristika var likt fordelt mellom behandlingsgruppene ved baseline. Flertallet av pasientene (76 %) opplevde sykdomsprogresjon innen 6 måneder fra starten av 1. linjebehandlingen. Systemisk kreftbehandling etter seponering av studiemedisin ble gitt til 47,9 % av pasientene som fikk ramucirumab og paklitaksel, og 46,0 % av pasientene som fikk placebo og paklitaksel.

Det primære endepunktet var total overlevelse (OS) og de sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR) status (PS) 0-1.

Et flertall (75 %) av pasientene som ble randomisert i studien hadde tidligere fått kombinasjonsbehandling med platina og fluoropyrimidin uten antracyklin. De resterende (25 %) hadde tidligere fått kombinasjonsbehandling med platina og fluoropyrimidin med antracyklin. 2/3 av pasientene (66,8 %) opplevde sykdomsprogresjon mens de fortsatt var under førstelinjebehandling. Pasientdemografi og sykdomskarakteristika var vanligvis balansert mellom behandlingsgrupper ved utgangspunktet: median alderen var 61 år, 71 % av pasientene var menn, 61 % var kaukasiske, 35% asiatisk, ECOG PS var 0 hos 39 % av pasientene, 1 hos 61 % av pasientene, 81 % av pasientene hadde målbar sykdom og 79 % hadde ventrikelkreft, 21 % hadde GEJ adenokarsinom. Flertallet av pasientene (76 %) opplevde sykdomsprogresjon innen 6 måneder fra starten av førstelinjebehandlingen. Hos pasienter som ble behandlet med Cyramza og paklitaksel var median behandlingsvarighet 19 uker, og hos pasienter behandlet med placebo og paklitaksel var median behandlingsvarighet 12 uker. Median relativ doseintensitet av Cyramza var 98,6 % og for placebo 99,6 %. Median relativ doseintensitet av paklitaksel var 87,7% hos behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel, og 93,2% hos behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel. En tilsvarende andel av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger: 12 % av pasientene behandlet med Cyramza og paklitaksel, sammenlignet med 11 % av pasientene som ble behandlet med placebo og paklitaksel. Systemisk kreftbehandling etter seponering ble gitt til 47,9 % av pasientene som fikk Cyramza og paklitaksel, og 46,0 % av pasientene som fikk placebo og paklitaksel. Total overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og paklitaksel sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (HR 0,807, 95 % KI 0,678 til 0,962, p=0,0169). Det var en økning i median overlevelse på 2,3 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel: 9,63 måneder i behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel, og 7,36 måneder i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel. Progresjonsfri overlevelse var statistisk signifikant bedre hos pasienter som fikk Cyramza og paklitaksel sammenlignet med de som fikk placebo og 16 paklitaksel (HR 0,635, 95 % KI 0,536 til 0,752, p < 0,0001). Det var en økning i median PFS på 1,5 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel: 4,4 måneder i behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel, og 2,9 måneder i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel. Objektiv responsrate [ORR (komplett respons [KR] + delvis respons [DR])] var signifikant bedre hos pasienter som fikk Cyramza og paklitaksel, sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (odds ratio 2,140, 95 % KI 1,499 til 3,160, p=0,0001). ORR i behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel var 27,9 %, og i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel 16,1 %. Forbedringer i OS og PFS ble konsekvent

observert i forhåndsspesifiserte undergrupper basert på alder, kjønn, rase og i de fleste andre forhåndsspesifiserte undergrupper.

Resultater

Det primære endepunktet i RAINBOW studien var total overlevelse (OS). Det var en økning i median overlevelse på 2,3 måneder i favør av behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel mot placebo og paklitaksel (9,6 måneder vs. 7,4 måneder). Forskjellen var statistisk signifikant: (HR 0,81, 95 % KI 0,68 til 0,96, $p=0,017$). De sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR). Det var en økning i median PFS på 1,5 måneder i favør av behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel (4,4 måneder vs. 2,9 måneder i kontrollarmen) sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (HR 0,64, 95 % KI 0,54 til 0,75, $p < 0,0001$). Objektiv responsrate [ORR (komplett respons + delvis respons)] var bedre hos pasienter som fikk ramucirumab og paklitaksel, sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (OR 2,1 95 % KI 1,50 til 3,2, $p=0,0001$).

REGARD studien var utført som monoterapi med ramucirumab mot paklitaksel og er ikke relevant for effektdata i denne metodevurderingen. Sikkerhetsdata bekrefter sikkerhetsprofilen fra RAINBOW.

Nettverksmetaanalyse

Eli Lilly har utført en indirekte sammenligning av ramucirumab og paklitaksel mot docetaksel monoterapi, docetaksel og irinotekan; irinotekan monoterapi, irinotekan og cisplatin; irinotekan og fluoropyrimidin. Denne sammenligningen ble opprinnelig utført som tilleggsdokumentasjon for en felles europeisk vurdering av relativ effekt av ramucirumab hos pasienter med avansert ventrikelkreft. Denne vurderingen ble avsluttet i 2015.

Publiserte resultater fra utført metaanalyse tyder på at kombinasjonsbehandling med paklitaksel og ramucirumab øker overlevelse sammenlignet mot placebo/best supportive care, paklitaksel monoterapi og irinotekan. Forskjellen i OS var ikke statistisk signifikant for sammenligning mot docetaksel. Indirekte sammenligning av docetaksel og paklitaksel viste ikke signifikant effekt på både OS og PFS i relevant pasientgruppe.

Den europeiske rapporten oppsummerer analysen som følgende:

“Evidence of the relative effectiveness of ramucirumab plus paclitaxel compared with relevant alternative therapy either with docetaxel, irinotecan or BSC is very limited, consisting entirely of studies with open-label designs and rather small sample sizes. The results are based on indirect comparisons made between single studies for each comparator treatment. A formal test of heterogeneity was not feasible as the network was limited to single studies for almost all treatment comparisons. Although all studies were randomized and controlled, the absence of double-blinding in the majority of the included studies may be considered a limitation, leading to potential selection bias. Other limitations of the analysis to be considered were limited number of studies (single studies for the majority of treatment comparisons), wide confidence intervals and between-study heterogeneity.”

Pågående studier

Det pågår en rekke kliniske studier med ramucirumab i kombinasjon med andre legemidler for behandling av ventrikkelkreft i ulike behandlingslinjer. For detaljert og oppdatert informasjon vises det til <https://clinicaltrials.gov>.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at Eli Lilly har identifisert relevante studier for den aktuelle hurtige metodevurderingen av ramucirumab. I tillegg til hovedstudien RAINBOW ble det også utført en nettverksmetaanalyse for å sammenligne effekt av ramucirumab med flere andre alternative terapivalg som er relevante for norsk klinisk praksis: Ramucirumab+paklitaksel, paklitaksel, irinotekan, docetaksel og BSC. Denne analysen er beheftet med usikkerhet grunnet stor heterogenitet i inkluderte studier, sammenligninger som består av flere ledd samt høy andel asiatiske pasienter i flere av de inkluderte studiene. Dette kan potensielt redusere overførbarheten av resultatene til norske forhold. Legemiddelverket har ikke brukt resultater fra denne analysen i sin vurdering og den er derfor ikke nærmere omtalt videre i rapporten.

