



## Refusjonsrapport – Nexavar til behandling av leverkreft

Etter avslaget på refusjonssøknaden har Bayer og Legemiddelverket vært i diskusjon rundt enkelte forhold i refusjonsrapporten. Dette hadde ingen konsekvenser for konklusjonen, men rapporten er endret på enkelte punkter. Endringene er tatt med i denne versjonen av rapporten.

### 1 OPPSUMMERING

**Formål:**

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

**Medisinsk godkjent indikasjon:**

Behandling av pasienter med hepatocellulær kreft.

**Refusjon er søkt med følgende informasjon:**

Refusjonskode C22: Ondartet svulst i lever og intrahepatiske galleganger

**Bakgrunn:**

Det er vanlig å skille mellom primær og sekundær leverkreft. Sekundær leverkreft opptrer hyppigst, og skyldes spredning fra kreft i andre organ. Primær leverkreft er sjelden i Norge, i 2005 ble det registrert 131 tilfeller, inkludert galleblærekreft.

Pasienter med leverkreft (hepatocellulær kreft, HCC) har ofte ikke noen spesielle symptomer og dette fører til at sykdommen sjelden oppdages i tidlige stadier. Mange pasienter har derfor metastatisk eller inoperabel sykdom allerede ved diagnosetidspunkt. De vanligste symptomene på leverkreft er følelse av uvelhet og ubehag i magen, manglende appetitt, feber samt vektreduksjon. Sykdommen gir gulsott hvis kreften har vokst slik at den tetter igjen gallegangene.

Sorafenib er indisert for behandling av pasienter med HCC. I tillegg er sorafenib indisert for behandling av avansert nyrecellekreft der tidligere interferon eller interleukin – 2 behandling har sviktet eller der slik behandling er uegnet. Det søkes kun refusjon for HCC.

Effekt og sikkerhet for sorafenib ble vist i en fase III, internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 602 pasienter med avansert HCC. Pasientene ble randomisert til å få sorafenib 400 mg to ganger daglig i tillegg til best supportive care (BSC) eller placebo og BSC. Resultatene viste blant annet en statistisk signifikant forskjell i median totaloverlevelse på 2,8 måneder i favør av sorafenib.

Med bakgrunn i studien har Bayer utviklet en helseøkonomisk modell som sammenligner sorafenib + BSC med BSC alene.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

**Resultat:**

Modellen beregner en kostnad per vunne leveår på omtrent 550 000 kroner og en kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår på omtrent 680 000 kroner. Dette er resultater som vanligvis ikke anses som kostnadseffektivt. I tillegg har Legemiddelverkets gjennomgang av analysen har avdekket flere forhold som gjør at det kan stilles spørsmål ved validiteten av resultatene, med ekstrapolering av effektdata som det absolutt viktigste.

**Vedtak:**

Statens legemiddelverk vedtar at sorafenib ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Det er ikke vist at mereffekten står i forhold til merkostnaden.

Det kan søkes om individuell refusjon etter Blåreseptforskriften § 3a refusjonskode ICD C22 ved hepatocellulær kreft. Det er krav til at behandlingen er instituert av spesialist i sykdommens fagfelt eller tilsvarende sykehusavdeling.

## INNHold

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>4</b>
3.1	ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS.....	4
3.2	LEVERKREFT.....	5
3.3	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	5
3.4	RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING AV HCC I NORGE .....	6
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED SORAFENIB (NEXAVAR)</b> .....	<b>7</b>
4.1	KLINISK DOKUMENTASJON .....	7
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SORAFENIB (NEXAVAR)</b> .....	<b>10</b>
5.1	MARKOVMODELLEN .....	10
5.2	PASIENTKARAKTERISTIKA .....	11
5.3	EFFEKT .....	11
5.3.1	<i>Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingalternativ</i> .....	13
5.4	RESSURSBRUK OG KOSTNADER .....	13
5.4.1	<i>Legemiddelkostnader</i> .....	14
5.4.2	<i>Enhetskostnader</i> .....	14
5.4.3	<i>Ressursbruk</i> .....	14
5.4.4	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer</i> .....	14
5.5	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET .....	15
5.6	SENSITIVITETSANALYSER .....	16
5.6.1	<i>Enveis sensitivitetsanalyser og tornadodiagram</i> .....	16
5.6.2	<i>Scenarioanalyser</i> .....	16
5.6.3	<i>Probabilistisk sensitivitetsanalyse</i> .....	16
5.6.4	<i>Analyse med livskvalitet</i> .....	17
<b>6</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>18</b>
6.1	MODELLEN .....	18
6.2	PASIENTKARAKTERISTIKA .....	19
6.3	VALG AV KOMPARATOR .....	19
6.4	VALG AV UTFALLSMÅL.....	19
6.5	EKSTRAPOLERING AV EFFEKTDATA .....	20
6.6	VALG AV TIDSPERSPEKTIV .....	20
6.7	RESSURSBRUK OG KOSTNADER.....	21
6.8	ANALYSE MED LIVSKVALITET.....	21
6.9	NICE SIN VURDERING AV SORAFENIB .....	21
6.10	OPPSUMMERING .....	22
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>24</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Bayer AS / Bayer AB	
Preparat:	Nexavar	
Virkestoff:	Sorafenib	
Indikasjon:	<u>Hepatocellulær kreft:</u> Behandling av pasienter med hepatocellulærkreft. <u>Nyrecellekreft:</u> Behandling av pasienter med avansert nyrecellekreft der tidligere interferon alfa eller interleukin-2 behandling har sviktet eller der slik behandling er uegnet.	
ATC-nr:	L01X E05	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	14-05-2009
	Saksbehandling startet:	21-05-2009
	Opphold i saksbehandlingen:	112 dager
	Vedtak fattet:	08-03-2010
	Saksbehandlingstid:	179 dager
	Utsending av ny versjon av rapport etter tilbakemeldinger fra refusjonssøker:	02-03-2011

## 3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

### 3.1 Orphan Medicinal Products

Sorafenib (Nexavar) er klassifisert som et Orphan Medicinal Product. Orphan Medicinal Products er legemidler mot sjeldne sykdommer eller små legemidler. EUs kriterier for klassifisering av et legemiddel som Orphan Medicinal Product er at prevalensen skal være < 5/10 000 innbyggere i EU, eller at det skal være ulønnsomt å utvikle ved en prevalens som er høyere. Tilstanden skal være livstruende eller kronisk invalidiserende. Det skal også mangle eksisterende tilfredsstillende behandling av sykdommen, eller det aktuelle legemiddelet skal være til betydelig nytte dersom eksisterende behandling finnes.

Orphan Medicinal Product-status gir flere fordeler som skal gi produsenter insentiver til å utvikle legemidler for sjeldne sykdommer og små pasientgrupper. Eksempler på slike fordeler er markedseksklusivitet i forhold til lignende legemidler med samme indikasjon, reduserte krav til dokumentasjonsgrunnlag, gratis vitenskapelige råd, automatisk tilgang til sentral godkjenningssprosedyre og avgiftsreduksjon ved søknad om markedsføringstillatelse. Legemiddelverket har ingen egne retningslinjer når det gjelder vurdering av refusjonssøknader for preparater til behandling av sjeldne sykdommer eller for legemidler som har Orphan Medicinal Product-status. Det betyr at slike legemidler blir bedømt på samme måte som legemidler som ikke har en slik status, og at det derfor stilles like krav til

kostnadseffektivitet uavhengig av om legemiddelet klassifiseres som Orphan Medicinal Product.

