

Refusjonsrapport – preparat til behandling av avansert nyrecellekreft

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere sorafenib (Nexavar) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 9, bokstav c).

Indikasjon: Behandling av pasienter med avansert nyrecellekreft der tidligere interferon-alfa- eller interleukin-2-behandling har sviktet eller der slik behandling er uegnet.

Bakgrunn:

Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom, er en alvorlig sykdom som ofte kan utvikle seg over lang tid uten å gi særlige symptomer. Avansert nyrecellekreft er definert som nyrecellekreft med spredning (MRCC - metastatisk nyrecellekarsinom) samt lokalavansert og/eller ikke-operabel nyrecellekreft. Det er per i dag få behandlingsalternativer og dårlige prognoser for denne pasientgruppen, og eksisterende behandling har vist seg å ha liten effekt på overlevelse og symptomlindring. Det diagnostiseres ca. 520 nye tilfeller av nyrekreft i Norge hvert år. Omtrent halvparten av pasientene med initialt lokalisert nyrekreft utvikler metastaser på et senere tidspunkt. For pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom er det anslått en median overlevelse på 6-12 måneder, og en 2-års overlevelsesrate på 10-20 prosent. Anslagsvis vil 75-100 pasienter være aktuelle for behandling med sorafenib per år i Norge.

Målsettingen med behandling av avansert nyrecellekreft er i første rekke å bremse sykdomsutviklingen. I dette ligger intensjonen om å hemme vekst av kreftceller i primærsvulst og eventuelle metastaser, samt å redusere videre spredning av sykdommen. Eksisterende behandlingsalternativer kurerer ikke sykdommen, men tar sikte på å lindre symptomer og bedre overlevelsen hos pasientene.

Sorafenib hemmer aktiviteten i flere mål-molekyl i kreftceller både ved å hemme svulstveksten direkte (cytostatisk, antiproliferativ effekt) og indirekte ved å hemme oppbyggingen av nye kar i kreftsvulsten (antiangiogen effekt).

Resultat:

Effekt og sikkerhet av sorafenib er dokumentert blant annet i en fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 903 pasienter. De viktigste effektmål i studien er totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse. Ved to interimanalyser ble det ikke funnet statistisk signifikante forskjeller i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene. Studien dokumenterte en forlenget median progresjonsfri overlevelse på 83 dager (ca 2,8 måneder) for sorafenibgruppen sammenliknet med placebogruppen.

Refusjonssøker har foretatt en cost-effectiveness-analyse der behandling med sorafenib etterfulgt av best supportive care (sorafenib + BSC) sammenlignes med kun BSC. I

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

analysen gir behandling med sorafenib + BSC økt totaloverlevelse og økt progresjonsfri overlevelse, men samtidig høyere kostnader sammenlignet med kun BSC. Refusjonssøker beregner inkrementelle kostnadseffektivitetsrater som betegner merkostnad per kvalitetsjusterte leveår ved å behandle med sorafenib + BSC sammenlignet med BSC.

I analysene beregnes en gjennomsnittlig meroverlevelse på 1,29 år (data fra første interimanalyse) og 0,72 år (data fra andre interimanalyse). Estimert gjennomsnittlig meroverlevelse i de legemiddeløkonomiske analysene er betydelig høyere enn median progresjonsfri meroverlevelse på 83 dager dokumentert i fase III-studien. Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på henholdsvis NOK 244 849/QALY og NOK 400 882/QALY på bakgrunn av data fra første og andre interimanalyse. Legemiddelverket mener de foreliggende data på totaloverlevelse ikke støtter opp om ekstrapoleringen som er foretatt, og at merkostnad per QALY ved å behandle med sorafenib sannsynligvis vil være høyere enn de foreliggende analyser viser.

Vedtak:

Etter en samlet vurdering mener Legemiddelverket at det ikke er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med sorafenib (Nexavar) er kostnadseffektiv behandling av metastatisk nyrecellekreft. Legemiddelverket finner derfor på nåværende tidspunkt at sorafenib (Nexavar) ikke oppfyller kravene for å bli opptatt på listen over pliktmessig refusjon etter blåreseptforskriften § 9.

Med hjemmel i forskrift av 22.12.1999 nr 1559 om legemidler (legemiddelforskriften) § 14-21 er følgende vedtak fattet:

Sorafenib (Nexavar) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket tilkommer.

Deler av rapporten er underlagt taushetsplikt jf offentlighetsloven § 5a, legemiddeloven § 30. Disse delene er merket med sort markering i teksten.

Innholdsfortegnelse

1 OPPSUMMERING	1
INNHALDSFORTEGNELSE.....	3
2 SØKNADSLOGG.....	5
3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	5
3.1 ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS.....	5
3.2 AVANSERT NYREKREFT/NYRECELLEKARSINOM	6
3.2.1 Forekomst	6
3.2.2 Etiologi	7
3.2.3 Diagnostisering.....	7
3.2.4 Prognose	8
3.3 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	8
3.3.1 Kirurgi og strålebehandling	8
3.3.2 Medikamentell behandling.....	8
4 BEHANDLING MED NEXAVAR (SORAFENIB).....	9
4.1 INNLEDNING.....	9
4.2 DOSERING	10
4.3 EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER	10
4.3.1 Design og effektmål studie 11213.....	10
4.3.2 Resultater studie 11213	11
4.3.3 Design, effektmål, resultater studie 10039.....	13
4.4 BIVIRKNINGER	13
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SORAFENIB (NEXAVAR).....	13
5.1 MARKOVMODELLEN	14
5.1.1 Datagrunnlag.....	14
5.1.2 Helsetilstander i modellen	14
5.1.3 [REDAKERT].....	15
5.1.4 Ekstrapolering av overgangssannsynlighetene.....	15
5.1.5 Nytteverdier	16
5.2 HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED VURDERTE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	16
5.3 STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV	17
5.4 KOSTNADER.....	17
5.4.1 Direkte kostnader.....	17
5.4.2 Indirekte og ubestemte kostnader	18
5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer.....	18
5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	18
5.4.5 Diskontering	19
5.5 SENSITIVITETSANALYSE.....	19
5.5.1 Enveissensitivitetsanalyse.....	19
5.5.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse	19
5.5.3 Sensitivitetsanalyse med bakgrunn i data fra andre interimanalyse.....	20
6 DISKUSJON.....	20
6.1 GENERELT.....	20
6.2 AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED SORAFENIB (NEXAVAR).....	20
6.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN HELSEØKONOMISKE ANALYSEN	21
6.3.1 Sammenligningsgrunnlag	21

6.3.2 <i>Kostnader</i>	21
6.3.3 <i>Effektestimater</i>	21
6.3.4 <i>Sensitivitetsanalyse</i>	23
6.3.5 <i>Kostnadseffektivitet</i>	24
7 VEDTAK	25
8 REFERANSER	26