Eli Lilly har tatt utgangspunkt i at det ikke finnes andre medikamentelle alternativ for denne pasientgruppen fordi ingen legemidler har blitt godkjent for indikasjonen: avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi. Som konsekvens har produsenten antatt at BSC er korrekt komparator.

Legemiddelverket er ikke enig i denne konklusjonen. Grunnen til dette er at norske klinikere har opplyst at alle pasienter som har progrediert under eller etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi også vil motta aktiv behandling såfremt de er i god allmennstatus. Retningslinjer for behandling av ventrikkelkreft inneholder anbefalinger for valg av aktiv terapi. Dette er diskutert utførlig videre i rapporten. Legemiddelverket anser at BSC vil være et riktig sammenligningsalternativ for ramucirumab monoterapi, men denne metodevurderingen er avgrenset til kombinasjonsterapi med paklitaksel.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

RAINBOW studien inkluderte 665 pasienter med avansert ventrikkelkreft, eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang (GEJ) etter kjemoterapi innholdende platina og fluoropyrimidin, med eller uten antracyklin. Pasientene måtte ha sykdomsprogresjon innen 4 måneder etter siste dose av 1. linje behandling og ECOG performance status (PS) 0-1. Andelen med ventrikkelkreft var 79 %, mens 21% hadde GEJ adenokarsinom.

Et flertall (75 %) av pasientene som ble randomisert i studien hadde tidligere fått kombinasjonsbehandling med platina og fluoropyrimidin uten antracyklin. De resterende (25 %) hadde tidligere fått kombinasjonsbehandling med platina og fluoropyrimidin med antracyklin. Over halvparten av pasientene (67%) opplevde sykdomsprogresjon mens de fortsatt var på 1. linjebehandling.

Median alder var 61 år, 71 % av pasientene var menn, 61 % var av europeisk opphav, 35% var av asiatisk opphav. ECOG PS status var 0 hos 39 % av pasientene og 1 hos 61 % av pasientene. Totalt var alle pasientene i god helsestatus.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen anvendes data for populasjonen fra RAINBOW studien.

Baseline pasientkarakteristika for studiepopulasjonen i RAINBOW er vist i tabellen under.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5: Studiepopulasjon fra RAINBOW

RAINBOW Baseline characteristics	RAM+PAC (n=330) n(%)	PBO+PAC (n=335) n(%)
Age (years)		
<65	204 (62)	212 (63)
≥65	126 (38)	123 (37)
Median (range)	61 (25 – 83)	61 (24 – 84)
Gender		
Male	229 (69)	243 (73)
Geographic Regions		
1. Europe, Israel, US and Australia	198 (60)	200 (60)
2. Argentina, Brazil, Chile and Mexico	23 (7)	21 (6)
3. Hong Kong, Japan, South Korea, Singapore and Taiwan	109 (33)	114 (34)
Race		
White	208 (63)	199 (59)
Asian	110 (33)	121 (36)
Black or other	12 (4)	15 (4)
ECOG performance status		
0 (fully active)	117 (35)	144 (43)
1 (restricted in physically strenuous activity)	213 (65)	191 (57)
Disease measurability		
Measurable	267 (81)	273 (81)
Non measurable	63 (19)	62 (19)
Time to progression from start of first-line therapy		
<6 months	250 (76)	256 (76)
≥6 months	80 (24)	79 (24)
Weight loss in the previous 3 months		
≥10%	53 (16)	47 (14)
<10%	277 (84)	286 (85)
Missing	0	2 (1)
RAINBOW Baseline characteristics	RAM+PAC (n=330) n(%)	PBO+PAC (n=335) n(%)
Primary tumor present		
Yes	209 (63)	209 (62)
No	121 (37)	126 (38)
Location of primary tumor		
Gastric	264 (80)	264 (79)
GOJ	66 (20)	71 (21)
Histological subtype		
Intestinal	145 (44)	135 (40)
Diffuse type	115 (35)	133 (40)
Mixed	21 (6)	14 (4)
	49 (15)	53 (16)

Kilde: Søkknaden

Norsk klinisk praksis- relevant pasientgruppe

Pasienter med avansert ventrikkelkreft, eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang som har fått progresjon etter 1. linjebehandling med kjemoterapi, men som er i god allmenntilstand.

Det er overvekt av menn som diagnostiseres med ventrikkelkreft (> 60%) i klinisk praksis.

Gjennomsnittsalderen i relevant pasientgruppe i Norge er antatt til 65-70 som er noe lavere enn gjennomsnittsalderen for hele gruppen (75 år). Dette fordi relevante pasientene må være egnet for og tåle kjemoterapi, men det kan forventes økt komorbiditet hos eldre pasienter.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen i RAINBOW og i modellen i stor grad gjenspeiler relevant pasientpopulasjon i norsk praksis med noen få unntak. Større andel av pasientene i Norge har europeisk opprinnelse og de norske pasienter er noe eldre enn studiepasientene. Legemiddelverket antar at gjennomsnittsalder i relevant pasientgruppe er 65-70 år, mens median alder i studien var 61 år.

Eldre pasienter har som oftest flere sykdommer enn yngre pasienter og komorbiditet kan begrense behandlingsmuligheter og bidra til økt forekomst av bivirkninger, og sammenlagt ha negativ effekt på overlevelse. Forekomsten av ventrikkelkreft er større i asiatiske populasjon og det kan tenkes at opprinnelse kan ha betydning for effektstørrelsen. Forbedringer i OS og PFS ble konsekvent observert i forhåndsspesifiserte undergrupper basert på alder, kjønn, rase.

Legemiddelverket godtar populasjonen i RAINBOW studien som proxy for norsk pasientpopulasjon til tross for noen forskjeller.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi (2. linje ventrikkelkreft). Legemiddelet Cyramza er ikke tatt i bruk for denne indikasjonen i påvente av en vurdering i Beslutningsforum.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I RAINBOW ble ramucirumab 8 mg/kg eller placebo gitt intravenøst hver 2. uke (på dag 1 og 15) av en 28-dagers syklus. Dette er i tråd med godkjent dosering i preparatomtalen (2).

Paklitaksel 80 mg/m² ble gitt intravenøst på dag 1, 8, og 15 i hver syklus på 28 dager. Dette er i tråd med anbefalinger i godkjent dosering for kombinasjonsbehandling med ramucirumab (2).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen brukes lik dosering som i RAINBOW studien. Behandlingstid samt doseintensitet er estimert basert på RAINBOW studien. Median behandlingstid hos pasienter behandlet med ramucirumab og paklitaksel var 19 uker, mot 12 uker hos pasienter behandlet med placebo og paklitaksel. Median relativ doseintensitet av ramucirumab var 98,6 % og for placebo 99,6 %. Median relativ doseintensitet av paklitaksel var 87,7% hos behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel, og 93,2% hos behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det er en styrke ved dokumentasjonen at det i modellen brukes data hentet fra en relevant klinisk studie. Dosering av ramucirumab og paklitaksel i modellen er i henhold til gjeldende anbefalinger i godkjent preparatomtale og vi antar at dette gjenspeiler doseringen som vil bli brukt i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar anslag på dosering og antatt behandlingsvarighet i den innsendte analysen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Avansert ventrikkelcancer med fjerne metastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er palliativ. Med cytostatikabehandling kan mange pasienter få stabilisering av sykdommen, god lindring av plager, forlenget symptomfri periode og forlenget levetid. Livskvalitet er ikke tilstrekkelig studert hos disse pasientene. Hos de fleste pasienter vil sykdommen progrediere etter noen måneder.