### 3.2 Leverkreft

De fleste krefttilfeller i leveren skyldes spredning fra kreft i andre organ. Kreft som opprinnelig har sitt utspring i leveren, primær levercellekreft regnes som en vanlig kreftform på verdensbasis, men er en sjelden tilstand i Norge. I 2005 var det registrert til sammen 131 tilfeller av lever kreft og galleblærekreft i Norge (1). Menn over 40 år utgjør den største gruppen med primær levercellekreft. Økende prevalens av hepatitt, spesielt hepatitt C kan medføre økning i antall nye tilfeller av leverkreft fremover.

Kreft som starter i leveren utvikles nesten alltid i sammenheng med virusinfeksjon med vedvarende leverbetennelse (hepatitt B og C) eller aflatoxin eller alkohol. Pasienter med skrumplever (langtkommet levercirrhose) har noe større risiko for leverkreft enn resten av befolkningen. Et vanlig estimat er at ca 80 % av pasientene har skrumplever ved diagnosetidspunktet. Anabole steroider og enkelte løsemidler anses også å kunne øke risikoen for primær leverkreft. Det er også kjent at primær leverkreft kan utvikle seg uten leversykdom.

Pasienter med HCC har ingen spesielle symptomer noe som fører til at sykdommen sjelden oppdages i tidlig stadium og mange pasienter har derfor metastatisk eller inoperabel sykdom allerede ved diagnosetidspunktet. De vanligste symptomene på leverkreft er ubehag i magen, manglende appetitt, feber samt vektreduksjon. Sykdommen gir gulsott hvis kreften har vokst slik at den tetter igjen gallegangene.

Diagnosen stilles ved bruk av både CT, MR og ultralyddiagnostikk. Bildediagnostikken kombineres ofte med biopsi.

Graden av levercirrhose vurderes ofte ut i fra såkalt Child-Pugh klassifisering. Dette innebærer at pasienten ut i fra alvorlighet, vurdert etter resultatene av en rekke tester, klassifiseres til en av tre grupper, Child-Pugh A, B eller C, der A er minst alvorlig.

### 3.3 Eksisterende behandlingsmuligheter

Dersom tumoren er begrenset til en del av leveren og ikke har spredt seg, kan leverreseksjon eller levertransplantasjon være aktuelt. Graden av levercirrhose har stor betydning i valget av pasienter til kirurgisk behandling. Det er vanlig å bruke Child-Pugh klassifisering for å vurdere graden av levercirrhose. Ved reseksjon fjernes tumoren og levervevet i et område rundt tumoren.

Strålebehandling brukes sjelden. Derimot prøves det ut en rekke andre metoder, som laser, radiofrekvensbehandling, stereotaktisk stråleterapi og kryobehandling.

Mange pasienter har allerede metastatisk eller inoperabel leverkreft ved diagnosetidspunktet. Det finnes ingen kurativ behandling ved avansert HHC. Pasienter uten uttalt leversvikt kan egne seg for onkologisk palliativ behandling. For noen kan kjemoembolisering (TACE) med doxorubicin, mitomycin C eller cisplatin være et alternativ. Sorafenib representerer et nytt behandlingstilbud for aktiv behandling av pasienter med cirrhose i Child-Pugh A klasse med inoperabel eller metastatisk HCC. For noen er palliativ behandling (Best supportive care, BSC) eneste mulighet.

### 3.4 Retningslinjer for behandling av HCC i Norge

Høsten 2009 kom Norsk gastrointestinal cancergruppe (NGICG) med nye retningslinjer for behandling av hepatocellulært karsinom (2). Til pasienter med inoperabel HCC og metastatisk sykdom og som ikke har leversvikt anbefales det palliativ behandling med transarteriell-kjemo-embolisering (TACE) etter nærmere bestemte kriterier, kjemoterapi, stråleterapi eller sorafenib. Retningslinjene kommer kun i liten grad med anbefalinger om rekkefølgen av de ulike alternativene. Det oppgis referanser, men det fremgår ikke om det er gjort systematiske litteratursøk. Anbefalingene bygger tilsynelatende kun på kliniske forhold, det gjøres ingen helseøkonomiske betraktninger.

## 4 BEHANDLING MED SORAFENIB (NEXAVAR)

Sorafenib (Nexavar) er en multikinasehemmer med effekt både på celleproliferasjon og angiogenese og som virker hemmende på tumorvekst. Sorafenib er indisert for behandling av pasienter med hepatocellulær kreft og til behandling av avansert nyrecellekreft der tidligere interferon eller interleukin-2 behandling har sviktet eller der slik behandling er uegnet. Nexavar behandling skal overvåkes av en lege med erfaring i onkologisk behandling.

Sorafenib administreres som tabletter (200 mg) til peroral bruk. Anbefalt døgndose til voksne er 800 mg fordelt på to doser à 400 mg. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte kan observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer. Ved mistanke om bivirkningsreaksjon bør Nexavar dosen reduseres til 2 tabletter à 200 mg 1 gang daglig. Det er svært begrenset erfaring fra behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C).

### 4.1 Klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet for sorafenib ble vist i en fase III, internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 602 pasienter med avansert HCC og som var uegnet for kirurgisk behandling eller lokal/ regional behandling (3). Inkluderte pasienter hadde minst en ubehandlet lesjon som var målbar i henholdt til Response Evaluation Criterias in Solid Tumors (RECIST). Pasientene hadde kun mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Forventet levetid var på minimum 12 uker ved inklusjon til studien. Pasientens helsestatus var vurdert med ECOG PS<sup>1</sup> til 0-2. Tidligere systemisk behandling var eksklusjonskriterium.

Pasientene ble randomisert til å få sorafenib 400 mg to ganger daglig eller placebo i tilsvarende doseringsintervall, begge i tillegg til BSC. De to primære endepunkter for behandling med sorafenib var total overlevelse definert som tiden fra randomisering til død, uavhengig av årsak, og tid til symptomatisk progresjon (TTSP) definert som tid fra randomisering til det første dokumenterte tilfelle av sykdomsprogresjon<sup>2</sup>. Tid til symptomatisk progresjon ble vurdert ved baseline og deretter hver 3. uke i behandlingsperioden samt ved behandlingsslutt.

---

<sup>1</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

<sup>2</sup> Klinisk bekreftet sykdomsprogresjon i henhold til Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8) spørreskjema. Symptomatisk progresjon var definert som enten en minst 4 poeng reduksjon fra baseline på FHSI8, eller som forverring av status målt med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skala eller død.

De sekundære endepunktene omfattet tid til radiologisk progresjon<sup>3</sup> (TTP), sykdomskontrollrate og sikkerhet/bivirkninger. TTP var definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon (i henhold til RECIST) basert på uavhengig radiologisk vurdering.

