

## Underlag för beslut i landstingen

# Onivyde (liposomalt irinotekan, nal-iri)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

### **Utvärderad indikation**

Behandling av metastaserad bukspottskörtelcancer efter gemcitabinbaserad behandling.

*Skrivning enligt produktresumén:* Behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.

Datum för expediering av underlag: 2017-09-28

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Fawkner (medicinsk utredare), Laila Straubergs (medicinsk utredare), Annegret Trinczek (hälsoekonom) och Stefan Odeberg (hälsoekonom)

Kliniska experter: Professor, överläkare Roger Henriksson och leg. specialistläkare onkologi Kathrin Wode. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkeemedelsverket.

Företag: Shire Sweden AB

Diarienummer: 423/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Varje år insjuknar cirka 1 500 patienter i cancer som utgår från bukspottkörteln (pankreas).
- För hela gruppen med bukspottskörtelcancer (pankreascancer) är medianöverlevnaden 4–6 månader och femårsöverlevnaden ligger på 5–6 procent. För den minoritet av patienter (cirka 20 procent) som kan genomgå operation är medianöverlevnaden 27 månader, och 3-årsöverlevnaden är 37 procent.
- Svårighetsgraden bedöms som mycket hög. Sjukdomen är obotbar, har ett snabbt fortskridande förlopp och påverkan på det dagliga livet av dagens behandling (cytostatika i de fall allmäntillståndet så medger) bedöms som mycket stor.
- Onivyde (liposomt irinotekan, nal-iri) är avsett för behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, enbart i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter vars cancer fortskridit (progredierat) under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.
- Onivyde innehåller irinotekan, som kapslats in i små fettpartiklar, så kallade liposomer. När liposomerna ansamlas inne i tumören frisätts irinotekan långsamt över tid. Irinotekan är ett cytostatikum som förhindrar cancerceller från att föröka sig, varpå de så småningom dör.
- TLV bedömer att 5-FU/LV utgör ett relevant jämförelsealternativ till nal-iri/5-FU/LV.
- Den kliniska studien NAPOLI-I visade på en statistiskt signifikant skillnad av det primära effekt måttet, total överlevnad, till fördel för nal-iri/5-FU/LV HR 0,67 (KI 0,49–0,92 p=0,0122). Medianöverlevnaden var 6,1 månader (KI 4,8–8,9) för nal-iri-gruppen jämfört med 4,2 månader (KI 3,3–5,3) för kontrollgruppen (5-FU/LV).
- Även för det sekundära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) uppnåddes en signifikant skillnad, HR 0,56 (KI 0,41–0,75, p=0,0001) till fördel för nal-iri-gruppen (3,1 månader, KI 2,7–4,2) gentemot 5-FU/LV (1,5 månader, KI 1,4–1,8). Bedömningen gjordes av behandlande läkare. Även total responsfrekvens, ORR (objective response rate), gav ett signifikant bättre resultat för kombinationsgruppen (7,69%) jämfört med 5-FU/LV gruppen (0,84%).
- Subgruppsanalys visade att nal-iri inte gav någon överlevnadsvinst för de patienter som tidigare fått behandling med irinotekan eller de som tidigare genomgått en Whipple-procedur (kirurgi). Subgrupperna var dock små och skillnaderna mellan nal-iri- och kontrollgruppen var inte statistiskt signifikanta.
- I studien var biverkningsprofilen för nal-iri lik den för vanligt ”icke-liposomt” irinotekan. Biverkningsfrekvensen var högre för nal-iri-armen vilket ledde till fler dosreduktioner och behandlingsavbrott för denna grupp jämfört med kontrollarmen.
- Tillägget av en tredje behandlingsarm efter studiens start och resulterade i olika doseringar mellan grupperna, bidrar till osäkerhet vad gäller resultaten från studien.
- EMA bedömer i EPAR att Onivyde ger en kliniskt relevant effekt. Även de experter TLV varit i kontakt med bedömer överlevnadsvinsten som relevant, men betonar att patientens livskvalitet är av yttersta vikt vid korta överlevnadsvinster.
- I TLV:s grundscenario jämförs Onivyde/5FU/LV med 5FU/LV för irinotekannaiva patienter.
- TLV bedömer att osäkerheter främst ligger i skattning av nyttovikterna.
- Priset för Onivyde/5FU/LV som används i den hälsoekonomiska modellen är 36 000 kronor per månad.
- Kostnaden per vunnet QALY för Onivyde/5FU/LV bedöms vara 1 300 000 kronor jämfört med 5FU/LV.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Bukspottkörtelcancer (adenocarcinom i pankreas) .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>8</b>
	Effektmått.....	9
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>15</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	TLV:s grundscenario .....	17
	Budgetpåverkan .....	19
<b>4</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>20</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>21</b>
	Bilaga 1 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen .....	21

# 1 Medicinskt underlag

---

*Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad oredigerad från dess referenser*

## 1.1 Bukspottkörtelcancer (adenocarcinom i pankreas)

Varje år insjuknar cirka 1 500 patienter i cancer som utgår från bukspottkörteln (pankreas) eller det periampullära området<sup>1</sup>. I Sverige utgör bukspottkörtelcancer drygt 2 procent av all nydiagnostiserad cancer samtidigt som tumörformen står för drygt 7 procent av all död i cancer (1).

Sjukdomen har vaga och ospecifika symtom, till de vanligaste kardinalsymtomen vid debut räknas viktnedgång, smärta och ikterus (gulsot). Malignitetsgraden är dessutom oberoende av tumörstorlek, även små tumörer kan uppvisa systemiska symtom. De vaga och ospecifika symptomen bidrar till sen diagnos, vilket i sin tur gör att huvuddelen av de drabbade främst blir aktuella för olika former av palliativ behandling, eftersom sjukdomen ofta är lokalt avancerad eller metastaserande vid diagnos. Den enda möjligheten att bota bukspottkörtelcancer är kirurgisk behandling, men det är en tekniskt svår och komplikationsbelastad behandling. De dryga 20 procent som kan erbjudas försök till botande kirurgi får i de allra flesta fall återfall i sjukdomen (1).

För hela gruppen med bukspottkörtelcancer är medianöverlevnaden endast 4–6 månader, vilket är en konsekvens av att sjukdomen oftast har ett snabbt förlopp. Sjukdomen har en dålig prognos och femårsöverlevnaden ligger på 5–6 procent enligt pankreascancerregistrets årsrapport 2015. För den minoritet patienter som kan genomgå operation är medianöverlevnaden 27 månader, och 3-årsöverlevnaden är 37 procent (1).

## 1.2 Läkemedlet

Onivyde innehåller liposomalt irinotekan (nal-iri) och fick marknadsgodkännande i Europa i oktober 2016. Läkemedlet har sär-läkemedelsstatus.

### 1.2.1 Indikation

Onivyde (liposomalt irinotekan, nal-iri) är avsett för behandling av metastaserande adenocarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Onivyde innehåller irinotekan, ett cytostatikum, som kapslats in i små fettpartiklar, så kallade liposomer. När liposomerna ansamlas inne i tumören frisätts irinotekan långsamt över tid. Irinotekan är en topoisomerashämmare som genom att blockera ett enzym (topoisomeras I), förhindrar cancerceller från att föröka sig, varpå de så småningom dör.

Liposomalt irinotekan (nal-iri) är inte detsamma som, och inte utbytbar mot, ”vanligt” icke-liposomalt irinotekan.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Onivyde, leukovorin (folinsyra, LV) och 5-fluorouracil (5-FU) ska administreras sekventiellt, efter varandra, varannan vecka.

- Onivyde ges med en dosering på 80 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 90 minuter

---

<sup>1</sup> Periampullära tumörer innefattar förutom pancreascancer även cancer i duodenum (tolvvingartarmen), ampull/papilla Vateri (den värtliknande upphöjningen i duodenums vägg) och de extrahepatiska (utanför levern) gallvägarna.

- följt av leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter,
- följt av 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 46 timmar

Onivyde får inte ges som enda läkemedel enligt indikation.

Dosjusteringar rekommenderas vid uppkomst av vissa biverkningar till exempel neutropen feber eller diarré. Specifika doseringsscheman finns i produktresumén.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer från Socialstyrelsen eller behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket gällande bukspottskörtelcancer.

Enligt RCC:s (Regionala cancercentrum i samverkan) kommande vårdprogram (remiss maj 2017) bör patienter som har en lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom, men i övrigt god funktionsstatus, få palliativ cytostatikabehandling (1). Förstahandsvalet är gemcitabin och i andra hand bör 5-FU/LV eller capecitabin användas. För behandlingsmotiverade och relativt symptomfria patienter kan istället någon av kombinationerna gemcitabin/nab-paklitaxel<sup>2</sup>, gemcitabin/capecitabin eller FOLFIRINOX<sup>3</sup> ges i första hand.

