

Refusjonsrapport

Everolimus (Afinitor) til behandling av
pankreatiske nevroendokrine tumorer
(pNET)

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

03-11-2015

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.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (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 denne søknaden):

Afinitor er indisert ved behandling av ikke-operable eller metastatiske, vel differensierte eller moderat differensierte, pankreatiske neuroendokrine tumorer hos voksne med progressiv sykdom.

Bakgrunn:

Pankreatisk Neuroendokrine Tumorer (pNET) er en type NET-kreft som utgjør 1-2 % av krefttilfeller i bukspyttkjertelen. Insidensen av pNET er estimert til 0,3 per 100.000. Det diagnostiseres 10-20 nye tilfeller pNET årlig i Norge.

Denne refusjonssøknaden gjelder en undergruppe av pasienter med pNET, avgrenset til voksne pasienter med en ikke-operabel eller metastatisk, høyt/moderat differensiert pNET. Legemiddelfirma har estimert at ca. 15 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling i Norge. Pasientene behandles systemisk med kjemoterapi i 1. linje og deretter everolimus eller sunitinib i 2. eller 3 linje. Sykdommen er alvorlig med behov for langvarig behandling.

Klinisk effekt- everolimus:

Effektdata for everolimus i behandling av pNET bygger hovedsakelig på RADIANT-3 studien, et internasjonalt, multisenter, dobbelt-blindet, fase III studie. Pasientene diagnostisert med pNET ble randomisert til behandling med everolimus 10 mg daglig eller placebo, begge i tillegg til «best supportive care» (BSC). Resultatene viste en signifikant forlengelse av median PFS (11.0 vs 4.6 måneder) for gruppen som ble behandlet med everolimus, som resulterte i 65 % reduksjon av estimert risiko for progresjon ($p < 0.001$). Everolimus har hovedsakelig bidratt til stabilisering av sykdomsprogresjon.

En justert indirekte sammenligning av resultater fra to fase III, randomiserte og placebokontrollerte studier med henholdsvis everolimus og sunitinib viste ikke statistisk signifikant forskjell i PFS og OS i relevant pasientgruppe. Legemiddelverket vurderer innsendte ITC som tilstrekkelig dokumentasjon på at everolimus (Afinitor) og sunitinib (Sutent) har sammenlignbar effekt mot placebo ved behandling av pNET. Denne indirekte sammenligningen danner utgangspunkt for antagelse om tilsvarende effekt på PFS av everolimus og sunitinib i aktuell pasientpopulasjon med pNET.

Helseøkonomisk analyse:

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse av rene legemiddelkostnader av everolimus og sunitinib. Etter varslet prisjustering per desember 2015 er everolimus ca. 12 % billigere enn sunitinib. Kostnadseffektivitet av sunitinib i aktuell pasientgruppe er ikke vurdert. Det betyr at kostnadseffektiviteten til everolimus i forhold til placebo ikke er etablert, men at behandlingen er kostnadsbesparende sammenlignet med sunitinib pga lavere pris.

Konklusjon:

pNET er en alvorlig sykdom som fører til nedsettelse av livskvalitet og reduserer forventet levetid. Pasientene må ha livslang behandling. Everolimus har dokumentert effekt på forlengelse av PFS i relevant pasientgruppe uten forverring av livskvalitet og med akseptable bivirkninger.

Den innsendte kost-min analysen, basert på den forventede prisjusteringen i desember 2015, viser 11,9 % lavere årlig legemiddelkostnad for Afinitor sammenlignet med Sutent. Ved ellers like forhold bør Afinitor foretrekkes, gitt dagens priser. Denne analysen har ikke etablert *hvor* kostnadseffektivt behandling med Afintor er mot for eksempel placebo i relevant pasientgruppe.