Mange kombinasjoner av cytostatika er studert, også i fase III studier. Det er ikke funnet konklusivt bedre resultater for et bestemt regime, og ett regime er derfor ikke definert som gullstandard.

Norske retningslinjer for behandling av ventrikkelkreft anbefaler at pasienter som er i funksjonsklasse WHO 0-2 kan vurderes for 2. linjebehandling med FLIRI eller irinotekan monoterapi. For pasienter med redusert toleranse for irinotekan anbefales docetaxel. I den norske FLOX-FLIGA studien fikk omtrent halvparten av pasientene andrelinjes behandling. Data vedrørende effekt av andrelinje behandling i denne studien er ennå ikke publisert.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I RAINBOW er paklitaxel med placebo (monoterapi) brukt i komparatorarmen.

Effekten av ramucirumab er også studert i direkte sammenligning mot placebo/BSC i REGARD studien. Ramucirumab ble gitt som monoterapi i denne studien og er dermed ikke relevant for denne metodevurderingen utover data for sikkerhetsprofil.

Effekt og sikkerhet av kombinasjon med ramucirumab og paklitaxel er ikke studert mot BSC eller andre relevante alternativer: FLIRI, irinotekan monoterapi eller docetaxel.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte analysen har Eli Lilly valgt å bruke BSC som komparator i hovedanalysen. Effektdata for denne sammenligningen er basert på en indirekte sammenligning da vi mangler studier med direkte sammenligning av kombinasjonsterapi med ramucirumab og paklitaxel mot BSC.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener relevant komparator for kombinasjonsbehandling med ramucirumab og paklitaxel bør være annen aktiv behandling siden disse pasientene i utgangspunktet egner seg for kjemoterapi grunnet god helsestatus.

Legemiddelverket godtar ikke BSC som hovedkomparator for kombinasjonsbehandling (ramucirumab+paklitaxel). BSC er akseptert som komparator i en tilleggsanalyse. Legemiddelverket endrer komparator til paklitaxel i egen hovedanalyse.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i RAINBOW studien var total overlevelse (OS) og de sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR).

Total overlevelse (OS) var statistisk signifikant bedre hos pasienter som fikk ramucirumab og paklitaksel sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (HR 0,807, 95 % KI 0,678 til 0,962, $p=0,0169$). Det var en økning i median overlevelse på 2,2 måneder i favør av behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel: 9,6 måneder i behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel, og 7,4 måneder i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var statistisk signifikant bedre hos pasienter som fikk ramucirumab og paklitaksel sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (HR 0,64, 95 % KI 0,54 til 0,752, $p < 0,0001$). Det var en økning i median PFS på 1,5 måneder i favør av behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel: 4,4 måneder i behandlingsgruppen med ramucirumab og paklitaksel, og 2,9 måneder i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel.

Objektiv responsrate [ORR (komplett respons + delvis respons)] var signifikant bedre hos pasienter som fikk ramucirumab og paklitaksel, sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (odds ratio 2,140, 95 % KI 1,50 til 3,16, $p=0,0001$). Mindre enn en tredjedel av pasientene oppnådde ORR (27,9 % i behandlingsgruppen ramucirumab og paklitaksel vs. 16,1 % i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel).

Tabellen under viser resultater fra RAINBOW studien (2).

Tabell 6: Resultater fra RAINBOW-studien

	Ramucirumab og paklitaksel n=330	Placebo og paklitaksel n=335
Total overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	9,6 (8,5-10,8)	7,4 (6,3-8,4)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,807 (0,678-0,962)	
Stratifisert log-rank p-verdi	0,0169	
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	4,4 (4,2-5,3)	2,9 (2,8-3,0)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,635 (0,536-0,752)	
Stratifisert log-rank p-verdi	< 0,0001	
Objektiv responsrate (KR + DR)		
Rate prosent (95 % KI)	27,9 (23,3-33,0)	16,1 (12,6-20,4)
Odds ratio	2,140 (1,449-3,160)	
Stratifisert CMH p-verdi	0,0001	

Forkortelser: KI=konfidensintervall, KR=komplett respons, DR= delvis respons, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

Innsendt modell

For å fremskrive utfall har Eli Lilly utført forløpsanalyser av studiedata, disse er beskrevet i det følgende.

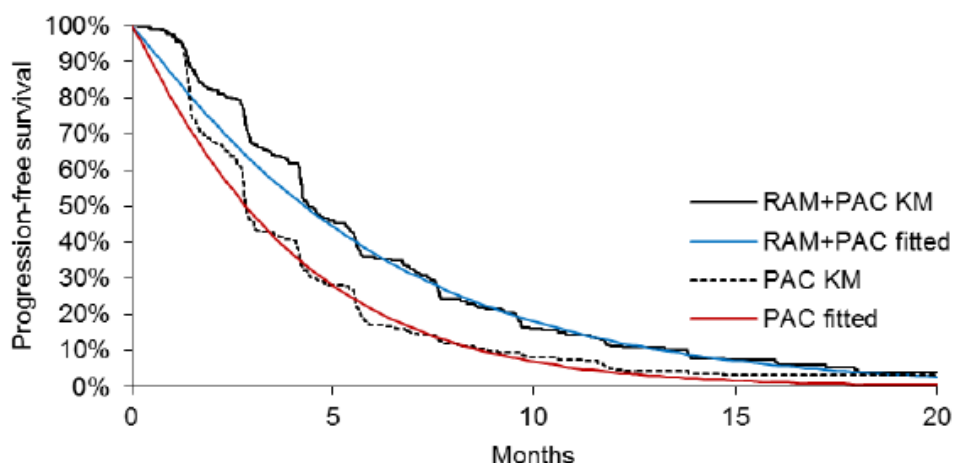
- Progresjonsfri overlevelse PFS

PFS ble estimert på bakgrunn av ITT-data fra RAINBOW. Selv om Kaplan Meier (KM)-kurvene er basert på modne data, så var det en liten andel av pasientene (3,9 % og 3,3 % i hhv. ramucirumab+paklitaksel- og paklitakselarmen) uten hendelse ved maksimal oppfølgingstid. I tillegg følger KM-kurvene en trinnvis utvikling som følge av frekvensen av de radiografiske vurderingene av progresjon. De vurderte parametriske funksjonene tar hensyn til intervallsensureringen som følger av måling av PFS ved gitte tidspunkter. Univariate modeller velges i hovedanalysen, men resultatene fra multivariate modeller presenteres også. De parametriske funksjonene som undersøkes er eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk og Gamma.

Eli Lilly har vurdert og diskutert grundig kurvetilpasning. Antagelsen om proporsjonal hazard ble ansett som oppfylt. Basert på statistisk tilpasning ved AIC/BIC og visuell vurdering av plausibiliteten til forløpet over tid, vurderte Eli Lilly at Weibull-funksjonen er best egnet. Denne funksjonen avvek noe fra KM-kurvene til å begynne med, men var mer konservativ i ekstrapoleringen.

