

Underlag för beslut i landstingen

Klinikläkemedelsuppdraget

Cyramza (ramucirumab)

Beredningsform: Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Cyramza är avsett för behandling av vuxna patienter med cancer i magsäcken eller övergången mellan matstrupe och magsäck och vars sjukdom fortskridit trots tidigare behandling med kemoterapi. Cyramza kan antingen ges i kombination med kemoterapi eller ensamt.

Skrivning enligt produktresumén:

- Cyramza i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluopyrimidinbaserad kemoterapi.
- Cyramza monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluopyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig

Datum för expediering av underlag: 2015-09-28

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

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

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkeemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

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

Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Strömgren och Laila Straubergs (medicinska utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom)

Klinisk expert: Gustav Ullenhag, överläkare och docent i onkologi. Experten 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.

Företag: Eli Lilly Sweden Aktiebolag

Diarienummer: 712/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Cyramza (ramucirumab) i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Cyramza i monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är snabbt fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.
- TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ i andra linjens behandling är irinotekan, docetaxel, paklitaxel eller bästa möjliga omvårdnad. Företaget har kommit in med kliniska jämförelser mot paklitaxel och bästa möjliga omvårdnad samt hälsoekonomiska jämförelser mot docetaxel och bästa möjliga omvårdnad.
- Behandling med ramucirumab har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier i andra linjen benämnda RAINBOW och REGARD. I RAINBOW jämfördes ramucirumab plus paklitaxel mot placebo plus paklitaxel. Totalöverlevnaden ökade statistiskt signifikant med 2,2 månader (9,6 versus 7,4 månader). Progressionsfri överlevnad ökade med 1,5 månader (4,4 versus 2,9 månader). ORR var signifikant högre: (27,9% versus 16,1%). I REGARD jämfördes ramucirumab plus bästa möjliga omvårdnad med placebo plus bästa möjliga omvårdnad. Totalöverlevnaden ökade med 1,4 månader (5,2 versus 3,8 månader). Progressionsfri överlevnad ökade med 0,8 månader (2,1 versus 1,3 månader). Säkerhetsprofilen är enligt EMA accepterbar eftersom biverkningarna är i linje med andra läkemedel inom samma klass.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Priset på Cyramza
 - Genomsnittlig vikt på patienterna i modellen
 - Resultaten är känsliga för vilken livskvalitet patienterna har
- Kostnaden per vunnet QALY för Cyramza i kombination med paklitaxel vid andra linjens behandling bedöms vara ungefär 1,30 miljoner kronor vid en jämförelse mot bästa möjliga omvårdnad när indirekta kostnader inkluderas och ungefär 1,45 miljoner kronor när indirekta kostnader exkluderas.
- Kostnaden per vunnet QALY för Cyramza i kombination med paklitaxel vid andra linjens behandling bedöms vara ungefär 1,73 miljoner kronor vid en jämförelse mot docetaxel när indirekta kostnader inkluderas och ungefär 1,88 miljoner kronor när indirekta kostnader exkluderas.
- Priset för Cyramza som används i modellen är 5 864 kronor för en 10 ml injektionsflaska á 100 mg.
- Priset för Cyramza som används i modellen är 29 321 kronor för en 50 ml injektionsflaska á 500 mg.
- Kostnaden per vecka med Cyramza uppgår till 14 660 kronor.
- Osäkerheten i de indirekta jämförelserna mot bästa möjliga omvårdnad och docetaxel är mycket hög och beror främst på de många led som nätverks-metaanalysen har. Det finns begränsat med vetenskapligt underlag på området och många studier är utförda på asiatiska populationer, där patientkaraktäristika, behandlingstraditioner och registrering av biverkningar kan skilja sig från svenska förhållanden.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Cyramza	1
1.1	Cancer i magsäcken (ventrikelcancer) respektive i övergången mellan matstrupe och magsäck.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	13
2.1	Effektmått	14
3	Resultat	19
3.1	TLV:s grundscenario	19
3.2	Företagets grundscenario.....	23
3.3	Budgetpåverkan.....	25
3.4	Samlad bedömning av resultaten	25
4	Den etiska plattformen	25
5	Sammanvägning.....	25
6	Referenser.....	26

1 Medicinskt underlag Cyramza

Delar av texten i det medicinska underlaget inklusive beskrivningen av studierna är hämtad i sin helhet (oredigerad) från referenserna respektive företags produktresumé.

1.1 Cancer i magsäcken (ventrikelcancer) respektive i övergången mellan matstrupe och magsäck

Magsäckscancer:

Cancer i magsäcken (ventrikelcancer) är en malign sjukdom som är vanligast i delar av östra Asien. Förekomsten av sjukdomen har minskat under de senaste decennierna. År 2009 drabbades 766 personer i Sverige av ventrikelcancer [1].

Ett fåtal patienter har en ärftlig form av cancer. Ungefär nittio procent är av typen adenokarcinom¹ [2].

5-årsöverlevnaden är 24 procent hos patienterna efter diagnos oavsett sjukdomsstadium och medianöverlevnaden är cirka 1 år hos patienter med avancerad cancer. Mer än hälften av fallen diagnosticeras i ett avancerat stadium.

Vanliga sjukdomssymtom vid avancerad sjukdom är trötthet, förtidig mättnadskänsla, illamående, kräkningar, halsbränna, anorexi, smärta efter måltid, sväljsvårigheter, magont, diarré eller förstoppning, svart blod i avföringen, blodkräkningar, viktnedgång, anemi och andra nutritionsproblem [3].

Cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck (GEJ²):

Till skillnad från magsäckscancer ökar tumörer i övergången mellan matstrupe och magsäck [3]. Cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck även kallat kardiocancer, är skild från både cancer i matstrupen respektive magsäcken. Adenokarcinom i kardia har större likheter med adenocancer i matstrupen än med tumörer i övriga magsäcken. Adenokarcinom i kardia har en hög incidens av Barretts metaplasi³ i slemhinnan, vilket innebär en omvandling av den ursprungliga vävnadstypen till en annan. Därför betraktas kardiocancer och adenokarcinom i matstrupen som en och samma sjukdom ur ett epidemiologiskt perspektiv[4].

1.2 Läkemedlet

Cyramza innehåller den aktiva substansen ramucirumab och fick marknadsgodkännande i Europa i december 2014[5]. Det är klassat som ett läkemedel det vill säga ett läkemedel som är avsett för behandling av livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdomar som drabbar högst fem av 10 000 personer i den Europeiska unionen, eller är läkemedel som av ekonomiska skäl osannolikt skulle utvecklas utan detta incitament[3].

1.2.1 Indikation

Cyramza har två indikationer, en i kombination med kemoterapi och en i monoterapi enligt nedan:

- I kombination med paklitaxel för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluropyrimidinbaserad kemoterapi

¹ Adenokarcinom är en cancertyp med ursprung i körtelvävnad eller vars celler bildar tydliga körtelliknande strukturer

² GEJ: Gastro-oesophageal junction

³ Barretts metaplasi innebär en omvandling av det ursprungliga skivepitellet till cylinderepitel

- Monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluopyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig

1.2.2 Verkningsmekanism

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) receptor-2 har en viktig roll vid nybildning av blodkärl, så kallad angiogenes. Cyramza är en antikropp som specifikt binder till VEGF-2 receptorn och hindrar den från att binda till olika former av VEGF. Det leder till att receptorns signalvägar hämmas, varpå celltillväxt och migration av endotelceller hindras och blodtillförsel till tumören stryps.

1.2.3 Dosering/administrering

I kombination med paklitaxel:

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 8 mg/kg dag 1 och 15 i en 28 dagarscykel, före infusion av paklitaxel.

Cyramza som monoterapi:

Den rekommenderade dosen ramucirumab som monoterapi är 8 mg/kg varannan vecka.

Behandlingstid:

Behandlingen bör pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att oacceptabel toxicitet inträffar.

Premedicinering med en histamin H1-antagonist (t.ex. difenhydramin) rekommenderas före infusion av ramucirumab för att förebygga infusionsrelaterade reaktioner. Om en enstaka infusionsrelaterad reaktion (IRR) av grad 1 eller 2 uppkommer⁴, måste premedicinering ges vid alla efterföljande infusioner. Om en andra infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 uppkommer, ska dexametason (eller motsvarande) administreras. Därefter ska premedicinering med en intravenös H1-antagonist (t.ex. difenhydraminhydroklorid), paracetamol och en steroid (dexametason) ges vid efterföljande infusioner.

Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent vid en IRR av grad 3 eller 4.

Produktresumén anger specifika behandlingsåtgärder och dosjusteringar/utsättning vid bland annat följande tillstånd: hypertoni, proteinuri och inför elektiv kirurgi.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Cyramza är endast godkänt i andra linjens behandling vid avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången.

Det saknas riktlinjer från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket för behandling av magsäckscancer och adenokarcinom i gastroesofageala övergången.

Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF)[6] skriver i sina rekommendationer från 2015 att ramucirumab kan ges efter övervägande i andra linjens behandling vid magsäckscancer.

Enligt Janusinfo, Stockholms Läns Landsting, 2013[7], rekommenderas behandling av patienter med metastaserad magsäckscancer i andra linjen endast om de har en relativt god

⁴ Definition enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]

funktionsstatus. 5-FU⁵, cisplatin/oxaliplatin, irinotekan, docetaxel, epirubicin anges kunna ha effekt i olika kombinationer.

I det svenska nationella vårdprogrammet för Esofagus- och Ventrikelcancer, dock från 2012[1], anges fyra preparat ha bevisat värde vid behandlingen av magsäcks- och ventrikelcancer: oxaliplatin, capecitabin, irinotekan och docetaxel. Efter svikt på cisplatinbaserad terapi har behandling av magsäckscancer i andra linjen med irinotekan visat en kliniskt relevant överlevnadsvinst jämfört med enbart bästa möjliga omvårdnad.

I europeiska behandlingsrekommendationer⁶ från 2014[2], konstateras att hos patienter med en god funktionsstatus, har andra linjens behandling av magsäckscancer med irinotekan, docetaxel eller paklitaxel associerats med en förbättrad total överlevnad och livskvalitet jämfört med bästa möjliga omvårdnad.

Som framgår av aktuella rekommendationer är tillståndet svårbehandlat.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger i den kliniska delen av ansökan att ramucirumab bör jämföras mot antingen paklitaxel eller bästa möjliga omvårdnad. Ramucirumab ges enligt produktresumén tillsammans med paklitaxel baserat på dess effekt- och säkerhetsprofil. Paklitaxel har valts som jämförelsepreparat i företagets studie som ligger till grund för marknadsgodkännande, för att visa tilläggs-effekten av ramucirumab till paklitaxel. Bästa möjliga omvårdnad motiveras av företaget med att det idag inte finns någon standardbehandling i andra linjen och att endast 14-45% av patienterna får läkemedel i andra linjens behandling.