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| OPPSUMMERING | 3 |
| SØKNADSLOGG | 6 |
| 1. Introduksjon/bakgrunn | 7 |
| 1.1 Pankreatisk neuroendokrine tumorer (pNET)..... | 7 |
| 1.2 Eksisterende behandlingsmuligheter..... | 8 |
| 1.2.1 Behandling med everolimus (Afinitor)..... | 8 |
| 1.2.2 Behandling med Sutent (komparator) | 9 |
| 2 Klinisk dokumentasjon..... | 9 |
| 2.1 Everolimus (Afinitor)..... | 9 |
| 2.2 Sunitinib (Sutent) | 10 |
| 2.3 Indirekte sammenligning (ITC)..... | 10 |
| 3 Legemiddeløkonomisk analyse av everolimus (Afinitor)..... | 12 |
| 4 Konklusjon | 14 |
| REFERANSER | 16 |

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Afinitor

Virkestoff: everolimus

Indikasjon: Pankreatiske nevroendokrine tumorer

ATC-nr: L01XE10

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-05-2015
Saksbehandling startet: 13-05-2015
Vedtak fattet: 03-11-2015
Saksbehandlingstid: 174 dager

1. Introduksjon/bakgrunn

1.1 Pankreatisk neuroendokrine tumorer (pNET)

Neuroendokrine svulster utvikles fra stamceller til hormonproduserende celler og neuroendokrin kreft (NET-kreft) regnes for en relativt sjelden kreftform. Pankreatisk Neuroendokrine Tumorer (pNET) er en type NET-kreft som oppstår i bukspyttkjertelen. Prognosen avhenger av differensieringsgrad. De vanligste symptomene er smerter, vekttap, slapphet, hormonforstyrrelser som lavt blodsukker (insulin og glukagon) og magesår (gastrin).

Ifølge Kreftregisteret [1] var det 732 nye tilfeller av kreft i bukspyttkjertelen i 2013 i Norge, hvorav pNET utgjør av 1-2 % av disse tilfellene [2]. Insidensen av pNET er estimert til 0,3 av 100.000 [3], men har vært økende de senere år. Legemiddelfirma har på bakgrunn av disse tallene estimert at det diagnostiseres 10-20 nye tilfeller pNET årlig i Norge. PNET skiller seg fra andre neuroendokrine tumorer ved at den oftest har et generelt høyere malignpotensiale med dårlige prognose [2].

WHOs klassifisering av NET-kreft baserer seg på forekomsten av Ki-67%, som er en immunhistokjemisk undersøkelse av svulstvevet. MIB-1 (Mindbomb homolog 1) antigenet binder seg til Ki-67 proteinet, som uttrykkes i celler i delingsfase og farger cellekjernen slik at cellekjerner i celler i deling skiller seg fra cellekjerner i celler som ikke er i delingsfase. Ki-67 prosentandel angir hvor stor andel av cellene i svulsten som er farget, og altså er i delingsfase. En Ki-67 på 5 % betyr at 5 % av cellene i svulsten er i ferd med å dele seg. Prosentandelen av påvist Ki-67 kan være forskjellig i forskjellige områder i svulsten, og er ofte høyere i metastasene enn i primærsvulsten. Området med høyest Ki-67 % ("hot spots") i primærsvulsten gir grunnlag for klassifiseringen av svulstene.

WHO klassifisering av NET tumorer (2010):

| | |
|------------------|--|
| Ki-67 % < 3 % | Høyt differensiert neuroendokrin svulst |
| Ki-67 % = 3–20 % | Middels differensiert neuroendokrin svulst |
| Ki-67 % > 20 % | Lite differensiert neuroendokrint karsinom |

Denne refusjonssøknaden gjelder en undergruppe av pasienter med pNET, avgrenset til voksne pasienter med en ikke-operabel eller metastatisk, høyt/moderat differensiert, pankreatisk neuroendokrin tumor (Ki-67 < 20 %). Legemiddelfirma har estimert at ca. 15 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling i Norge. Sykdommen er alvorlig med behov for langvarig behandling. Overlevelsesdata ved pNET er usikre, i en studie angis 5 års overlevelse fra 38 – 74 % [2]. Median overlevelsestid for pasienter med distale metastaser er i en annen studie anslått til 24 måneder [4].