Effekt av behandlingen ble vurdert hver 6. uke og ved behandlingens slutt (21-35 dager etter siste dose). Behandlingen ble gitt inntil døden eller til predefinerte kriterier for terapistopp var møtt. Fortsatt behandling etter påvist radiologisk og/ eller symptomatisk progresjon var mulig etter ønske fra ansvarlig behandler.

## Resultater

Studien ble stoppet etter at en planlagt interimanalyse av total overlevelse viste effekt som overskred den forhåndsdefinerte effektgrensen. Analysen av total overlevelse viste en statistisk signifikant fordel for sorafenib sammenlignet med placebo. Likeledes var det også statistisk signifikant forskjell på TTP.

Tabell: Resultat på utvalgte endepunkt

Effektparameter	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	p-verdi	Hazard ratio (95 % KI)
Total overlevelse (median, uker (95 % KI))*	46,3 (40,9 til 57,9)	34,4 (29,4 til 39,4)	0,00058*	0,069 (0,55 til 0,87)
Tid til radiologisk progresjon (TTP) (median, uker (95 % KI)**	24,0 (18,0 til 30,0)	12,3 (11,7 til 17,1)	0,000007	0,58 (0,45 til 0,74)

\*statistisk signifikant da p-verdien var under den forhåndsdefinerte "O'Brien Fleming stoppgrense" på 0,0077

\*\*uavhengig radiologisk granskning

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom sorafenib og placebo med hensyn til tid til symptomatisk progresjon TTSP (henholdsvis 4,1 måneder vs. 4,9,  $p=0,77$ ). Diaré, vekttap, hudreaksjoner på hånd/fot og hypofosfatemi var bivirkninger som var mer vanlig i sorafenib gruppa.

## SHARP-studien – utføring og overførbarhet

SHARP er en pivotal studie som dannet grunnlag for markedsføringstillatelsen for sorafenib til bruk hos pasienter med leverkreft. Totalt 602 pasienter var inkludert i studien. Dette antallet skulle være tilstrekkelig for å kunne vise statistisk signifikant behandlingseffekt i henhold til styrkeberegninger. Demografiske karakteristikk var godt balansert mellom

<sup>3</sup> Det er benyttet standardiserte kriterier: RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors for radiologisk måling av størrelse på, og endringer i svulster, og for å avgjøre hvorvidt en pasient progredierer i løpet av studien.



behandlingsgruppene. De fleste pasienter var hvite europeere diagnostisert med levercellekreft (93,5 %) med gjennomsnitt alder 65 år ( $\pm$  10 år). De fleste pasienter hadde levercirrhose Child-Pugh status A (95 %) og kun 3-5 % med Child-Pugh status B. Hepatitt B/C ble påvist hos om lag 45 % av pasientene. Hele 95 % av pasienter var tidligere behandlet med kirurgi og om lag 40 % var behandlet med lokal-regional terapi. Det var en overrepresentasjon av menn (87 %) i studien.

En norsk ekspert bekrefter at sammensetting av de inkluderte pasienter gjenspeiler relevant HCC populasjon som kan egne seg for behandling med sorafenib, men at dette er en selektert gruppe pasienter med relativ god allmenntilstand.

Gitt behandling med sorafenib er i henhold til anbefalt dosering (800 mg/ døgn) med gjennomsnittlig døgndose på 710 mg. Dette er noe lavere enn den godkjente doseringen, men gjenspeiler klinisk praksis fordi døgndosen av sorafenib ofte må reduseres og tilpasses individuelt på grunn av bivirkninger. Denne praksis er bekreftet av norsk klinisk ekspert.

Valg av placebo som sammenligningsgrunnlag i studien kan forsvares fordi denne pasientgruppen har få behandlingsmuligheter utover de som allerede var forsøkt (kirurgisk behandling og lokal-regional behandling) i tillegg til best supportive care (BSC). Norske retningslinjer for HCC omtaler alle disse behandlingsmulighetene uten å anbefale noen bestemt rekkefølge. Det er derfor usikkert om sorafenib potensielt kan erstatte noen av disse behandlingene. Valg av placebo som komparator kan bare forsvares dersom sorafenib kun skal brukes hos pasienter hvor alle andre muligheter er prøvd ut og hvor det ikke finnes alternativ behandling.

Første planlagte interim analyse var utført etter 170 dødsfall, og studien ble stoppet etter at resultater fra andre planlagte interim analyse (nærmere 300 dødsfall) ble kjent. Resultatene viste at median total overlevelse for sorafenib gruppen var 10,7 måneder (95 % KI 9,4 til 13,3), mens den var 7,9 måneder (95 % KI 6,8 til 9,1) for placebogruppen. Forskjellen var statistisk signifikant ( $p < 0.001$ ). Analysen er utført på ITT populasjonen og resultater er robuste.

Tid til symptomatisk progresjon viste ikke signifikant forskjell mellom gruppene. Dette forklares med at brukt spørreskjema (FHSI8) differensierer for dårlig mellom symptomer knyttet til sykdomsprogresjon og bivirkninger av behandlingen. Median tid til radiologisk progresjon var nesten dobbelt så lang i sorafenib gruppen sammenlignet med placebo (5,5 vs. 2,8 måneder). Forskjellen var statistisk signifikant.

Det er mulig at resultater fra studien er noe overestimert i forhold til klinisk populasjon fordi studiepopulasjonen i praksis var avgrenset til pasienter med Child Pugh A og PS 0-1 (kun 7-8 % med PS 2). Det er svært begrenset erfaring fra behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C).

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SORAFENIB (NEXAVAR)

Bayer har utviklet en Markovmodell for å beregne kostnadseffektiviteten av sorafenib for behandling av hepatocellulær cancer (HCC). Modellen demonstrerer merkostnader og mereffekter forbundet med bruk av sorafenib i tillegg til palliativ behandling (best supportive care, BSC) i forhold til BSC alene som førstelinjebehandling for HCC.

I dette kapitlet presenteres Bayers analyse. Legemiddelverkets kommentarer til ulike deler av analysen følger i kapittel 6.