Enligt de experter TLV har varit i kontakt med är det ungefär hälften av alla patienter med bukspottskörtelcancer i Sverige som är aktuella för någon form av palliativ cytostatikabehandling. Vanligast är gemcitabin eller kombinationen gemcitabin/nab-paklitaxel för de patienter som har relativt få symtom. Experterna uppskattar att runt 50 patienter per år får FOLFIRINOX i Sverige. Dessa patienter är under 65 år med gott allmäntillstånd.

Få patienter är lämpliga kandidater för en andra linjens behandling. RCC skriver i vårdprogrammet att det tidigare fanns ett stöd för att erbjuda oxaliplatin och 5-FU/LV efter gemcitabinsvikt till patienter med ett gott allmäntillstånd. Nyttan av oxaliplatintillägget till 5-FU/LV är dock omdiskuterad efter en nyligen publicerad studie som snarare påvisade en sämre effekt av trippelkombinationen än enbart 5-FU/LV. Det råder även osäkerhet vad effekterna blir när kombinationsbehandlingar ges i sekvens (FOLFIRINOX följt av nab-paklitaxel/gemcitabin eller vice versa). Vårdprogrammet nämner även nal-iri/5-FU/LV som ett alternativ. Om samma effekt kan uppnås med ”vanligt” irinotekan som med nal-iri beskrivs som ofullständigt studerat.

Enligt riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO, år 2015) kan liposomalt irinotekan kanske vara det bästa behandlingsalternativet för andra linjens behandling, då det finns motsägande resultat för effekten av oxaliplatin (2).

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att relevant jämförelsealternativ till Onivyde (nal-iri) i kombination med 5-FU/LV är 5-FU/LV. Man har även gjort en indirekt jämförelse av kombinationen nal-iri/5-FU/LV mot oxaliplatin i kombination med 5-FU/LV. Enligt uppgift från företaget, baserat på en marknadsundersökning, används olika behandlingsregimer som andra linjens behandling. Kombinationen oxaliplatin plus 5-FU/LV (FOLFOX) uppges vara en vanlig behandlingsregim.

<sup>2</sup> Nab-paklitaxel= nanoparticle-albumin-bound-paklitaxel; proteinbundet paklitaxel

<sup>3</sup> FOLFIRINOX= leukoveran, 5-FU, irinotekan och oxaliplatin

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets val av jämförelsealternativ är rimligt. I svenska behandlingsrekommendationer (på remiss) anges att det numera saknas stöd för att erbjuda oxaliplatinbaserad (oxaliplatin/5-FU/LV) behandling efter gemcitabinsvikt, samtidigt som någon annan behandling i andra linjen inte rekommenderas specifikt. I det i nuläget publicerade och gällande vårdprogrammet rekommenderas dock fortfarande oxaliplatin i kombination med 5-FU/LV.

Enligt experter anlitate av TLV är det ungefär 100 patienter per år som är aktuella för andra linjens cytotostatikabehandling i Sverige. Den vanligaste behandlingen är gemcitabin, men vid terapivikt på gemcitabin erbjuds oftast 5-FU/LV, ibland capecitabin. Yngre och friskare individer kan få oxaliplatinbaserad terapi, men detta är relativt sällsynt.

TLV bedömer därför att 5-FU/LV utgör ett relevant jämförelsealternativ till nal-iri/5-FU/LV. TLV presenterar även en jämförelse mot oxaliplatin/5-FU/LV som en känslighetsanalys i underlaget.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** För patienter som är aktuella för behandling med Onivyde bedömer TLV sjukdomens påverkan på patienten som mycket hög då tillståndet är obotbart och många gånger har ett snabbt progredierande förlopp. Medianöverlevnaden från diagnos är 4-6 månader. Påverkan på det dagliga livet av dagens behandling (cytotatika i de fall allmäntillståndet så medger) bedöms som mycket stor. Sammantaget bedöms svårighetsgraden som mycket hög.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännandet för Onivyde (nal-iri) bygger på en randomiserad, öppen, fas-3 studie (NAPOLI-I)(3) tillsammans med åtta understödjande fas 1- och 2-studier.

#### Metod

I studien NAPOLI-I utvärderades effekt och säkerhet av nal-iri jämfört med 5-FU/LV hos patienter med metastaserat<sup>4</sup> adenokarcinom (exokrint) i bukspottskörteln<sup>5</sup> som försämrats på tidigare gemcitabinbehandling. Patienterna skulle vidare vara 18 år eller äldre, ha en funktionsstatus motsvarande  $>70$  enligt Karnofskys skattningsskala<sup>6</sup> och en adekvat benmärgs-, lever- och njurfunktion. Patienter med bland annat aktiva hjärnmetastaser, uttalad gastrointestinal påverkan t ex blödningar eller diarré  $>$  grad 1, hjärtsvikt NYHA III och IV, eller trombotiska händelser så som hjärtinfarkt, instabil kärlkramp eller stroke de senaste sex månaderna fick inte delta i studien.

Flera ändringar i studieprotokollet gjordes under studiens gång. Bland annat lades den tredje doseringsarmen (kombinationsgruppen) till, även en restriktion mot tidigare användning av irinotekan togs bort.

Patienterna (n=417) randomiserades och delades in i tre grupper (förhållande 1:1:1)

- *Monoterapigruppen* – nal-iri 120mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 90 minuter var tredje vecka (n=33+118)

<sup>4</sup> både mätbar och inte mätbar enligt RECIST v 1.1-kriterierna

<sup>5</sup> Histologiskt eller cytologiskt bekräftad

<sup>6</sup> Karnofsky performance status – En skattningsskala mellan 0-100 som mäter patientens funktionsstatus. 100= perfekt/utmärkt, 90= kan utföra normala aktiviteter med små symptom, 80= normala aktiviteter med lite ansträngning, vissa symptom, 70=klarar egenvård men oförmögen att genomföra normala aktiviteter eller aktivt arbete

- *5-FU/LV-gruppen* – 5-FU 2000mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 24 timmar plus LV 200mg/m<sup>2</sup> varje vecka i fyra veckor följt av två veckors vila i en sex veckors cykel. (n=30+119)
- *Kombinationsgruppen* – nal-iri 80mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 90 minuter, plus 5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> intravenöst över 46 timmar och 400mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter var annan vecka (n=117). Detta är den i produktresumén rekommenderade doseringen.

Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS) definierad som tid från randomisering till död eller senaste kända datum i livet. Sekundära effektmått utgjordes av bland annat progressionsfri överlevnad (PFS<sup>7</sup>), tid till behandlingssvikt (TTF<sup>8</sup>), total responsfrekvens (ORR<sup>9</sup>) och tumörmarkörsrespons (CA19-9). PFS och ORR bedömdes av behandlade läkare.

Patienternas livskvalitet utvärderades bland annat med hjälp av EORTC QLQ-30 formulär<sup>10</sup>.

Fler män (56,8 procent) än kvinnor (43,2 procent) inkluderades. Medianåldern i studien var 63 år och en majoritet av patienterna hade tidigare fått två (56,1 procent, n=234) eller tre (31,7 procent, n=132) behandlingslinjer för sin metastaserande sjukdom. Patientkaraktäristikan presenteras i Tabell 1.

**Tabell 1 Patientkaraktäristika i studien**

	<b>Kombinationsgruppen</b> Nal-iri + 5-FU/LV (n=117)	<b>5-FU/LV – gruppen</b> (n=119) <sup>a</sup>	Nal-iri (n=151)	5FU/LV (n=149)
Kvinnor % (n)	41 (n=48)	43,7 (n=52)	42,4 (n=64)	45,6 (n=68)
Män	59 (n=69)	56,3 (n=67)	57,6 (n=87)	54,4 (n=81)
Ålder medel/median	63,2 / 63	61/62	63,6 / 65	61,8 / 63
Funktionsstatus % (n) 100	15,4 (n=18)	14,3 (n=17)	14,6 (n=22)	14,8 (n=22)
90	43,6 (n=51)	33,6 (n=40)	42,4 (n=64)	36,2 (n=54)
80	32,5 (n=38)	42,9 (n=51)	33,1 (n=50)	40,9 (n=61)
70	6,0 (n=7)	8,4 (n=10)	9,9 (n=15)	7,4 (n=11)

<sup>a</sup>denna grupp är en subgrupp av 5-FU/LV-gruppen med endast patienter som inkluderades efter protokolländringen.

Vid studiestart var det i median 1,3 månader sedan senaste cancerbehandling respektive 1,4 månader sedan senaste gemcitabinbehandlingen för inkluderade patienter.