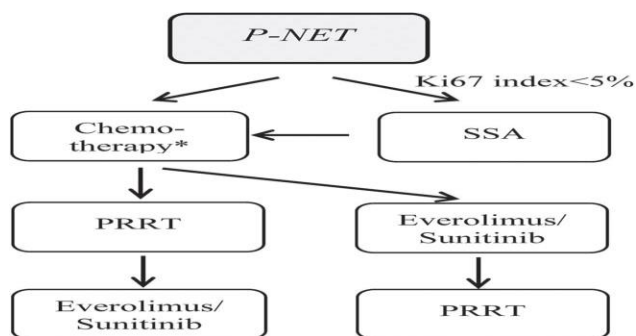
CT undersøkelse (m³pancreas protokoll³ + CT thorax) er basisundersøkelser i diagnostikk og utredning av pankreaskreft. MR, EUS (ev. m/FNAC) og PET-CT kan være nyttige supplerende undersøkelsesmodaliteter. [5] En annen relevant undersøkelse er nivå av kromogranin A (CgA) som er et protein som brukes som tumormarkør for neuroendokrine svulster fordi rundt 90 % av alle høyt differensierte neuroendokrine svulster skiller ut

A(CgA) i serum. Nivået øker med økende svulstmengde. [5] Kromogranin A i serum kan også være forhøyet ved andre tilstander og krefttyper og derfor kan tolkning av forhøyede verdier være vanskelig. [6]

1.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Kirurgi er førstevalg i behandling av pNET. For rundt 65 % av pasientene er imidlertid tumoren ikke-operabel eller har metastasert når sykdommen oppdages [4]. Systemisk behandling er da aktuelt.[7] Denne består av tre ulike behandlingsalternativer: I første linje er det anbefalt bruk av kjemoterapi til pasienter med metastaser eller lokalavansert sykdom med Ki67 > 20 %. Ved lavere Ki67 (< 10 %), kan somatostatin vurderes. I andre linje benyttes ofte Afinitor eller Sutent. Hvis pasientene har en tumor med høyt uttrykk av somatostatin reseptorer (SSTR) kan Peptidreseptor radionuklide behandling (PRRT) vurderes i andre eller tredje linje. [2, 7]

Figur 1 Behandlingsalgoritme for systemisk behandling av pNET [2]



* streptozotocin+5-fluoracil eller temozolamid + capecitabin

1.2.1 Behandling med everolimus (Afinitor)

Afinitor er indisert ved behandling av ikke-operable eller metastatiske, vel differensierte eller moderat differensierte, pankreatiske nevroendokrine tumorer hos voksne med progressiv sykdom.

Everolimus er en proteinkinasehemmer som bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12, og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som potenserer angiogene prosesser i tumoren, signalveien P13K-Akt_mTOR er en viktig intracellulær signalkaskade som medierer både vekstfaktorindusert proliferasjon og celleoverlevelse. Ved en rekke kreftformer er ofte denne signalveien dysregulert. Afinitor som er en m-TOR inhibitor hindrer stimulering av kreftcellen via denne signalveien.

Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose er 10 mg everolimus én gang daglig. Behandling bør foregå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Sutele For ytterligere informasjon om legemiddelet henvises det til preparatomtalen [8].

Afinitor er angitt som andre- eller tredjelinjebehandling av pNET i «Nordiske guidelines 2014 for diagnose og behandling av gastroenteropankreatiske neuroendokrine maligniteter» [2]. Ifølge søker får aktuelle pasienter med pNET for tiden dette legemiddelet refundert gjennom individuell stønad fra HELFO.

1.2.2 Behandling med Sutent (komparator)

Søker angir Sutent (sunitinib) som relevant komparator til Afinitor på bakgrunn av en tilsvarende indikasjon. Sutent, slik som Afinitor, er indisert for behandling av ikke-operabel eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET) med sykdomsprogresjon hos voksne. Sutent slik som Afinitor er anbefalt som 2. eller 3.linjebehandling i de nordiske guidelines.

Anbefalt dose Sutent ved pNET er 37,5 mg tatt oralt én gang daglig.

2 Klinisk dokumentasjon

2.1 Everolimus (Afinitor)

Klinisk effekt av everolimus (m-TOR inhibitor) i behandling av pNET bygger på resultater fra RADIANT-3 studien. Denne studien ble også lagt til grunn for godkjent indikasjon for Afinitor til behandling av pNET. Søker refererer også til RADIANT-2 studien.