PFS med KM-kurver og parametriserte kurver (Weibull) for ramucirumab og paklitaksel og paklitaksel er vist i figuren under.

Figur 1: Kaplan-Meier kurver og Weibull-kurver for PFS for ramucirumab+paklitaksel og paklitaksel



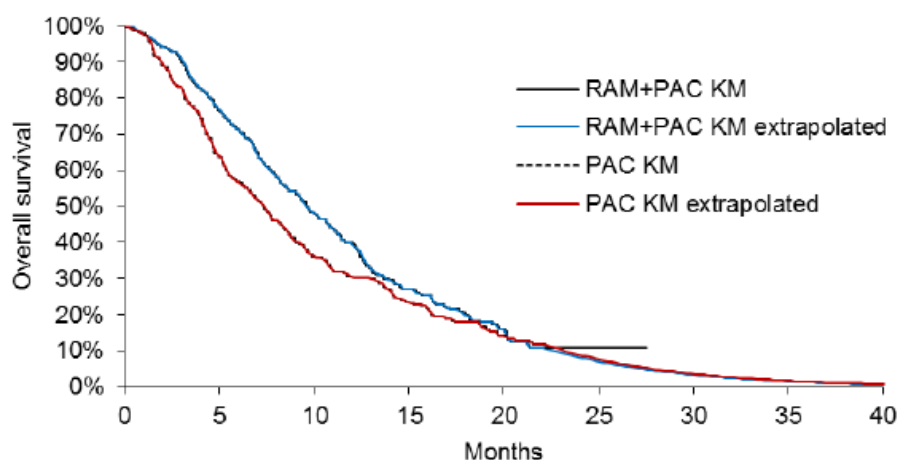
Kilde: Søknaden

- Totaloverlevelse OS

Når det gjelder OS ble antagelsen om proporsjonal hazard vurdert som ikke oppfylt. For å sammenligne ramucirumab+paklitaksel med paklitaksel og BSC ble ulike tilnærminger derfor vurdert og diskutert. Eli Lilly valgte å benytte KM-data med parametrisk ekstrapolering i sin hovedanalyse, og separat modellering

av armene ved fullparametriske modeller som scenario-analyser. For KM-data med parametriske ekstrapolering ble det benyttet en eksponentiell funksjon for parametrisering og ingen forskjell i dødelighet for ramucirumab+paklitaksel og paklitaksel fra det tidspunktet ekstrapoleringen starter. Tiden for bytte fra KM-data til parametriske funksjoner kan varieres i modellen, men er i utgangspunktet satt til 22,14 måneder som er tid for siste hendelse for paklitaksel i RAINBOW. Dette er vist i figurene under.

Figur 2: Kaplan-Meier kurver og videre ekstrapolerte forløp for OS for ramucirumab+paklitaksel og paklitaksel



Kilde: Søkknaden

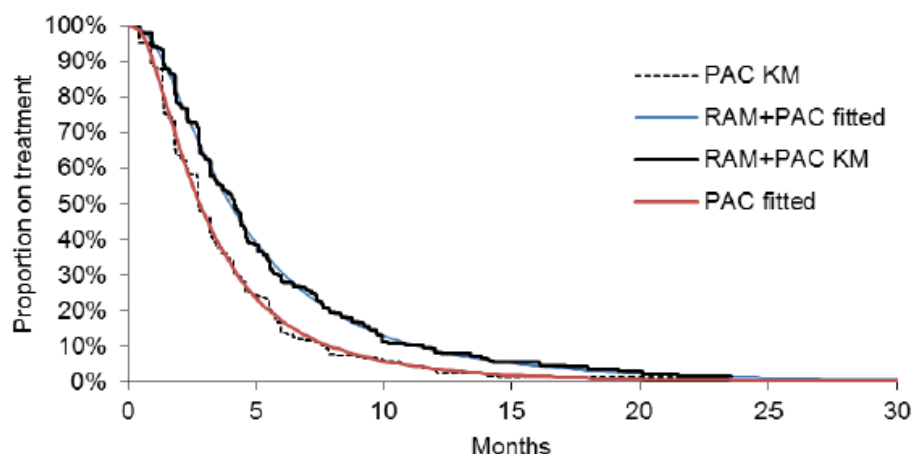
Uavhengig parametriske modellering av behandlingsarmene ble levert som scenario-analyser. De samme parametriske funksjonene ble vurdert som for PFS, og ble individuelt tilpasset hver arm. Tilsvarende som for PFS ble funksjonsvalg vurdert og diskutert grundig, og både Weibull og log-logistisk funksjon ble vurdert å gi best tilpasning til data.

Det er også lagt inn mulighet for å basere OS-kurven for paklitaksel på data fra nettverksmetaanalysen. Dette presenteres i den deterministiske sensitivitetsanalysen.

- Behandlingsvarighet (ToT, Time on treatment)

For å beregne behandlingsvarighet for ramucirumab+paklitaksel og paklitaksel er det gjort tilsvarende vurdering av forløpet som for PFS. Den parametriske funksjonen log-normal ble vurdert å best vise behandlingsvarighet i hovedanalysen, og ToT ligger da svært nær PFS. Med det forbehold at behandlingsvarighet er faktiske datoer og en event, mens PFS er faste tidspunkt for måling og event. Log-logistisk funksjon er lagt inn som alternativ, men det er ikke stor forskjell på de to kurvene.

Figur 3: Kaplan-Meier kurver og log-normale modeller for ToT for ramucirumab+paklitaksel og paklitaksel



Kilde: Søknaden

Legemiddelverkets vurdering

Det er usikkerhet knyttet til valget av parametrisert funksjon for PFS. Weibull avviker noe fra KM-data tidlig i forløpet, men Eli Lilly har argumentert for at dette kan være rimelig som følge av intervallsensurering. Legemiddelverket er enig i at det er rimelig at parametriserte kurver «møtes» ved nedre grense for KM på hvert faste tidspunkt for måling av PFS. Weibull gir i tillegg noe mer konservative resultater enn både log-normal og log-logistisk framskrivning. Legemiddelverket mener Eli Lilly har begrunnet valget tilstrekkelig.

For OS gir det lite utslag på resultatet av analysen om det benyttes KM-data med en parametrisert hale eller fullparametriserte kurver med Weibull. Det er usikkerhet knyttet til valget av parametrisert funksjon for OS, men Weibull gir mer konservative resultater enn framskrivning med log-logistisk. Fullparametrisering ved log-logistisk funksjon har en vesentlig bedret overlevelse og tilsvarende bedring i analysens resultater. Legemiddelverket mener Eli Lilly har begrunnet valget tilstrekkelig.

Kurven for behandlingsvarighet ligger nær PFS, og det er ikke vesentlige forskjeller mellom de parametriserte funksjonene. Legemiddelverket mener modelleringen av behandlingsvarighet er rimelig.