## Resultat

Då nal-iri endast är godkänd att användas i kombination med 5-FU/LV presenteras endast resultaten för dessa två behandlingsgrupper i detta underlag (Tabell 2).

<sup>7</sup> PFS progression free survival, definierat som datum för randomisering till tid för död eller sjukdomsprogression, det som inställer sig först

<sup>8</sup> TTF time to treatment failure, definierat som behandlingsavbrott inklusive orsaker såsom död, sjukdomsprogression och toxicitet.

<sup>9</sup> ORR objective response rate, andelen patienter med komplett respons (CR) och partiell respons (PR) enligt RECIST från tid för randomisering till sjukdomsprogression.

<sup>10</sup> EORTC QLQ-C30 är ett frågeformulär som utvärderar livskvaliteten hos patienter med cancer



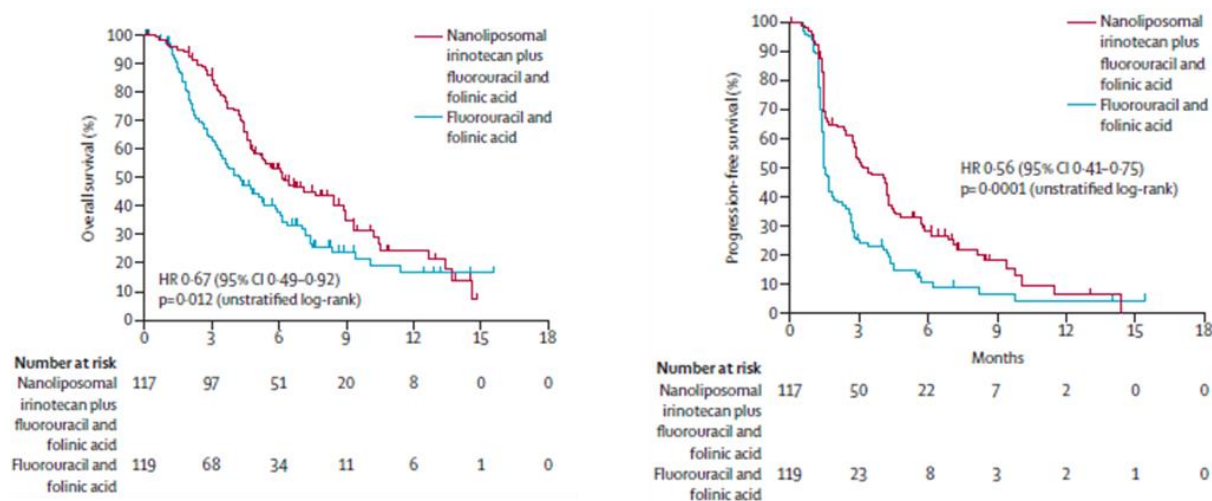
Tabell 2 Sammanfattning resultat från NAPOLI-I

	Kombinationsgruppen Nal-iri + 5-FU/LV (n=117)	5-FU/LV – gruppen (n=119)
<b>Primärt effektmått</b>		
Total överlevnad median månader (95% KI)	6,1 (4,76-8,87)	4,2 (3,29-5,32)
<b>Sekundära effektmått</b>		
PFS månader (95% KI)	3,1 (2,69-4,17)	1,5 (1,41-1,84)
Time to treatment failure (TTF) median, månader (95% KI)	2,3 (1,58-2,79)	1,4 (1,31-1,41)
ORR % (n, 95% KI)	7,7% (n=9, 2,86-12,5)	0,8% (n=1, 0,0- 2,48)

Studien visade på en statistiskt signifikant skillnad (HR 0,67) av det primära effektmåttet, total överlevnad, till fördel för kombinationsgruppen (median 6,1 månader) jämfört med 5-FU/LV (4,2 månader). Se figur 1.

Även för det sekundära effektmåttet PFS uppnåddes en signifikant skillnad (HR 0,56) till fördel för kombinationsgruppen (3,1 månader) gentemot 5-FU/LV (1,5 månader), se figur 1. Bedömningen gjordes av behandlande läkare). ORR visade också bättre resultat för kombinationsgruppen (7,69%, KI 2,86–12,52) jämfört med 5-FU/LV gruppen (0,84 KI 0,0–2,48)

Figur 1. Total överlevnad och progressionsfri överlevnad från NAPOLI-I studien.



Tid till behandlingsmisslyckande (TTF, median) var signifikant (p=0,0002) längre hos kombinationsgruppen 2,3 månader (KI 95% 1,58–2,79) gentemot 1,4 månader (KI 95% 1,31–1,41) för 5-FU/LV.

Tid från behandlingsavbrytande till sjukdomsprogression var i median 5,1 veckor i kombinationsgruppen jämfört med 3,0 veckor i 5-FU/LV gruppen.

Bland de i förväg planerade subgruppsanalyserna av den totala överlevnaden (OS) var behandlingseffekten inte signifikant (HR 1,25 (KI 95% 0,49-3,19) hos patienter som tidigare behandlats med irinotekan. Likaså kunde ingen fördel ses mellan behandlingsgrupperna gällande patienter som tidigare genomgått en whippleprocedur, ett kirurgiskt ingrepp (HR 1,24, KI 95% 0,64–2,37).

I studien mättes livskvaliteten med EORTC QLQ-C30, men endast 60% av patienterna hade en uppföljning efter baslinjen. De data som finns tyder dock inte på någon försämring av livskvaliteten vid vecka 12 för nal-iri gruppen jämfört med baslinjemätningen. Inte heller finns någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

EMA framför i sitt utredningsprotokoll flera synpunkter på studiedesign, analys och resultat, däribland de olika doseringarna av nal-iri respektive 5-FU/LV i behandlingsgrupperna och avsaknaden av stratifiering<sup>11</sup> mellan behandlingsgrupperna (4). Likaså bedöms studiepopulationen vara heterogen, framförallt gällande tidigare behandlingar. EMA:s vetenskapliga kommitté CHMP gör dock bedömningen, efter att bland annat ha gjort känslighetsanalyser med stratifierade data, att skillnaderna är acceptabla ur ett regulatoriskt perspektiv och inte påverkar resultaten i någon större utsträckning. EMA skriver vidare att på grund av högt bortfall av patienter kan inga slutsatser dras gällande trippelkombinationens påverkan på livskvaliteten. Slutligen drar EMA i sitt utredningsprotokoll slutsatsen att effekten av kombinationen nal-iri/5-FU/LV kan anses kliniskt meningsfull och tillräckligt statistiskt robust för ett godkännande av användning vid metastaserad bukspottskörtelcancer.

### **Oönskade händelser i de kliniska studierna**

Oönskade händelser av nal-iri utvärderades hos 440 patienter från 9 olika studier. De vanligaste oönskade händelserna för behandlingar innehållande nal-iri liknar dem som ses av vanligt irinotekan vid cancerbehandling. Diarré är en mycket vanlig oönskad händelse som i sin tur kan leda till andra tillstånd som till exempel kolit, ilieus, gastroenterit, trötthet (fatigue), uttorkning, njursvikt, hyponatremi och hypokalemi.

Nästan alla biverkningar var mer frekventa i nal-iri/5-FU/LV-gruppen jämfört med kontrollgruppen. Andelen biverkningar som ledde till permanent utsättning av behandlingen var 11 procent för nal-iri-gruppen och 8 procent för kontrollgruppen. De mest frekvent rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning var infektion, diarré och kräkningar.

### **Biverkningar enligt produktresumén**

De vanligaste biverkningarna (incidens  $\geq$  20 procent) för kombinationsgruppen var: diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit, neutropeni, utmattning, asteni, anemi, stomatit och pyrexia. De vanligaste allvarliga biverkningarna ( $\geq$  2 procent) med Onivyde i monoterapi var diarré, kräkningar, febril neutropeni, illamående, pyrexia, sepsis, uttorkning, septisk chock, pneumoni, akut njursvikt och trombocytopeni.

**TLV:s bedömning:** NAPOLI-1 visar på en ökad överlevnad på 1,9 månader (median) vid behandling med nal-iri/5-FU/LV jämfört med enbart 5-FU/LV. Likaså förbättras den progressionsfria överlevnaden med 1,6 månader (median). För patienter som tidigare fått behandling med vanligt irinotekan eller som tidigare genomgått en whippleprocedur kunde dock ingen nytta med nal-iri-kombinationen påvisas. Patienter som genomgått en whippleprocedur hade dessutom en högre risk att drabbas av allvarliga infektioner vid behandling med Onivyde jämfört med patienter som inte genomgått denna procedur.

TLV bedömer likt EMA att bland annat tillägget av den tredje behandlingsgruppen, vilket resulterade i olika doseringar mellan grupperna, bidrar till en osäkerhet kring resultatet.