RADIANT-3[4]

RADIANT-3 var et internasjonalt, multisenter, dobbelt-blindet, fase III studie, der pasientene ble randomisert til behandling med everolimus 10 mg daglig eller placebo, begge i tillegg til «best supportive care» (BSC). Randomiseringen ble stratifisert med hensyn til tidligere kjemoterapi og i forhold til WHO klassifisering av helsestatus ved oppstart av studien. Median oppfølgingsstid i studien var 17 måneder. Randomiseringen ble brutt etter radiologisk påvisbar sykdomsprogresjon under studiet. Hele 85 % av pasientene opprinnelig randomisert til placebo byttet over til videre «open-label» behandling med everolimus (172 av 203 pasienter).

Inkluderte pasienter (n=410) var over 18 år med høy eller moderat differensiert pNET tumor med radiologisk påvisbar sykdomsprogresjon de siste 12 måneder og målbare lesjoner i henhold til RECIST1 samt allmenntilstand tilsvarende WHO allmenntilstandsstatus på ≤ 2 . Halvparten av de inkluderte pasientene i hver arm har vært tidligere behandlet med kjemoterapi og 50 % har fått somatostatin analoger.

Det primære utfallsmålet i RADIANT-3 var progresjonsfri overlevelse (PFS). Analysen ble gjort i ITT (intention-to-treat) populasjonen (N = 410). Sekundære utfallsmål var totaloverlevelse (OS), sikkerhet, objektiv responsrate, responsvarighet og forekomst av biomarkører.

¹ RECIST Response Evaluation Criteria Solid Tumors

Resultatene viste en signifikant forlengelse av median PFS (11.0 vs 4.6 måneder) for gruppen som ble behandlet med everolimus, som resulterte i 65 % reduksjon av estimert risiko for progresjon ($p < 0.001$). Everolimus har hovedsakelig bidratt til stabilisering av sykdomsprogresjon samt en mindre reduksjon av tumorstørrelse. Studien viste ikke signifikant forskjell i OS mellom armene ($p = 0.594$). 34 % av gruppen som ble behandlet med everolimus var fortsatt progresjonsfrie i henhold til definerte kriterier ved 12 måneder kontroll, mot bare 9 % av pasientene i placebogruppen.

Omlag 21 % av pasientene avbrøt behandlingen pga. bivirkninger. Everolimus-relaterte bivirkninger (everolimus vs. placebo) var hovedsakelig grad 1 eller 2, og inkluderte stomatitis (64 % vs. 17 %, henholdsvis), rash (49 % vs. 10 %), diarreha (34 % vs. 10 %), fatigue (31 % vs. 14 %), og infeksjoner (23 % vs. 6 %) hovedsakelig i øvre luftveier. Mest vanlige grad 3 eller 4 reaksjoner var stomatitis (7 %), anemia (6 %) og hyperglykemia (5 %).

RADIANT-2

RADIANT-2 var en dobbelt blindet, randomisert, placebokontrollert, fase III studie hvor man undersøkte effekt og sikkerhet for kombinasjonen Afinitor + octreotid sammenlignet med placebo + octreotid hos pasienter med nevroendokrine tumorer. [9]

2.2 Sunitinib (Sutent)

Effektdata i relevant pasientgruppe bygger på Raymond et al studien [10]. Dette er en internasjonal, randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert fase III effektstudie av sunitinib. Studiet ble avsluttet tidlig på grunn av alvorlige hendelser og flere dødsfall i placebogruppen, samt en tydelig forskjell i PFS i favør av gruppen som ble behandlet med sunitinib.

Populasjonen i denne studien var pasienter med avansert, progredierende lav eller medium-differensiert pankreatisk neuroendokrin tumor med bekreftet sykdomsprogresjon de siste 12 måneder før studiestart. 171 pasienter ble randomisert i to grupper. Kontinuerlig aktiv behandling med sunitinib (37,5 mg daglig) eller placebo. Det ble ikke foretatt noen form for stratifisering. Det primære utfallsmålet var PFS. Sekundære utfallsmål inkluderte OS, objektiv responsrate og sikkerhet. Inklusjon til studien ble terminert etter den første planlagte interimanalysen som viste signifikant forskjell i forekomst av alvorlige hendelser og død samt PFS mellom armene. Median PFS i sunitinib gruppen var signifikant lengre enn i placebogruppen (11,4 vs. 5,5 måneder), $p < 0.001$.