Legemiddelverket godtar Eli Lilly sine valg av Weibull for PFS, KM-data med parametrisert modellering av videre forløp i modellen for OS og log-normal parametrisert funksjon for ToT.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

En tilsvarende andel av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger i gruppen behandlet med ramucirumab og paklitaksel (12 %) som i gruppen behandlet med placebo og paklitaksel (11 %).

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med ramucirumab-behandling (som monoterapi eller i kombinasjon med cytostatika) var gastrointestinal perforasjon, alvorlig gastrointestinal blødning og arterielle tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene observert hos pasienter behandlet med ramucirumab er: nøyтроpeni, fatigue/asteni, leukopeni, neseblødning, diaré og stomatitt. Dette er basert på rapporterte hendelser i RAINBOW og REGARD og frekvensene er oppgitt i SPC (2).

Innsendt modell

Sannsynligheter for bivirkninger i modellen er hentet fra RAINBOW for ramucirumab+paklitaxel og paklitaxel, og fra REGARD for BSC. Bivirkninger ble vurdert for inklusjon dersom de var av grad 3 eller 4 og forekom i minimum 5 % av pasientene i hhv. RAINBOW eller REGARD. Kun bivirkninger som trolig påvirker kostnader og/eller helsenytte ble inkludert. Relevante kostnader og/eller reduksjon i helse-relatert livskvalitet tilknyttet bivirkninger ble inkludert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar slik bivirkninger er inkludert i modellen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helsenytte ble målt direkte i RAINBOW ved det sykdomsspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 og det generiske instrumentet EQ-5D. Før progresjon benyttes ITT-data fra baseline for å unngå påvirkning fra kjemoterapi. Etter progresjon mangler det data, og det er derfor benyttet gjennomsnittlig helsenytte ved avslutning av behandling som følge av progresjon.

Ettersom Eli Lilly har data for livskvalitet fra RAINBOW er det ikke innhentet data fra litteraturen. Eli Lilly har benyttet svensk tariff (3), men har også inkludert muligheten for å benytte britisk tariff (4).

For en del utvalgte bivirkninger er det tilknyttet reduksjon i livskvalitet. Det ble gjort en litteraturgjennomgang for å finne data for helsenyttereduksjon og varighet av de relevante bivirkningene. Dette ble gjort på basis av tidligere metodevurderinger gjort av NICE. Varighet ble hentet fra samme kilde som nyttevektene (5-8).

Innsendt modell

I Eli Lillys analyse er det benyttet svensk tariff (3) for EQ-5D data fra RAINBOW. Oppdatert modell på forespørsel fra Legemiddelverket muliggjør også endring for å vurdere resultatene dersom det benyttes britisk tariff, Dolan et al (4). Nyttetektene for hovedtilstandene er som vist i tabell 7 under, og nyttetap som følge av bivirkninger i tabell 8.

Tabell 7: Nyttevekter for tilstandene i modellen.

	Svensk tariff	Britisk tariff
Pre-progresjon	0,837	0,737
Post-progresjon	0,773	0,587
Død	0	0

Tabell 8: Vekter for nyttetap som følge av bivirkninger i modellen.

Grad	Hendelse	QALY-reduksjon	SE	Kilde
3-4	Abdominal pain	-0,069	0,007	Doyle 200863
	Anaemia	-0,119	0,012	Swinburn 201064
	Blood loss	-0,119	0,012	Assumption: same as anaemia (Swinburn 2010)
	Neutropenia	-0,090	0,015	Nafees 200862
	Infection	-0,090	0,015	Assumption: same as neutropenia as per Nafees 2008
	Febrile neutropenia	-0,150	0,015	Lloyd 200665
	Pain	-0,069	0,007	Assumption: same as abdominal pain
	Anorexia	-0,153	0,015	Assumption: maximum disutility of all other G3-4 AEs
	Hyponatraemia	-0,090	0,010	Assumption: same as G3-4 neutropenia as per Nafees 2008
	Hypertension	-0,153	0,015	Swinburn 201064
	Fatigue	-0,120	0,012	Lloyd 20066

Kilde: Sjøknaden

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at det er innhentet livskvalitetsdata i studien. Dette er en fordel selv i tilfeller der det likevel benyttes eksterne kilder for helsenyttedata. Det kunne med fordel vært gjort et litteratursøk for å undersøke i hvilken grad livskvalitetsdata fra RAINBOW sammenfaller med data fra andre kilder. Det vil også foreligge usikkerhet ved at det mangler direkte data etter progresjon, men Legemiddelverket mener tilnærmingen synes rimelig.

Forskjellen i livskvalitetsvektene er relativt stor avhengig av om det er benyttes svensk eller britisk tariff. Den svenske tariffen er pasientbasert (tar de sykes perspektiv), mens den britiske tariffen er populasjonsbasert (tar allmennbefolkningens perspektiv), noe som påvirker hvordan helsetilstandene verdsettes.

Legemiddelverket foretrekker at nyttevekter er basert på den generelle befolkningens preferanser. Legemiddelverket velger derfor å benytte britisk tariff i sin hovedanalyse, men presenterer også resultatene av å benytte svensk tariff under avsnitt 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser.

Vektene for nyttetap ved bivirkninger kunne også med fordel vært hentet fra den samme studien og for den samme populasjonen. I mangel av dette kunne det vært gjennomført et litteratursøk. Analysens resultater er ikke sensitive for endringer i disse vektene, og Legemiddelverket godtar tilnærmingen ettersom de påvirker resultatene lite.

Legemiddelverket godtar de innsendte data for helsenytt, men velger å benytte britisk tariff for helsenytt ved tilstandene i modellen i sin hovedanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

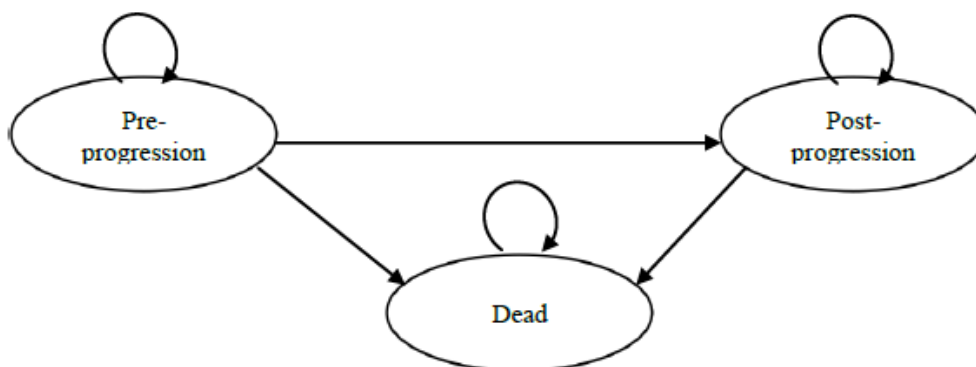
I den økonomiske analysen sammenlignes ramucirumab+paklitaksel med hhv. BSC og paklitaksel i to ulike analyser. Eli Lilly har sendt inn en analyse mot BSC, og på forespørsel fra Legemiddelverket også en analyse mot paklitaksel. Som tidligere beskrevet mener Legemiddelverket at analysen mot paklitaksel er mest relevant for norske forhold. Analysen mot BSC er presentert som en tilleggsanalyse.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

