

# Refusjonsrapport

Everolimus (Afinitor) til behandling av  
nyrecellekarsinom.

Vurdering av søknad om  
forhåndsgodkjent refusjon § 2

12-10-2015

Statens legemiddelverk

## FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

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

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for everolimus (Afinitor) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon (relevant for søknaden):

Nyrecellekarsinom: Afinitor er indisert ved behandling av pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

### Bakgrunn:

Denne søknaden om generell refusjon for Afinitor omfatter en undergruppe av pasienter med fremskreden nyrecellekarsinom (RCC) som har progrediert under eller etter behandling med førstelinje vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-målrettet terapi med sunitinib (Sutent) eller pazopanib (Votrient). Everolimus virker ved å hemme mTOR-protein ("mammalian target of rapamycin") i kreftceller og reduserer nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og dermed hemmer angiogenese, cellesyklus og reduserer glukolyse i tumoren.

Legemiddelverket har vurdert dokumentasjonsgrunnlag for Afinitor® tabletter, Novartis, i henhold til gjeldende kriterier for refusjonsverdighet:

Alvorlighet: *RCC er en alvorlig sykdom hvor pasientene taper både levetid og livskvalitet. Pasienter med kreft i nyrene, nyrecellekarsinom (RCC) har 5 års overlevelse på i underkant av 70 %. Relevant pasientgruppe har dårlig prognose og behandlingen er ikke kurativ (unmet medical need). Det er behov for livslang behandling.*

Effektdokumentasjon: *Det er dokumentert at everolimus har effekt på PFS i relevant pasientgruppe sammenlignet med placebo.*

Klinisk dokumentasjon for effekt av everolimus i relevant pasientgruppe består i all hovedsak av én dobbelt blind, randomisert, kontrollert fase III studie (RECORD-1).

RECORD-1 studien inkluderte pasienter med avansert nyrecellekarsinom som har progrediert med sunitinib eller pazopanib. Everolimus 10 mg daglig (N = 277) ble sammenlignet med placebo (N=139), begge ble gitt samtidig med best supportive care (SC). Om lag 80 % av pasientene i placebogruppen byttet over til everolimus ved progresjon (open-label studie). Progresjonsfri overlevelse (PFS), primært endepunkt i studien, viste 3 måneder lengre PFS i everolimus gruppen sammenlignet med placebo (4,9 mnd vs. 1,9 mnd) og relativ risiko for progresjon eller død, RR= 0,33 (p < 0,001). Effektforskjellen for totaloverlevelse (OS) var ikke statistisk signifikant.

Kostnadseffektivitet: *Legemiddelverket mener at det ikke er grunnlag for å utføre kostnadsminimeringsanalyse fordi det ikke er vist at everolimus har tilsvarende effekt og sikkerhet som aksitinib.*

Novartis har i sin helseøkonomiske analyse valgt Inlyta (aksitinib) som komparator. Aksitinib er indisert for behandling av RCC etter terapivikt på sunitinib eller cytokiner, og har dermed delvis overlappende indikasjon med everolimus. Med dagens pris er Everolimus noe billigere enn Inlyta både per dag og over 6 måneds behandling.

Komparativ effekt av everolimus mot aksitinib er ikke vurdert i direkte sammenlignende studier. Novartis har utarbeidet en justert indirekte sammenligning mot aksitinib som grunnlag for en økonomisk analyse basert på prissammenligning (kost-minimering). Legemiddelverket anser at valg av komparator er godt begrunnet basert på gjeldende anbefalinger i retningslinjer og i preparatomtaler, samt etablert klinisk praksis. HELFO gir individuell stønad til begge legemidlene etter søknad fra behandlende spesialist.

Legemiddelverket har etter en totalvurdering kommet frem til at effektivitet for everolimus og aksitinib ikke er tilstrekkelig dokumentert. Dette skyldes ulikheter i prognostiske faktorer hos pasientene i hovedstudiene (RECORD-1 og AXIS). Forsøk på å justere ulikhetene mellom studiene med MAIC metoden har flere metodiske svakheter noe som medfører at legemiddelverket ikke har tilstrekkelig tiltro til resultatene. Forutsetningen om effektivitet som ligger til grunn for en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) er dermed ikke tilfredsstillt.