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Bayer AB Bayer HealthCare 402 24 Gøteborg Sverige
Preparat:	Nexavar
Virkestoff:	Sorafenib
Indikasjon:	Behandling av pasienter med avansert nyrecellekreft der tidligere interferon-alfa- eller interleukin-2-behandling har sviktet eller der slik behandling er uegnet.
ATC-nr:	L01XE05
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2006-08-22 Saksbehandling startet: 2006-08-29 Antall dager i klokkestopp 1: 33 dager Antall dager i klokkestopp 2: 29 dager Vedtak fattet: 2007-04-26 Saksbehandlingstid: 179 dager
	Arbeidsmøte med firma: 2006-12-11 Møte med kliniske eksperter og NAV: 2007-02-07 Saken ble behandlet i Blåreseptnemnda: 2007-03-14

Legemiddelverket har hatt en bred prosess i behandlingen av refusjonssøknaden for sorafenib (Nexavar). Nye legemidler for behandling av avansert nyrecellekreft ble diskutert i møte med kliniske eksperter fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe (NUCG) og NAV, og i Blåreseptnemnda. Referatet fra Blåreseptnemnda finner man på Legemiddelverkets hjemmesider.¹ Spørsmål knyttet til selve refusjonssøknaden og den legemiddeløkonomiske analysen ble oppklart i møte med firma samt i brev fra firma mottatt 2007-04-13.

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 smale 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.

¹ http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____23533.aspx

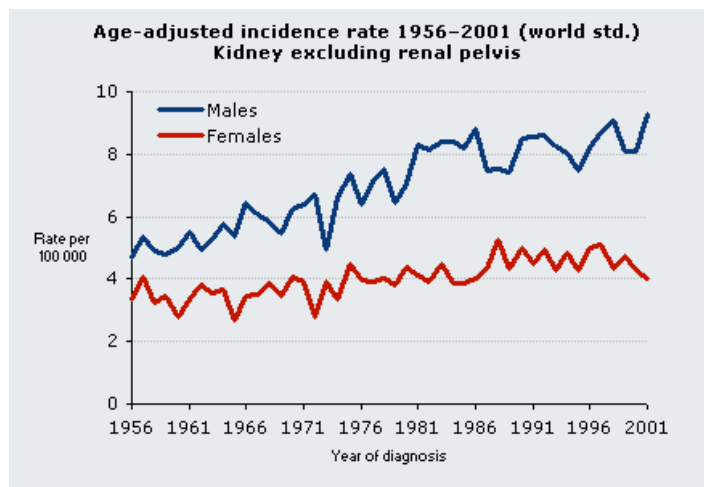
Orphan Medicinal Product-status gir flere fordeler som skal gi produsenter incentiver til å utvikle legemidler for sjeldne sykdommer og små pasientgrupper. Eksempler på slike fordeler er markedseksklusivitet i forhold til lignende legemidler med samme indikasjon, reduserte krav til dokumentasjonsgrunnlag, 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 Avansert nyrekreft/nyrecellekarsinom

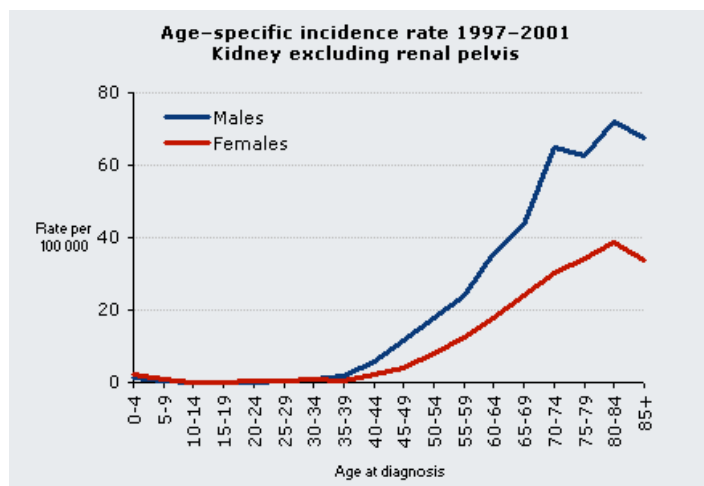
Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom, er en alvorlig sykdom som ofte kan utvikle seg over lang tid uten å gi særlige symptomer. Primærsvulsten vokser ofte langsomt og ca. 25 prosent av pasientene som får stilt diagnosen har spredning av svulsten til andre deler av kroppen på diagnosetidspunktet. Det skilles mellom ulike typer nyrekreft, avhengig av hvilken celletype svulsten består av, hvor den er lokalisert og hvordan den vokser.

3.2.1 Forekomst

Det diagnostiseres ca. 520 nye tilfeller av nyrekreft i Norge hvert år. Prevalens per 31.12.2004 var 3476 personer hvorav 1.946 hadde levd lengre enn 5 år med sykdommen. Nyrekreft rammer menn hyppigere enn kvinner i et forhold på 2:1. I 2003 døde omkring 280 personer av nyrekreft, hvorav 170 menn og 110 kvinner (1). Median alder ved diagnostisering er 69 år, og ca. 30 prosent av pasientene er under 60 år (2).



Figur 1 Aldersjustert insidensrate (3)



Figur 2 Aldersspesifikk insidensrate (3)

Fra 1960 til 2003 er det registrert en gradvis økning i insidenstillene for nyrekreft i Norge (Fig 1 og 2). Den økte insidensen relateres til forbedrede radiologiske muligheter, noe som tilskrives økt bruk av CT og ultralyd, men også faktorer som røyking, hypertensjon, fedme og type kosthold kan ha bidratt til økende insidens (4).

Omtrent halvparten av pasientene med initialt lokalisert nyrekreft utvikler metastaser på et senere tidspunkt. Avansert nyrekreft er definert som nyrekreft med spredning (MRCC), lokalavansert og/eller ikke-operabel nyrecellekarsinom. Ca. 25 prosent av pasientene med nyoppdaget nyrecellekarsinom har fjernmetastaser, oftest til skjelett, lunge, hjerne, binyrer, hud, beinsystem og hjerne (5). Det finnes ulike histologiske subtyper av nyrecellekarsinom hvorav den vanligste formen er klarcellet karsinom som utgjør 70-80 prosent av alle tilfeller.

3.2.2 Etiologi

De fleste nyrecellekarsinomer oppstår sporadisk og årsaken er stort sett ukjent. Overvekt, hypertensjon og sigarettøyking ser ut til å gi økt risiko for utvikling av nyrecellekarsinom (6). Det finnes også en arvelig disposisjon.

3.2.3 Diagnostisering

Diagnosen bekreftes ved bildediagnostikk som ultralyd, urografi, CT og angiografi. Nær halvparten av alle nyresvulster oppdages tilfeldig ved bildediagnostikk utført av andre årsaker, eller som ledd i utredning av blod i urinen eller høy blodsenkning (2). For å kartlegge eventuelle metastaser utføres skjelettscintigrafi, røntgen thorax samt ultralyd av lever.