### 5.1 Markovmodellen

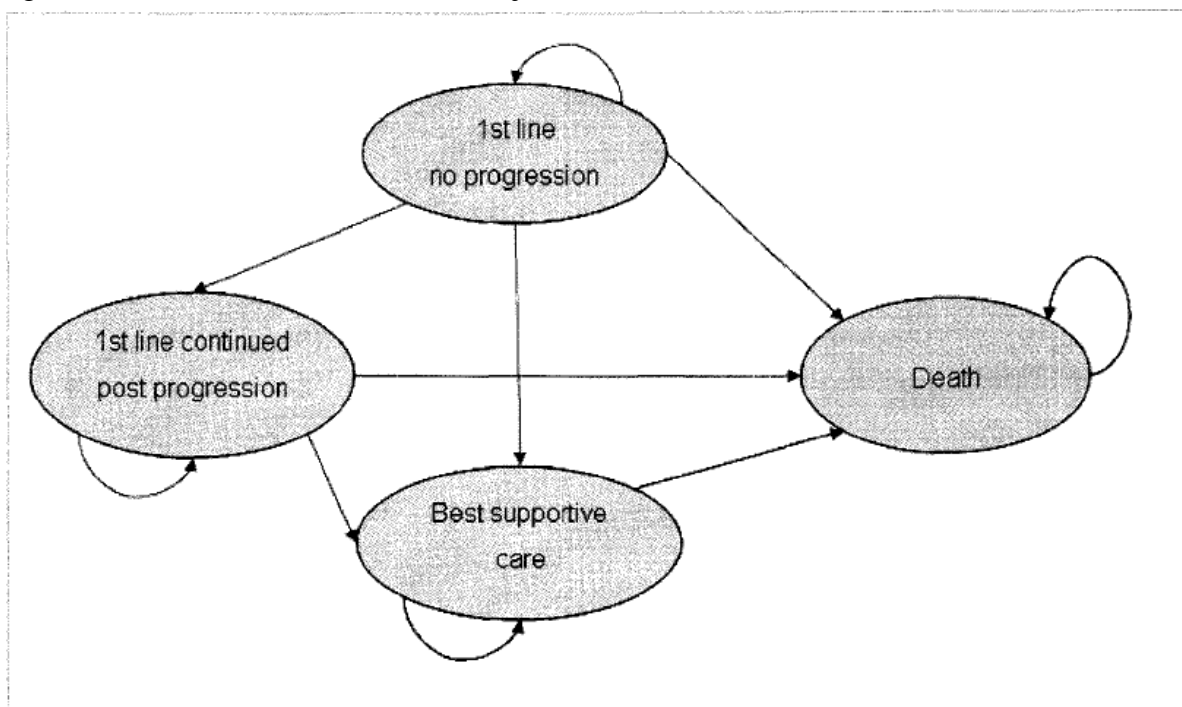
Modellens utgangspunkt er at sorafenib i kombinasjon med BSC gir økt totaloverlevelse (OS) og lengre tid til progresjon (TTP) sammenlignet med BSC alene. Modellen bruker en tidshorisont på 14 år. Det benyttes diskonteringsrate på 2,5 % for både kostnader og helseeffekter. Ved hjelp av modellen beregnes en inkrementell kostnadseffektivitets-ratio (ICER), nærmere bestemt kostnad per vunnet leveår.

Modellen har sykler av en måned og følger pasienter med HCC gjennom ulike stadier i sykdommen. Fire helsetilstander er inkludert:

- Førstelinjebehandling - Ingen progresjon
- Førstelinjebehandling - Progresjon av sykdommen
- BSC – Progresjon av sykdommen
- Død

Pasientene får førstelinjebehandling med sorafenib + BSC eller BSC alene inntil progresjon er påvist eller en uønsket hendelse inntreffer. Ved påvisning av progresjon kan pasientene enten fortsette på førstelinjebehandling eller avslutte behandlingen og kun få BSC. Pasientene kan hele tiden dø. I følge Bayer er modellen i overensstemmelse med retningslinjer for klinisk praksis som er overførbare til Norsk sammenheng. Modellen skal også være vurdert av kliniske eksperter og ha tilsvarende helsetilstander som andre modeller innen onkologi. Bayer sender med en publikasjon der modellen er brukt i Kanadisk sammenheng (4), og en presentasjon der den er tilpasset forholdene for USA. Legemiddelverket har hatt tilgang til modellen under saksbehandlingen.

Figur: Modellstrukturen, hentet fra refusjonssøknaden:



## 5.2 Pasientkarakteristika

Modellen inkluderer pasienter med HCC som møter inklusjonskriteriene i den kliniske studien SHARP (SHARP er nærmere beskrevet i kapittel 0):

- Menn og kvinner over 18 år.
- Forventet levetid på minst 12 uker.
- Avansert HCC, enten histologisk eller cytologisk dokumentert.
- Minst en tumor som ikke tidligere er behandlet med lokal behandling som for eksempel kirurgi, og
- ECOG PS 0, 1 eller 2

Bayer diskuterer hvorvidt disse pasientkarakteristikkene er representative for norske pasienter og om resultatene fra SHARP kan overføres til norske pasienter. De argumenterer med at SHARP var en multisenter studie som hovedsakelig ble utført i Europa og Nord Amerika og mener at det ikke er noen grunn til å tro at pasientene i Norge vil respondere annerledes på behandlingen.

## 5.3 Effekt

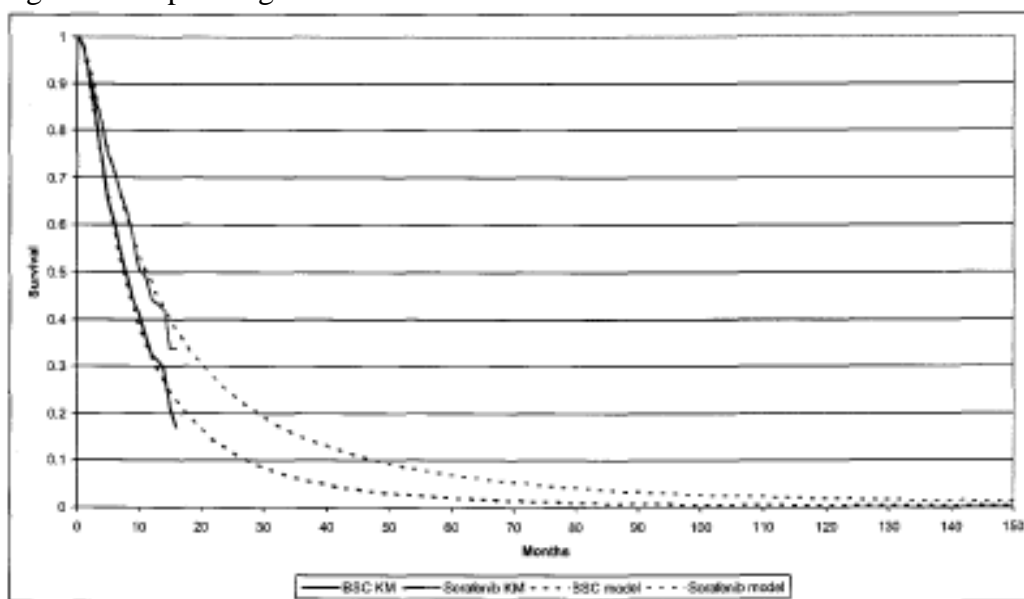
I den legemiddeløkonomiske analysen er forutsetninger om effekt av behandlingen gjort med utgangspunkt i SHARP-studien. Her ble pasienter randomisert til enten 400 mg sorafenib to

ganger daglig pluss BSC eller placebo pluss BSC. Primære endepunkt i studien var totaloverlevelse, tid til symptomatisk progresjon, mens et sekundært endepunkt var tid til radiologisk progresjon (TTP).