### **Konklusjon**

Everolimus (Afinitor) tilfredsstillt ikke krav etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2 for indikasjon behandling av pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>1 INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>7</b>
1.1 NYRECELLEKARSINOM .....	7
1.2 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	7
1.3 BEHANDLING MED EVEROLIMUS (AFINITOR).....	8
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR EFFEKTEN AV EVEROLIMUS (AFINITOR)</b> .....	<b>8</b>
2.1 RECORD-1 STUDIEN.....	8
2.1.1 PICO.....	9
2.2 BEHANDLING MED INLYTA (AKSITINIB).....	10
2.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING (ITC) .....	10
<b>3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>11</b>
3.1 PICO- RELEVANS.....	11
3.2 VURDERING AV INNSENDT ITC.....	12
<b>4 INNSENDT ØKONOMISK VURDERING AV EVEROLIMUS (AFINITOR)</b> .....	<b>12</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>15</b>

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Afinitor

Virkestoff: everolimus

Indikasjon (relevant for søknaden): Nyrecellekarsinom: Afinitor er indisert ved behandling av pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

ATC-nr: L01XE10

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-05-2015

Saksbehandling startet: 13-05-2015

Vedtak fattet: 12-10-2015

Saksbehandlingstid: 152 dager

## 1 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

### 1.1 Nyrecellekarsinom

Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom (RCC), er en alvorlig sykdom med 5 års overlevelse på i underkant av 70 %. Nyrecellekarsinomene utgjør cirka 80–90 % av alle maligne nyresvulster, og cirka 2 % av det årlige antallet krefttilfeller i Norge. Cirka 500 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt. [1]

Denne søknaden om generell refusjon omfatter en undergruppe av de mest alvorlig syke pasientene med nyrecellekarsinom. Pasienter som er aktuelle for Afinitor er pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom som har progrediert under eller etter behandling med førstelinje VEGF behandling (Sutent eller Votrient). Median overlevelse for denne pasientgruppen var i en fase-III studie 14,8 måneder. [2]

### 1.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Metastasefjerning fra den affiserte nyre bedrer prognose ved nyrecellekarsinom, men mange pasienter behandles i dag medikamentelt. De nasjonale retningslinjene anbefaler som førstelinjebehandling multikinase hemmere med Vascular Growth Factor receptor (VEGFR) og Platelet Derived Growth Factor (PDGFR) molekyler for pasienter med metastatisk eller avansert nyrecancer [1]. I første linje anbefales sunitinib (Sutent) som hemmer VEGFR 1,2,3 reseptorer samt PDGFR  $\alpha$  og  $\beta$  og pazopanib (Votrient) er en annen tyroksinkinsae inhibitor (TKI) indisert som førstelinjebehandling ved avansert nyrecellekarsinom til pasienter som tidligere har fått cytokinbehandling for avansert sykdom. Både Votrient og Sutent har generell refusjon for behandling av pasienter med nyrecellekarsinom. Bevacizumab sammen med INF $\alpha$  kan også brukes i 1. linje. Pasienter som har fått tilbakefall kan behandles i 2. linje. Sorafenib (Nexavar) er den aller første TKI indisert til behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom der tidligere behandling med interferon alfa eller interleukin-2 har sviktet eller hos de som ikke egner seg for slik behandling. Sorafenib har ikke generell refusjon, men det kan gis stønad etter individuell søknad fra legen.

Everolimus og aksitinib (Inlyta) er begge godkjent til bruk etter terapivikt på VEGF hemmere. Everolimus er omtalt i de nasjonale retningslinjene og anbefales i 2. og 3.linje behandling. Aksitinib (Inlyta) er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3 og har smalere indikasjon, kun etter tilbakefall på sunitinib. Aksitinib er ikke omtalt i retningslinjene. Salgsdata viser at begge legemidler er tatt i bruk, og at everolimus dominerer salget. HELFO gir individuell stønad til utgifter til begge legemidlene etter individuell søknad fra behandlede lege.

#### Bivirkninger

VEGF målrettet behandling med TKI medfører en rekke kjente bivirkninger: hypotensjon og proteinuri, stomatitt, hånd-fot-syndrom, diare og hypo- eller hypertyreose. Selv om

bivirkninger skuldes TKI klasseeffekt så varierer graden av disse bivirkningene med ulike virkestoff.[1]

### 1.3 Behandling med everolimus (Afinitor)

Everolimus er en proteinkinasehemmer som bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1).

Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer. [3]

Nyrecellekarsinom: Afinitor er indisert ved behandling av pasienter med fremskreden nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling. Afinitor anbefales i nasjonale retningslinjer for behandling og diagnostikk av nyrecellekarsinom etter progresjon på sunitinib eller pazopanib (2. eller 3. linje).

#### Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dosering for everolimus er 10 mg én gang daglig. Afinitor er i tablettform og administreres oralt. Ved alvorlige og/eller ikke-tolererbare bivirkninger anbefales dosereduksjon til 5 mg daglig, midlertidig avbrudd eller seponering. Behandlingen gis så lenge pasienten responderer og har akseptable bivirkninger. For ytterligere informasjon om legemiddelet henvises det til preparatomtalen [3].

#### *Bivirkninger*

Everolimus har immunsuppressive egenskaper og kan predisponere pasienter for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoainfeksjoner. Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose, candida eller pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP) og virusinfeksjoner har blitt beskrevet hos pasienter som bruker Afinitor.

Ikke-infeksiøs pneumonitt er en klasseeffekt av rapamycinderivater og er rapportert hos pasienter behandlet med everolimus. [3]

## 2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR EFFEKTEN AV EVEROLIMUS (AFINITOR)

Dokumentasjon for klinisk effekt av everolimus hos pasienter med fremskreden nyrekarsinom bygger hovedsakelig på en relevant, placebokontrollert studie, RECORD-1. [2] For å sammenligne effekt av everolimus mot annet aktiv komparator aksitinib, i relevant pasientgruppe, har Novartis utarbeidet en analyse basert på en indirekte sammenligning (ITC) av data fra RECORD-1 og AXIS studien [4].

### 2.1 RECORD-1 studien

Dette er en fase-III studie som undersøkte everolimus hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom som har progrediert på behandling med en tyrosin kinase hemmer (TKI). Studiet var randomisert, dobbelt-blindet, multinasjonalt og placebokontrollert.



### 2.1.1 PICO

Populasjonen (N = 416) var pasienter med RCC som har opplevd sykdomsprogresjon under behandling med, eller inntil seks måneder etter at behandling med sunitinib og/eller sorafenib var avsluttet. Pasienter ble randomisert 2:1 til everolimus 10 mg daglig (N = 277) eller placebo (N = 139), begge gitt sammen med best supportive care (BSC).

Intervensjonen var everolimus tablett 10 mg daglig. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller død.

Kontrollgruppen fikk placebotabletter. Pasienter i placebogruppen som opplevde sykdomsprogresjon underveis i studiet fikk tilbud om oppstart med everolimus og byttet over til «open label» everolimus. Totalt 76,2 % av pasientene som ble randomisert til placebo byttet over til «open label» everolimus.

Utfallsmål (Outcome)- progresjonsfri overlevelse (PFS- progression free survival) var primært utfallsmål i studien. Sykdomsprogresjon var vurdert basert på sentralisert vurdering av radiologisk progresjon i ITT populasjonen (RECIST<sup>1</sup> kriterier). Sekundære utfallsmål var total overlevelse (OS – overall survival), objektiv responsrate (ORR) og livskvalitet (QoL).

#### Resultater:

Median PFS i everolimusgruppen var 4,9 måneder (95 % KI:4.0–5.5) vs. 1,9 måned i placebogruppen (95 % KI:1.8–1.9) som gir HR 0.33 (95 % KI:0.25–0.43, p < 0,001).

Median OS var 14,8 måneder i gruppen som fikk everolimus vs. 14,4 måneder i gruppen som fikk placebo: HR 0,87 (95 % KI=0.65–1.15, p= 0,162). Resultatet var ikke statistisk signifikant.

Objektiv responsrate (komplett og delvis respons samt stabil sykdom) ble oppnådd hos 67 % av everolimus pasienter mot 32 % i placebogruppen. Resultat for ORR drives av kun sykdomsstabiliserende effekt fordi ingen pasienter fikk komplett respons og bare 1,8 % pasienter i everolimusgruppen hadde delvis respons.

Tumorreduksjon ble observert hos 47 % av everolimus pasienter sammenlignet med 10 % i placearmen.

Livskvalitetsdata basert på FKSI<sup>2</sup> og EORTC QLQ-C30<sup>3</sup> resultater (60 % deltagelse ved 3 md og 30 % ved 6 md) viste lignende skåre for livskvalitet, pasientrapporterte resultater og funksjonsnivå/ symptomer i everolimus- og placeboarmen. Tid til forverring var ikke signifikant forskjellig mellom pasientgruppene.