I den hälsoekonomiska delen av ansökan skriver företaget att den hälsoekonomiska jämförelsen av ramucirumab tillsammans med paklitaxel har gjorts mot docetaxel respektive mot bästa möjliga omvårdnad. Företaget menar att det finns mer data för docetaxel samt att data är av bättre kvalitet och säkrare än data för irinotekan. Paklitaxel har enligt företaget inte använts eftersom det som monoterapi inte är kliniskt relevant för svenska förhållanden.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ, ur medicinsk synpunkt, i andra linjens behandling är irinotekan, docetaxel eller paklitaxel i enighet med Europeiska behandlingsrekommendationer 2014.

Irinotekan finns även nämnt som alternativ vid behandling av magsäckscancer i det Nationella vårdprogrammet 2012 samt i Janusinfos rekommendation kring ventrikelcancer från 2013. Enligt TLVs expert och en onkologklinik TLV rådgjort med är irinotekan en etablerad behandling i andra linjen.

I Gastrointestinal Onkologisk Förening, GOFs riktlinjer för "Targeted Drugs" vid gastrointestinal cancer, finns endast ramucirumab nämnt i andra linjens behandling. TLV bedömer även att bästa möjliga omvårdnad är ett relevant jämförelsealternativ eftersom det finns som alternativ i studier nämnda i Europeiska behandlingsrekommendationer 2014.

TLV noterar att företaget använt paklitaxel som jämförelsealternativ i den kliniska analysen, men att de anser att det inte är kliniskt relevant i den hälsoekonomiska analysen. Då företaget i sin hälsoekonomiska analys jämför mot docetaxel blir osäkerheten stor eftersom jämförelsen sker i flera led. TLV har bett företaget om en hälsoekonomisk jämförelse mot paklitaxel samt irinotekan. TLV bedömer att resultaten skulle få en lägre osäkerhet vid en

⁵ 5-FU = fluorouracil (pyrimidinanalog)

⁶ Europeiska behandlingsrekommendationer från 2014 av ESMO (European Society for Medical Oncology), ESSO (European Society of Surgical Oncology) och ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology)

jämförelse mot paklitaxel eftersom data skulle kunna hämtas från företagets egna kliniska studie mot paklitaxel. Företaget har valt att inte komma in med några kompletterande jämförelser mot paklitaxel eftersom de inte anser det vara kliniskt relevant för svenska förhållanden. Företaget har heller inte kommit in med någon jämförelse mot irinotekan eftersom de inte anser det relevant på grund av att de antar att docetaxel har samma effekt som irinotekan enligt en studie publicerad av J.H Kang, et al (2012)[8].

TLV är medvetna om att varken irinotekan eller paklitaxel är godkända som behandlingsalternativ i andra linjen av varken magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången vilket innebär att läkemedlen används utanför indikationen. Även docetaxel saknar indikation i andra linjens behandling men har en godkänd indikation i första linjens behandling. Eftersom preparaten framgår som behandlingsalternativ i presenterade rekommendationer anser TLV att dessa läkemedel utgör relevanta jämförelsealternativ.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV bedömer svårighetsgraden för cancer i magsäcken (ventrikelcancer) respektive cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck som mycket hög då tillstånden är snabbt fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av ramucirumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier benämnda: RAINBOW[9] och REGARD[10] hos patienter med metastatisk adenokarcinom i magsäcken eller i gastroesofageala övergången.

RAINBOW

Metod

Totalt 665 patienter randomiserades (1:1) till att antingen få

- ramucirumab 8 mg/kg intravenöst dag 1 och 15 + paklitaxel 80 mg/m² intravenöst dag 1, 8, och 15 i en 28-dagarscykel (n=330) eller
- placebo intravenöst dag 1 och 15 + paklitaxel 80 mg/m² intravenöst dag 1, 8, och 15 i en 28-dagarscykel (n=335)

Patienterna erhöll behandling till sjukdomen förvärrades, toxicitet uppkom eller patienten valde att avbryta.

Patienterna som inkluderades skulle ha en dokumenterad sjukdomsprogression inom 4 månader efter första linjens behandling med platina och fluoropyrimidin med eller utan antracykliner samt en funktionsstatus mellan 0-1 på ECOG-skalan⁷.

Exklusionskriterier var bland andra: skivepitel- eller odifferentierad magcancer, gastrointestinal perforation⁸, arteriell tromboembolisk händelse 6 månader före randomisering, signifikant gastrointestinal blödning eller någon signifikant venös tromboembolism ≤ 3 månader före randomisering eller dåligt kontrollerad hypertension.

⁷ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

⁸ Perforation: Genomborring, hål

Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS)⁹

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

- progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS)¹⁰
- objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR)¹¹
- livskvalitet, patientrapporterat svar via EORTC QLQ-C30¹² och EQ-5D¹³

Grupperna stratifierades utifrån geografisk region, tid till progression efter första dosen av första linjens behandling (<6 månader versus >6 månader), samt mätbarhet av sjukdom enligt RECIST-kriterierna¹⁴ (mätbar versus icke mätbar).

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 1.

Tabell 1. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien RAINBOW

	Ramucirumab plus paklitaxel	Placebo plus paklitaxel
Ålder (median)	61 (25-83)	61 (24-84)
Kön (män)	69%	73 %
Magsäckscancer	80%	79%
Cancer gastroesofageala övergången	20%	21%
ECOG PS 0	35%	43%
ECOG PS 1	65%	57%
Mätbar sjukdom	81%	81%
Icke mätbar sjukdom	19%	19%
Tid till progression efter första linjens behandling: <6 månader	76%	76%
Tid till progression efter första linjens behandling: >6 månader	24%	24%

Resultat

Ramucirumab i kombination med paklitaxel gav en statistiskt signifikant ökad totalöverlevnad på 2,2 månader jämfört med placebo plus paklitaxel (9,6 versus 7,4 månader) (HR¹⁵ = 0,807; 95% KI: 0,678-0,962; p=0,0169)[9]. Effekten sågs i alla subgrupper förutom de med icke mätbar sjukdom. I den asiatiska regionen¹⁶ motsvarande en tredjedel av patienterna sågs ingen statistiskt signifikant ökning i totalöverlevnad (HR= 0,986; 95% KI: 0,727-1,337); p=0,0169. Detta antas bero på att en större andel av patienterna erhöll så kallad PDT¹⁷ vilket

⁹ OS definierat som tid från randomisering till död av vilken orsak som helst

¹⁰ PFS: definierat som tiden från randomisering till radiografisk progression eller död.

¹¹ ORR= patienter med komplett respons eller partiell respons

¹² EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of

Cancer quality-of-life questionnaire version 3.0, Frågeformulär med frågor om livskvalitet särskilt för cancer

¹³ EQ-5D-3L: EuroQoL five-dimension, three level health status questionnaire, Frågeformulär med frågor om livskvalitet

¹⁴ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST], version 1.1

¹⁵ HR = Riskkvot

¹⁶ Den asiatiska regionen: Japan, Sydkorea, Hongkong, Singapore, Taiwan

¹⁷ PDT: Post Discontinuation Anticancer Therapy, läkemedelsbehandling efter avslutad prövningsbehandling

kan ha förlängt överlevnaden i kontrollarmen (67,3% i versus 37,2% i region 1) enligt EMAs utredningsprotokoll. I region 1¹⁸ var resultaten för totalöverlevnad HR= 0,726; 95% KI: 0,580-0,909)[9].

Tabell 2 [3] nedan visar att progressionsfri överlevnad (median) var 1,5 månader längre i ramucirumab plus paklitaxelgruppen jämfört med placebo plus paklitaxel (4,4 versus 2,9 månader) (HR = 0,635; 95% KI: 0,536- 0,752; p<0.0001).

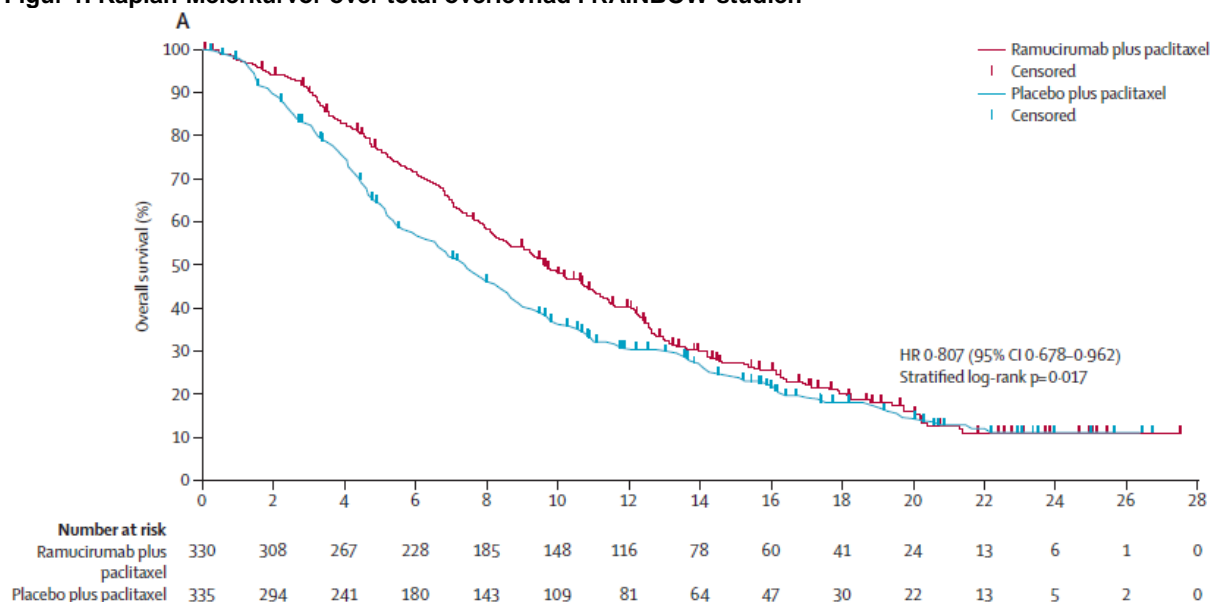
ORR var signifikant högre hos patienter som erhöll ramucirumab plus paklitaxel jämfört med dem som erhöll placebo plus paklitaxel (27,9% versus 16.1%)[3].