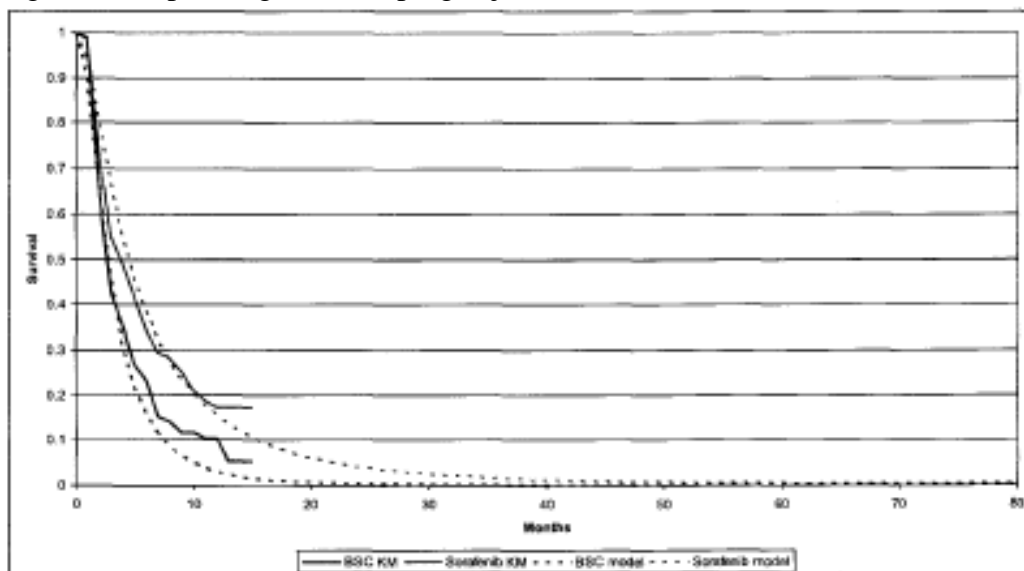
I sin analyse har Bayer valgt å bruke det primære endepunktet totaloverlevelse (OS) og det sekundære endepunktet tid til radiologisk progresjon (TTP). De observerte dataene fra SHARP er for ca 15 måneder. Med utgangspunkt i Kaplan-Meier analysene fra SHARP ble det utviklet overlevelseskurver der effekten på totaloverlevelse og tid til progresjon ble ekstrapolert, og på bakgrunn av disse ble tidsperspektivet i modellen satt til 14 år.

Det antas at videre utvikling vil følge en lognormal fordeling. Flere forskjellige fordelinger ble forsøkt, men ved hjelp av Akaike Information Criterion (AIC) ble lognormal fordeling funnet å passe best til de observerte dataene. AIC er en metode som benyttes for å velge hvilken modell av flere modeller som passer best til de observerte dataene. Figurene under viser hvordan data på totaloverlevelse og tid til progresjon fra SHARP-studien ekstrapoleres i den legemiddeløkonomiske modellen.

Figur: Ekstrapolering av totaloverlevelse



Figur: Ekstrapolering av tid til progresjon



### 5.3.1 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

Ved hjelp av modellen beregner Bayer at, gitt forutsetningene som ligger til grunn, vil pasienter som får sorafenib + BSC leve gjennomsnittlig 0,53 år, eller drøye seks måneder lenger enn pasienter som kun får BSC. Resultatene er vist i tabellen under:

First-line treatment		Sorafenib	BSC
Life-years gained	Deterministic Mean	<b>1.59</b>	<b>1.06</b>
	Probabilistic Mean	<b>1.60</b>	<b>1.07</b>
	Standard Deviation	0.18	0.10

### 5.4 Ressursbruk og kostnader

I den legemiddeløkonomiske modellen er det inkludert legemiddelkostnader og andre direkte kostnader forbundet med oppfølging og behandling av pasienter med HCC, samt kostnader forbundet med eventuelle bivirkninger av behandlingen. Analysen er gjort ut fra et helsetjenesteperspektiv og inkluderer derfor kun direkte medisinske kostnader.

#### 5.4.1 Legemiddelkostnader

I analysen er det beregnet at kostnad for en måneds behandling med sorafenib er 29 367 kroner. Denne er beregnet på grunnlag av en pris (AIP) på 275,55 kroner for en 200 mg tablett og gjennomsnittlig daglig dose på 710,5 mg. Gjennomsnittlig dose er hentet fra SHARP-studien.

Pris på Nexavar er revurdert i ettertid og er noe lavere fra 1.1.2010. Med dagens priser er kostnad (AIP) per tablett 268,47 kroner. Gjeldende pris på Nexavar vises i tabellen under.

Handelsnavn	ATC-navn	Styrke	Antall	Legemiddel- form	Maks AIP	Maks AUP
NEXAVAR	Sorafenib	200 mg	112 stk	Tablett	30 068,52	39 124,10

Legemiddelverkets prisdatabase 11.2.2010

#### 5.4.2 Enhetskostnader

Enhetskostnader er basert på ulike takster som Normaltariffen, og i noen tilfeller ekspertuttalelser. Kostnadene som er brukt i analysen presenteres i et eget vedlegg til refusjonssøknaden.

#### 5.4.3 Ressursbruk

Bayer kunne ikke finne publiserte data om ressursbruk knyttet til behandling og oppfølging av pasienter med HCC, og i søknaden er dette derfor i stor grad basert på intervju med en klinisk ekspert. Det ble samlet data om ressursbruk for de ulike helsetilstandene inkludert i modellen. Også kostnader knyttet uønskede hendelser av grad 3 og 4 som ble rapportert hos flere enn 10 % av pasientene i SHARP-studien er inkludert. Listen med spørsmål til klinikerer er lagt ved søknaden. Bayer skriver at det er klinikerens egen erfaring og behandlingspraksis som ligger til grunn for svarene.

#### 5.4.4 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Tabellen under er hentet fra refusjonssøknaden og viser modellens resultat for totale kostnader og kostnader for hver fase per pasient for en periode på 14 år for hvert av de to behandlingalternativene. Totale, diskonterte kostnader i sorafenib-armen og BSC-armen var henholdsvis 484 491 og 190 302. Dette betyr at over et livstidsperspektiv kostet det 294 189 kroner mer å behandle med sorafenib i tillegg til BSC enn med kun BSC.

<b>First-line treatment</b>		<b>Sorafenib (NOK)</b>	<b>BSC (NOK)</b>
Total costs (discounted)	Deterministic Mean	<b>484,491</b>	<b>190,302</b>
	Probabilistic Mean	<b>489,482</b>	<b>195,494</b>
	Standard Deviation	116,972	81,656
Total costs (undiscounted, deterministic)		490,151	192,424
<b>Break-down by phase (undiscounted, deterministic)</b>			
First-line drug costs		212,822	0
First-line routine follow-up costs		13,523	10,363
First-line adverse event costs		18,538	16,204
Progression-related costs		0	0
<b>BSC costs after progression</b>		<b>245,268</b>	<b>165,857</b>

### 5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

I tabellen under vises resultatene fra hovedanalysen. Gitt at forutsetningene i Bayer sin legemiddeløkonomiske analyse stemmer, vil ett vunnet leveår som følge av behandling med sorafenib koste omtrent 550 000 kroner.