<sup>1</sup> RECIST- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

<sup>2</sup> FKSI- Functional Assessment of Cancer Therapy –Kidney Symptom Index (FKSI)

<sup>3</sup> EORTC QLQ-C30 - <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>

Bivirkninger grad 3 eller 4 og alvorlige bivirkninger var oftere rapportert i everolimusgruppen (65 % vs. 29 %) enn i placebo, og flere pasienter i everolimusgruppen avsluttet behandling pga. bivirkninger (40 % vs. 23 %).

## **2.2 Behandling med Inlyta (aksitinib)**

Aksitinib har godkjent indikasjon som andrelinjebehandling ved avansert nyrecellekarsinom etter at førstelinjebehandling i form av sunitinib eller et cytokin har sviktet. [5] Dokumentasjon for effekt og sikkerhet hos relevant pasientgruppe bygger på en multisenter randomisert, åpen, fase III studie med aktiv kontroll (sorafenib) – AXIS studien [4]. Studien inkluderte 723 RCC pasienter med progresjon av sykdommen etter eller ved tidligere behandling inkludert sunitinib, bevacizumab, temsirolimus eller cytokiner. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til everolimus eller aksitinib. Bare 54 % av pasientene hadde brukt sunitinib som førstelinjebehandling. Pasientene ble stratifisert i de to ulike behandlingsgruppene, slik at andelen som hadde brukt sunitinib var like stor (54 %) i begge behandlingsarmene. Primære endepunkt PFS ble vurdert av en blindet uavhengig sentral radiologisk vurdering. Sekundære endepunkt var OS og ORR. I subgruppen med pasienter som var tidligere behandlet med sunitinib var PFS forlenget med 1,4 måneder sammenlignet med sorafenib (4,8 vs. 3,4 mnd.) Forskjellen i OS og ORR var ikke statistisk signifikant.

Anbefalt dose med aksitinib er 10 mg daglig (5 mg to ganger daglig) som gis i tablettform. Behandlingen bør fortsette så lenge man ser klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet som ikke kan behandles med ytterligere medisiner eller dosejustering. [5]

## **2.3 Indirekte sammenligning (ITC)**

Både Afinitor og Inlyta er godkjent for andrelinjebehandling av RCC pasienter som har progrediert etter henholdsvis sunitinib eller pazopanib og sunitinib eller ett cytokin. Cytokiner brukes mindre i norsk klinisk praksis i dag, og derfor vil Inlyta primært brukes hos pasienter tidligere behandlet med sunitinib. Bruksområdet er dermed overlappende, men det finnes ikke studier med direkte sammenligning mellom everolimus og aksitinib.

Novartis har utført en justert indirekte sammenligning (ITC – indirect treatment comparison) ved å velge ut pasienter som var tidligere behandlet med sunitinib i studiene RECORD-1 (N = 43) og i AXIS (N = 194). Denne analysen ble opprinnelig laget i forbindelse med innsendelse av søknad om refusjon til Scottish Medicine Consortium (SMC) og er ikke publisert. Legemiddelverket ble forelagt bare deler av dokumentasjonen, ettersom deler av dokumentasjonen er fortsatt konfidensiell.

Novartis hadde tilgang til individuelle pasientdata fra RECORD-1 studien, mens tilsvarende data fra AXIS var tilgjengelig bare på aggregert nivå. Følgende tre faktorer i pasientkarakteristikken ble identifisert som utslagsgivende for PFS respons: MSKCC score, kjønn og behandlingsslengde med sunitinib. Justering av forskjeller i pasientkarakteristikk i baseline mellom studiene ble gjort i henhold til MAIC<sup>4</sup> metode [6, 7]. Individuelle pasientdata

---

<sup>4</sup> MAIC- Matching-Adjusted Indirect Comparisons

fra RECORD studien ble vektet slik at fordelingen av de tre identifiserte prognostiske faktorer i større grad var sammenlignbar med aktuell populasjon i AXIS-studien. Det ble ikke justert for forskjeller i MSKCC risiko fordeling, ulik kjønnsfordeling, alder og andelen pasienter som fikk stråleterapi. Denne analysen er nærmere vurdert i kap. 3.

### 3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

#### 3.1 PICO- relevans

Legemiddelverket har vurdert relevans av RECORD-1 studien for norsk klinisk praksis.