Median varighet for behandling med sunitinib var 4,6 måneder og for placebo 3,7 måneder. Objektive responsrate (RR) var 9,3 % i sunitinib armen versus 0 % i placebo gruppen. De vanligste bivirkninger av grad 3 eller 4 i sunitinib gruppen var neutropenia (12 %) og hypertensjon (10 %). Hand-foot skin reaksjon og hypertensjon av ulik grad forekom hos henholdsvis 23 % and 26 % av pasientene behandlet med sunitinib. Behandlingen syntes ikke å påvirke livskvaliteten hos pasientene [10].

2.3 Indirekte sammenligning (ITC)

Det er ikke utført studier med direkte sammenligning av Afinitor og Sutent hos pNET pasienter. Søker har identifisert ved hjelp av systematiske litteratursøk en ITC av everolimus og sunitinib [11] basert på resultater fra studiene RADIANT-3 og Raymond et al. studien [11, 12]

Individuelle pasientdata fra RADIANT-3 studien (N=410) ble justert for å matche inklusjonskriteria og baseline karakterstikka fra aggregerte, publiserte data fra Raymond studien (n = 171). Studiepopulasjonene var forskjellige med hensyn på allmentilstand (*performance status*) og mottatt tidligere behandling. Det ble foretatt en justert ITC der pasientdata fra RADIANT-3 studien ble vektet i forhold til baselinekarakteristikken i Raymond et al. Pasientene fra RADIANT-3 studien som ikke oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene i Raymond, ble ekskludert fra analysene. Etter matching var pasienter i begge studier sammenlignbare med hensyn på baseline karakteristikk. Data fra 260 pasienter (av totalt 394) fra RADIANT-3 studien dannet grunnlag for den justerte ITC. De vektete resultatene fra everolimus-armen i RADIANT-3 ble så sammenlignet med resultatene fra sunitinib-armen i Raymond.

Everolimus var assosiert med signifikant forlengelse av OS (HR = 0.61, 95 % CI = 0.38-0.98, p = 0.042) sammenlignet med placeboarmen i sunitinib studien. Sammenligning av everolimus mot sunitinib tyder på lignende PFS (hazard ratio for død (HR) = 0.84, 95 % CI = 0.46-1.53, p = 0.578) og OS (HR = 0.81, 95% CI = 0.49-1.31, p = 0.383).[11, 12] Dette danner grunnlag for søkers antagelse om tilsvarende effekt for everolimus og sunitinib vs. placebo mht. utfallsmål PFS og OS.

Tabell 1 viser resultater for PFS før og etter matching [11, 12]

| Comparison | Before Matching | | | After Matching | | |
|---|-----------------|-----------|---------|----------------|-----------|---------|
| | HR | 95% CI | P-Value | HR | 95% CI | P-Value |
| Everolimus vs. Placebo | 0.38 | 0.29-0.49 | <0.001 | 0.35 | 0.24-0.52 | <0.001 |
| Sunitinib vs. Placebo | 0.42 | 0.26-0.66 | <0.001 | 0.42 | 0.26-0.66 | <0.001 |
| Everolimus vs. Sunitinib ^[1] | 0.90 | 0.53-1.53 | 0.695 | 0.84 | 0.46-1.53 | 0.578 |

Table Note: [1] Comparison based on the HR for everolimus vs. placebo divided by the HR for sunitinib vs. placebo.