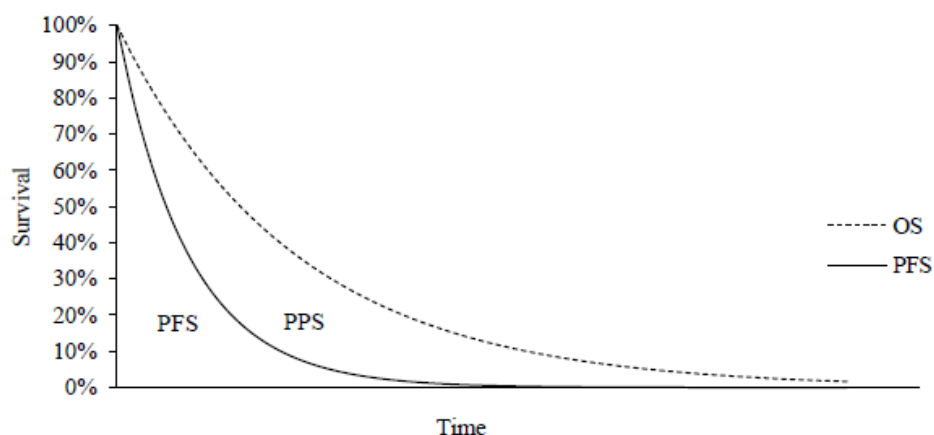
Eli Lilly har sendt inn en arealet under kurven-modell med tre helsetilstander. De tre mulige tilstandene er progresjonsfri tilstand (PF), progresjon og død. Dette er tilsvarende som i en Markov-modell (se figur 4), men hvor overlevelseskurver definerer andelen pasienter som befinner seg i tilstandene til enhver tid (se skisse i figur 5). Pasienten starter i PF og kan over tid enten bli værende, de kan få progresjon eller de kan dø.

Figur 4: Skisse av Markov-modell



Kilde: Søkningen

Figur 5: Skisse av AUC-modellen



Kilde: Søkknaden

Andelen pasienter i PF og som er døde angis direkte av overlevelseskurvene for PFS og OS, mens andelen i progrediert tilstand er differansen mellom de to. Overlevelseskurvene er nærmere beskrevet i avsnitt 3.4.1.

Modellen har 7-dagers sykluser, og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de får. Bivirkninger er inkludert i modellen som engangskostnader og/eller tap i helsenytt.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen som er utviklet er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for denne typen behandling, og svært mange søknader Legemiddelverket behandler benytter denne typen analyse. Arealet under kurven-modeller (og Markov-modeller) er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent og oversiktlig, og viktige forutsetninger er enkle å endre. Legemiddelverket mener det er en stor fordel at det tilrettelegges for å kunne endre sentrale forutsetninger som variable, parametere og forskjellige parametriseringer.

Legemiddelverket har godtatt den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen er gjort i et begrenset samfunnspektiv uten indirekte kostnader.

Både helsegevinster og kostnader er diskontert med en rate på 4 %.

Eli Lilly har valgt en tidshorisont på litt i overkant av 7 år. Dette begrunnes med at alle pasientene da vil være døde i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener valg av samfunnsperspektiv, diskonteringsrate og tidshorisont er i henhold til retningslinjene (9). Tidshorisonten bør være så lang at alle forskjeller mellom legemidlene fanges opp, og dersom legemidlene påvirker overlevelsen så skal i utgangspunktet et livstidsperspektiv brukes. Pasienter som behandles for ventrikkelkreft har ingen god prognose, og i modellen er bare under halvparten av pasientene som behandles med ramucirumab og paklitaksel i live etter ett år. Etter 2 år vil det i modellen kun være under 10 % av pasientene som behandles med ramucirumab og paklitaksel som er i live, og etter tre år er det tilnærmet ingen i live i modellen. Legemiddelverket mener tidshorisonten som er valgt er rimelig.

Legemiddelverket godtar Eli Lilly sine valg av analyseperspektiv, tidshorisont og diskonteringsrate.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Det er benyttet maks AUP eks. mva. for ramucirumab og LIS AUP eks. mva. for paklitaksel. Kostnad per syklus ble deretter beregnet på bakgrunn av dosering avhengig av pasientvekt og kroppsoverflate fra RAINBOW. Det er antatt at eventuell rest av legemidlet etter behandling kastes. Dette kan endres i modellen. Premedisinering er inkludert for alle armer.

Administrasjonskostnader

Det er benyttet en administrasjonskostnad for ramucirumab + paklitaksel på 1 564 NOK per syklus. Kostnad for premedisinering (inkludert i modellen for alle behandlingsarmer) er 652 NOK per syklus.

BSC

Alle pasientene i modellen får BSC som er en bredt sammensatt og individuelt tilpasset støttebehandling. I PF får pasientene BSC enten alene eller i tillegg til 2. linjebehandling, og i progrediert tilstand får de det enten alene eller i tillegg til 3. linjebehandling. Kostnaden ved BSC er beregnet på bakgrunn av andel pasienter som har behov for de enkelte elementene som til sammen utgjør BSC, og varigheten av dette. I analysen antas at en rekke behandlingstiltak som inngår i BSC er inkludert i andre type kostnader som bivirkningskostnader (antibiotika, kvalmestillende behandling) og i palliasjonskostnader. Det er derfor bare kostnader for enkelte elementer som er inkludert i BSC slik som blodoverføring (4436 NOK) og morfin.

Bivirkninger

Bivirkningsandeler er basert på studiedata fra RAINBOW og REGARD (se avsnitt 3.4.2), og de tilhørende kostnadene er basert på ISF 2015 (10). For enkelhets skyld er alle bivirkninger modellert i første syklus i modellen.

Oppfølgingskostnader

Frekvensen av forskjellig oppfølging i norsk praksis er basert på uttalelser fra klinikere. Kostnadene er i hovedsak basert på normaltariff for fastleger (11) og for avtalespesialister 2014-2015 (12) og ISF 2015 (10), se tabell under.

Tabell 9: Oppfølgingskostnader

Ressurs	Kostnad
CT scan	NOK 1 456
Complete blood count	NOK 114
Renal function	NOK 222
Hepatic function tests	NOK 114
Consultation (on-treatment)	NOK 640
Consultation (off-treatment)	NOK 286

Kilde: Søkningen

Sykehusinnleggelser

Sykehusinnleggelser er basert på andeler og lengde for innleggelser fra RAINBOW for ramucirumab+paklitaxel og paklitaxel, og fra REGARD for BSC. Sannsynligheten for sykehusinnleggelse er antatt at dobles i post progresjon. Kostnaden per sykehusdøgn er satt til 3 059 NOK basert på Samdata 2013 (10).

Kostnader i livets slutfase

Kostnader i livets slutfase er basert på ISF 2015 (13), og satt til 16 149 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener vekt og kroppsoverflate fra RAINBOW basert på ITT populasjonen med 30 % pasienter fra Sør-Amerika og Asia antagelig underestimerer vekt og kroppsoverflate for den relevante norske populasjonen. Region 1 fra studien (europesk opphav) anses som mer representativ og benyttes derfor i hovedanalysen. Dette gir en økning i resultatet og resultater fra hele ITT-populasjonen presenteres i avsnitt 4.2.3.