##### *Pasientpopulasjon*

Pasienter hadde godt funksjonsnivå og var fordelt i henhold til prognostiske faktorer (MSKCC<sup>5</sup> score) for overlevelse etter VGFR-TKI behandling. Disse prognostiske faktorer var ikke prediktive for respons på everolimus. Om lag 30 % var tidligere behandlet med sorafenib i 1. linje eller sorafenib og sunitinib (26 %). Pasienter i RECORD-1 studien gjenspeiler sannsynligvis relevant pasientgruppe i norsk klinisk praksis. Sorafenib anbefales til bruk i 3. linje behandling.

##### *Intervensjon*

Dosering av everolimus tabletter er i tråd med anbefalt dosering i nasjonale retningslinjer og godkjent SPC. Om lag 7 % av everolimus pasienter har redusert dosen i løpet av studieperioden.

##### *Komparator*

Behandlingssekvens for RCC er ikke avklart per i dag. RECORD studien var placebokontrollert. I dagens praksis skulle vi gjerne sett at everolimus var sammenlignet direkte mot en annen aktiv komparator. Det er mangel på studier med direkte sammenligning mot andre potensielt relevante legemidler som pazopanib, aksitinib eller sorafenib. I analysen av kostnader er legemiddelkostnader for everolimus sammenlignet mot kostnader for aksitinib. (se kap. 3)

##### *Utfallsmål i studien*

Det er brukt relevante utfallsmål for klinisk effekt (PFS, OS, ORR). Det er stor fordel at RECORD-1 studien også samlet livskvalitetsdata. Det er brukt både generiske og sykdomsspesifikke spørreskjema for vurdering av endringer i pasientens livskvalitet

##### *Resultat*

Legemiddelverket har valgt å basere sin vurdering på det primære endepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS) fordi estimering av de ikke statistiske signifikante data på totaloverlevelse, justert for bytte av behandling fra placebo i RECORD-1 studie, er beheftet med usikkerhet. OS resultatene er trolig påvirket av at en stor andel av pasientene randomisert til placebo byttet over til «open label» everolimus på grunn av tumorprogresjon i løpet av studiet.

---

<sup>5</sup> MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer center score

Behandling med everolimus har vist statistisk signifikant forlengelse av median PFS sammenlignet med placebo. Begge gitt sammen med BSC. Everolimus har akseptable bivirkninger gitt at pasientene responderer.

### **3.2 Vurdering av innsendt ITC**

I den indirekte sammenligningen av effektdata fra studiene AXIS og RECORD-1 var det behov for justering for forskjeller mellom pasientgruppene inkludert i studiene. Dette ble utført ved bruk av MAIC metode.[7] De individuelle pasientdataene fra RECORD-1 studien ble vektet i forhold til baseline pasientkarakteristikk for hele populasjonen i aksitinib-armen fra AXIS-studien (n = 361), mens de vektete resultatene fra RECORD-1 ble sammenlignet med resultatene fra en sub-gruppe fra aksitinibarmen i AXIS-studien som inkluderte kun pasienter som fikk sunitinib som førstelinjebehandling (n= 194 ). Resultatene fra de individuelle dataene fra RECORD-1 studien (gjennomsnittlig PFS på 5,1 måneder) var sammenlignet med resultatene fra subgruppen i aksitinib-armen i AXIS-studien (gjennomsnittlig PFS på 4,8 måneder). Baseline pasientkarakteristikk for de vektete data fra RECORD-1 tilsvarer imidlertid hele aksitinib-armen i AXIS-studiene (gjennomsnittlig PFS på 6,7 måneder).

Legemiddelverket mener at det er problematisk å sammenligne de vektete dataene fra RECORD-1 studien med resultatene fra subgruppen ettersom det er ukjent hvorvidt disse to populasjonene har tilsvarende baseline pasientkarakteristikk. Det var 124 pasienter i RECORD-1 studien som har mottatt sunitinib som førstelinjebehandling, men kun data fra 43 av disse pasientene inkludert i ITC analysen. Seleksjonskriteria for disse 43 pasientene er ikke beskrevet. Ettersom baseline pasientkarakteristikk for den aktuelle subgruppen i AXIS-studien ikke foreligger, er det ikke mulig i si noe om hvorvidt den aktuelle populasjonen fra RECORD-1 studien og AXIS-studiene er sammenlignbare.