Tabell 2 viser resultater for OS før og etter matching [11, 12]

| Comparison | Before Matching | | | After Matching | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|---------|----------------|-----------|---------|
| | HR | 95% CI | P-Value | HR | 95% CI | P-Value |
| Everolimus vs. Placebo | 0.53 | 0.35-0.78 | 0.002 | 0.61 | 0.38-0.98 | 0.042 |
| Everolimus vs. Sunitinib | 0.69 | 0.46-1.05 | 0.087 | 0.81 | 0.49-1.31 | 0.383 |

ITC analysen basert på justert studiepopulasjon viser at både everolimus og sunitinib har effekt på utsettelse av progresjon med signifikant forlenget PFS mot placebo. Behandling med everolimus var også assosiert med lavere risiko for død med statistisk signifikant HR=0.61, p=0,042 mot placeboarmen i sunitinib studien hos matchende pasienter med avansert pNET.[11, 12]

3 Legemiddeløkonomisk analyse av everolimus (Afinitor)

Det er ikke sendt inn en fullstendig analyse av kostnadseffektiviteten til Afinitor. Den innsendte økonomiske vurderingen er en ren sammenligning av legemiddelprisene til Afinitor og komparator Sutent (sunitib). Legemiddelfirma baserer denne forenklete økonomiske vurderingen på resultater fra den innsendte ITC som viser tilsvarende effekt mot placebo for Afinitor og Sutent i relevant pasientgruppe [12].

Analysens perspektiv

Analysene har et betalerperspektiv, der kun de direkte legemiddelkostnadene er inkludert.

Intervensjon og komparator

Everolimus (Afinitor) og sunitinib (Sutent) angis begge som anbefalt andre- og tredjelinjebehandling av pNET i de nordiske retningslinjene (3). På bakgrunn av dette anser Legemiddelverket Sutent som en adekvat komparator for Afinitor. For ytterligere informasjon om bruk av Afinitor og Sutent til behandling av pNET henvises det til kapittel 1.2.

Kostnader

Legemiddelfirma har sendt inn en prissammenligning basert på legemiddelprisene per mai 2015. Disse presenteres i tabellen under.

Tabell 3 Legemiddelpriser per mai 2015 Afinitor og Sutent

| Legemiddel | Pakning | Dosering | AUP (inkl. mva) per pakning | AUP (inkl. mva) per anbefalte døgndose | AUP (eks. mva) per anbefalte døgndose |
|----------------|---------|-----------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|
| Afinitor 10 mg | 30 stk | 10 mg per dag | 33 366,10 | 1112,20 kr | 889,76 kr |
| Sutent 12,5 mg | 30 stk | 37,5 mg per dag | 12 843,20 kr | 10 274,56 kr | |
| Sutent 25 mg | 30 stk | 37,5 mg per dag | 25 644,50 kr | 20 515,60 kr | |
| Sutent 37,5 mg | | 37,5 mg per dag | | 1282,92 kr | 1 026,33 kr |

I denne direkte sammenligningen av legemiddelprisene har Afinitor en pris (AUP eks. mva.) per døgndose som er 136,57 kr (13,3 %) lavere enn for Sutent.

Pasientpopulasjonen

Legemiddelfirma har lagt til grunn at antallet pasienter med pNET aktuelle for behandling med Afinitor eller Sutent, ikke vil påvirkes av generell refusjon av Afinitor for pNET. Firma forventer imidlertid at et lite antall pasienter vil bytte over fra Sutent til Afinitor.

Søker har sendt inn tall fra Reseptregisteret som viser at antallet pasienter på Afinitor og Sutent for behandling av pNET var nokså jevnt fordelt i 2013. Antallet brukere av Sutent er redusert i 2014, mens det er estimert en svak økning av brukere av Afinitor for pNET. Totalt var det 16 pasienter på Afinitor eller Sutent i 2013. Se tabell 4 under.

Tabell 4 Antall pNET pasienter registrert som brukere av Afinitor og Sutent 2012–2014 i Reseptregisteret

| Legemiddel | pNET pasienter 2012 | pNET pasienter 2013 | pNET pasienter 2014 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Afinitor (everolimus) | 3 | 9 | Estimert: ca 9* |
| Sutent (sunitinib) | ** | 7 | < 5*** |

*: Novartis venter på en større analyse fra Reseptregisteret for Afinitor salget i 2014 og har derfor ikke fått antall pNET pasienter. Det antas at antallet er på nivå med pasientantallet for 2013.

** : Det ble ikke hentet inn tall for sunitinib i 2012.

***: Dersom antall pasienter er lavere enn 5 oppgir Reseptregisteret ikke eksakt antall pasienter.

Firma har sendt inn prognoser for det fremtidige salget av Afinitor til behandling av pNET. Her estimeres det en økning av antallet pasienter på Afinitor til 10 pasienter i 2015 og videre til 12 pasienter i 2019. Se tabell 5 under.