Tabell 2. Översikt av resultat från registreringsstudien RAINBOW

Utfall	Ramucirumab + Paklitaxel n= 330	Placebo + Paklitaxel n= 335	Hazard ratio (HR)/Oddsquot (95% KI) p-värde
Total överlevnad (OS) median (månader) (95% KI)	9,6 (8,5-10,8)	7,4 (6,3-8,4)	HR: 0,807 (0,678 – 0,962) 0,0169
Progressionsfri överlevnad (PFS) (95% KI)	4,4 (4,2-5,3)	2,9 (2,8-3,0)	HR: 0,635 (0,536 – 0,752) <0,0001
Objektiv svarefrekvens (%) (ORR) (95% KI)	27,9 (23,3-33,0)	16,1 (12,6-20,4)	Oddsquot: 2,140 (1,449 - 3,160) 0,0001

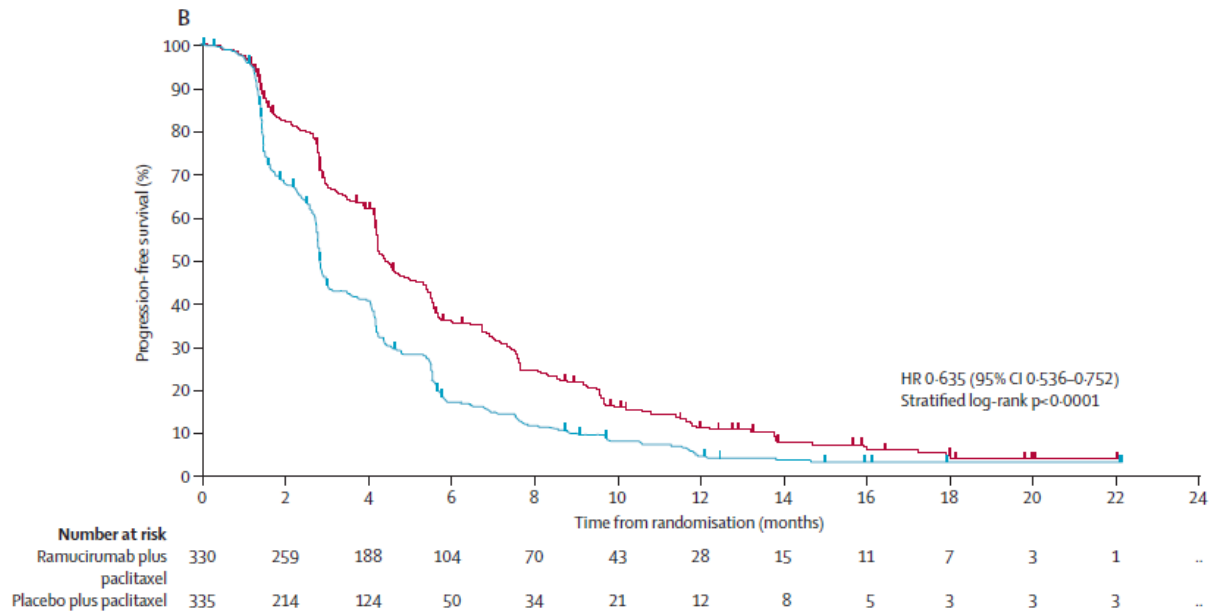
I Figur 1 nedan visas totalöverlevnaden och i Figur 2 visas progressionsfri överlevnad presenterad i Kaplan-Meierkurvor[9].

Figur 1. Kaplan-Meierkurvor över total överlevnad i RAINBOW-studien



¹⁸ Europa, Israel, Australien, USA

Figur 2. Kaplan-Meierkurvor över progressionsfri överlevnad i RAINBOW-studien



I gruppen som fick ramucirumab plus paklitaxel hade fler patienter en förbättrad eller en stabil EORTC-QLQ-C30 global hälsostatus under behandlingen jämfört med patienter i gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Placebo plus paklitaxelgruppen hade dock bättre hälsostatus i slutet av behandlingen, enligt EMAs utredningsprotokoll[3].

REGARD[10]

Metod

Totalt 355 patienter randomiserades (2:1) till att antingen få

- ramucirumab 8 mg/kg intravenöst dag 1 och 15 + bästa möjliga omvårdnad i en 28-dagarscykel (n=238) eller
- placebo intravenöst dag 1 och 15 + bästa möjliga omvårdnad i en 28-dagarscykel (n=117)

Patienterna erhöll behandling till sjukdomen förvärrades, toxicitet uppkom eller död.

För att inkluderas i studien skulle patienterna ha fått sjukdomsprogression under eller inom 4 månader efter den sista dosen av första linjens behandling med platina eller fluoropyrimidin, eller inom 6 månader efter den sista dosen av platina- eller fluoropyrimidinnehållande adjuvant behandling. De skulle även ha en funktionsstatus med värdet mellan 0-1 på ECOG-skalan.

Patienter med grad 3 eller högre gastrointestinala blödningar¹⁹ 3 månader före randomisering, arteriell tromboembolisk händelse inkluderande hjärtinfarkt, instabil angina, transitorisk ischemisk händelse²⁰, sjukdomar i hjärnans blodkärl eller okontrollerad hypertension exkluderades från studien.

Primärt effektmått var totalöverlevnad (overall survival, OS)

Sekundära effektmått inkluderade bland annat:

- progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS)
- 12 veckors progressionsfri överlevnad

¹⁹ Definierade av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE], version 4.02

²⁰ Transitorisk Ischemisk händelse - är en snabbt övergående tillfällig syrebrist i något av hjärnans blodkärl

- livskvalitet, patientrapporterat svar via EORTC QLQ-C30

Grupperna stratifierades utifrån vikt förlust ($\geq 10\%$ versus $< 10\%$) under de senaste tre månaderna. Patienterna randomiserades även efter geografisk region samt efter typ av tumör (magsäckscancer versus cancer i gastroesofageala övergången).

En översikt över patientkarakteristika i studien visas nedan i Tabell 3[10].

Tabell 3. Översikt av patientkarakteristika från registreringsstudien REGARD

	Ramucirumab plus bästa möjliga omvårdnad	Placebo plus bästa möjliga omvårdnad
Ålder (median)	60 (52-67)	60 (51-71)
Kön (män)	71%	68%
Magsäckscancer	75%	74%
Cancer gastroesofageala övergången	25%	26%
ECOG PS 0	28%	26%
ECOG PS 1	72%	73%
ECOG PS 2	0	1%
Tid till progression efter första linjens behandling: <6 månader	65%	71%
Tid till progression efter första linjens behandling: >6 månader	34%	29%

Resultat:

Ramucirumab i kombination med bästa möjliga omvårdnad ökade totalöverlevnaden med 1,4 månader jämfört med placebo plus bästa möjliga omvårdnad (5,2 versus 3,8 månader) (HR = 0,776; 95% KI: 0,603-0,998; $p=0,0473$). De höga värdena hos riskkvoten och p-värdet indikerar låg statistisk signifikans.

Eftersom RAINBOW visat större effektresultat har EMA kommit fram till att ramucirumab som monoterapi endast skall ske när kombination med paklitaxel inte är möjligt.

I resultaten för REGARD visade det sig också att effekten var sämre hos kvinnor än hos män.

Progressionsfri överlevnad visades vara bättre hos gruppen som erhöll ramucirumab plus bästa möjliga omvårdnad än gruppen som fick placebo plus bästa möjliga omvårdnad (2,1 versus 1,3 månader) HR = 0,483 (95% KI 0,376-0,620) $p<0,0001$.

12 veckors progressionsfri överlevnad var för gruppen som fick ramucirumab plus bästa möjliga omvårdnad 40,1 % versus 15,8% i gruppen som fick placebo plus bästa möjliga omvårdnad.

En översikt över resultaten i studien presenteras nedan i Tabell 4[3].

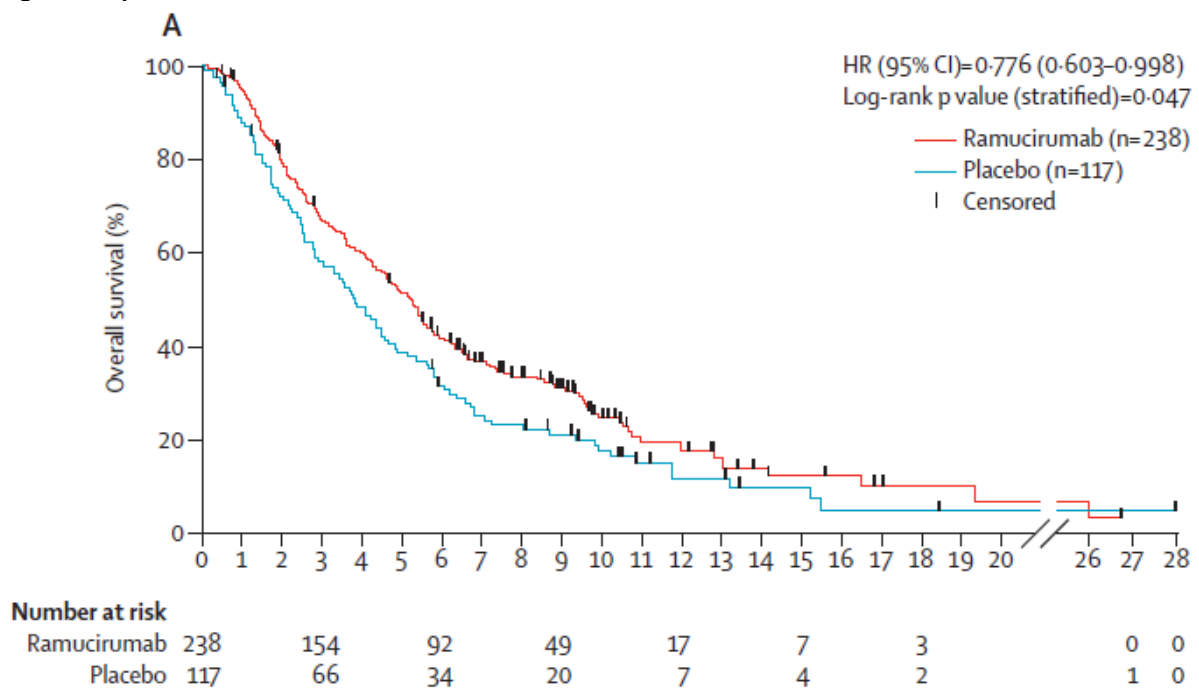
Tabell 4. Översikt av resultat från registreringsstudien REGARD

Utfall	Ramucirumab + bästa möjliga	Placebo + bästa möjliga omvård-	Hazard ratio (stratifierat) (95% KI)
---------------	------------------------------------	--	---