På bakgrunn av usikkerhet knyttet både til seleksjonen av inkludert datamateriale fra RECORD-1 studien og til hvorvidt studiepopulasjonene er sammenlignbare, vurderer Legemiddelverket resultatene fra innsendte ITC som svært usikre. Vi anser derfor ikke resultatene fra analysene som tilstrekkelig dokumentasjon på at Afinitor og Inlyta er sammenlignbare når det gjelder klinisk effekt og bivirkningsprofil.

## **4 INNSENDT ØKONOMISK VURDERING AV EVEROLIMUS (AFINITOR)**

Novartis har ikke utarbeidet en fullstendig analyse av kostnadseffektiviteten til Afinitor. Den innsendte økonomiske analysen av Afinitor er en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) med Inlyta som komparator basert på antagelse om at disse to legemidler har tilsvarende effekt og sikkerhet ved bruk hos den aktuelle pasientgruppen.

### *Analysens perspektiv*

Perspektivet er et begrenset samfunnsperspektiv, hvor kun de direkte legemiddelkostnadene er inkludert i kost-min.

### Kostnader

De innsendte økonomiske beregningene er en ren sammenligning av de direkte legemiddelkostnadene (AUP) for Afinitor og Inlyta i anbefalte doseringer, hhv. 10 mg daglig og 5 mg x 2 daglig.

**Tabell 1 Legemiddelpriser for Afinitor og komparator (Athene 26/8-15)**

Legemiddel	Max AIP	Max AUP	Maks AUP pr. dose	Maks AUP pr. døgndose	Maks AUP pr. 28 dgr
Afinitor 10 mg x 30	25.883,36	33.366,10	1.112,20	1.112,20	31.141,6
Inlyta 5 mg x 56	30.839,91	39.747,60	709,78	1.419,56	39.747,68

Direkte prissammenligning av legemiddelkostnader viser at Afinitor har 21,65 % lavere legemiddelpris (AUP) per døgndose enn Inlyta.

### Legemiddelverkets vurdering av innsendte økonomiske analyse

Legemiddelverket vurderer resultatene fra den innsendte indirekte sammenligningen (ITC) av everolimus og aksitinib som svært usikre. Vi mener at forutsetningene for å kunne gjøre en kostminimeringsanalyse ikke er til stede fordi det ikke er tilstrekkelig dokumentert at everolimus og aksitinib har tilsvarende effekt og sikkerhet. Dette er nærmere beskrevet og diskutert i kap. 2.2.1 over.

En nylig publisert helseøkonomisk analyse utført i USA konkluderer at livstidskostnader for Afinitor er lavere enn for Inlyta grunnet større doseintensitet og dermed høyere behandlingskostnader for aksitinib.[8] Det er ikke utført lignende analyse for norske forhold.

Utgifter til både Afinitor og Inlyta for denne pasientgruppe refunderes i dag via individuell stønad etter søknad til HELFO fra behandlende lege. Novartis og klinikere har bekreftet at alle pasienter så langt har fått innvilget søknaden.

**Konklusjon**

Dokumentasjon for Everolimus (Afinitor) tilfredsstillende ikke krav etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2 for indikasjon behandling av pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

**Vedtak**

Med hjemmel i legemiddelforskriftens § 14-21 har Legemiddelverket fattet følgende vedtak:

*Everolimus (Afinitor) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14 for indikasjon behandling av pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.*

Statens legemiddelverk, 12-10-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Saksbehandlere  
Camilla Hjelm  
Krystyna Hviding

**REFERANSER**

1. Beisland, C.B., L; Klepp O et al., *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft*, 2015, Helsedirektoratet.
2. Motzer, R.J., et al., *Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors*. *Cancer*, 2010. **116**(18): p. 4256-65.
3. EMA, *Afinitor produktomtale (SPC)*.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf).
4. Rini, B.I., et al., *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. *Lancet*, 2011. **378**(9807): p. 1931-9.
5. EMA, *Aksitinib preparatomtale (SPC)*.
6. Signorovitch, J.E., et al., *Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept*. *Pharmacoeconomics*, 2010. **28**(10): p. 935-45.
7. Signorovitch, J.E., et al., *Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research*. *Value Health*, 2012. **15**(6): p. 940-7.
8. Perrin, A., et al., *Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US*. *J Med Econ*, 2015. **18**(3): p. 200-9.