NAPOLI-1 var en öppen studie, vilket medför osäkerhet i prövarbedömda eller patientuppskattade effektmått som PFS och livskvalitet. Det råder även hög osäkerhet gällande Onivydes påverkan på patientens livskvalitet på grund av det stora bortfallet av mätdata i studien.

Enligt de experter TLV anlitat är förvisso all överlevnadsvinst intressant vid bukspottskörtelcancer, men livskvaliteten av yttersta vikt vid en kort medianöverlevnadsvinst på 1,9 månader.

<sup>11</sup> indelning av grupperna med hänsyn till specifika egenskaper t ex patienter tidigare behandlade med irinotekan

I nuläget anser de att det är mest troligt att det är för de yngre patienterna som överlevnads-vinsten av Onivyde är kliniskt relevant, men att avsaknaden av prediktiva markörer gör det svårt att välja ut de mest lämpliga patienterna för behandling med Onivyde.

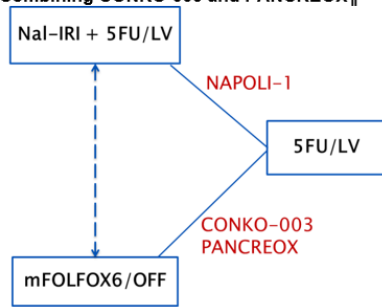
Patienterna i studien hade ett gott allmäntillstånd där patienterna i studien både var yngre och friskare än i den svenska patientpopulationen. Enligt TLVs experter skiljer sig flera patientkarakteristika jämfört med den svenska populationen, exempelvis vad gäller tidigare behandlingar och metastaslokalisering. Sammantaget verkar patienterna i studien utgöra en bättre prognosgrupp. Hur Onivyde påverkar bukspottskörtelcancerpatienter med ett sämre allmäntillstånd, något som är vanligt i Sverige, är osäkert.

#### 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Onivyde och oxaliplatin har företaget genomfört en indirekt jämförelse baserat på studierna CONKO-003 (5), PANCREOX (6) och NAPOLI-1 (3), där den gemensamma jämförelsen utgörs av 5-FU/LV (se figur Figur 2). CONKO-003 och PANCREOX använder två olika oxaliplatinbaserade behandlingsregimer. Både FOLFOX6 och OFF innehåller oxaliplatin, 5-FU och LV men i olika doseringar. Studieuppbygg och patientkarakteristika var ofullständigt beskrivna i publikationerna för dessa studier, vilket försvårar bedömningen av dem. Företaget nämner själva heterogeniteten mellan studierna och det faktum att CONKO-003 och PANCREOX visade motsatta resultat som osäkerheter förknippade med jämförelsen. För att genomföra analysen antogs bland annat att doseringsregimerna mellan FOLFOX6 och OFF är lika. Buchermetoden användes som analysmetod.

Figur 2 Indirekt nätverksanalys

ITC-network: Combining CONKO-003 and PANCREOX¶



Jämförelsen visade på en fördel för Onivyde kombinationen (HR för PFS=0,70 (KI 0,42–1,17) och OS=0,63 (KI 0,23–1,76)).

**TLV:s bedömning:** TLV håller med företaget om att den indirekta jämförelsen bygger på heterogena studier, vilket kan medföra en stor osäkerhet i resultaten. Ett mer realistiskt antagande, i brist på annan dokumentation, kan vara att anta att Onivyde kombinationen är likvärdig med en oxaliplatinbaserad behandling. En slutsats även NICE (National Institute for Health and Care Excellence, England) dragit av den indirekta jämförelsen.

I sitt utredningsprotokoll för Onivyde (4) skriver EMA att OFF kan anses ha likvärdig effekt som kombinationen nal-iri/5-FU/LV, men att oxaliplatin orsakar långvarig neurotoxicitet. Detta bygger endast på CONKO-003 där oxaliplatin gav en positiv effekt på överlevnad (HR 0,68, KI 0,48–0,91). EMA diskuterar även PANCREOX som visade motsatta resultat, HR för OS var 1,8 (KI 1,08–2,93).

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys där Onivyde/5-FU/LV jämförs med dels 5-FU/LV, dels med kombinationsbehandlingen oxaliplatin/5-FU/LV.

Vad gäller jämförelsen med enbart 5-FU/LV presenterar företaget analyser för både den totala populationen från NAPOLI-I och för enbart irinotekannaiva patienter.

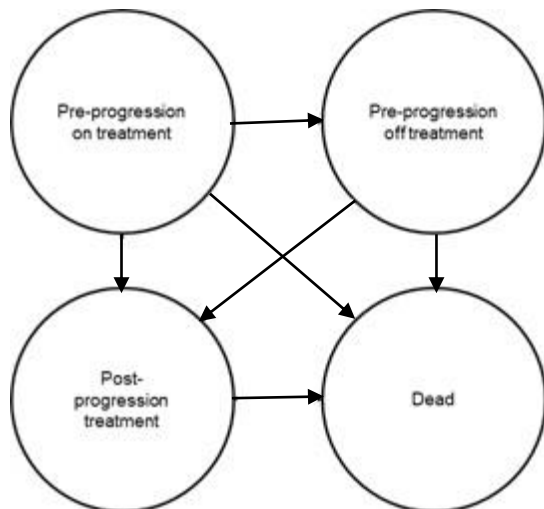
Företagets använder en partitioned-survival-modell<sup>12</sup> för att beräkna kostnadseffektiviteten hos Onivyde i kombination med 5-FU/LV i relation till jämförelsealternativen. Modellen har fyra stadier: progressionsfri sjukdom med behandling, progressionsfri sjukdom utan behandling, progredierad sjukdom och död.

Progressionsfri sjukdom är indelad i progressionsfri sjukdom med behandling och utan behandling med anledning av att patienter kan avbryta behandlingen både på grund av progression och på grund av biverkningar. Läkemedelsbehandling förekommer enbart i stadiet progressionsfri sjukdom.

Patientkaraktäristika är hämtade från studien NAPOLI-I. Modellen utgår ifrån att patienterna som behandlas med oxaliplatin/5-FU/LV motsvarar patientkaraktäristika för patienter behandlade med Onivyde/5-FU/LV. Medelåldern är 63 år. Alla patienter har tidigare genomgått minst en behandling för sin metastaserande sjukdom.

Tidshorizonten är tio år med en modellcykel på en vecka.

Figur 3. Den hälsoekonomiska modellens struktur



**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att modellen är lämplig och ofta förekommande inom cancerutvärderingar. Jämförelsen mellan Onivyde/5-FU/LV och 5-FU/LV utgör både företagets och TLV:s grundscenario, medan jämförelsen mellan Onivyde och oxaliplatin båda i kombination med 5-FU/LV presenteras som känslighetsanalys.

I studien NAPOLI-I hade 12 procent av patienterna behandlats med irinotekan tidigare. Dessa patienter uppvisade ingen överlevnadsvinst med Onivyde (HR 1,25 KI 0,49–3,19). De kliniska experterna som TLV tillfrågade är eniga om att dessa patienter troligen inte kommer få Onivyde/5-FU/LV förskrivna. Experterna estimerar att 50–80 patienter idag får irinotekan som första linjens behandling, vilket är en liten andel av de årligen insjuknade patienterna. TLV bedömer därmed att den irinotekannaiva populationen ska ligga till grund för TLV:s grundscenario.

<sup>12</sup> modellerad för en teoretisk kohort baserad på överlevnadsdata

Avseende företagets angivna tidshorisont anser TLV att en extrapolering till en tidshorisont av tio år inte är relevant med anledning av att i princip samtliga studerade patienter hade avlidit vid slutet av NAPOLI-I, det vill säga efter 33 månader.