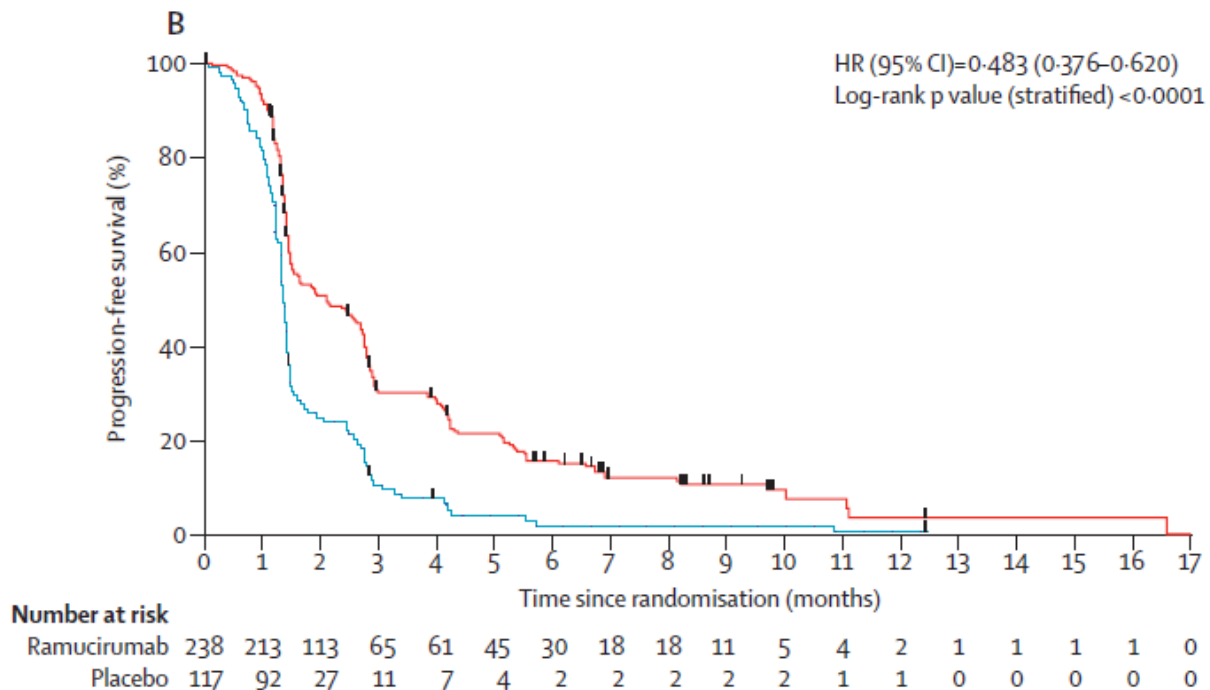
	omvårdnad n= 238	nad n= 117	p-värde
Total överlevnad (OS) median (månader) (95% KI)	5,2 (4,4-5,7)	3,8 (2,8-4,7)	0,776 (0,603-0,998) 0,0473
Progressionsfri överlevnad (PFS) (95% KI)	2,1 (1,5-2,7)	1,3 (1,3-1,4)	0,483 (0,376-0,620) <0,0001
12 veckors PFS frekvens (%) (95% KI)	40,1 (33,6-46,4)	15,8 (9,7-23,3)	

I Figur 3 nedan visas totalöverlevnaden och i Figur 4 visas progressionsfri överlevnad presenterad i Kaplan-Meierkurvor[10].

Figur 3. Kaplan-Meierkurvor över total överlevnad i REGARD-studien



Figur 4. Kaplan-Meierkurvor över progressionsfri överlevnad i REGARD-studien



Livskvalitetresultatet var begränsat i studien eftersom utvärdering av livskvalitet inte skedde i slutet av behandlingen[3].

Oönskade händelser i de kliniska studierna

De vanligaste biverkningarna observerade hos patienter behandlade med ramucirumab var liksom för andra VEGF/VEGFR-hämmare: trötthet/asteni, neutropeni, leukopeni, diarré, näsblödning och hypertoni. EMA bedömer i EPAR för ramucirumab att säkerhetsprofilen generellt är accepterbar.

RAINBOW

I studien RAINBOW avbröt lika många patienter i båda grupperna sin behandling på grund av behandlingsassocierade biverkningar (12% av patienterna i ramucirumab plus paklitaxelgruppen versus 11% i placebo plus paklitaxelgruppen)[9].

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos ≥ 1 och $< 5\%$ av patienterna i RAINBOW var gastrointestinal perforation (1,2% i ramucirumab plus paklitaxelgruppen versus 0,3% i placebo plus paklitaxelgruppen) och sepsis²¹ (3,1% i ramucirumab plus paklitaxelgruppen versus 1,8% i placebo plus paklitaxelgruppen).

En lika stor andel av patienterna i båda grupperna i RAINBOW fick allvarliga biverkningar (46,8% versus 42,2%), men en högre andel av patienterna i ramucirumab plus paklitaxel hade grad ≥ 3 -biverkningar (42,5 versus 37,1).

REGARD

I studien REGARD avbröt 10,5% i ramucirumabgruppen och 6% i placebogrupperna sin behandling på grund av behandlingsassocierade biverkningar.

Kliniskt relevanta rapporterade biverkningar rapporterade hos ≥ 1 och $< 5\%$ av patienterna i REGARD var neutropeni²², arteriella tromboemboliska händelser (ATE)²³, tarmobstruktion, näsblödning och utslag [3].

²¹ Sepsis: blodförgiftning

²² Neutropeni: Minskning av antalet cirkulerande vita blodkroppar vilket ökar risk för infektion

²³ ATE: blodproppar i artärer

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade RAINBOW-studien att ramucirumab i kombination med paklitaxel gav en statistiskt signifikant ökad totalöverlevnad på 2,2 månader jämfört med placebo plus paklitaxel (9,6 versus 7,4 månader). Progressionsfri överlevnad ökade med 1,5 månader i gruppen som fick ramucirumab plus paklitaxel (4,4 versus 2,9 månader). ORR var signifikant högre hos patienter som erhöll ramucirumab plus paklitaxel jämfört med dem som erhöll placebo plus paklitaxel (27,9% versus 16,1%).

I REGARD-studien ökade ramucirumab i kombination med bästa möjliga omvårdnad totalöverlevnaden med 1,4 månader jämfört med placebo plus bästa möjliga omvårdnad (5,2 versus 3,8 månader). Både RISKKVOT och p-värdet var signifikanta men relativt höga för detta resultat och resultaten varierade mellan geografiska regioner. Progressionsfri överlevnad visades vara bättre hos gruppen som erhöll ramucirumab plus bästa möjliga omvårdnad än gruppen som fick placebo plus bästa möjliga omvårdnad (2,1 versus 1,3 månader). 12 veckors progressionsfri överlevnad var för gruppen som fick ramucirumab plus bästa möjliga omvårdnad 40,1 % versus 15,8% i gruppen som fick placebo plus bästa möjliga omvårdnad.

Biverkningarna hos ramucirumab är i linje med andra VEGF/VEGFR-hämmare, vilket gör att säkerhetsprofilen för ramucirumab kan antas vara accepterbar, i enighet med EMAs bedömning.

Liksom vid många andra cancerstudier har endast patienter med god funktionsstatus behandlats (ECOG 0-1). Det är därför oklart om behandlingen gör nytta även för patienter med sämre tillstånd. Generellt brukar cancerpatienter med en funktionsstatus som klassas till ECOG 2 och sämre (högre ECOG värde) ha mindre nytta eller ingen nytta av palliativ systemisk behandling.

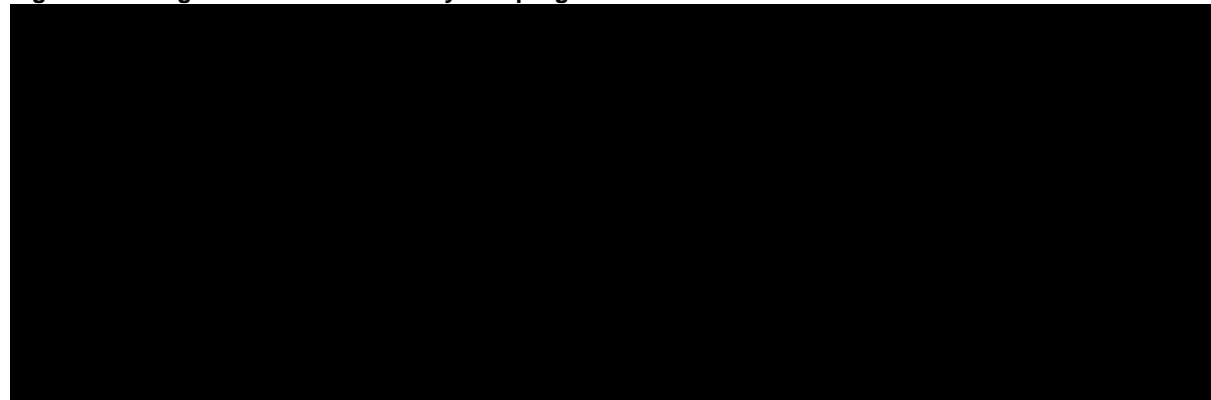
1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Indirekta jämförelser (nätverks- metaanalyser) kan användas för att ge en uppfattning om resultat när direkt jämförande studier saknas. I detta fall finns direkt jämförande studier mot paklitaxel samt mot bästa möjliga omvårdnad, men företaget har valt att genomföra en indirekt hälsoekonomisk jämförelse mot docetaxel via irinotekan istället för direkt mot paklitaxel för att visa på effekten av ramucirumab plus paklitaxel gentemot placebo plus paklitaxel. Företaget har även kommit in med en hälsoekonomisk jämförelse mot bästa möjliga omvårdnad.