3.2.4 Prognose

Det er stor forskjell i prognose for pasienter med tidlig og avansert nyrecellekarsinom. For pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom er det anslått en median overlevelse på 6-12 måneder, og en 2-års overlevelsesrate på 10-20 prosent (7).

3.3 Eksisterende behandlingsmuligheter

Behandling av nyrekreft avhenger av om det er lokal eller metastaserende sykdom og av pasientens allmenntilstand. Da godkjent bruksområde for sorafenib begrenser seg til avansert nyrecellekarsinom er det først og fremst eksisterende behandlingsmuligheter ved denne indikasjonen som er beskrevet i denne rapporten.

3.3.1 Kirurgi og strålebehandling

Ved lokalisert nyrekreft er standardbehandling radikal kirurgi, dvs. fjerning av nyresvulsten i sin helhet. I mange tilfeller vil hele nyren fjernes (nefrektomi), men ved mindre svulster som ligger velegnet til, kan man nøye seg med bare å fjerne selve kreftsvulsten og la resterende frisk nyre stå igjen. Nefrektomi kan representere en effektiv palliativ behandling også ved metastaserende nyrekreft, med symptomatisk og muligens livsforlengende effekt. Det er ingen indikasjon for å utføre nefrektomi hos en pasient med metastaserende nyrekreft hvor fjerning av primærsvulsten representerer den eneste behandling for å oppnå tilbakegang av metastaser. Det er ikke holdepunkter for at fjerning av multiple metastaser forlenger livet. Avhengig av utbredelse og lokalitet kan palliativ kirurgisk behandling av metastaser være aktuelt (2).

Nyretumorer er lite strålefølsomme og stråleterapi har derfor generelt liten plass i kurativ rettet behandling. Ved lokale problemer fra metastaser til skjelett, hjerne og bløtdeler vurderes likevel radioterapi som svulstreduserende palliativ behandling (2).

3.3.2 Medikamentell behandling

Hormonbehandling

Medroksiprogesteronacetat ble introdusert i 1970-årene i behandling av metastaserende nyrekreft. Selv om nyrecellekarsinomer uttrykker reseptorer for østrogen, progesteron og testosteron, er ikke hormonterapi ansett som tilstrekkelig effektiv. Klinisk har responsraten vært <5 prosent (8).

Kjemoterapi

Nyrecellekarsinom er svært resistent for systemisk behandling med kjemoterapi. En stor meta-analyse som inkluderer over 50 studier viser en gjennomsnittlig overordnet responsrate på 5,5 prosent ved kjemoterapi hos pasienter med metastaserende nyrecellekarsinom, og det er i dag ingen indikasjon for kjemoterapi som eneste behandlingsform ved denne tilstanden (9).

Immunterapi (interferoner og interleukiner)

De mest aktuelle immunmodulerende medikamenter i behandling av metastaserende nyrecellekarsinom er interferoner og interleukiner, enten gitt som monoterapi, i kombinasjon, eller sammen med kjemoterapi.

Interferon-alfa (IFN- α) er registrert i Norge blant annet for behandling av metastatisk nyrecellekarsinom. Objektiv responsrate i førstelinjebehandling hos IFN- α -behandlede pasienter er rapportert å variere mellom 12 og 15 prosent (10). 9 millioner enheter IFN- α gis subcutant daglig, etter en opptrapping over to uker. Behandlingen bør gis i minst 2 måneder før respons vurderes. Behandlingen skal seponeres ved manglende effekt eller ved toksisitet. Bivirkninger av immunologisk behandling er ofte betydelige, viktigst er feber, tretthet og muskelsmerter ("influenzasymptomer"), men også psykiske bivirkninger kan ses. Erfaringsmessig avslutter 10 - 15 prosent av pasientene behandlingen med IFN- α før to måneder er gått på grunn av toksisiteten, særlig hvis pasienten initialt har redusert allmenntilstand (2).

Interleukin-2 (IL-2) er det interleukinet som er mest benyttet for behandling av metastaserende nyrekreft. Legemidlet er ikke registrert i Norge for behandling av metastaserende nyrecellekarsinom. Det er utført mange studier med IL-2 hos pasienter med nyrecellekarsinom som viser svært varierende responsrater med relativt få fullstendige eller vedvarende responser. Gitt intravenøst gir stoffet betydelige bivirkninger (blodtrykksfall, høy feber, kardio- og nefrotoksitet) (2).

Proteinkinasehemmere

Legemidler som nokså nylig er registrert i Norge i denne gruppen er sorafenib (Nexavar) og sunitinib (Sutent). En fordel med de nye legemidlene er at de foreligger som tablett/kapsler og kan gis peroralt som hjemmebehandling. Kliniske studier har dokumentert at legemidlene har effekt på vekst av kreftceller og at de bremser sykdomsforløpet (forlenger progresjonsfri overlevelse). Imidlertid finnes det foreløpig ikke tilgjengelige data som dokumenterer at de nye legemidlene gir en statistisk signifikant meroverlevelse (totaloverlevelse) hos pasienter med avansert eller metastasert nyrecellekarsinom.

4 Behandling med Nexavar (sorafenib)

4.1 Innledning

Indikasjon

Godkjent indikasjon for sorafenib er behandling av pasienter med avansert nyrecellekreft der tidligere interferon-alfa eller interleukin-2 behandling har sviktet eller der slik behandling er uegnet.

Avansert nyrecellekreft er definert som nyrecellekarsinom med spredning (MRCC) samt lokalavansert og/eller ikke-operabel nyrecellekarsinom.

Virkningsmekanisme

Sorafenib hemmer aktiviteten i flere målmolekyl i kreftceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, og FLT-3) og i svulstens blodkar (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- β). RAF-kinaser er serin/treoninkinaser, mens c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- β er tyrosinkinasereseptorer. Legemidlene hemmer dermed svulstveksten direkte (cytostatisk, antiproliferativ effekt) og indirekte ved å hemme oppbyggingen av nye kar (antiangiogen effekt) som er nødvendig for at svulsten skal vokse (11).

4.2 Dosering

Anbefalt dose til voksne er 400 mg (2 tabletter á 200 mg) 2 ganger daglig tilsvarende en døgndose på 800 mg. Behandlingen fortsetter kontinuerlig frem til sykdomsprogresjon dvs. frem til total tumormasse har økt signifikant, eller til det opptrer uakseptable bivirkninger. Basert på dokumentasjon som har vist forlenget tid til sykdomsprogresjon i gruppen som fikk behandling med sorafenib sammenliknet med placebo, anslår refusjonssøker en gjennomsnittlig behandlingstid for pasientene på ca. 6 måneder. Anslag på behandlingstiden er bekreftet som relevant av norske klinikere med erfaring i bruk av legemidlet.