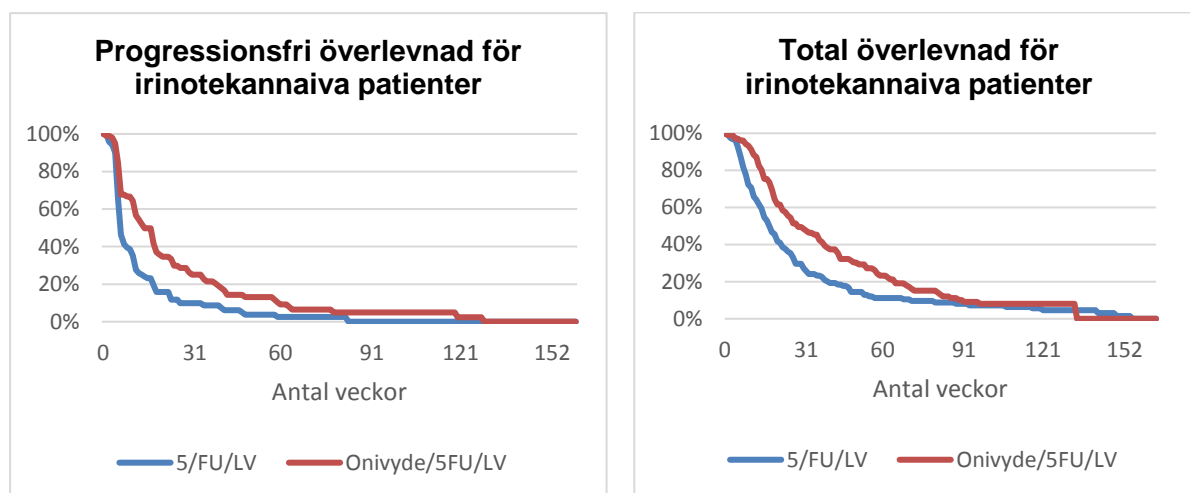
## Effektmått

### Klinisk effekt Onivyde/5-FU/LV vs 5-FU/LV

För jämförelsen mellan Onivyde/5-FU/LV och 5-FU/LV hämtades effektdatan från NAPOLI-I (3). Företagets grundscenariobygger på en log-normal fördelning för att modellera progressionsfri sjukdom (PFS) och total överlevnad (OS). Fördelningen valdes utifrån bästa passformen enligt Akaike Information Criterion (AIC) och Bayesian Information Criterion (BIC).

Företaget har inkommit med två analyser, varav den ena inkluderar totala studiepopulationen från NAPOLI-I och den andra enbart irinotekannaiva patienter. De senare utgjorde 88 procent av totala studiepopulationen (3). Patienter som tidigare behandlades med irinotekan uppvisade ingen överlevnadsvinst med Onivyde (HR 1,25 KI 0,49–3,19). Irinotekannaiva patienter upplevde däremot en överlevnadsvinst (HR 0,62; KI 0,44–0,86), som var 2,5 månader (median) längre än patienter som behandlades med 5-FU/LV. Figur 3 visar Kaplan Meier-kurvorna för progressionsfri och total överlevnad från NAPOLI-I för irinotekannaiva patienter, där sista händelsen observerades i cykel 154. Det motsvarar en uppföljningstid på cirka tre år.

Figur 4. Kaplan Meier kurva för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad för irinotekannaiva patienter från NAPOLI-I



### Klinisk effekt Onivyde/5-FU/LV vs oxaliplatin/5-FU/LV

Effekten för oxaliplatin i kombination med 5-FU/LV baserar företaget på en indirekt jämförelse, som även redogörs för i avsnitt 1.4.2. Företaget har genomfört en systematisk litteratursökt som resulterade i inkludering av tre studier: NAPOLI-I (3), CONKO-003 (5) och PANCREOX (6). Samtliga studier använder 5-FU/LV som jämförelsealternativ. För att kunna genomföra en indirekt jämförelse, antar företaget att samma doseringsscheman används i alla tre studierna. Med hjälp av Buchers metod för indirekt jämförelse kalkyleras en hasardkvot (HR) för OS och PFS mellan Onivyde/5-FU/LV och kombinationsbehandlingen oxaliplatin/5FU/LV (7).

Dessa hasardkvoter för både OS och PFS appliceras som proportionella hasardkvoter till överlevnadskurvorna för Onivyde i kombination med 5-FU/LV för att simulera effekten för OS och



PFS för personer som tar oxaliplatin i kombination med 5-FU/LV. Företaget framhäver att det föreligger en hög osäkerhet gällande relativeffekten mellan behandlingsalternativen med anledning av begränsade och motsägelsefulla data för oxaliplatin i CONKO-003 (5) och PANCREOX (6) studierna.

För den totala studiepopulationen från NAPOLI-I beräknade företaget en behandlingseffekt av Onivyde jämfört med oxaliplatin till en HR för både OS 0,63 (KI 0,23–1,76), och PFS 0,70 (KI 0,42–1,17). För irinotekannaiva patienter anger företaget för OS en HR på 0,58 och för PFS en HR på 0,64. Företaget har inte inkommit med ett konfidensintervall för den senaste gruppen.

**TLV:s bedömning:** Uppföljningstiden av NAPOLI-I sträckte sig över 33 månader. Med anledning av att enbart en minimal andel deltagare kvarstod i studiens slut, bedömer TLV att det inte är nödvändigt att extrapolera OS- och PFS-data. TLV har baserat sitt grundscenario och sin känslighetsanalys på den observerade datan (Kaplan-Meier) från NAPOLI-I. TLV har även genomfört en känslighetsanalys där effektdata extrapoleras med log-normal fördelningen.

Angående den kliniska effekten av oxaliplatin/5-FU/LV är hasardkvoten inte statistiskt signifikant för vare sig OS eller PFS bland den totala studiepopulationen. I avsaknad av konfidensintervall för hasardkvoten för OS och PFS bland irinotekannaiva patienter kan inga slutsatser dras. Utifrån studien CONKO-003 har EMA bedömt att effekterna på OS och PFS är likvärdiga mellan Onivyde och oxaliplatin, båda i kombination med 5-FU/LV. Samtidigt hänvisar EMA till studien PANCREOX som visade motsatsen, det vill säga att oxaliplatin/5-FU/LV jämfört med 5-FU/LV har en negativ inverkan på OS. Med hänsyn till att oxaliplatin i nuläget fortfarande rekommenderas för behandling av bukspottkörtelcancer och i beaktande av motsägelsefulla data har TLV genomfört en känslighetsanalys som antar en likvärdig effekt mellan Onivyde och oxaliplatin, båda i kombination med 5-FU/LV. Relativeffekten är dock mycket osäker.

### 2.1.1 Hälsorelaterad livskvalitet

NAPOLI-I mätte livskvaliteten med hjälp av det cancerspecifika livskvalitetsmättet EORTC QOL-C30. Mätning utfördes vid baslinjen och var sjätte vecka från och med början av behandlingen och efter 30 dagars uppföljning (3). Företaget anger att de inte inkluderade dessa resultat i sin modell på grund av stort patientbortfall. Istället använde sig företaget av nyttovikterna från en svensk kostnadseffektivitetsstudie av Ghatnekar et al. (8).

Studien av Ghatnekar et al. syftade till att beräkna kostnadseffektiviteten hos tidig diagnostisering av bukspottkörtelcancer (8). Av studien framgår att den genomsnittliga livskvaliteten för patienter med metastatisk bukspottkörtelcancer enligt svensk värdering ligger på 0,76.

För att få en specifik livskvalitet för det progressionsfria och progredierade stadiet använde företaget skillnaden mellan de två stadierna från studien av Romanus et al. (+/- 0,02) (9). Romanus et al. mätte livskvalitet hos 186 patienter med avancerad bukspottskörtelcancer i USA. I denna studie användes en amerikansk tariff för att konvertera svaren från EQ-5D till nyttovikter. Utifrån det antogs livskvaliteten vara 0,78 för det progressionsfria stadiet och 0,74 för det progredierade stadiet oavsett behandlingsalternativen.

Vid inträffande av biverkningar görs ett avdrag från respektive ovanstående nyttoviikt. Modellen inkluderar enbart biverkningar av grad tre eller högre, det vill säga biverkningar som kräver sjukhusinläggning. Dessa minskande nyttovikter har tagits från extern litteratur för biverkningar relaterade till läkemedelsbehandling. Förekomsten och längden av respektive biverkning är hämtade från NAPOLI-I (3). Varje nyttoviikt av respektive biverkning multipliceras med kvoten av persondagar i respektive biverkningsstatus och det totala antalet persondagar i respektive sjukdomsstadiet. De avdragna nyttovikterna för respektive behandling med Onivyde/5-FU/LV är 0,017 om ingen progression inträffat och 0,052 vid progression. För

oxaliplatin/5-FU/LV antar företaget samma minskning av nyttovikten som för Onivyde i kombination med 5-FU/LV. För behandling med enbart 5-FU/LV är nyttovikten 0,006 om ingen progression inträffat och 0,021 vid progression.

**TLV:s bedömning:** Nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från externa källor och är därmed inte baserade på patientpopulationen som ingick i NAPOLI-I studien, vilket medför en viss grad av osäkerhet.

Företaget använder sig av nyttovikterna redovisade i Ghatnekar et al. som i sin tur hänvisar till andra studier, varför källan för nyttovikterna inte är en förstahandskälla. Nyttovikterna härleds troligen från en observationsstudie av Müller-Nordheim et al., som mäter livskvalitet med EQ-5D för 45 patienter med avancerad bukspottskörtelcancer i Tyskland varav 44 procent hade metastatisk cancer (10). I studien skattades nyttovikterna med den brittiska tariffen som omvandlades till den svenska tariffen i Ghatnekar et al. (8, 11).