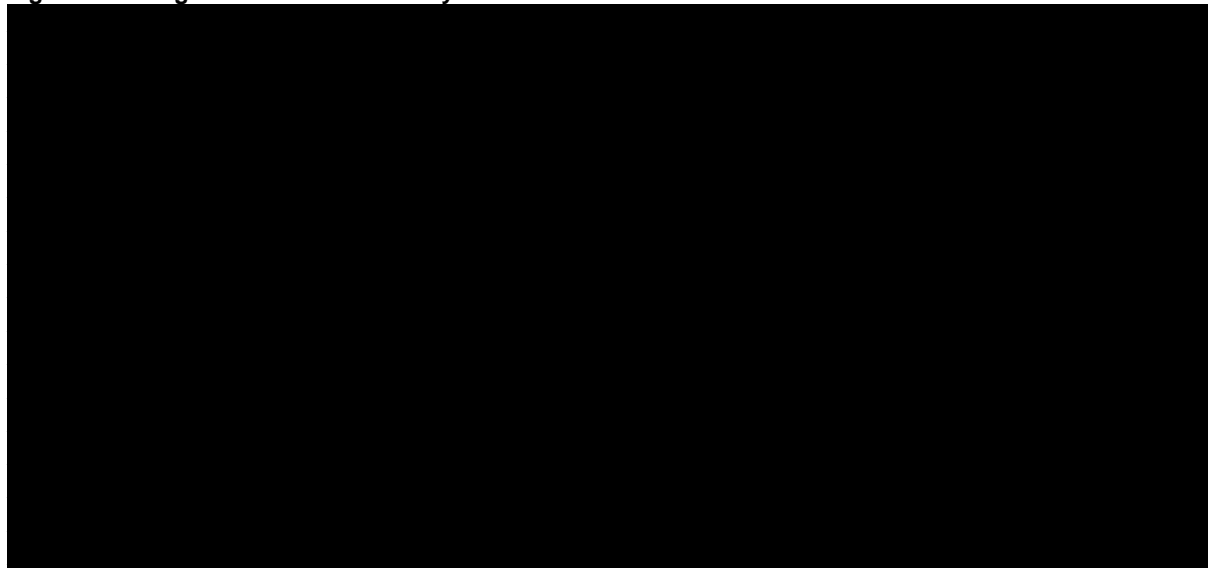
Genom den indirekta jämförelsen antar företaget att Cyramza plus paklitaxel har en bättre effekt än docetaxel eller bästa möjliga omvårdnad.

Figur 5 och 6 illustrerar de olika nätverken och antaganden vid progressionsfri överlevnad respektive total överlevnad.

Figur 5. Företagets nätverks-metaanalys för progressionsfri överlevnad



Figur 6. Företagets nätverks-metaanalys vid total överlevnad



TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

Eftersom det är viktigt att den substans som ska utvärderas jämförs med rätt jämförelsealternativ måste man ibland utgå från de mer osäkra data som erhålls vid en nätverks-metaanalys. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på om de inkluderade studierna till exempel kan ha olika studiedesigner, olika studiepopulationer, olika effektmått och olika "mognad" på data som presenteras. Till exempel bedöms jämförelsen mellan ramucirumab plus paklitaxel och docetaxel som mycket osäker då den bygger på en indirekt jämförelse i tre led där bryggan i nätverks-metaanalysen [11] baseras på en studie som inte är statistiskt signifikant. Däremot anses den indirekta jämförelsen mot bästa möjliga omvårdnad ha en lägre osäkerhet eftersom den baseras på företagets egna kliniska studiedata där ramucirumab jämförs mot bästa möjliga omvårdnad plus placebo.

2 Hälsoekonomi

Då ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har skett även vid denna bedömning av Cyramza (ramucirumab).

Det som driver kostnaden per QALY i modellen är framförallt priset för Cyramza i jämförelse med alternativen bästa möjliga omvårdnad och docetaxel.

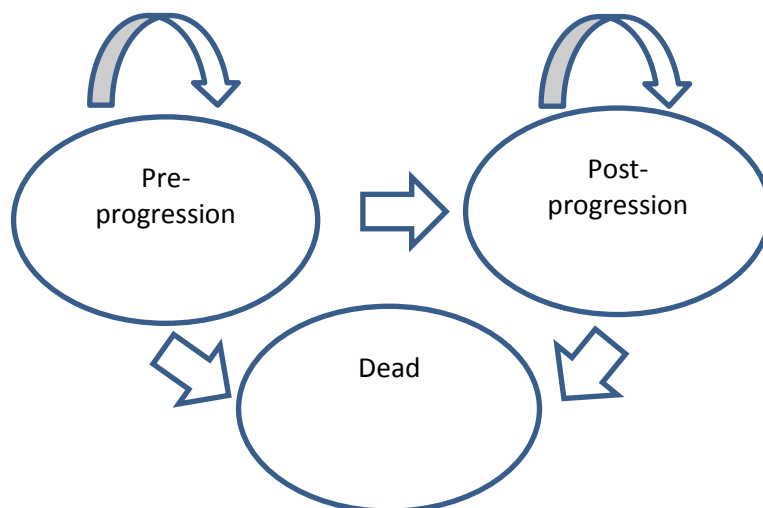
Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsålder 60 år, vilket motsvarar medelåldern i RAINBOW-studien. Även patienternas genomsnittliga vikt (63,3 kg), och kroppsytan (1,71 m²) är hämtade från RAINBOW-studien.

För att kunna uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Cyramza i kombination med paklitaxel som andra linjens behandling för vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången har företaget inkommit med en "partitioned-survival-model"²⁴ som anpassats till svenska förhållanden. Företagets överlevnadsmodell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 7). Alla patienter går in i modellen i stadiet progressionsfri sjukdom. Övergångarna mellan stadierna bygger på effektmått total överlevnad och progressionsfri överlevnad från den kliniska studien.

En cykel i modellen är en vecka lång och modellen är halv-cykel korrigerad. Modellens tidshorisont är 7,23 år och antar ett livstidsperspektiv.

Företaget presenterar två jämförelsealternativ, dels behandling med bästa möjliga omvårdnad i enlighet med en indirekt jämförelse, dels en indirekt jämförelse mot docetaxel. Kostnader och nyttovinster har diskonterats med 3 procent per år i modellen.

Figur 7. Den hälsoekonomiska modellens struktur



²⁴ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter.

TLV:s bedömning: Modellen företaget använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel. TLV gör bedömningen att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter som behandling med Cyramza medför.

Tidshorisonten på 7,23 år för den här patientpopulationen innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten är hög. Rimliga justeringar av tidshorisonten har en mindre påverkan på kostnaden per QALY.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad och total överlevnad från RAINBOW-studien. Företaget har extrapolerat progressionsfri överlevnad och total överlevnad med hjälp av en uppsättning sannolikhetsfördelningar. De olika fördelningar som beräknats är av typerna log-normal, gamma, log-logistisk, exponentiell och Weibull. Hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-skattningar²⁵-skattningar har utvärderats med måtten AIC²⁶ och BIC²⁷.

För progressionsfri överlevnad vid användning av Cyramza i kombination med paklitaxel visar AIC- och BIC-resultaten att den log-logistiska fördelningen har den bästa passformen. Dock menar företaget att Weibullfördelningen är rimligare att extrapolera med eftersom den eliminerar osäkerhet som kan uppstå när hazardkvoter appliceras på AFT-modeller (Accelerated Failure Time-model)²⁸ och använder därför Weibullfördelningen i sitt grundscenario. För Cyramza i kombination med paklitaxel och total överlevnad visar AIC- och BIC-resultaten att Weibullfördelningen har den bästa passformen. Företaget anser att denna metod har dålig passform i förhållande till den data som observeras i RAINBOW-studien. Företaget har därför valt att dela in total överlevnad i två faser, där observerad studiedata används i den första fasen och att extrapolering med Weibullfördelningen sker efter den sista uppföljningen (22,14 månader).

För jämförelsealternativen bästa möjliga omvårdnad och docetaxel har företaget presenterat en nätverks-metaanalys där indirekta hazardkvoter används för att jämföra alternativen mot Cyramza i kombination mot paklitaxel. Irinotekan används som ankare och företaget har gjort ett antagande där docetaxel, irinotekan och Cyramza som monoterapi har en hazardkvot på 1 när det gäller progressionsfri överlevnad (ingen effektskillnad). För total överlevnad gör företaget inga antaganden utan använder de hazardkvoter som återfinns i studierna som inkluderas i nätverks-metaanalysen.

Patienter i det progredierade stadiet består av patienter som av de oberoende utvärderarna i studien bedömdes ha progredierad sjukdom i enlighet med RECIST 1.1²⁹ kriterier. I modellen beräknas vid varje tidpunkt andelen patienter som rör sig från progressionsfria hälsostadiet till det progredierade stadiet fram som andelen patienter som lämnar progressionsfri sjukdom subtraherat för andelen som avlider. Figur 8 illustrerar den extrapolerade progress-

²⁵ Funktion av överlevnadsdata.

²⁶ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

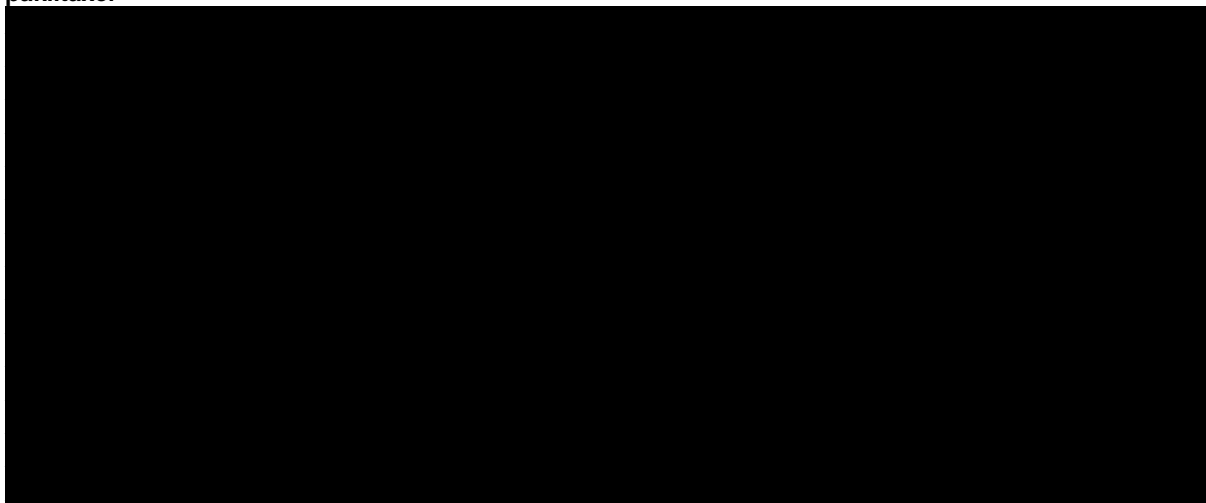
²⁷ Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

²⁸ Alternativ till Proportional Hazard Model, där AFT-modeller antar att effekten av en kovariat är att accelerera eller decelerera överlevnaden vid sjukdom med någon konstant.