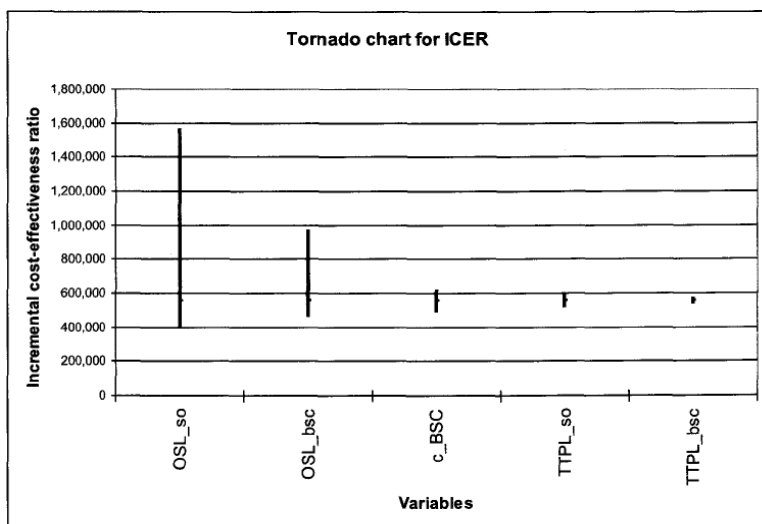
	<b>Sorafenib vs. BSC</b>
Incremental LYs	0.53
Incremental costs (NOK)	294,189
<b>Cost per LY gained (NOK)</b>	<b>550,140</b>

## 5.6 Sensitivitetsanalyser

For å undersøke usikkerheten knyttet til dataene har Bayer gjort både enveis sensitivitetsanalyser, probabilistiske sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser.

### 5.6.1 Enveis sensitivitetsanalyser og tornadodiagram

Resultater fra analysene presenteres i tornadodiagram. Totaloverlevelse for henholdsvis sorafenib og BSC, kostnader for BSC samt TTP for sorafenib og BSC var de mest sensitive parametrene. I sensitivitetsanalysene ble totaloverlevelse og tid til progresjon variert innenfor et 95 % konfidensintervall, mens kostnader for BSC ble variert med  $\pm 50\%$ .



### 5.6.2 Scenarioanalyser

I tillegg til enveis sensitivitetsanalysene, er det gjort to scenarioanalyser. I den ene settes kostnaden for å behandle pasienter med sorafenib lik kostnaden for å behandle pasienter med BSC og i den andre varieres diskonteringsratene for henholdsvis kostnader og effekter fra 0 % til 8 %. Resultatene av disse analysene avviker imidlertid lite fra resultatene fra base case, noe som kan tyde på at modellen ikke er spesielt sensitiv for disse parametrene.

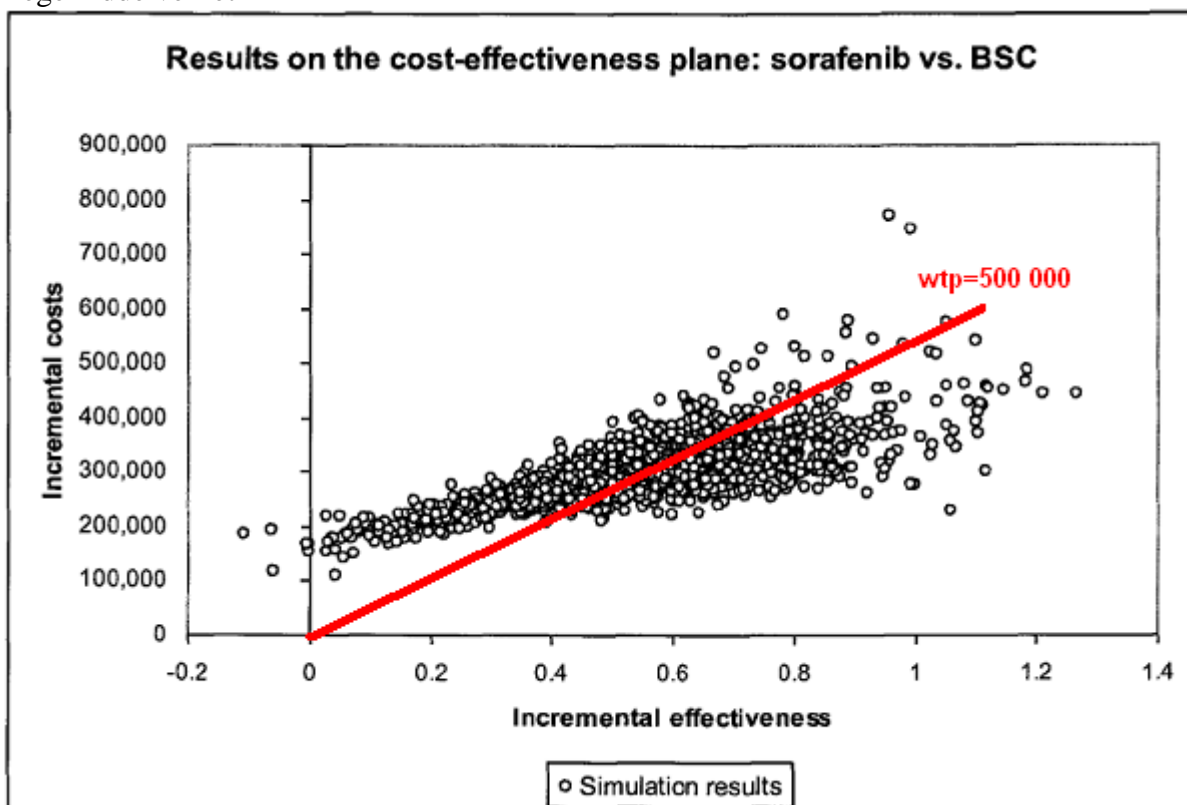
### 5.6.3 Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Den probabilistiske analysen viste at sorafenib med høy sannsynlighet er et dyrere, men mer effektivt alternativ enn BSC. Det er ikke tegnet inn noen grense for betalingsvillighet, men dersom man tenker seg en betalingsvilje på 500 000 per vunnet leveår, noe som ofte er ansett som en grense for hva som er kostnadseffektivt, vil omtrent halvparten av simuleringene komme over og halvparten under (basert på øyemål). Dette betyr at det i følge Bayer's



analyse er nokså usikkert om tillegg av sorafenib er kostnadseffektivt sammenlignet med BSC alene .

Figur: Hentet fra refusjonssøknaden, grense for betalingsvillighet er tegnet inn på øyemål av Legemiddelverket



#### 5.6.4 Analyse med livskvalitet

Som for alle legemidler, er det forbundet risiko for bivirkninger med bruken av sorafenib. Pasientene som kan være aktuelle for sorafenib vil være alvorlig syke og Legemiddelverket mener at i tillegg til å gi dem ekstra levetid, er det viktig at de har best mulig livskvalitet den tiden de har igjen å leve. Følgelig bør man vurdere om det er riktig å utsette pasientene for risiko for ytterligere plager i form av bivirkninger av medikamentet. Dette kan gjøres ved å inkludere livskvalitet i analysen, men i den opprinnelige analysen fra Bayer blir det ikke tatt hensyn til livskvalitet hos pasientene.

Med bakgrunn i dette ba Legemiddelverket om en gjennomgang av relevant litteratur om livskvalitet hos pasienter med HCC. I tillegg ble det bedt om en diskusjon av hvordan pasientens livskvalitet påvirkes av ulike forhold som følge av HCC og behandling og at livskvalitet, hvis mulig, skulle inkluderes i modellen.

Bayer fant ingen livskvalitetsverdier for den relevante pasientpopulasjonen, de fant kun verdier for spesielle subgrupper som pasienter med hepatitt B eller C, eller cirrhose. Det ble likevel gjort en analyse med livskvalitetsverdier som vist i tabellen under. Kilde for livskvalitetsverdiene er ikke oppgitt.