Kostnader i livets slutfase er basert på ISF 2015 (10), men er noe lave sammenlignet med for eksempel kostnadene benyttet i hurtig metodevurdering av Zytiga (14). Legemiddelverket har ikke undersøkt dette nærmere da samtlige pasienter i modellen, uansett behandling, får denne kostnaden slik at den får liten innvirkning på resultatet.

Legemiddelverket mener det er benyttet troverdige kilder for kostnader og at disse dermed i tilstrekkelig grad er sannsynliggjort.

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjon for kostnader, men endrer data som ligger til grunn for vekt og kroppsoverflate til region 1 fra RAINBOW.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets analyse

Tabell 10: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – Eli Lilly sin analyse.

	Ramucirumab+ paklitaksel	BSC	Differanse
Totale kostnader	539 009		
Totale QALYs	0,75	0,36	0,39
Totale leveår	0,93	0,45	0,48
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

Eli Lilly sin analyse der ramucirumab+paklitaksel sammenlignes med BSC er vist i tabellen over.

Eli Lilly sin analyse med sammenligning mot paklitaksel gir en merkostnad per vunnet QALY på 3 340 560 NOK.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Forutsetningene er som i Eli Lilly sin analyse bortsett fra følgende:

- Hovedkomparator er paklitaksel, ikke BSC
- Pasientvekt og kroppsoverflate er basert på data for region 1 fra RAINBOW, ikke ITT-populasjonen
- Livskvalitetsvekter er beregnet med britisk tariff ikke svensk tariff

Resultater fra Legemiddelverkets analyse er vist i tabellen under.

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – Legemiddelverkets analyse.

	Ramucirumab+ paklitaksel	Paklitaksel	Differanse
Totale kostnader	571 440		
Totale QALYs	0,62	0,53	0,09
Totale leveår	0,93	0,83	0,11
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

En analyse med Legemiddelverkets endrede forutsetninger, men sammenlignet med BSC gir en merkostnad per vunnet QALY [REDACTED]

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser for utslagsgivende parametere og forutsetninger er vist i tabellen under. I tillegg er sensitiviteten av legemiddelkostnaden for ramucirumab på resultatene av analysen vist i figur 6.

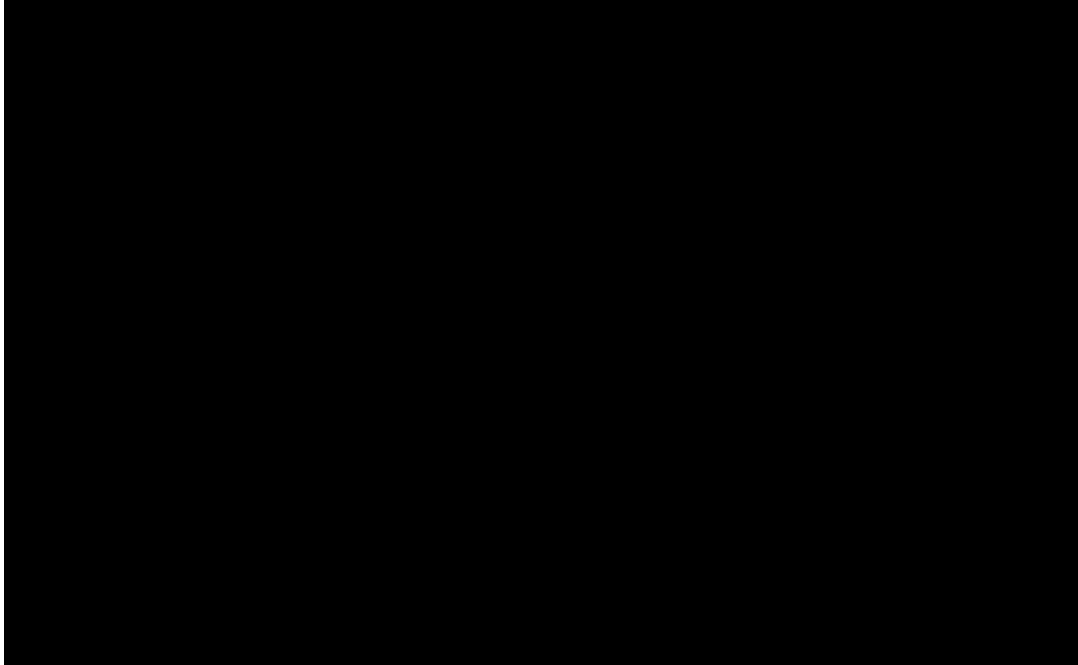
Tabell 12: Enveis sensitivitetsanalyse

DSA	Opprinnelig	Justert	Merkostnad per vunnet QALY
Hovedanalyse			NOK 3 906 984
Komparator	Paklitaksel	BSC	NOK 1 419 954
Tidshorison	livstid (vel 7 år)	4 år	NOK 3 898 981
Wastage	Wastage	Ingen wastage	NOK 3 711 889
Vekt/Koroppsoverflate (kg/m ²)	Region 1	ITT	NOK 3 510 936
Relativ effekt paklitaksel	RAINBOW IPD	NMA	NOK 3 623 246
OS fullparametrisert ved log-log	KM + parametrisert ekstrapolering	Fullparametrisert ved log-log	NOK 3 168 046
kostnad sykehus	NOK 3 059	NOK 5 000	NOK 3 566 157
Helsenytte svensk tariff	UK tariff	svensk tariff	NOK 3 688 708
Helsenytte PF +10%	0,74	0,81	NOK 3 411 146
Helsenytte PF -10%	0,74	0,66	NOK 4 571 489
Helsenytte Progridiert +10%	0,59	0,65	NOK 4 084 963
Helsenytte Progridiert -10%	0,59	0,53	NOK 3 743 867

Disse relativt store forskjellene i kostnad per QALY fra resultatene presentert i hovedanalysen fra Eli Lilly skyldes først og fremst valg av paklitaksel som komparator fremfor BSC.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for ramucirumab er vist i figuren under.

Figur 6: IKER ved forskjellige nivåer prisrabatt for ramucirumab.



4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

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

I hovedanalysen er merkostnad for ramucirumab+paklitaksel sammenlignet med paklitaksel:

er vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP for ramucirumab og LIS AUP for paklitaksel).

er vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP for ramucirumab og LIS AUP for paklitaksel).

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at ramucirumab+paklitaksel ikke er en kostnadseffektiv behandling for ventrikkelkreft hos pasienter med behandlingssvikt på 1. linjebehandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er beregnet 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 de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Eli Lilly har benyttet anslag for insidens av ventrikkelkreft. Det oppdages årlig om lag 500 nye tilfeller med ventrikkelkreft i Norge og tallet er fallende. Gjennomsnittsalder på pasientene er 75 år og 60 % er menn. Om lag halvparten av pasientene har lokalavansert eller metastatisk ventrikkelkreft på diagnosetidspunktet. Det antas at om lag 50 % blir behandlet med kjemoterapi i 1. linje og videre at om lag halvparten av disse vil egne seg for behandling i 2. linje. Antall pasienter som er aktuelle for behandling med ramucirumab (Cyramaza) og paklitaksel i 2. linje er estimert som vist i tabellen under. Eli Lilly anslår at de vil overta 50 %, stigende til 60 %, av de aktuelle pasientene. Dette er også vist i tabellen under.