TLV bedömer att det föreligger vissa svagheter bland annat bestående i att studien av Müller-Nordhorn et al. utfördes på ett relativt litet urval av patienter samt att ingen information om livskvaliteten inhämtades under progressionsfasen. Inkluderingskriterierna för studiedeltagare var dessutom misstänkt bukspottkörtelcancer, vilket betyder att patienterna ännu inte hade genomgått första linjens behandling. Detta leder till vissa osäkerheter om i vilken mån nyttovikterna återspeglar livskvaliteten för patienter med diagnosen bukspottkörtelcancer. TLV har genomfört en känslighetsanalys som antar att nyttovikterna är 20 procent lägre än angiven, vilket har en drivande effekt på kostnad per QALY.

TLV bedömer att en applicering av skillnaden i livskvalitet mellan det progressionsfria och progredierade stadiet från Romanus et al. är en rimlig metod för att skatta livskvaliteten för respektive hälsostadie i avsaknad av annan data. Det bör dock beaktas att uppföljningstiden var begränsad till åtta veckor för postprogression och att den amerikanska tariffen som applicerades anger en högre livskvalitet.

Vidare kan livskvalitet även sjunka på grund av biverkningar. Underlaget för livskvaliteten för biverkningar kommer från externa källor och baseras på en studiepopulation som hade en annan form av cancer än bukspottskörtelcancer, men med fokus på att kartlägga biverkningar vid kemoterapi (12-14). Därtill kommer även att studiepopulationen var i en genomsnittsålder av 35–42 år för dessa studier, vilket inte motsvarar studiepopulationen i NAPOLI-I studien (3, 12-14). En av TLV:s anlitade expert anger att biverkningar slår hårdare i verkligheten, eftersom patienter med bukspottkörtelcancer är äldre och redan har symtom såsom diarré, viktförlust och aptitlöshet. De externa datan av biverkningar medför vissa osäkerheter i sig, men TLV bedömer att dessa nyttovikter inte är drivande i den hälsoekonomiska modellen, varför TLV inte diskuterar det mer.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset för Onivyde är 6 310 kronor (apotekets utförsäljningspris, AUP) för en injektionsflaska á 10 ml.

Kostnadsminskningar till följd av dosminskningar ingår i modellen, vilket bygger på NAPOLI-I. Dosintensiteten för 5-FU/LV observerades vara 95 procent och för Onivyde/5-FU/LV 85 procent. För oxaliplatin/5-FU/LV antas dosintensiteten vara samma som för Onivyde i kombination med 5-FU/LV. Modellen räknar på helhetskostnaden för injektionsflaskor och tar därmed hänsyn till kassering.

Den månatliga kostnaden för Onivyde/5-FU/LV och jämförelsealternativen är enligt tabell 3. Företaget beräknade kostnader för läkemedlet utifrån apotekets inköpspris (AIP).

**Tabell 3**

	<i>Läkemedelskostnad per månad*</i>
Onivyde/5-FU/LV	36 098 kronor
5-FU/LV	1 164 kronor
Oxaliplatin/5-FU/LV	963 kronor
* inkluderar dosminskningen	

De månatliga kostnaderna för oxaliplatin/5-FU/LV har en lägre kostnad än enbart 5-FU/LV, eftersom behandlingscykeln är längre för 5-FU/LV, dosen av respektive läkemedel högre och därmed även antalet injektionsflaskor per infektionstillfälle.

Behandlingslängden för Onivyde/5-FU/LV och jämförelsealternativet 5-FU/LV följer mönstret i NAPOLI-I där den genomsnittliga behandlingslängden var 18,4 veckor. Företaget antar att behandlingslängden för oxaliplatin/5-FU/LV är likvärdig för Onivyde/5-FU/LV.

Företaget hänvisar till TLV:s utvärdering av Abraxane (se dnr 1317/2013) angående dosmängden och genomsnittliga kroppsytan för en svensk patient med bukspottskörtelcancer, vilket företaget antar vara 1,7 m<sup>2</sup>.

Vid exkludering av dosintensitet är de månatliga kostnader enligt tabell 4.

**Tabell 4**

	<i>Läkemedelskostnad per månad*</i>
Onivyde/5-FU/LV	40 429 kronor
5-FU/LV	1 221 kronor
Oxaliplatin/5-FU/LV	1 038 kronor
* (ingen antagen dosminskning)	

**TLV:s bedömning:** Företagets grundscenario använder sig av apotekets inköpspris (AIP), medan TLV baserar sina beräkningar på apotekets utförsäljningspris (AUP) publicerat av Apoteket AB.

De av TLV anlitate experterna skattar att patientpopulationen har en kroppsytan på cirka 1,7 - 1,8 m<sup>2</sup>. En expert redogör att patienter som får andra linjens behandling mår bättre än patienter som får första linjens behandling (och därmed har en större kroppsytan), varför kroppsytan uppskattad i ärendet Abraxane anses vara för låg.

Jämför man dessutom det antagna värdet för den genomsnittliga kroppsytan med andra cancerformer kan det upplevas som lågt. I ansökan om subvention till NICE i England baserade företaget värdet för kroppsytan på Sacco et.al. som syftade till att kartlägga den genomsnittliga kroppsytan för patienter som genomgår kemoterapi i Storbritannien (15). I studien deltog cirka 3 600 patienter varav vissa led av bukspottskörtelcancer. Studien visade en genomsnittlig kroppsytan på 1,79 m<sup>2</sup> för patienter som genomgår kemoterapi. Studien redovisar inte resultaten för bukspottskörtelcancer separat utan dessa ingår i gruppen gastrointestinala tumörer dit även magsäcks-, tarm- och levercancer räknas. Vidare observerades att kroppsytan är lika mellan olika cancerformer bortsett från bröstcancer. Män hade en genomsnittlig kroppsytan på 1,9 m<sup>2</sup> och kvinnor 1,7 m<sup>2</sup>.

Sammanlagt bedömer TLV att en kroppsytan på 1,8 m<sup>2</sup> återspeglar patientgruppen, varför TLV:s grundscenario bygger på en kroppsytan på 1,8 m<sup>2</sup>. TLV visar även en känslighetsanalys med ett värde av 1,7 m<sup>2</sup>.



## 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Modellen inkluderar även vårdkostnader som utgjordes av administrationskostnader, monitoreringskostnader före behandlingen och under behandlingen, läkemedelsbehandling efter progression samt palliativvård.

Det tillkommer administrationskostnader för varje behandlingsalternativ. Administreringskostnader skiljer sig för behandlingsarmarna på grund av skillnad i antal administreringstillfällen för respektive behandling. I modellen antas att administreringskostnaden är densamma för respektive kombinationsbehandling medan kontrollbehandlingen är något lägre. Kostnader beräknas utifrån regionala prislister och timlönen för en sjuksköterska med uppgifter från Statistiska centralbyrån.

Monitoreringskostnaderna bygger på ansökan för subvention för Abraxane till NICE. Som tidigare beskriven är Abraxane en förstalinjebehandling bland vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas, vilket TLV granskade inom klinikläkemedelsuppdraget 2014 (16). Företaget antar att monitoreringskostnader enbart förekommer före och under behandlingen. Med monitoreringskostnader avses kostnader relaterade till övervakning av sjukdomen i form av olika undersökningar såsom exempelvis blodundersökningar. Företaget viktade samman alla monitoreringskostnader för respektive test avseende förekomsten och antal patienter som var i behov av respektive test. Företaget antar en engångskostnad för monitoreringskostnaderna före behandlingen och därefter en mindre monitoreringskostnad som förekommer veckovis fram tills patienten avslutar behandlingen.

Före behandlingen antar företaget monitoreringskostnaderna vara 4 500 kronor, vilka enbart inkluderas i den första modellcykeln. Därefter antar företaget att en monitoreringskostnad förekommer med 5 800 kronor per månad, fram tills patienten avslutar behandlingen.

Annan läkemedelsbehandling (tredjelinjebehandling) baserar företaget på NAPOLI-I studien. Företaget antar att kostnader för tredjelinjebehandling är samma som läkemedelskostnader för Onivyde. Dock antar företaget att enbart 31–38 procent av patienter får annan läkemedelsbehandling. De månatliga kostnaderna för tredjelinjebehandling för 5FU/LV antar företaget vara cirka 14 400 kronor per månad. För Onivyde/5-FU/LV och för oxaliplatin/5-FU/LV antas kostnaderna vara 11 700 kronor per månad.