4.3 Effektstudier, design og resultater

Dokumentasjonen for vurdering av effekt og sikkerhet for indikasjonen avansert nyrecellekarsinom bygger på en fase III-studie med 903 pasienter (11, 12), samt en fase II-studie hos pasienter med avansert cancer, hvorav 202 pasienter med diagnosen avansert nyrecellekarsinom (11, 13). De viktigste effektmål i studiene er henholdsvis totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). Totaloverlevelse defineres som tid fra randomisering til død, uavhengig av årsak. Progresjonsfri overlevelse defineres som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon² eller til død (hvis død oppsto før progresjon).

4.3.1 Design og effektmål studie 11213

Hovedstudien er en fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 903 pasienter. Kun pasienter med avansert klarcellet nyrecellekarsinom og forventet overlevelse på mer enn 12 uker med lav eller intermediær risiko i henhold til MSKCC-prognosegruppe³ og ECOG-status⁴ 0 eller 1 ble inkludert. Pasientene hadde hatt en tidligere systemisk behandling i fremskreden fase for sin kreftsykdom hvor behandling var forbundet

² Radiologisk eller klinisk bekreftet sykdomsprogresjon avhengig av hva som ble dokumentert først. 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. Progresjon er definert som enten en økning i svulstbyrde på > 20 prosent fra minste størrelse målt i løpet av studieperioden, eller utvikling av nye metastaser.

³ Memorial Sloan Kettering Cancer Center

⁴ Eastern Cooperative Oncology Group

med sykdomsprogresjon. Mer enn 70 prosent av pasientene var yngre enn 65 år, og andel pasienter som var nefrektomert var 94 prosent.

Hovedeffekt mål var totaloverlevelse og viktigste sekundæreffekt mål var progresjonsfri overlevelse. Endringer i helserelatert livskvalitet (HRQOL⁵) ble også målt.

4.3.2 Resultater studie 11213

Totaloverlevelse

Den første interimanalysen på totaloverlevelse ble utført etter 220 dødsfall hos 903 pasienter (mai 2005). Median totaloverlevelse var 14,7 måneder i placebogruppen mens median totaloverlevelse på dette tidspunktet ikke var nådd i sorafenibgruppen (HR=0,72; 95 % KI: 0,55-0,95, p=0,018). Resultatet nådde ikke det forhåndsbestemte målet for signifikant forskjell mellom behandlingene (p < 0,009).

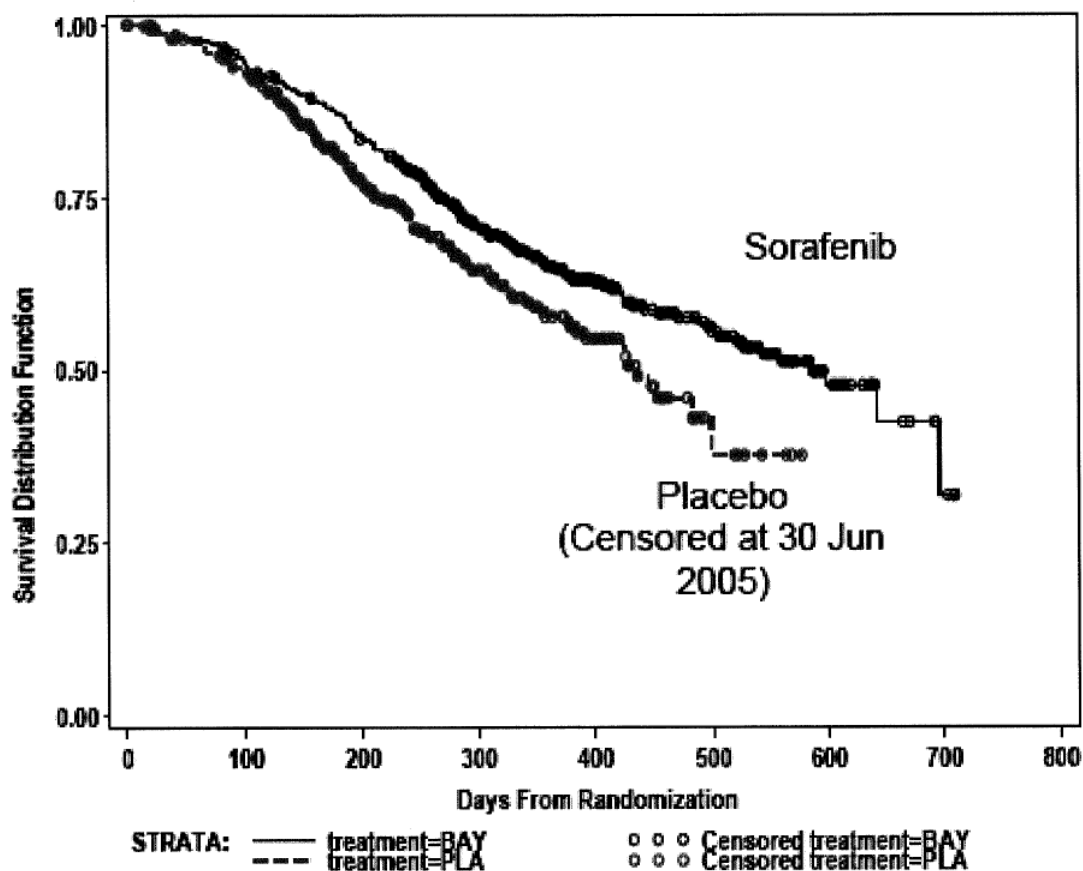
Ved den andre interimanalysen på totaloverlevelse (november 2005) ble det funnet en median totaloverlevelse i sorafenibgruppen på 19,3 måneder mot 15,9 måneder i placebogruppen, tilsvarende en median meroverlevelse på ca. 3,4 måneder (HR=0,77, 95 % KI: 0,63-0,95, p=0,015). Resultatet nådde ikke det forhåndsbestemte målet for signifikant forskjell mellom behandlingene (p < 0,009). Fra juni og frem til november 2005 hadde imidlertid 216 pasienter krysset over fra placebo- til sorafenibgruppen på grunnlag av resultater fra tidligere analyser av progresjonsfri overlevelse (Fig 3).

En predefinert sekundæranalyse ble utført for å korrigere for cross-over effekten på totaloverlevelse i placebogruppen. I analysen benyttes overlevelsesdata fra placebogruppen fra juni 2005 før cross-over. En median totaloverlevelse på 14,3 måneder i placebogruppen sammenliknes med en median totaloverlevelse på 19,3 måneder i sorafenibgruppen fra primæranalysen i november 2005 (HR=0,44; 95 % KI: 0,57-0,95) p=0,01).

Progresjonsfri overlevelse

Analysen på progresjonsfri overlevelse ble utført etter 342 hendelser hos 769 pasienter (januar 2005). Median PFS var 167 dager for pasienter randomisert til sorafenib sammenliknet med 84 dager for pasienter i placebogruppen (HR=0,44; 95 % KI: 0,35-0,55; p<0,000001). Dette korresponderer med en 56 prosent risikoreduksjon sammenliknet med placebo. Alder, MSKCC-prognosegruppe, ECOG-funksjonsstatus og tidligere behandling påvirket ikke behandlingseffekten.