Tabell 13: Pasienter som er aktuelle for 2. linje og for behandling med ramucirumab.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aktuelle for 2. linje	61	59	57	55	54
Andel ramucirumab	50 %	50 %	60 %	60 %	60 %
Antall ramucirumab	31	30	34	33	32

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med ramucirumab i de første fem årene er presentert i tabell 14. Dersom ramucirumab ikke innføres anslår Eli Lilly at ingen pasienter vil få behandling med ramucirumab, og det er ikke beregnet fratrukk for annen behandling pasientene vil få i dette tilfellet.

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med ramucirumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ramucirumab	31	30	34	33	32
BSC/andre	31	30	23	22	22
Totalt	61	59	57	55	54

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Kostnaden for ramucirumab er beregnet med maks AUP inkl. mva. og dosering ut fra gjennomsnittsvekt på 70 kg og 9 administrasjoner basert på RAINBOW (ramucirumab+paklitaksel). For paklitaksel er det benyttet LIS-pris inkl. mva. Eli Lilly har anslått at de rimeligste pakningene gir en beregnet

legemiddelkostnad per syklus [redacted] paklitaksel og 76 846 NOK for ramucirumab. Årlig blir dette [redacted] kombinasjonen ramucirumab+paklitaksel.

Kostnadsutviklingen for ramucirumab+paklitaksel per år blir da som vist i tabellen under.

Tabell 15: Kostnadsutvikling ramucirumab dersom innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 16.

Tabell 16: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Eli Lilly har valgt å ikke beregne utgifter til eventuell bruk av ramucirumab dersom behandlingen ikke innføres. Det er heller ikke beregnet utgifter til det tilbudet pasientene alternativt vil tilbys i dette tilfellet. Dersom man aksepterer anslaget på pasienter som er gjort vil dette være konservativt og budsjettvirkningene vil være noe lavere som følge av at annen, men rimeligere, behandling fortreges. Dersom pasientantallet er høyere så vil budsjettvirkningene være høyere, men selv om ramucirumab overtar hele markedet vil dette medføre en årlig budsjettvirkning på maksimalt i underkant [redacted]. Blir pasientantallet lavere vil budsjettvirkningene bli tilsvarende lavere.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med ramucirumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON

Ramucirumab er et nytt legemiddel til behandling av ventrikkelkreft. Den generelle kliniske effekten ved behandling av lokalavansert eller metastaserende ventrikkelkreft er ansett for dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Effekten på total overlevelse (OS) ved behandling med ramucirumab og paklitaksel sammenlignet med paklitaksel alene viser økt total overlevelse med 2,2 måneder i gjennomsnitt og er godt dokumentert. Det er et stort udekket behov for behandling for denne pasientgruppen og legemiddelet har fått status som orphan drug i EMA.

Docetaksel og FLIRI (5-fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinatocetaksel) er de mest relevante alternativer i norsk praksis for pasienter som egner seg for kjemoterapi, men bruk av paklitaksel er økende. Den opprinnelige helseøkonomiske analysen fra Eli Lilly sammenligner kombinasjonen ramucirumab og paklitaksel mot BSC.

Legemiddelverket mener denne sammenligningen ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis ettersom pasientgruppen vil kunne behandles med taksaner ut fra inklusjonskriterier til RAINBOW og norsk praksis. Legemiddelverket mener at behandling med paklitaksel eller docetaksel er mer relevante behandlingsalternativ for pasienter som potensielt skal behandles med ramucirumab og paklitaksel. Grunnen til dette er at disse pasientene i utgangspunktet er vurdert til å egne seg for kjemoterapi med taksaner og i henhold til norsk praksis vil vurderes for aktiv behandling. Taksaner er ikke formelt godkjent for 2. linjebehandling av ventrikkelkreft, men komparator i analysen bør representere etablert klinisk praksis.

BSC tilbys pasienter som ikke kan behandles med kjemoterapi og er sannsynligvis mer relevant som komparator mot monoterapi med ramucirumab. Denne sammenligningen er ikke vurdert i denne rapporten. Legemiddelverket har godtatt sammenligning mot BSC kun som en tilleggsanalyse.

Valg av komparator har stor betydning for resultatet av analysen: BSC eller paklitaksel. Merkostnadene for ramucirumab+paklitaksel sammenlignet med paklitaksel er noe lavere [redacted] sammenlignet med BSC [redacted] men mernytten er også mindre (0,09 QALY vs. 0,39 QALY). Analysens resultater, og dermed vurderingen av om merkostnadene står i et rimelig forhold til mernytten, er sensitive for endringer ettersom mernytten er beskjedent. Både Eli Lilly og Legemiddelverkets analyser mot paklitaksel endte med kostnad per QALY [redacted].

Legemiddelverket mener det ikke er sannsynlig at merkostnadene ved behandling med ramucirumab står i et rimelig forhold til mernytten som denne behandlingen gir gitt dagens pris for ramucirumab.

Statens legemiddelverk, 02-10-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Krystyna Hviding
Fredrik Holmboe

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i magesekken (ventrikkelkreft) 08/2015 ed2015.
2. CHMP E. Summary of product characteristic (SPC) Cyramza. 2016.
3. Burström K, Sun S, Gerdtham U-G, Henriksson M, Johannesson M, Levin L-Å, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Quality of Life Research*. 2014;23(2):431-42.
4. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
5. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80.
6. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6(1):84.
7. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(5):1091-6.
8. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683.
9. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/retningslinjer-for-legemiddelokonomiske-analyser2012>.
10. Helsedirektoratet. Samdata - Spesialisthelsetjenesten 2013 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/>].
11. Legeforeningen. Normaltariff for fastleger og legevakt 2014-2015 [Available from: <http://normaltariffen.legeforeningen.no/>].
12. Legeforeningen. Normaltariff for avtalespesialister 2014-2015 [Available from: <http://normaltariffen.legeforeningen.no/>].
13. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2015 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/>].
14. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Abirateronacetat (Zytiga) til 2.linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC). 2012.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med paklitaksel. Dette gir rimelig like resultater som for BSC da prognosen for både paklitaksel og BSC er svært dårlig.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er

Gjennomsnittsalder for diagnose for ventrikkelkreft er 75 år.

Median alder i kreftregisteret for ICD10: C15 og C16 var 70-74 år, og gjennomsnitt 72-73 år.

Median alder i RAINBOW var 61 år.

Cytodose-databasen ved St.Olavs viser 66 år som gjennomsnittsalder for oppstart av 2.linje behandling for ventrikkelkreft.

Klinikeruttalelse (OUS) gir en alder mellom 60-70 år.

Legemiddelverket mener derfor gjennomsnittsalderen for pasientene er usikker, men sannsynligvis vil være mellom 65-70 år.

- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_{SA}. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 18 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens

² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

³ 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.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved $RPT = APT / QALY_{SA}$

Tabell 17: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65-70
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	15,4-12,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,9-11,7
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	96,6-95,7 %

Alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling er usikker, men beregningen anslår et absolutt prognosetap på ca. 12-15 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 18: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

APPENDIKS 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 behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*analyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