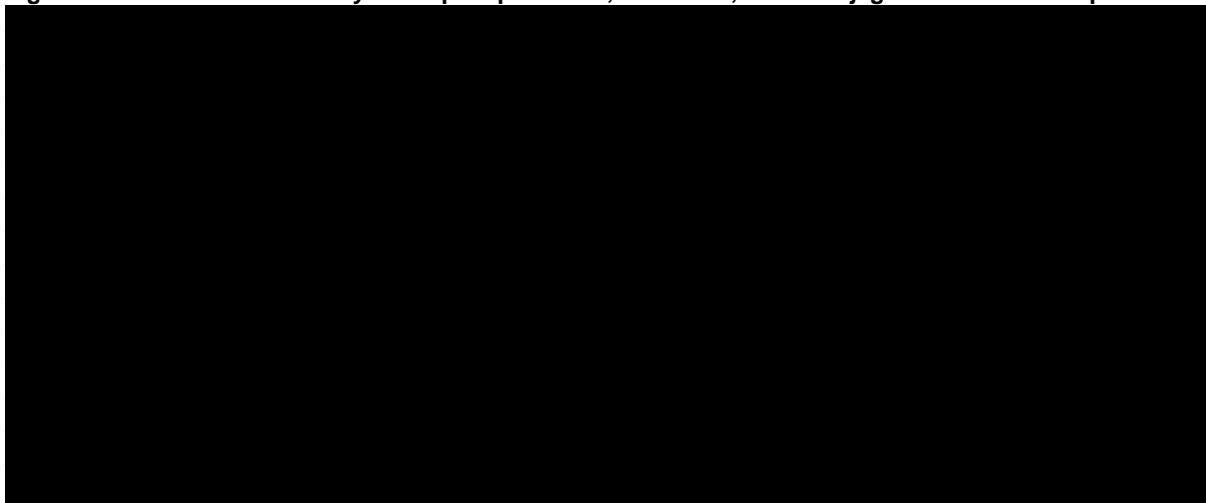
²⁹ Ett verktyg för att bedöma tumörer.

ionsfria överlevnaden, medan Figur 9 illustrerar Kaplan-Meier skattningar och extrapoleringen av total överlevnad.

Figur 8. Progressionsfri överlevnad för Cyramza plus paklitaxel, docetaxel, bästa möjliga omvårdnad och paklitaxel



Figur 9. Total överlevnad för Cyramza plus paklitaxel, docetaxel, bästa möjliga omvårdnad och paklitaxel



TLV:s bedömning: TLV bedömer, liksom företaget, att progressionsfri överlevnad för Cyramza plus paklitaxel bäst modelleras med Weibullfördelningen eftersom de log-logistiska och log-normala fördelningarna ser ut att överestimera effekten i slutet av uppföljningstiden. Vid visuell inspektion ser det ut som att effekten av Cyramza plus paklitaxel är något underskattad i förhållande till Kaplan-Meier-kurvan.

TLV bedömer, liksom företaget, att total överlevnad bäst modelleras genom att använda Kaplan-Meier-skattningarna och att extrapolering sker efter den sista observationen i den kliniska studien. Valet att använda Weibullfördelningarna är rimligare eftersom de log-logistiska och log-normala fördelningarna ser ut att överestimera effekterna.

För jämförelsealternativen har företaget valt att använda hazardkvoter från indirekta jämförelser, vilket ökar osäkerheten i underlaget. Direkt evidens inom området är begränsad

och många studier är utförda på asiatiska populationer, vilket kan innebära en ökad osäkerhet i nätverks-metaanalysen då det kan finnas skillnader i behandlingstraditioner. Företaget har däremot inkluderat en studie där docetaxel jämförs mot placebo i kombination med bästa möjliga omvårdnad på en brittisk patientpopulation som anses vara relevant från ett svenskt perspektiv.

De många led som är inkluderade i nätverks-metaanalysen, varav flera är härledda från icke statistiskt signifikanta studieresultat, skulle kunna innebära osäkerhet i de hazardkvoter företaget presenterar för jämförelsealternativen och som är direkt avgörande för resultaten i den hälsoekonomiska modellen. TLV har bett företaget inkludera en jämförelse mot paklitaxel då det är en direkt jämförelse gjord i RAINBOW-studien, men företaget har avböjt TLV:s begäran och menar att det inte är relevant jämförelsealternativ ur ett svenskt perspektiv.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången, och olika nyttovikter är förknippade med olika hälsostadier i den hälsoekonomiska modellen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden som de befinner sig i ett modellstadium.

De nyttovikter som används i modellen är härledda från patienterna i RAINBOW-studien. Under studien mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret.³⁰ Svaren har konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen Dolan et al. [12] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen Burström et al. [13]. Burström et al. används i företagets grundscenario.

Tabell 5. Nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen

Hälsostadium (Svenska tariffen)	Nyttovikter	Antal patienter	SE
Progressionsfri	0,84	646	0,108
Progredierad sjukdom	0,77	412	0,155
Hälsostadium (Brittiska tariffen)	Nyttovikter	Antal patienter	SE
Progressionsfri	0,737	646	0,009
Progredierad sjukdom	0,587	412	0,018

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskning sker i samband med varje biverkning som uppstod. Livskvalitetsminskningen baseras på den totala prevalensen av de biverkningar som uppstod för de olika behandlingsalternativen. De önskade händelser som används i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 eller 4 och om de förekom hos mer än 5 procent av populationen. Eftersom inga nyttoavdrag vid biverkningar samlats in i RAINBOW-studien har företaget hämtat nyttoavdrag från en systematisk litteraturoversikt.

TLV:s bedömning: Det är en styrka att nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade med EQ-5D formuläret från RAINBOW-studien och är därmed baserade på den relevanta patientpopulationen.

Företaget har valt att använda den svenska tariffen i den hälsoekonomiska modellen, vilket innebär högre nyttovikter jämfört med den brittiska tariffen. TLV använder den brittiska

³⁰ EQ-5D är ett instrument som används för att skatta livskvalitet. Instrumentet innehåller fem frågor, där varje fråga har tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

tariffen i sitt grundscenario och gör känslighetsanalyser med den svenska tariffen. Känslighetsanalyser indikerar att val av tariff för att skatta livskvalitet i modellen har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

Kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista för 2014, Socialstyrelsen, Karolinska sjukhusets prislista för 2014 och kostnader för läkemedel från Apoteket Hjärtat eller från berört företag.

2.1.3 Kostnader för läkemedlet

Priset för Cyramza som används i modellen är 5 864 kronor per injektionsflaska som innehåller 10 ml á 100 mg, och 29 321 kronor per injektionsflaska som innehåller 50 ml á 500 mg. Priset per mg är detsamma för de olika förpackningsstorlekarna, 58,64 kronor per mg. Kostnaden per vecka med Cyramza uppgår till 14 660 kronor.

Priset för paklitaxel som används i modellen är 506 kronor per injektionsflaska som innehåller 500 mg, 291 kronor per injektionsflaska som innehåller 300 mg, 135 kronor per injektionsflaska som innehåller 100 mg och 108 kronor per injektionsflaska som innehåller 40 mg. Kostnaden per vecka med paklitaxel uppgår till 127 kronor.

Priset för docetaxel som används i modellen är 1 075 kronor per injektionsflaska som innehåller 300 mg. Kostnaden per vecka med docetaxel uppgår till 358 kronor.

2.1.4 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnad för administrering av Cyramza, paklitaxel och docetaxel beräknas i den hälsoekonomiska modellen vara 937 kronor per doseringstillfälle.

Varje hälsotillstånd i modellen är kopplat till en kostnad, som bäst förklaras av de kostnader som grundsjukdomen medför. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av undersökningar och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt per patient från olika regionala prislistor.

Resursutnyttjande i modellen är hämtade från tidigare ansökningar till NICE³¹, kliniska rekommendationer och relevant litteratur. Kliniska experter intervjuades för att få en överblick av hur den typiska resursanvändningen ser ut från ett svenskt perspektiv med svenska vårdkostnader.

Vid progression antas alla patienter fortsätta behandlas med bästa möjliga omvårdnad, samt att en andel av dessa patienter antogs få tredje linjens kemoterapi. Andelen patienter som antas få tredje linjens kemoterapi i Sverige är satt till 7,1 procent och de olika behandlingarna som inkluderas i modellen valdes genom rekommendationer från en svensk klinisk expert. De inkluderade terapierna är irinotekan, capecitabin och (5-FU).

TLV:s bedömning: TLV anser att administreringskostnader för läkemedel på 937 kr per doseringstillfälle är underskattat. TLV bedömer därför att DRG-kod DT016³² med en kostnad på 1 586 kr samt en kostnad för förberedelse av läkemedlet på 400 kronor bör inkluderas vilket resulterar i en administreringskostnad på 1 986 kronor per doseringstillfälle.

Övriga sjukvårdkostnader är inte drivande i modellen och det finns därmed ingen anledning till att justera företagets uppgifter. TLV:s kliniska expert bedömer i enlighet med företaget att frekvensen av olika läkarbesök och undersökningar kan variera en hel del mellan olika patienter och det kan vara svårt att göra en rimlig uppskattning.

³¹ National Institute of Clinical Excellence

³² Läkemedelstillförelse, intravenös

2.1.5 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen är varje biverkning associerad med en kostnad. I företagets grundscenari antas varje biverkning medföra extra kostnader. Dessa kostnader har beräknats som ett genomsnitt från olika regionala prislistor för år 2014. Biverkningskostnaderna har sedan multiplicerats med andelen patienter som drabbats av respektive biverkning i de olika behandlingsalternativen.

TLV:s bedömning: Eftersom Cyramza har en relativt omfattande biverkningsprofil är det rimligt att räkna med minskad livskvalitet samt medicineringskostnader på grund av biverkningar. I modellen har dock varken kostnaderna eller nyttoavdragen för biverkningar någon större inverkan på kostnaden per vunnet QALY. Valet av biverkningarnas längd baseras på resultaten från RAINBOW-studien, REGARD-studien samt den systematiska litteraturoversikten som indikerar att biverkningarna varade under en kort period.

2.1.6 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader ingår i form av produktionsbortfall vid sjukdom. Företaget använder humankapitalmetoden där den förlorade produktiviteten är skattad genom inkomst. Företaget antar att 25 procent av patienterna har sysselsättning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets antagande om de indirekta kostnaderna som något konservativa till företagets nackdel. Enligt TLV:s kliniska expert är det inte troligt att patienter i det progredierade hälsostadiet skulle kunna arbeta. Om endast 25 procent av patienterna i det progressionsfria hälsostadiet antas kunna återgå till arbet, skulle differensen bli något högre och gynna Cyramza plus paklitaxel jämfört med docetaxel och bästa möjliga omvårdnad.