⁵ Health-Related Quality Of Life



Patients at risk							
Sorafenib	422	366	248	146	80	24	3
Placebo (BSC)	406	333	228	122	80		

Figur 3 Kaplan-Meier-plot med data på totaloverlevelse⁶

Helserelatert livskvalitet

Det ble ikke vist noen statistisk signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene i overprøvd helserelatert livskvalitet (målt vha FACT-G⁷). Det ble heller ikke funnet overordnede forskjeller mellom behandlingsgruppene i symptomer relatert til nyrekreft (målt vha FKSI-10⁸) (14).

⁶ Kilde: Brev fra refusjonssøker av 2007-04-12

⁷ Functional Assessment of Cancer Therapy - General

⁸ Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index

4.3.3 Design, effektmål, resultater studie 10039

Studie 10039 var en fase II-studie hvor det primært ble inkludert pasienter med avansert kolorektal cancer. Da det ble vist respons hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom, ble også 202 pasienter med denne diagnosen inkludert. Pasientene fikk behandling med sorafenib (400 mg x 2 daglig). Pasienter som hadde fått stabilisert sin sykdom etter 12 ukers behandling på sorafenib ble randomisert til fortsatt sorafenibbehandling eller placebo. Primærendepunktet var forskjell i progresjonsfri overlevelse mellom de to gruppene etter 12 ukers behandling. Median progresjonsfri overlevelse hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom var signifikant forlenget i sorafenibgruppen (163 dager) sammenliknet med placebo (41 dager) ($p=0,0001$, $HR=0,29$).

4.4 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med sorafenib rapportert hos pasientene i fase III-studien var diaré (38 %), utslett (28 %), flekkvis skallethet (25 %), hånd-fot syndrom (19 %), alminnelig tretthet (15 %), forhøyet blodtrykk (12 %), kvalme (16 %), oppkast (10 %), anoreksi (9 %), hodepine (6 %) og forstoppelse (6 %). De nevnte bivirkningene oppsto oftere hos pasienter som fikk behandling med sorafenib enn hos de som fikk placebo. En del av bivirkningene kan behandles med reseptfri medisin eller opphører etter at behandlingen med sorafenib avsluttes.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av sorafenib (Nexavar)

Legemiddelverket mener den innsendte legemiddeløkonomiske analysen er oversiktlig og transparent. Noen uklare punkter ble redegjort for i møte med firma. Vi vil i dette kapittelet presentere den innsendte legemiddeløkonomiske analysen. I kapittel 6 gir vi Legemiddelverkets vurdering av denne.

Refusjonssøker har foretatt en cost-effectiveness-analyse der behandling med sorafenib etterfulgt av best supportive care⁹ (fra nå kalt sorafenib + BSC) sammenlignes med kun BSC. Som underlag for beregningene benyttes en Markovmodell med Monte Carlo-simulering.

Utgangspunktet for analysen er at behandling med sorafenib + BSC gir økt overlevelse og økt progresjonsfri overlevelse sammenlignet med BSC. Modellens endepunkter er livslengde rapportert i år og helserelatert livskvalitet målt i QALY¹⁰. Det presenteres to ulike tidsperspektiver: 1 år og livstid. Vi fokuserer i denne presentasjonen av analysen på livstidsperspektivet da vi finner det mest relevant ved vurdering av preparatets kostnadseffektivitet.

⁹ Best supportive care (BSC) er palliativ (lindrende) behandling som retter seg mot sykdommens symptomer uten å påvirke sykdomsforløpet, og inkluderer behandling med smertestillende legemidler og oppfølging hos fastlege.

¹⁰ QALY: Quality Adjusted Life Years – kvalitetsjusterte leveår

5.1 Markovmodellen

Markovmodellen simulerer overgangen mellom ulike helsetilstander for pasienter som enten blir behandlet med sorafenib + BSC eller BSC. Modellen er delt inn i sykler [REDACTED]. [REDACTED] Refusjonssøker har beregnet totale kostnader for hvert behandlingsalternativ for hver syklus. I tillegg ble totale kostnader, antall leveår og QALY for hvert behandlingsalternativ over hele tidshorizonten estimert. Inkrementell kostnad per leveår og per QALY ved behandling med sorafenib + BSC sammenliknet med BSC ble beregnet. Modellen er utviklet for USA og senere tilpasset norske forhold.

5.1.1 Datagrunnlag

Estimatene på effekt og bivirkninger tar utgangspunkt i data fra studie 11213 som er en fase III-studie som sammenlikner sorafenib og placebo (12). I denne studien ble placeboarmen avsluttet etter første interimanalyse fordi det så ut til at pasienter i placebogrupperen progredierte tidligere. Pasientene i placebogrupperen ble tilbudt overgang til sorafenibbehandling (cross-over).

Analysen inkluderer i utgangspunktet data fra den første interimanalysen fra mai 2005. Refusjonssøker ettersendte tilleggsopplysninger på data på totaloverlevelse basert på den andre interimanalysen foretatt i november 2005. I denne andre analysen er overlevelsesdataene for sorafenibgruppen betydelig nedjustert i forhold til den opprinnelige legemiddeløkonomiske analysen. Det mangler data på totaloverlevelse for placebogrupperen etter tidspunktet for den første interimanalysen grunnet cross-over. Vi vil her presentere resultatene fra begge interimanalysene.

5.1.2 Helsetilstander i modellen

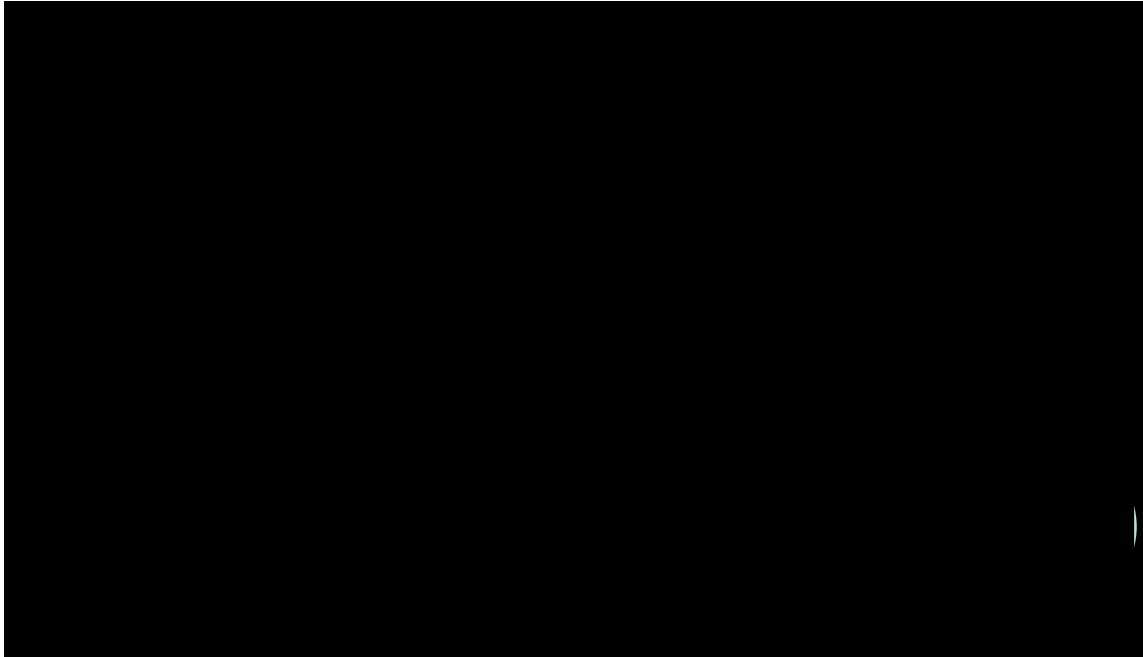
Markovmodellen inkluderer tre ulike helsetilstander:

- *Progresjonsfri overlevelse* (for pasienter under behandling)
- *Progresjon* (for pasienter der behandling har feilet og sykdom har progrediert¹¹)
- *Død*

Behandling med sorafenib foregår i den progresjonsfrie fasen. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



5.1.3

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.4 Ekstrapolering av overgangssannsynlighetene

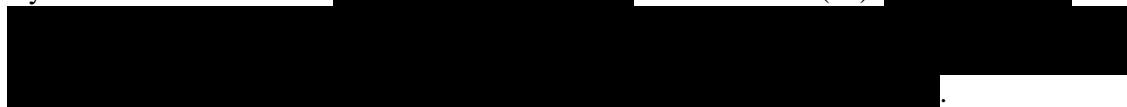
[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.1.5 Nytteverdier

Nytteverdier ble hentet fra [redacted] i studie 11213 (14). [redacted]



5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Overlevelse med data fra første interimanalyse:

Med utgangspunkt i data fra den første interimanalysen beregner refusjonssøker en økt overlevelse (vunne leveår) ved behandling med sorafenib + BSC sammenlignet med BSC på 1,29 år (omtrent 15,4 måneder). Antall vunne QALYs beregnes til å være 0,93 høyere for sorafenib + BSC enn for BSC.

Tabell 2 Overlevelse med data fra den første interimanalysen

Tidshorisont: Livstid

	LY (leveår)	QALY	Vunne LY	Vunne QALY
BSC	1,254	0,902	-	-
Sorafenib + BSC	2,540	1,828	1,2858	0,9253

Overlevelse med data fra andre interimanalyse:

Ved å benytte data fra den andre interimanalysen, finner refusjonssøker en økt overlevelse ved behandling med sorafenib + BSC på 0,72 år (omtrent 8,7 måneder). Antall vunne QALY ved behandling med sorafenib + BSC sammenlignet med BSC beregnes til 0,52.

Tabell 3 Overlevelse med data fra den andre interimanalysen

Tidshorisont: Livstid

			Vunne LY	Vunne QALY
BSC			-	-
Sorafenib + BSC			0,7239	0,5209

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Den legemiddeløkonomiske analysen har folketrygdens og et samfunnsmessig perspektiv. Vi fokuserer her på det samfunnsmessige perspektivet.

5.4 Kostnader

Estimatene på behandlingsmønster, ressursbruk og enhetskostnader er basert på informasjon fra Norge. [Redacted]

5.4.1 Direkte kostnader

Oppfølgingskostnader

Refusjonssøker inkluderer direkte kostnader knyttet til legebesøk, prøvetaking og undersøkelser. [Redacted]

Legemiddelkostnader

Her kommer kostnader knyttet til selve preparatet inn. Legemiddelkostnader knyttet til sorafenib-behandling utgjør en stor andel av de totale kostnadene. Det benyttes et doseringsregime på 200 mg x 2 x 2 daglig. I BSC-behandling inngår også smertestillende (eksempelvis prednisolon og ibuprofen). [Redacted]

Kostnader knyttet til bivirkninger

Data på forekomst av bivirkninger, inkludert alvorlighetsgrad, er hentet fra studie 11213 (12). Bivirkningene ble inkludert i kostnadene i modellen. [Redacted]

Ressursbruk knyttet til behandling av bivirkninger i Norge ble estimert [Redacted]

[Redacted] Det er noe høyere kostnader knyttet til bivirkninger for sorafenib + BSC-gruppen enn for BSC-gruppen.

5.4.2 Indirekte og ubestemte kostnader

Indirekte og ubestemte kostnader inkluderes ikke i analysen. Det argumenteres for at produksjonstap ikke inkluderes grunnet pasientenes høye gjennomsnittsalder.

5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Kostnader med data fra første interimanalyse



blir den inkrementelle kostnaden ved behandling med sorafenib + BSC sammenliknet med BSC NOK 226 558.

Tabell 4 Kostnader (i NOK) med data fra den første interimanalysen

		Inkrementell kostnad
BSC		-
Sorafenib + BSC		226 558

Kostnader med data fra andre interimanalyse

I analysen der man tar utgangspunkt i data fra den andre interimanalysen er merkostnaden ved å behandle med sorafenib + BSC sammenliknet med BSC NOK 208 833.

Tabell 5 Kostnader (i NOK) med data fra den andre interimanalysen

		Inkrementell kostnad
BSC		-
Sorafenib + BSC		208 833

5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

På bakgrunn av effekten på leveår og QALY og kostnadene nevnt ovenfor beregner refusjonssøker inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (ICER) for behandling med sorafenib + BSC sammenliknet med BSC.

Inkrementell kostnadseffektivitetsrate med data fra første interimanalyse

Tabellen nedenfor viser beregningene med utgangspunkt i data fra den første interimanalysen. Behandling med sorafenib + BSC gir en inkrementell kostnad på NOK 244 849 per QALY.

Tabell 6 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (i NOK) med data fra den første interimanalysen

	ICER(LYG)	ICER(QALY)
BSC	-	-
Sorafenib + BSC	176 204	244 849

Inkrementell kostnadseffektivitetsrate med data fra andre interimanalyse

I analysen som benytter data fra den andre interimanalysen beregnes en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på NOK 400 882.

Tabell 7 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (i NOK) med data fra den andre interimanalysen

	ICER(LYG)	ICER(QALY)
BSC	-	-
Sorafenib + BSC	288 493	400 882

5.4.5 Diskontering

Kostnader og helseeffekter neddiskonteres med en diskonteringsrate på 2,5 prosent p.a.

5.5 Sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker foretar både en enveissensitivitetsanalyse og en probabilistisk sensitivitetsanalyse. Sensitivitetsanalysene i den opprinnelige søknaden er utført med bakgrunn i dataene fra den første interimanalysen, og det ble i utgangspunktet ikke foretatt en sensitivitetsanalyse på dataene fra den andre interimanalysen.