Tabell 5 Estimert årlig salg av Afinitor til behandling av pNET i perioden 2015–2019

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|---------|---------|---------|---------|----------|
| Estimert antall pasienter på Afinitor | 10 | 11 | 12 | 12 | 12 |
| Estimert gjennomsnittskostnad per pasient per år i AUP | 336 930 | 345 354 | 345 354 | 345 354 | 345 354* |
| Estimert salg i 1000' kr AUP (antall pasienter x estimert gjennomsnittskostnad) | 3 369 | 3 798 | 4 144 | 4 144 | 4 144 |

* 2019 vurderes som tidligste tidspunkt for generell konkurranse, og det vil således være mulighet for en betydelig lavere pris fra 2019 og fremover.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelfirma har ikke sendt inn en fullstendig budsjettanalyse av hvordan de totale legemiddelkostnadene til behandling av pNET vil kunne påvirkes av generell refusjon av Afinitor. Det er kun sendt inn budsjett over legemiddelkostnadene for Afinitor til bruk ved pNET. Her er det lagt til grunn en behandlingsperiode på 11 måneder (med 30 behandlingsdager per måned) og en gjennomsnittlig dose på 91,8 %. Disse beregningene gir estimerte kostnader på i overkant av 3.3 mill NOK i 2015, gradvis økende opp til i overkant av 4.1 mill NOK i 2019. Akkumulerte kostnader for femårsperioden er i overkant av 19,5 mill NOK.

I søknaden opplyser legemiddelfirma at de forventer en prisvekst på cirka 5 % for Afinitor i desember 2015. I budsjettforslaget er imidlertid kostnadene basert på en prisøkning på 2,5 % primo 2016.

Legemiddelverkets vurdering av innsendte økonomiske analyse

En ren prissammenligning mellom legemiddelkostnadene til Afinitor og komparator Sutent (kostnadsminimerings analyse) forutsetter dokumentert tilsvarende effekt og sikkerhet av legemidler som sammenlignes i relevant populasjon. Legemiddelverket vurderer den innsendte ITC som tilstrekkelig dokumentasjon på tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil for de to aktuelle legemidlene, og godtar derfor en slik forenklet økonomisk analyse.

Ettersom det er varslet prisjustering for både Afinitor og Sutent fra 1. desember 2015, har legemiddelverket gjort en egen prissammenligning, basert på de forventede prisendringene. Disse presenteres under.

Tabell 6 Varslede legemiddelpriser per 1. desember 2015 for Afinitor og Sutent

| Legemiddel | Pakning | Dosering | AUP (inkl. mva) | AUP (inkl. mva) per anbefalte døgndose | AUP (eks. mva) per anbefalte døgndose |
|----------------|---------|-----------------|-----------------|--|---------------------------------------|
| Afinitor 10 mg | 30 stk | 10 mg per dag | 35 728,00 kr | 1 190,93 kr | 952,74 kr |
| Sutent 12,5 mg | 30 stk | 37,5 mg per dag | 13 529,80 kr | | |
| Sutent 25 mg | 30 stk | 37,5 mg per dag | 27 017,60 kr | 21 614,08 kr | |
| Sutent 37,5 mg | | 37,5 mg per dag | | 1 351,58 kr | 1 081,26 kr |

Etter prisjusteringen vil prisforskjellen (AUP eks. mva.) mellom de to legemidlene være 128,52 kr med 11,9 % lavere legemiddelpris per døgndose for Afinitor enn for Sutent.

Legemiddelverkets vurdering av innsendte budsjettanalyse

Firma har sendt inn en forenklet budsjettanalyse som kun tar for seg budsjettet for Afinitor til bruk ved pNET. Det er estimert at Afinitor vil ha en liten økning i antallet pasienter med pNET, fra 9 pasienter i 2014 til 12 pasienter i 2019. Etersom markedsutviklingen for Afinitor er basert på antagelser vurderer Legemiddelverket innsendt budsjettanalyse som usikker. Imidlertid anses anslagene om 10-12 nye pasienter med pNET som tar i bruk Afinitor årlig som et rimelig anslag.