3 Resultat

Enligt TLV:s bedömning hamnar kostnaden per vunnet QALY mellan 1,3–1,7 miljoner kronor beroende på vilket jämförelsealternativ som används. TLV presenterar båda jämförelsealternativen, bästa möjliga omvårdnad samt docetaxel. Jämförs Cyramza kombinerat med paklitaxel mot bästa möjliga omvårdnad blir kostnaden per vunnet QALY 1,3 miljoner kronor, se Tabell 6. Resultat i TLV:s grundscenario (Cyramza plus paklitaxel jämfört med bästa möjliga omvårdnad). Om docetaxel används som jämförelsealternativ blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,7 miljoner kronor, se Tabell 7. Tabell 6

Den viktigaste faktorn i modellen är läkemedelspriset för Cyramza. Den uppgår i TLV:s grundscenario till ungefär 390 000 kronor per patient, vilket inkluderar kostnader för kassation. Eftersom läkemedlet förlänger den progressionsfria överlevnaden blir skillnaden i primär läkemedelskostnad påtaglig. Dessutom leder behandlingen till en ökad överlevnad efter progression, vilket innebär att kostnader även i det stadiet har en betydelse.

3.1 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario används patienters vikt och kroppsytan från subgruppsanalysen gjord på patienter från region 1 (NA, Europa, Australien och Israel). Enligt TLV:s expert stämmer denna vikt bättre överens med patientkaraktäristika från Sverige, vikten höjs därmed från 63,33 kg i företagets grundscenario till 68,15 kg i TLV:s grundscenario.

Nyttovikterna är lägre i TLV:s grundscenario jämfört med företagets. Detta beror på att TLV har använt den brittiska tariffen vid skattning av nyttovikterna istället för den svenska tariffen som företaget använder i sitt grundscenario, den svenska tariffen används i känslighetsanalysen.

TLV anser även att administreringskostnaden för läkemedel på 937 kr per doseringstillfälle är underskattat. TLV bedömer därför att DRG-kod DT016³³ med en kostnad på 1 586 kr samt en kostnad för förberedelse av läkemedlet på 400 kronor (DRG-kod: 00451) bör inkluderas vilket resulterar i en administreringskostnad på 1 986 kronor per doseringstillfälle, vilket används i TLV:s grundscenario.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Vikt och kroppsytan höjs från 63,33 kg till 68,15 kg, och kroppsytan ökas från 1,71 m² till 1,78 m².
- Brittiska tariffen används vid skattning av nyttovikterna.
- Ökning av administreringskostnaden till 1 986 kr.

3.1.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Kostnad per vunnet QALY enligt TLV:s grundscenario blir ungefär 1,3 miljoner kronor då Cyramza i kombination med paklitaxel jämförs mot bästa möjliga omvårdnad.

³³ Läkemedelstillförelse, intravenös

Tabell 6. Resultat i TLV:s grundscenari (Cyramza plus paklitaxel jämfört med bästa möjliga omvårdnad)

	Cyramza+paklitaxel	Bästa möjliga omvårdnad	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	388 578 kr	- kr	388 578 kr
Övriga sjukvårdskostnader	248 124 kr	150 844 kr	97 280 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- 96 027 kr	- 46 315 kr	- 49 712 kr
Kostnader, totalt	540 675 kr	104 529 kr	436 145 kr
Levnadsår (LY)	0,940	0,453	0,486
QALYs	0,620	0,285	0,335
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 452 070 kr
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			1 303 497 kr

Kostnaden per vunnet QALY för behandling Cyramza i kombination med paklitaxel blir ungefär 1,3 miljoner kronor då den jämförs med bästa möjliga i andra linjen och leder till en QALY-vinst på 0,335. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,4 miljoner kronor.

Tabell 7. Resultat i TLV:s grundscenari (Cyramza plus paklitaxel jämfört med docetaxel)

	Cyramza+paclitaxel	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	388 578 kr	3 222 kr	385 355 kr
Övriga sjukvårdskostnader	248 124 kr	191 109 kr	57 015 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- 96 027 kr	- 60 649 kr	- 35 378 kr
Kostnader, totalt	540 675 kr	133 682 kr	406 992 kr
Levnadsår (LY)	0,940	0,593	0,346
QALYs	0,620	0,385	0,235
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 882 976 kr
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			1 732 387 kr

Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Cyramza i kombination med paklitaxel blir ungefär 1,7 miljoner kronor då den jämförs med docetaxel i andra linjen och leder till en QALY vinst på 0,235. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,8 miljoner kronor.

3.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i Tabell 8 och Tabell 9 nedanför. De faktorer som har störst påverkan på resultatet är om den log-logistiska funktionen används för att extrapolera total överlevnad, patienternas vikt och vilken tariff som används för att skatta nyttovikterna.

Tabell 8. Känslighetsanalyser (Cyramza plus paklitaxel jämfört med bästa möjliga omvårdnad)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario	436 135 kr	0,335	1 303 070 kr
Parametrisk extrapolering av OS istället för K-M (Log-logistisk)	451 646 kr	0,435	1 037 844 kr
Nyttovikter med den svenska tariffen	436 146 kr	0,396	1 101 910 kr
Vikt och kroppsytta från hela ITT populationen	401 058 kr	0,335	1 198 632 kr
Extrapolering av PFS med log-normal	435 351 kr	0,337	1 294 791 kr
Extrapolering av PFS med log-logistisk	434 974 kr	0,338	1 287 678 kr
Administreringskostnad på 937 kronor	417 184 kr	0,335	1 246 826 kr
Effektskillnad minskar med 25 %	427 491 kr	0,272	1 570 962 kr
Effektskillnad minskar med 50 %	412 200 kr	0,158	2 612 021 kr

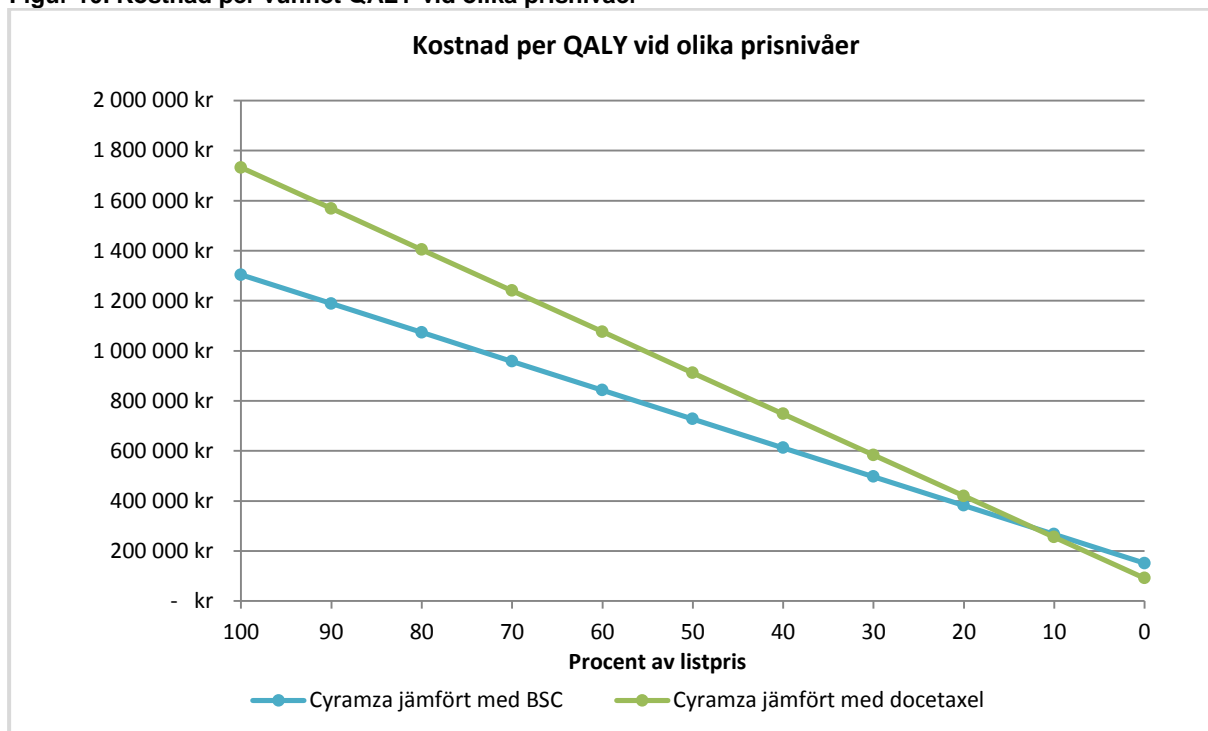
Tabell 9. Känslighetsanalyser (Cyramza plus paklitaxel jämfört med docetaxel)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario	406 992	0,235	1 732 387 kr
Parametrisk extrapolering av OS istället för K-M (Log-logistisk)	420 451 kr	0,293	1 285 400 kr
Nyttovikter med den svenska tariffen	406 993 kr	0,282	1 443 333 kr
Vikt och kroppsytta från hela ITT populationen	371 930 kr	0,235	1 583 146 kr
Extrapolering av PFS med log-normal	406 037 kr	0,239	1 702 139 kr
Extrapolering av PFS med log-logistisk	405 722 kr	0,240	1 691 010 kr
Administreringskostnad på 937 kronor	391 232 kr	0,235	1 665 304 kr
Effektskillnad minskar med 25 %	397 617 kr	0,147	2 704 385 kr

3.1.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Cyramza har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analysen utgår från de läkemedelskostnader som redovisas i avsnittet för kostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader för Cyramza räknas gradvis nedåt tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget.

Figur 10. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



3.1.4 Sammanvägt resultat

De resultat som redovisas i TLV:s och företagets grundscenario för jämförelsealternativen bygger på att 100 procent av patienterna får antingen bästa möjliga omvårdnad eller docetaxel. I praktiken är detta inte fallet, utan en andel av patienterna får bästa möjliga omvårdnad och en andel får docetaxel. En precis siffra på hur stor andel som får bästa möjliga omvårdnad eller docetaxel går inte att fastställa i Sverige, men enligt en internationellt publicerad artikel av Price et al.[14] förväntas ungefär 14 – 45 procent få kemoterapi i andra linjen.

För att illustrera detta utfall har TLV genomfört ett viktat resultat på kostnaden per vunnet QALY där 50 procent av patienterna får bästa möjliga omvårdnad och 50 procent får docetaxel som andra linjens behandling. Denna viktade kostnad per vunnet QALY blir då ungefär 1,48 miljoner kronor om indirekta kostnader inkluderas och ungefär 1,63 miljoner kronor om indirekta kostnader exkluderas, och leder till en QALY ökning 0,285.

Eftersom vi inte har en exakt siffra för hur många patienter som kan tänkas få kemoterapi i andra linjen i Sverige antar TLV att priset per vunnet QALY bör ligga mellan resultatet som redovisas i Tabell 6. (Cyramza plus paklitaxel jämfört mot bästa möjliga omvårdnad) och resultatet från den viktade jämförelsen (50 procent får bästa möjliga omvårdnad och 50 procent får docetaxel).