Företaget antar att patienter som inte längre befinner sig under aktiv behandling istället behandlas genom palliativ vård (i form av hemsjukvård). Kostnaderna grundar företaget på experttuttalanden samt landstingens prislister. Med stöd av experttuttalanden antar företaget att patienter får ett hemsjukvårdbesök per vecka. Antalet som får palliativ vård grundar företaget på data från NAPOLI-I där 62 procent av patienter som behandlas med 5-FU/LV fick palliativ vård och motsvarande för de patienter som behandlas med Onivyde i kombination med 5-FU/LV var 69 procent. Företaget antar att samma antal patienter som behandlas med oxaliplatin i kombination med 5-FU/LV som patienter som behandlas med Onivyde i kombination med 5-FU/LV får palliativ vård. Kostnaden antas vara 5 900 kronor för patienter som behandlas med 5-FU/LV respektive 6 700 kronor för patienter som behandlas med Onivyde eller oxaliplatin i kombination med 5-FU/LV.

Med anledning av ökade behov av hälso- och sjukvård i livets slutskede inkluderade företaget en ökad kostnad för slutna vård under en fyra veckors period innan en patient avlider. Företaget uppskattar en genomsnittskostnad av 30 260 kronor.

**TLV:s bedömning:** TLV:s anlitate experter framhäver att patienter med bukspottkörtelcancer kräver mer palliativ vård med hänvisning till företagets antagande om hemsjukvård. Företaget inkluderade en högre kostnad för slutna vård under en fyra veckorsperiod innan en patient avlider. Eftersom kostnaden förekommer i båda behandlingsarmarna tar dessa ut

varandra. Sammantaget finns det anledning att tro att kostnaderna för palliativ vård är underskattade. TLV bedömer att kostnaderna för administrering av läkemedel och andra vårdkostnader som beskrivs ovan har en minimal inverkan på kostnaden per QALY.

### 2.2.3 Biverkningar

Företaget inkluderade alla kostnader för biverkningar som var av tredje grad eller högre. Varje biverkningshändelse (förutom trötthet) antas motsvara kostnaden för ett dygn på sjukhus, vilken företaget antar vara 8 918 kronor. Kostnaden för trötthet uppskattas motsvara ett läkarbesök och uppgå till 2 422 kronor.

Förekomsten av biverkningar för Onivyde/5-FU/LV har företaget tagit från NAPOLI-I. Företaget antar att samma antal biverkningar som förekommer för Onivyde/5-FU/LV förekommer även för oxaliplatin/5-FU/LV.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att kostnaderna för behandling av de biverkningar som beskrivs ovan har en minimal inverkan på kostnaden per QALY.

Enligt EMA har oxaliplatin långvariga neurotoxiska biverkningar till skillnad från Onivyde. Detta kunde även noteras i fas tre studierna för oxaliplatin CONKO-003 (5) och PANCREOX (6).

Experter anlitade av TLV har redogjort för att neurotoxiska biverkningar är vanligt förekommande vid behandling med oxaliplatin och kan leda till behandlingsbyte. En expert anger att man kan minska dosen. Experterna är eniga om att biverkningarna vanligtvis inte är vårdkrävande, men har en påverkan på patientens livskvalitet. TLV bedömer att exkluderingen av dessa biverkningar för oxaliplatin är ett konservativ antagande för Onivyde.

### 2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget inkluderade inga indirekta kostnader.

## 3 Resultat

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företagets grundscenario inkluderar enbart irinotekannaiva patienter.
- Läkemedelskostnaderna är angivna i apotekets inköpspris (AIP).
- Företagets grundscenario utgår från en extrapolerad effekt för både PFS och OS enligt sannolikhetsfördelningen log-normal.
- Nyttovikterna är inte beroende av behandling.
- Den genomsnittliga kroppsytan för en svensk patient med bukspottkörtelcancer är 1,7 m<sup>2</sup>.
- Läkemedelskassation inkluderas inte i beräkningarna.
- Behandlingslängden är 18,4 veckor, vilket motsvarar genomsnittlig behandlingslängd i NAPOLI-I.
- En reduktion i läkemedelsanvändning förekommer för Onivyde/5-FU/LV och 5-FU/LV som motsvarar den observerade dosintensitet i NAPOLI-I.
- Dosintensitet för oxaliplatin/5-FU/LV motsvarar dosintensitet för Onivyde i kombination med 5-FU/LV.
- Administrationskostnader, monitoreringskostnader, kostnader för palliativvård, kostnader för vård i livets slutskede, kostnader för tredje linjes behandling för Onivyde/5-FU/LV är lika som för oxaliplatin/5-FU/LV.
- Behandlingslängden för oxaliplatin var lika som för Onivyde (båda i kombination med 5-FU/LV).
- Sorten och antalet biverkningar antogs vara lika för Onivyde och oxaliplatin (båda i kombination med 5-FU/LV).

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 5 Resultat i företagets grundscenario jämförelse Onivyde+5-FU/LV mot 5-FU/LV för irinotekannaiva patienter

	Onivyde + 5FU/LV	5FU/LV	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	162 067 kr	2 393 kr	159 674 kr
Övriga sjukvårdskostnader	257 332 kr	209 739 kr	47 593 kr
			- kr
Kostnader, totalt	419 399 kr	212 132 kr	207 267 kr
			- kr
Progressionsfria levnadsår	0,48	0,24	0,24
Levnadsår (LY)	0,89	0,59	0,30
Kvalitetsjusterad levnadsår (QALYs)	0,64	0,43	0,21
Kostnad per vunnet levnadsår			684 396
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>998 344</b>

### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 6 Känslighetsanalyser Onivyde/5-FU/LV jämfört mot 5-FU/LV

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Kortare behandlingslängd (median 8,7 veckor)	124 528 kr	0,21	599 815
Ingen extrapolering (observerade data)	203 415 kr	0,16	1 252 362
Total studiepopulation från NAPOLI-I	176 254 kr	0,14	1 239 019

Tabell 7. Resultat i Företagets känslighetsanalys Onivyde/5-FU/LV jämfört mot oxaliplatin/5-FU/LV

Jämförelsealternativ		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Oxaliplatin + 5-FU/LV	HR PFS= 0,64; HR OS= 0,58	208 467 kr	0,26	790 894
	Total studiepopulat- ion från NAPOLI-I, HR PFS= 0,70; HR OS= 0,63	20 5748 kr	0,22	937 741

## 3.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- TLV:s grundscenario inkluderar enbart irinotekannaiva patienter.
- Läkemedelskostnaderna är angivna i apotekets utförsäljningspris (AUP).
- Den genomsnittliga kroppsytan för en svensk patient med bukspottkörtelcancer är 1,8 m<sup>2</sup>.
- Nyttovikten antas vara 0,78 för det progressionsfria stadiet och 0,74 för det progredierade stadiet.
- TLV:s grundscenario bygger på Kaplan Meier-data redovisat i NAPOLI-I.
- Behandlingslängden är 18,4 veckor, vilket motsvarar genomsnittsbehandlingslängd i NAPOLI-I.
- TLV genomför en känslighetsanalys för Onivyde/5-FU/LV jämfört mot oxaliplatin/5-FU/LV som utgår ifrån log-normal fördelningen av PFS och OS (se tabell 9) samt ingen skillnad i effekt mellan Onivyde och oxaliplatin (se tabell 10).

Tabell 8 Resultat i TLV:s grundscenario Onivyde/5-FU/LV jämfört mot 5-FU/LV för irinotekannaiva patienter

	Onivyde + 5-FU/LV	5-FU/LV	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	178 360 kr	3 346 kr	175 014 kr
Övriga sjukvårdskostnader	247 332 kr	206 996 kr	40 336 kr
			- kr
Kostnader, totalt	425 693 kr	210 342 kr	215 350 kr
			- kr
Progressionsfria levnadsår	0,47	0,24	0,23
Levnadsår (LY)	0,80	0,57	0,23
Kvalitetsjusterad levnadsår (QALYs)	0,58	0,42	0,16
Kostnad per vunnet levnadsår			931 344
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 325 842</b>

### 3.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 9 Känslighetsanalyser Onivyde/5-FU/LV jämfört mot 5-FU/LV

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		215 350 kr	0,16	1 325 842
Extrapoleringen enligt log-normal fördelningen		218 944 kr	0,21	1 054 588
Dosintensitet	Onivyde+5-FU/LV är 95 procent (lika som för 5-FU/LV)	229 964 kr	0,16	1 415 817
Livskvalitet	Progressionsfri = 0,63 Progredierad = 0,59	215 350 kr	0,13	1 700 756