5.5.1 Enveissensitivitetsanalyse

Refusjonssøker presenterer resultatene av enveisanalysene i Tornado-diagrammer. I sensitivitetsanalysen inkluderes effektvariablene (overgangssannsynlighetene), kostnader (utenom legemiddelkostnaden for sorafenib), nytteverdier og diskonteringsrater.

Refusjonssøker finner at sannsynlighet for overlevelse

har størst innvirkning på resultatene.

5.5.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker utfører en Monte Carlo-simulering og kjører simuleringen 1000 ganger. Resultatene presenteres i form av scatter-plot og CEAC-kurver¹².

¹² CEAC: Cost Effectiveness Acceptability Curve

5.5.3 Sensitivitetsanalyse med bakgrunn i data fra andre interimanalyse

Som svar på spørsmål fra Legemiddelverket kom firma med utfyllende opplysninger om effekt og ekstrapolering av effekt. I denne sammenhengen foretok refusjonssøker en sensitivitetsanalyse på data fra andre interimanalyse. I denne analysen var det kun dødssannsynligheten i sorafenibgruppen som ble variert. To ulike scenarier ble presentert. I de første scenariet benyttet man samme dødssannsynlighet som i BSC-gruppen. Dette gav en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på NOK 830 000/QALY. Refusjonssøker mener imidlertid at det er urimelig at dødsraten for sorafenibgruppen vil være som for BSC-gruppen. I det andre scenariet benyttet man en lineær ekstrapolering mellom år 2 og år 2,75 og samme dødssannsynlighet som for BSC fra og med år 3. Dette gav en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på NOK 570 000/QALY.

6 Diskusjon

6.1 Generelt


Orphan Medicinal Product

Legemiddelverket har i sitt regelverk knyttet til vurdering av refusjonssøknader ingen egne retningslinjer for legemidler med 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.

En pasientgruppe med dårlige prognoser og få behandlingsalternativ

Pasienter som er aktuelle for behandling med sorafenib utgjør en relativt liten pasientgruppe. Det er per i dag få behandlingsalternativer og dårlige prognoser for denne pasientgruppen, og eksisterende behandling har vist seg å ha liten effekt på overlevelse og symptomlindring. Sorafenib kan komme til å bli et viktig behandlingsalternativ for pasienter med avansert nyrecellekreft. En klar fordel med sorafenib er at det er et peroralt legemiddel som kan gis som hjemmebehandling.

6.2 Aktuelle kandidater for behandling med sorafenib (Nexavar)

Refusjonssøker anslår at om lag 160 pasienter vil være aktuelle for behandling med enten sorafenib eller sunitinib i Norge hvert år. 

I følge det kliniske miljøet diagnostiseres det om lag 300 pasienter med metastatisk nyrekreft i Norge hvert år. Antall pasienter som vil være aktuelle for førstelinjebehandling (med interferon-alfa eller sunitinib) vil være omtrent 150. Klinikere anslår at mellom 75 og 100

pasienter vil være aktuelle for andrelinjebehandling med sorafenib etter førstelinjebehandling, men understreket samtidig usikkerheten i dette anslaget.

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at pasientantallet vil være i den øvre delen av refusjonssøkers anslag, og at antagelsen om at mellom 75 og 100 pasienter årlig er et realistisk anslag.

6.3 Legemiddelverkets vurdering av den helseøkonomiske analysen

Generelt mener legemiddelverket at den helseøkonomiske analysen er transparent og oversiktlig. Noen uklårheter ble oppklart i møte med refusjonssøker 2006-12-11 og i brev av 2007-04-13.

6.3.1 Sammenligningsgrunnlag

Refusjonssøker benytter palliativ BSC (Best supportive care) som sammenligningsgrunnlag i den legemiddeløkonomiske analysen, og argumenterer med at for pasienter der interferon-alfa har feilet eller ikke er egnet, finnes det ingen alternativ behandling. Legemiddelverket aksepterer å benytte dette sammenligningsalternativet på tross av at det nå finnes andre legemidler på markedet som kan sies å være reelle sammenligningsalternativ (eksempelvis sunitinib (Sutent)), da disse legemidlene er relativt nye og enda ikke kan sies å være standardbehandling for pasientgruppen. Det foreligger foreløpig ikke dokumentasjon fra direkte sammenliknende studier med sunitinib og sorafenib.

6.3.2 Kostnader

I kostnadsberegningene skiller refusjonssøker mellom kostnader for de ulike gruppene og de ulike tilstandene. Estimaten på behandlingsmønster og ressursbruk er basert på informasjon fra en norsk ekspert. Pharmecon har bidratt med kostnadsdata. Legemiddelverket mener estimaten på behandlingsregime burde være basert på mer enn overslag fra én klinisk ekspert. Det er imidlertid legemiddelkostnadene for sorafenib som er den drivende kostnadskomponenten i beregningene, og sensitivitetsanalysene viser at andre kostnader har liten innvirkning på resultatet. Legemiddelverket godtar derfor denne noe enkle tilnærmingen.

6.3.3 Effektestimater

Hovedendepunktet i studien som er underlag for søknaden er totaloverlevelse. Progresjonsfri overlevelse er et sekundært effektmål i studien. På grunnlag av analysene (januar 2005) som viste forskjell i sykdomsutvikling (progresjonsfri overlevelse) ble placeboarmen avsluttet tidligere enn planlagt, og fra juni 2005 ble pasientene i placebogruppen tilbudt behandling med sorafenib (såkalt cross-over).

Totaloverlevelse

Overlevelsesdata fra første interimanalyse (før cross-over) viste ikke signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene. På dette tidspunktet var ikke median totaloverlevelse i sorafenibgruppen nådd, og muligheten for en analyse av effekten på leveår ble vanskelig gjort. Ved andre interimanalyse (november 2005) ble det ikke funnet statistisk signifikante forskjeller i gruppene på totaloverlevelse. Ved dette tidspunktet hadde 212 pasienter i

placebogruppen fått aktiv behandling med sorafenib. Tidlig cross-over i studien og "utvanning" av placebogruppen reduserer også fremtidige muligheter for å dokumentere eventuelle signifikante forskjeller i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene, og vanskeliggjør tolkningen av resultatene.

Progresjonsfri overlevelse

Studien dokumenterte en forlenget median progresjonsfri overlevelse på 83 dager (ca 2,8 måneder) for sorafenibgruppen sammenliknet med placebogruppen (januar 2005). Gjennomsnittlig progresjonsfri meroverlevelse ble ikke rapportert i studien. En slik gjennomsnittlig overlevelse krever at man følger alle pasienter til de har progrediert.