På grunn av de forventede endringene i legemiddelprisene til Afinitor og Sutent har legemiddelverket gjort egne budsjettberegninger. Som i analysene til legemiddelfirmaet er det benyttet en behandlingstid på 11 måneder (med 30 behandlingsdager per måned) og en gjennomsnittlig dose på 91,8 %.

Tabell 7 Estimert årlig salg av Afinitor til behandling av pNET i perioden 2015–2019 (med forventede legemiddelpriser fra 1. desember 2015)

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Estimert antall pasienter på Afinitor | 10 | 11 | 12 | 12 | 12 |
| Estimert gjennomsnittskostnad per pasient per år i AUP | 360 781 | 360 781 | 360 781 | 360 781 | 360 781 |
| Estimert salg i 1000' kr AUP (antall pasienter x estimert gjennomsnittskostnad) | 3 607 | 3 969 | 4 329 | 4 329 | 4 329 |

Disse beregningene gir et estimert budsjett på rett under 4 mill NOK i 2016, økende til i overkant av 4,3 mill NOK i 2019. Akkumulert for femårsperioden er legemiddelkostnadene anslått til 20,6 mill NOK.

Etersom bruk av Afinitor til behandling av pNET allerede har offentlig finansiering gjennom individuell stønad, vil imidlertid ikke innvilgelse av generell refusjon for legemidlet ha budsjettmessige konsekvenser for det offentlige helsebudsjettet.

4 Konklusjon

pNET er en alvorlig sykdom som fører til nedsettelse av livskvalitet og reduserer forventet levetid. Behandlingen er livslang. Everolimus har dokumentert effekt på forlengelse av PFS i relevant pasientgruppe uten forverring av livskvalitet og med akseptable bivirkninger.

Legemiddelverket vurderer innsendte ITC av everolimus og sunitinib som tilstrekkelig dokumentasjon på at everolimus (Afinitor) og sunitinib (Sutent) har sammenlignbar effekt mot placebo ved behandling av pNET.

Kostnadseffektivitet av sunitinib i relevant pasientpopulasjon har ikke vært tidligere vurdert. Prissammenligningen, basert på den forventede prisjusteringen i desember 2015, viser 11,9 %

lavere årlig legemiddelkostnad for Afinitor sammenlignet med Sutent. Ved ellers like forhold bør Afinitor foretrekkes, gitt dagens priser.

Denne analysen ikke har etablert *hvor* kostnadseffektivt behandling med Afintor er mot for eksempel placebo i relevant pasientgruppe.

Statens legemiddelverk, 03-11-2015

Pilar Martin Vivaldi (e.f.)
Fung.seksjonssjef

Saksbehandlere
Camilla Hjelm
Krystyna Hviding

REFERANSER

1. *Kreftstatistikk* Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>.
2. Janson, E.T., et al., *Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*. *Acta Oncologica*, 2014. **53**(10): p. 1284-1297.
3. Boyar Cetinkaya, R., et al., *Survival and prognostic factors in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2014. **49**(6): p. 734-741.
4. Yao, J.C., et al., *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(6): p. 514-523.
5. Søreide JA, G.J., Gladhaug I et al., *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pankreaskreft.*, 2015, Helsedirektoratet.
6. Oncolex, *Nevroendokrine svulster*.
7. Bilici, A., *Advances in the management of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: chemotherapy, targeted therapy, hormonal treatment, and future directions*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(6): p. 2151-9.
8. EMA, *Afinitor produktomtale (SPC)*.
9. Pavel, M.E., et al., *Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. *Lancet*, 2011. **378**(9808): p. 2005-12.
10. Raymond, E., et al., *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(6): p. 501-513.
11. Signorovitch, J., et al., *Everolimus and sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a matching-adjusted indirect comparison*. *Exp Hematol Oncol*, 2013. **2**(1): p. 32-3619.
12. Signorovitch, J., *Overall Survival with Everolimus, Sunitinib and Placebo for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Randomized Trials*, in *Gastrointestinal Cancer Symposium, San Francisco, January 19-21, 2012* 2012: San Francisco.

Formatert: Engelsk (USA)