	<b>Verdi (SD)</b>
<b>Før progresjon</b>	0,69 (0,12)
<b>Etter progresjon</b>	0,71 (0,13)
<b>Nyttetap som følge av AE</b>	-0,0087 (0,00261)

Resultatet av analysen er vist i tabellen under. Vi ser at sammenlignet med BSC alene, vant man med sorafenib + BSC 0,43 kvalitetsjusterte leveår. Kostnad per QALY var 679 515 kroner. Kostnad per QALY er altså, ikke uventet, høyere enn kostnad per vunnet leveår.

<b>Sorafenib vs. BSC</b>	
<b>Incremental life-years</b>	0.53
<b>Incremental costs</b>	NOK 294,189
<b>Incremental QALY</b>	NOK 0.43
<b>Cost per life-year gained</b>	<b>NOK 550,140</b>
<b>Cost per QALY</b>	<b>NOK 679,515</b>

## 6 DISKUSJON

### 6.1 Modellen

Legemiddelverket mener at strukturen på modellen virker hensiktsmessig. Det er positivt at det finnes publikasjoner der modellen er brukt og at Legemiddelverket har hatt tilgang til modellen. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) har brukt en lignende modell i sin vurdering av sorafenib som pågikk høsten 2009. Det er brukt relevante utfallsmål, selv om det opprinnelig ikke var gjort noen analyse som inkluderte livskvalitet. Livskvalitet ble imidlertid inkludert på forespørsel fra Legemiddelverket (se avsnitt 5.6.4).

## 6.2 Pasientkarakteristika

Legemiddelverket er enig med Bayer i at pasientkarakteristikaene i SHARP sannsynligvis stemmer godt med de norske pasientene. Klinikere vi har vært i kontakt med i løpet av saksbehandlingen har også bekreftet dette.

## 6.3 Valg av komparator

I følge Legemiddelverkets retningslinjer for økonomisk evaluering skal et nytt preparat sammenlignes med billigste eller mest brukte alternativ (5). I Bayers analyse sammenlignes sorafenib + BSC med BSC alene, noe som begrunnes med at sorafenib er eneste alternativ for denne pasientgruppen der det er vist effekt på totaloverlevelse. Bayer skriver imidlertid selv at både transarteriell kjemo-embolisering og doxorubicin brukes til denne typen pasienter, noe som også er i tråd med de nye behandlingsretningslinjene fra NGICG. Når det gjelder dokumentasjon på totaloverlevelse henvises det i de samme retningslinjene til en metastudie der det konkluderes med at TACE bedrer totaloverlevelsen hos disse pasientene og til en studie der det er vist effekt på totaloverlevelse med doxorubicin sammenlignet med nolatrexed.

Som følge at dette er Legemiddelverket ikke overbevist om at BSC alene er eneste aktuelle komparator og heller ikke trygg på Bayers påstand om at sorafenib er eneste alternativ med effekt på totaloverlevelse. Legemiddelverket mener at Bayer med fordel kunne gjort grundigere rede for alternativene, diskutert valg av komparator mer eksplisitt og dokumentert påstander om manglende effekt av alternativene bedre.

## 6.4 Valg av utfallsmål

I modellen benyttes resultater for totaloverlevelse og tid til *radiologisk* progresjon (TTP) fra SHARP studien. Et annet endepunkt i SHARP er tid til *symptomatisk* progresjon (TTSP). TTP er et sekundært endepunkt, mens TTSP er et primært endepunkt. Med bakgrunn i at de aktuelle pasientene er svært syke og behandlingen i stor grad vil styres av hvilke symptomer pasientene har, stilte vi spørsmål ved om symptomatisk progresjon ville være av større betydning klinisk og om det burde inkluderes i modellen heller enn radiologisk progresjon. Legemiddelverket var derfor ute etter Bayers begrunnelse for å velge det sekundære endepunktet fremfor det primære og ba i tillegg om en analyse der symptomatisk progresjon ble brukt.

I sitt svar skriver Bayer blant annet at resultatene fra TTSP ikke stemmer overens med rapporterte overlevelseshdata, og det er mulig at FHSI8 ikke skiller mellom behandlingsrelaterte bivirkninger og underliggende effekter av levercirrhose fra symptomer som er forårsaket av progresjon av HCC. Videre skriver de at TTP anbefales som endepunkt i studier av HCC fordi det er mindre sårbart for forstyrrelser fra andre ting enn det sammensatte endepunkt er. På bakgrunn av dette mente Bayer at TTSP er upassende å bruke, og at de derfor valgte å ikke gjøre noen analyse med TTSP.

Legemiddelverket ser argumentet med at TTSP er et sammensatt endepunkt og at det blir vanskelig å rendyrke effekten av behandlingen, men mener fortsatt at det kan diskuteres hvorvidt radiologisk progresjon er et klinisk relevant endepunkt for pasienter der man ikke har noen annen mulighet enn å behandle symptomer. Radiologiske endringer gir mer objektiv vurdering av sykdomsutvikling, men siden denne behandlingen ikke har kurativt formål så bør pasientens livskvalitet være avgjørende. Klinisk erfaring tyder på at behandling med sorafenib reduserer livskvalitet. Dette blir imidlertid til en viss grad tatt høyde for når livskvalitet tas med i betraktningen og Legemiddelverket forholder seg derfor til analysene som de er.

## 6.5 Ekstrapolering av effektdata

Tornadodiagram (se avsnitt 5.6.1) viser at totaloverlevelse og tid til radiologisk progresjon er de viktigste parametrene i modellen. Den aller viktigste parameteren er totaloverlevelse med sorafenib. Når denne varieres med  $\pm$  ett standardavvik, varierer ICER fra omtrent 400 000 - 1 600 000 kroner per leveår.

Det er uvisst hva som over tid vil skje med forskjellene i overlevelse og tid til progresjon som ble observert i løpet av SHARP studien. Bayer antar i modellen at utviklingen vil følge en lognormal fordeling. Bayer legger ved resultater fra testen på ulike fordelinger som viser at lognormal fordeling passer best til de observerte dataene. Legemiddelverket mener imidlertid at flere av de andre fordelingene ser ut til å kunne passe bra, og mener at Bayer med fordel kunne testet ulike andre fordelinger i modellen, for eksempel Weibull eller loglogistic. Eventuelt kunne de gjort ulike andre antagelser om videre utvikling, for eksempel i forhold til hvor lenge behandlingen har effekt eller hvor lenge pasientene lever og sett hvilken betydning dette ville fått for resultatet.

## 6.6 Valg av tidsperspektiv

Det er valgt et tidsperspektiv på 14 år, noe som begrunnes med at da er mindre enn 1 % av pasientene fortsatt i live. 14 år er imidlertid kommet frem ved hjelp av fordelingen, det er ikke basert på empiriske data.