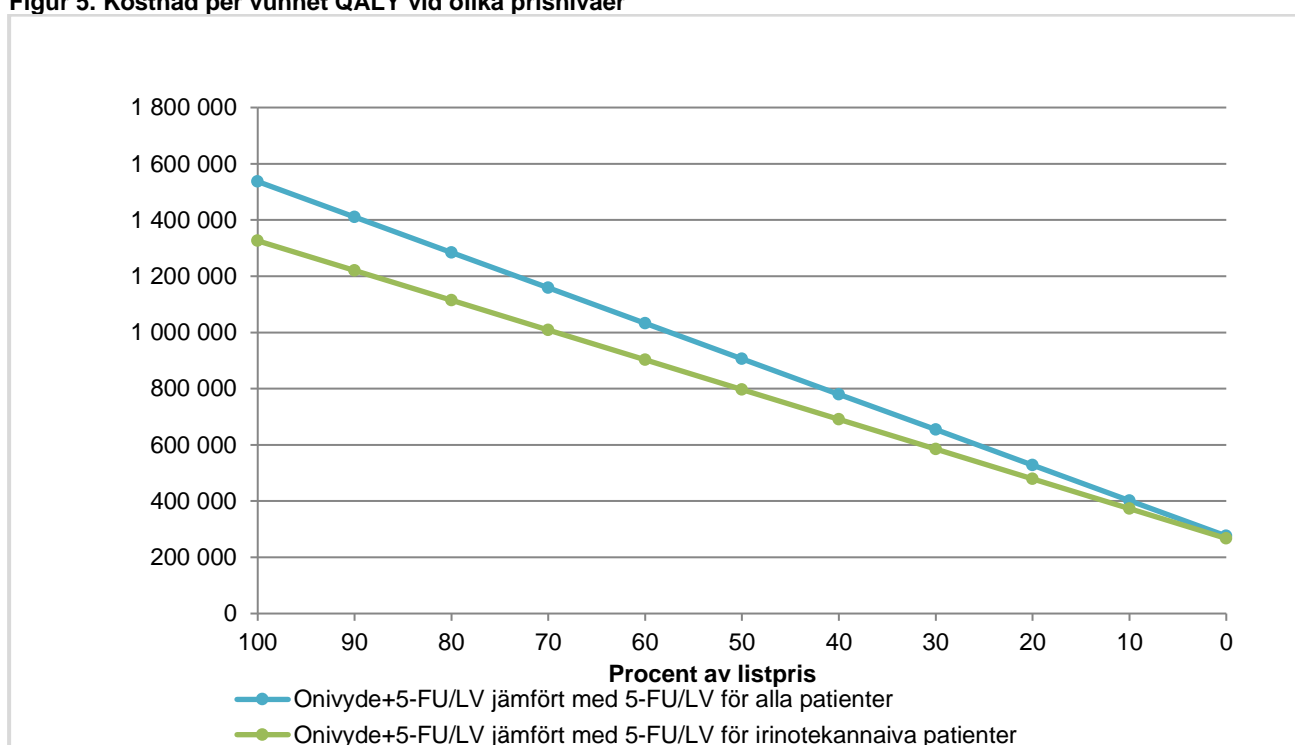
Genomsnittlig kroppsytta	1,7 m <sup>2</sup>	208 584 kr	0,16	1 284 186
Total studiepopulation från NAPOLI-I	Onivyde+5-FU/LV jämfört mot 5-FU/LV (uppföljning fram till Mars 2016)	165 204 kr	0,11	1 536 706

Tabell 10. Resultat i TLV:s känslighetsanalys Onivyde/5-FU/LV jämfört mot oxaliplatin/5-FU/LV

Jämförelsealternativ		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Oxaliplatin + 5-FU/LV	HR PFS= 1; HR OS=1	169 848 kr	-	-

### 3.2.2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 5. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



### 3.2.3 Osäkerhet i resultaten

Fas III-studien, NAPOLI-I, som jämförde Onivyde i kombination med 5-FU/LV med 5-FU/LV och som modelleringen bygger på, fångar överlevnadsdata för nästan hela studiepopulationen. Därmed finns inte anledning att extrapolera varken progressionsfri överlevnad eller total överlevnad. Långtidsdata gör behandlingseffekten mer tillförlitlig och minimerar därmed möjliga osäkerheter. Dock bör det framhåvas att patienterna i studien både var yngre och friskare än i den svenska patientpopulationen, vilket möjligtvis påverkade utfallet.

Vissa osäkerheter förekommer i nyttovikterna. Först baseras nyttovikterna för progressionsfri och progredierad sjukdom på en studiepopulation som får första linjens behandling. Detta leder till en osäkerhet om dessa nyttovikter överskattas. TLV har genomfört en känslighetsanalys som antar att nyttovikterna är 20 procent lägre än de angivna, vilket har en drivande inverkan på kostnad per QALY. För det andra kommer nyttovikterna för biverkningar från en

studiepopulation som inte återspeglar den studiepopulationen, som ligger till grund för den här utvärderingen. Dessutom finns det osäkerhet kring att nyttovikterna är dubbelräknade, detta då progressionsfri och progredierad sjukdom är mätt i form av EQ-5D, som mäter en persons allmänna hälsotillstånd.

Osäkerheten i modellen vad gäller jämförelsen mellan Onivyde och oxaliplatin, båda i kombination med 5-FU/LV, är mycket hög. Osäkerheten kommer främst från den motsägelsefulla effekten av oxaliplatin i de ingående studierna i den indirekta jämförelsen. Antas oxaliplatin ha samma effekt som Onivyde på OS och PFS används en kostnadsjämförelse, eftersom nyttovikterna antas vara lika i båda armarna och därmed ta ut varandra. Resultatet blev att Onivyde är 170 000 kronor dyrare än oxaliplatin. Detta resultat är mycket osäkert på grund av oxaliplatins inkonsekventa studieresultat, samt att modellen inte inkluderar oxaliplatins neurotoxiska biverkningar. Det senare är ett konservativt antagande för Onivyde.

## Budgetpåverkan

Företaget uppskattar den totala försäljningen till [----] kronor per år.

**TLV:s bedömning:** Onivyde i kombination med 5-FU/LV är avsedd som andra linjes behandling efter gemcitabinbaserad behandling. De av TLV anlitate experterna anger att antalet patienter som får andra linjens behandling är runt 90 patienter. Därutöver skattade experterna antalet patienter som skulle vara aktuella för Onivyde i Sverige till [----] patienter per år. TLV bedömer att företagets uppskattade försäljning är rimligt utifrån antalet patienter som experterna ansåg vara relevant för behandling.

## 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Både NICE och Scottish Medicines Consortium har bedömt att Onivyde i kombination med 5-FU/LV inte är kostnadseffektiv för andra linjes behandling mot bukspottkörtelcancer. Dessa utvärderingar jämför Onivyde med oxaliplatin båda i kombination med 5-FU/LV och framhåver, i likhet med TLV, framförallt osäkerheten av den indirekta jämförelsen.

## 5 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.



## 6 Referenser

---

1. Regionala Cancercentrum i Samverkan R. Nationellt vårdprogram för bukspottskörtelcancer. remissversion 2017.
2. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-68.
3. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10018):545-57.
4. EMA. EPAR-Onivyde 2016 [2017-06-30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004125/human\\_med\\_002022.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004125/human_med_002022.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
5. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(23):2423-9.
6. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(32):3914-20.
7. Bucher HG, G. Griffith L. Walter, S. . The results of direct and indirect treatment comparison in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal Clinical Epidemiology.* 1997;50(6):683-91.
8. Ghatnekar O, Andersson R, Svensson M, Persson U, Ringdahl U, Zeilon P, et al. Modelling the benefits of early diagnosis of pancreatic cancer using a biomarker signature. *Int J Cancer.* 2013;133(10):2392-7.
9. Romanus D, Kindler HL, Archer L, Basch E, Niedzwiecki D, Weeks J, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(2):205-17.
10. Muller-Nordhorn J, Roll S, Bohmig M, Nocon M, Reich A, Braun C, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion.* 2006;74(2):118-25.
11. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population. *Health Policy.* 2006;76(3):359-70.
12. 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.
13. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091-6.
14. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;62(3):374-80.
15. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PloS one.* 2010;5(1):e8933.
16. Tandvård och Läkemedelsförmånsverket. Abraxane (nab-paklitaxel) - Hälsoekonomisk kunskapsunderlag. Tandvård och Läkemedelsförmånsverket, 2014.



## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen

Substans	Dosering
Onivyde + 5FU/LV	80 mg/m <sup>2</sup> Onivyde, 400 mg/m <sup>2</sup> LV och 2400 mg/m <sup>2</sup> 5FU ges varannan vecka
5FU/LV	200 mg/m <sup>2</sup> LV och 2000 mg/m <sup>2</sup> 5FU administreras vid fyra tillfällen under en sex veckor lång behandlingscykel
Oxaliplatin + 5FU/LV	85 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin, 200 mg/m <sup>2</sup> LV och 1000 mg/m <sup>2</sup> 5FU ges varannan vecka