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY ligger mellan 1,30 miljoner kronor och 1,48 miljoner kronor om indirekta kostnader inkluderas och mellan 1,45 miljoner kronor och 1,63 miljoner kronor om indirekta kostnader exkluderas.

3.2 Företagets grundscenario

3.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget anser att Cyramza i kombination med paklitaxel bör jämföras mot bästa möjliga omvårdnad med patientpopulationen från RAINBOW-studien. Kostnaden per vunnet QALY är 970 000 kronor enligt företagets grundscenario (Tabell 10).

Företaget har gjort en alternativ jämförelse där Cyramza i kombination med paklitaxel jämförs mot docetaxel. Kostnaden per vunnet QALY är 1,2 miljoner kronor enligt företagets grundscenario (Tabell 11).

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Företaget använder i modellen genomsnittlig kroppsytta och vikt från hela studiepopulationen (63,33 kg och 1,71 m²).
- Nyttovikter baseras på den svenska tariffen.
- Företaget har använt en administreringskostnad för läkemedel på 937 kr per doseringstillfälle.

3.2.2 Resultatet i företagets grundscenario

Kostnaden per vunnet QALY blir ungefär 970 000 kronor enligt den analys där Cyramza i kombination med paklitaxel jämförs med bästa möjliga omvårdnad som andra linjens behandling, se Tabell 10. När Cyramza i kombination med paklitaxel jämförs med docetaxel som andra linjens behandling blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,2 miljoner kronor, se Tabell 11.

Det som driver upp kostnaden per vunnet QALY när Cyramza i kombination med paklitaxel jämförs mot docetaxel är framförallt den minskade QALY-differensen behandlingarna emellan, där differensen är 0,280 QALY mot 0,396 när jämförelsealternativet är bästa möjliga omvårdnad.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario (Cyramza plus paklitaxel jämfört med bästa möjliga omvårdnad)

	Cyramza+paklitaxel	Bästa möjliga omvårdnad	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	353 527 kr	- kr	353 527 kr
Övriga sjukvårdskostnader	228 973 kr	150 692 kr	78 281 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Indirekta kostnader	- 96 027 kr	- 46 315 kr	- 49 713 kr
Kostnader, totalt	486 474 kr	104 378 kr	382 096 kr
Levnadsår (LY)	0,940	0,453	0,486
QALYs	0,753	0,357	0,396
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 090 954 kr
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			965 356 kr

Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Cyramza i kombination med paklitaxel blir ungefär 970 000 kronor då den jämförs mot bästa möjliga omvårdnad i andra linjen och leder till en QALY-vinst på 0,396. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,1 miljoner kronor.

Tabell 11. Resultat företagets grundscenario (Cyramza plus paklitaxel jämfört med docetaxel)

	Cyramza+paklitaxel	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	353 527 kr	3 222 kr	350 305 kr
Övriga sjukvårdskostnader	228 973 kr	187 731 kr	41 243 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- 96 027 kr	- 60 649 kr	- 35 378 kr
Kostnader, totalt	486 474 kr	130 304 kr	356 170 kr
Levnadsår (LY)	0,94	0,59	0,35
QALYs	0,75	0,47	0,28
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 388 561 kr
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			1 263 099 kr

Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Cyramza i kombination med paklitaxel blir ungefär 1,2 miljoner kronor då den jämförs mot docetaxel som andra linjens behandling och leder till en QALY vinst på 0,280. Utan indirekta kostnader blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,3 miljoner kronor.

3.2.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har presenterat ett flertal känslighetsanalyser, såväl probabilistiska som envägs-känslighetsanalyser. Analyserna visar att resultaten är mest känsliga för parametrisk extrapolering av överlevnadskurvan med log-logistiska fördelningen, vilken tariff för nyttovikterna som används, val av patientkarakteristika som vikt/kroppsyta och huruvida spill vid administrering antas uppkomma eller inte.

Tabell 12. Känslighetsanalyser (Cyramza plus paklitaxel jämfört med bästa möjliga omvårdnad)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario	382 096 kr	0,396	965 356 kr
Parametrisk extrapolering av OS istället för K-M (Log-logistisk)	397 406 kr	0,528	752 294 kr
Vikt och kroppsyta från region 1 (RAINBOW)	417 184 kr	0,396	1 054 004 kr
Relativ dos justering (Avslaget)	417 147 kr	0,396	1 053 911 kr
Indirekta kostnader (Avslaget)	431 809 kr	0,396	1 090 954 kr
Nyttovikter (brittiska tariffen)	382 096 kr	0,335	1 141 961 kr

Tabell 13. Känslighetsanalyser (Cyramza plus paklitaxel jämfört med docetaxel)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario	356 170 kr	0,28	1 263 099 kr

Parametrisk extrapolering av OS istället för K-M (Log-logistisk)	369 495 kr	0,403	916 064 kr
Vikt och kroppsytta från region 1 (RAINBOW)	391 232 kr	0,282	1 387 441 kr
Relativ dos justering (Avslaget)	391 221 kr	0,282	1 387 400 kr
Indirekta kostnader (Avslaget)	391 548 kr	0,282	1 388 561 kr
Nyttovikter (brittiska tariffen)	356 170 kr	0,235	1 516 061 kr

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer resultaten av den hälsoekonomiska analysen som osäkra, då resultaten bygger på indirekta jämförelser med många led. De många led i nätverks-metaanalysen och de begränsade antalet studier bidrar till osäkerheten och gör det svårt att validera resultaten, jämfört med om företaget presenterat den direkta jämförelsen mot paklitaxel som den kliniska studien RAINBOW bygger på.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att ungefär 290 patienter kommer att behandlas varje år med Cyramza med eller utan paklitaxel. Antagandet baserar företaget på uppgifter från behandlande läkare samt marknadsundersökningar.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det mest troliga scenariot i klinisk praxis är att patienter kommer behandlas med Cyramza i andra linjen och att jämförelsealternativen bör vara docetaxel eller bästa möjliga omvårdnad. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 1,3 miljoner kronor när indirekta kostnader inkluderas och 1,4 miljoner kronor när indirekta kostnader exkluderas när Cyramza jämförs mot bästa möjliga omvårdnad. När Cyramza jämförs mot docetaxel blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,7 miljoner kronor när indirekta kostnader inkluderas och 1,8 miljoner kronor när indirekta kostnader exkluderas.

4 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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.

5 Sammanvägning

Cyramza (ramucirumab) är avsett att användas antingen i kombination med paklitaxel eller som monoterapi, för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare

platina- och fluropyrimidinbaserad (5-FU) kemoterapi. TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande) och leder till döden. Behandlingen är för de flesta av palliativ karaktär och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ, ur medicinsk synpunkt, i andra linjens behandling är irinotekan, docetaxel, paklitaxel eller bästa möjliga omvårdnad. Företaget har kommit in med kliniska jämförelser mot paklitaxel och bästa möjliga omvårdnad. Dessa studier har visat att Cyramza har en bättre effekt än behandling med enbart paklitaxel eller bästa möjliga omvårdnad. Företaget har kommit in med hälsoekonomiska jämförelser mot docetaxel och bästa möjliga omvårdnad. Även om en direkt jämförande studie mot ett av jämförelsealternativen, paklitaxel, finns har företaget kommit in med en hälsoekonomisk indirekt jämförelse mot docetaxel. Då studierna är olika i både studiedesign och patientkaraktäristika blir resultatet av en sådan jämförelse osäker.

Genom den indirekta jämförelsen antar företaget att Cyramza plus paklitaxel har en bättre effekt än docetaxel eller bästa möjliga omvårdnad.

Kostnaden per vunnet QALY i kombination med paklitaxel vid andra linjens behandling bedöms vara ungefär 1,3 miljoner kronor vid en jämförelse mot bästa möjliga omvårdnad och 1,7 miljoner kronor vid en jämförelse mot docetaxel. Kostnaden per vunnet QALY utan indirekta kostnader blir ungefär 1,4 miljoner kronor när Cyramza jämförs mot bästa möjliga omvårdnad och 1,8 miljoner kronor när Cyramza jämförs mot docetaxel.

6 Referenser

- [1] R. cancercentrum. (2012). *Esofagus- och ventrikelcancer Nationellt vårdprogram*. Available: http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_Esofagus_ventrikelcancer_20121121_final.pdf
- [2] T. Waddell, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, and D. Arnold, "Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Radiother Oncol*, vol. 110, pp. 189-94, Jan 2014.
- [3] E. M. Agency. (2014). *CHMP assessment report Cyramza*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf
- [4] Internetmedicin.se. (2014, 150819). *Esofaguscancer och kardiaccancer* Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2973>
- [5] Fass.se. (2014, 150819). *Produktresumé Cyramza*. Available: <http://www.fass.se/LIF/product?7&userType=2&nplId=20131005000017&docType=6>
- [6] G. Onkologisk and F. (GOF). (2015). *Användning av "Targeted Drugs" vid värdering och rekommendationer*. Available: http://onkologi.org/wp-content/uploads/2014/11/gof_guide_150304.pdf
- [7] Janusinfo. (2013, 150819). *Medikamentell behandling vid ventrikelcancer*. Available: <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Onkologiska-och-hematologiska-sjukdomar/Medikamentell-behandling-vid-ventrikelcancer/>
- [8] J. H. Kang, S. I. Lee, H. Lim do, K. W. Park, S. Y. Oh, H. C. Kwon, *et al.*, "Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone," *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 1513-8, May 1 2012.
- [9] H. Wilke, K. Muro, E. Van Cutsem, S. C. Oh, G. Bodoky, Y. Shimada, *et al.*, "Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with

- previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. 1224-35, Oct 2014.
- [10] C. S. Fuchs, J. Tomasek, C. J. Yong, F. Dumitru, R. Passalacqua, C. Goswami, *et al.*, "Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 383, pp. 31-9, Jan 4 2014.
- [11] S. Hironaka, S. Ueda, H. Yasui, T. Nishina, M. Tsuda, T. Tsumura, *et al.*, "Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial," *J Clin Oncol*, vol. 31, pp. 4438-44, Dec 10 2013.
- [12] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [13] K. Burstrom, S. Sun, U. G. Gerdtham, M. Henriksson, M. Johannesson, L. A. Levin, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 431-42, Mar 2014.
- [14] T. J. Price, J. D. Shapiro, E. Segelov, C. S. Karapetis, N. Pavlakis, E. Van Cutsem, *et al.*, "Management of advanced gastric cancer," *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, pp. 199-208; quiz 209, Apr 2012.