Kurvene med ekstrapoleringen av effekt (se avsnitt 5.3), som for øvrig har ulik skala på x-aksen, viser at med lognormal fordeling har nær sagt alle pasientene progrediert etter fem år uavhengig av behandling. Forskjellen i totaloverlevelse mellom alternativene varer imidlertid i 14 år. Det antas at pasientene slutter med behandling senest en måned etter at de har fått progresjon. Det er med andre ord ingen pasienter som behandles med sorafenib noe særlig utover 5 år, og følgelig heller ingen legemiddelkostnader, mens effekten på totaloverlevelse fortsetter i flere år etter dette.

Vi er svært usikre på antakelsen om at effekten av sorafenib på totaloverlevelse varer i så mange år etter progresjon og avsluttet behandling. Vi savner derfor en vurdering og validering av resultatene og hvor godt de stemmer overens med empiriske data på for eksempel tid til

progresjon med BSC, eller tiden fra pasientene progredierer og slutter eventuell behandling med sorafenib, til de dør. Dette er spesielt viktig her fordi tornadodiagrammet viser at disse parametrene er de mest sentrale driverne i modellen. Som følge av dette vurderer Legemiddelverket ekstrapoleringen av effektdata som veldig usikker.

## 6.7 Ressursbruk og kostnader

Generelt er publiserte data foretrukket fremfor ekspertuttalelser. Legemiddelverket innser imidlertid at i mange tilfeller finnes ikke slike data og ekspertuttalelser blir dermed eneste utvei. Eksperten Bayer har brukt har svart på et forhåndsdefinert skjema, men det er ikke klart hvordan identifiseringen av de ulike kostnadskomponentene er gått til. Samlet sett gjør dette at resultatene er forholdsvis usikre.

Antagelser om dosering av sorafenib er basert på SHARP-studien, der gjennomsnittlig dose var 710,5 mg/dag. Basert på data fra SHARP-studien antas det at 54,5 % av pasientene fortsetter på sorafenib etter at progresjon er påvist radiologisk. De antas å fortsette i en måned, noe som er basert på ekspertuttalelse.

Legemiddelverket mener det er usikkert hvor godt denne antagelsen reflekterer klinisk praksis. Bayer gir ingen argumenter for hvorfor behandlingen skal fortsette annet enn at det var slik i SHARP. Generelt vil det å fortsette med et legemiddel som ikke har effekt være å påføre pasienten risiko for unødvendige bivirkninger til ingen nytte, og i tillegg være en dårlig utnyttelse av knappe helseressurser. Vi kan føye til at i NICE sin vurdering av sorafenib fra 2009 ble det utført to analyser med to ulike scenarier der andelen som fortsatte behandlingen etter progresjon var antatt å være henholdsvis 7,7 % og 0. Den siste ble av NICE vurdert som mest konsistent med klinisk praksis. Det er ikke klart om resultatene av Bayers analyser er sensitive for dette.

## 6.8 Analyse med livskvalitet

Legemiddelverket mener måten å gjøre det på, nærmere bestemt å anta en verdi før progresjon og en verdi etter progresjon i tillegg til å bruke et visst livskvalitetstap når det oppstår bivirkninger, virker fornuftig. Legemiddelverket har imidlertid vanskelig for å forstå hvorfor livskvaliteten før progresjon er lavere enn etter progresjon. At det ikke oppgis noen kilde for livskvalitetsverdiene bidrar til usikkerhet. Det er ikke gjort sensitivitetsanalyser av livskvalitetsverdiene, noe Legemiddelverket mener ville være naturlig å gjøre.

## 6.9 NICE sin vurdering av sorafenib

NICE i England evaluerte sorafenib til behandling av HCC i 2009. Det ble brukt en lignende modell som i Norge. Modellen som ble brukt og NICE sin vurdering presenteres kort i en rapport publisert på NICE sine nettsider i november 2009 (6). Modellen inneholdt de samme helsetilstandene, effektdata var basert på SHARP og ekstrapolert med lognormal fordeling over 14 år, ressursbruk var basert på ekspertuttalelser, livskvalitetsverdiene var de samme

som i den norske modellen, og modellene gir også lignende resultater. I sin vurdering stiller NICE spørsmål ved flere av de samme forholdene som vi har gjort i denne rapporten, som ekstrapoleringen av data, bruk av ekspertuttalelser og valg av komparator. De konkluderer med at selv med ekstra vilje til å betale for QALY til pasienter i terminale stadier av sykdom (end of life), er ikke sorafenib å regne for kostnadseffektiv bruk av NHS sine ressurser. På bakgrunn av dette anbefaler de ikke sorafenib til behandling av denne pasientgruppen.

### 6.10 Oppsummering

Analysene til Bayer har vist at sorafenib med en kostnad per leveår på 550 000 og en kostnad per kvalitetsjusterte leveår på 680 000, ligger i øvre sjikt eller over hva som normalt vil regnes som kostnadseffektivt. Legemiddelverkets gjennomgang har pekt på noen av styrkene og svakhetene knyttet til effektdataene og andre antagelser som er gjort i Bayers modell, med vekt på følgende:

#### **Styrker**

- Det er vist effekt på totaloverlevelse.
- Modellen er på mange måter transparent og har en god struktur.

#### **Svakheter**

- Det er knyttet betydelig usikkerhet til ekstrapoleringen av effektdata. Denne usikkerheten er etter Legemiddelverkets syn ikke analysert på en tilfredsstillende måte.
- Manglende validering av resultatene mot empiriske data.
- Usikkerhet rundt valg av komparator
- Det er benyttet ekspertuttalelser som grunnlag for ressursbruk og det går ikke frem av søknaden hvordan de ulike kostnadskomponentene er identifisert.

## 7 KONKLUSJON

Samlet sett bidrar dette til betydelig usikkerhet knyttet til om sorafenib er et kostnadseffektivt alternativ eller ikke. Sett sammen med at Bayers egen analyse viser at behandling med sorafenib kommer ut med en kostnad per leveår og kvalitetsjusterte leveår som er høyere enn hva som normalt er regnet for å være kostnadseffektivt, mener derfor Legemiddelverket at det ikke er dokumentert at mereffekten står i forhold til merkostnaden og at forhåndsgodkjent refusjon ikke er aktuelt på det nåværende tidspunkt.

Det kan søkes om individuell refusjon etter § 5-14 § 3a refusjonskode ICD C22 ved hepatocellulær kreft. Det er krav til at behandlingen er instituert av spesialist i sykdommens fagfelt eller tilsvarende sykehusavdeling.

Statens legemiddelverk, 02-03-2011

Kristin Svanqvist  
seksjonssjef

Krystyna Hviding  
seniorrådgiver

Janicke Nevjar  
forsker

## 8 REFERANSER

1. Krefregisteret. [cited]; Available from: <http://www.krefregisteret.no/no/>.
2. Primær levercancer; hepatocellulært carcinom (HCC). Norsk Gastro Intestinal Cancer Gruppe; 2009 [updated 2009; cited]; Available from: <http://ngicg.no/wp/wp-content/uploads/hepatocellulaertcarinom.pdf>.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
4. Muszbek N, Shah S, Carroll S, McDonald H, Dale P, Maroun J, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2008 Dec;24(12):3559-69.
5. Norske retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse til bruk ved refusjonssøknader. Statens legemiddelverk; [cited 26.02.2010]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_16509.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16509.aspx).
6. Final appraisal determination: Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009 [updated 2009; cited]; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/STASorafenibAdvHCCFAD.pdf>.