Median vs gjennomsnittlig overlevelse

Det er gjennomsnittsoverlevelse som benyttes i den legemiddeløkonomiske analysen. Refusjonssøker argumenterer for at det er sannsynlig at gjennomsnittsoverlevelse vil være høyere enn median overlevelse ved å vise til subgruppeanalyser som viser at behandling med sorafenib fordobler tiden til progresjon selv hos pasienter med lengre sykdomsforløp (pasienter som ble diagnostisert > 1,5 år før de ble inkludert i studien). Det argumenteres med at det i stor grad er disse pasientene som ved interimanalysene ikke har progrediert eller dødd, og at de vil bidra til en høyere gjennomsnittsoverlevelse sammenliknet med median overlevelse. Legemiddelverket mener at det er grunnlag for å anta at slike pasienter vil trekke opp gjennomsnittsoverlevelsen noe, men at det alene ikke forsvarer refusjonssøkers overlevelsesestimater. (Refusjonssøker estimerer gjennomsnittlig meroverlevelse på henholdsvis 15,4 og 8,7 måneder i modellene som benytter data fra 1. og 2. interimanalyse).

Progresjonsfri overlevelse (PFS) vs totaloverlevelse (OS)

Det er en vanlig problemstilling ved sammenliknende studier innen kreftbehandling at behandlingsgruppene "utvannes". På grunnlag av tidlige forskjeller i progresjonsfri overlevelse mellom behandlingsgruppene flyttes pasienter over i den gruppen som viser best effekt på progresjonsfri overlevelse (cross-over). Muligheten for senere å vise signifikante forskjeller i totaloverlevelse blir sterkt redusert. Dette reiser spørsmålet om forskjeller i progresjonsfri overlevelse kan overføres til å gjelde totaloverlevelse. Refusjonssøker argumenterer for at pasienter som behandles med sorafenib har en mindre svulstbyrde ved progresjon enn pasienter som behandles med placebo, og at det er sannsynlig at dette vil gi lengre levetid også etter progresjon. Dette ble diskutert i Blåreseptnemnda. Nemnda mente det ikke var grunnlag for å trekke noen konklusjon når det gjelder spørsmålet om forskjeller i progresjonsfri overlevelse kan overføres til også å gjelde totaloverlevelse, men at det er plausibelt å anta at totaloverlevelsen påvirkes når sykdomsprogresjonen forsinkes/hemmes, men at det er behov for langtidsdata. Fra klinisk hold mener man at når progresjonsfri overlevelse øker, øker også totaloverlevelse.

Progresjonsfri overlevelse – klinisk relevans som endepunkt

Selv om data på totaloverlevelse ikke er statistisk signifikante konkluderer også EMEA med at det er vist en klinisk meningsfull effekt for sorafenib på grunnlag av data som dokumenterer forlenget tid til sykdomsprogresjon (PFS). Blåreseptnemnda ønsket også å understreke at forlengelse av progresjonsfri overlevelse kan anses som et gode i seg selv. I de legemiddeløkonomiske analysene er det imidlertid totaloverlevelse og QALY som vektlegges sterkest, og til nå har behandling med sorafenib kun vist en moderat økning i disse effektmålene.

Ekstrapolering av effekt

Antagelser om effekten på overlevelse utover studieperioden vil være avgjørende for resultatet når det gjelder vunne leveår. Det er stor grad av usikkerhet ved effektestimaterne benyttet i analysene. Effekten på leveår og QALY er av avgjørende betydning for beregningen av kostnadseffektivitetsratene for sorafenib.

Den legemiddeløkonomiske analysen som benytter data fra den første interimanalysen beregner en forlenget gjennomsnittlig meroverlevelse (OS) for sorafenib + BSC sammenlignet med BSC på 1,29 år (i overkant av 15 måneder). I analysen som benytter seg av data fra den andre interimanalysen er estimert gjennomsnittlig meroverlevelse ved behandling med sorafenib + BSC sammenlignet med BSC på 0,72 år (i underkant av 9 måneder). Estimert gjennomsnittlig meroverlevelse i de legemiddeløkonomiske analysene er betydelig høyere enn dokumentert median progresjonsfri meroverlevelse i studien. Legemiddelverket mener de foreliggende data på totaloverlevelse ikke støtter opp om ekstrapoleringen som er foretatt, og at det er en sannsynlighetsovervekt for at meroverlevelsen ved behandling med sorafenib vil være lavere enn anslått i den legemiddeløkonomiske analysen.

6.3.4 Sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker foretar enveissensitivitetsanalyse og probabilistisk sensitivitetsanalyse. Sensitivitetsanalysene i den opprinnelige søknaden er utført med bakgrunn i dataene fra den første interimanalysen. Punktene i scatter-plottet vil flyttes mot venstre dersom dataene fra andre interimanalyse benyttes. Dette vil føre til en høyere forventet inkrementell kostnadseffektivitetsrate. Det vil også redusere sannsynligheten for at preparatet er kostnadseffektivt for ulike nivåer på samfunnets betalingsvillighet. Det er imidlertid vanskelig å predikere nøyaktig hvilken form CEAC-kurven vil få med de nye dataene.

Med bakgrunn i diskusjonen rundt effektestimaterne ovenfor, ønsker Legemiddelverket å påpeke at det ser ut til at usikkerheten rundt effekten ikke er tilstrekkelig tatt hensyn til i modellen og i sensitivitetsanalysen. CEAC-kurven viser at det er 47 prosents sannsynlighet for at sorafenib er mest kostnadseffektivt dersom man har en betalingsvillighet på 300 000 per QALY, og at dersom denne betalingsvilligheten øker til 600 000, er det en 92 prosents sannsynlighet for at sorafenib er kostnadseffektivt. Legemiddelverket mener at dersom man anvender foreliggende *signifikante* data rundt overlevelse, vil forventet inkrementell

kostnadseffektivitetsrate stige. Følgelig synker sannsynligheten for at legemiddelet er kostnadseffektivt.

Refusjonssøker har, på forespørsel fra Legemiddelverket, kommet med utfyllende opplysninger om ekstrapoleringen av effekten i modellen. Det ble i denne sammenheng foretatt en sensitivitetsanalyse med utgangspunkt i data fra andre interimanalyse der man endrer dødssannsynligheten for sorafenibgruppen. Den viser at valg av ekstrapoleringsmetode har stor innvirkning på resultatene i form av inkrementelle kostnadseffektivitetsrater.

6.3.5 Kostnadseffektivitet

Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på NOK 244 849/QALY i den legemiddeløkonomiske analysen som tar utgangspunkt i data fra den første interimanalysen. Analysen som benytter data fra den andre interimanalysen gir en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på NOK 400 882/QALY. Legemiddelverket mener at datagrunnlaget for effekt ikke støtter opp om disse ratene, og at merkostnad per QALY ved å behandle med sorafenib sannsynligvis vil være høyere enn de foreliggende analysene viser.

Sorafenib har i studien som er underlag for søknaden vist en forlenget median progresjonsfri overlevelse sammenlignet med placebo på 2,8 måneder. Refusjonssøker estimerer en økt gjennomsnittlig totaloverlevelse for sorafenib + BSC sammenlignet med BSC på 15,4 måneder og 8,7 måneder i analysene som benytter data fra hhv den første og den andre interimanalysen. Det vil si at den estimerte gjennomsnittlige meroverlevelsen i analysen som bygger på data fra den første interimanalysen er 5,5 ganger så høy som den mediane progresjonsfrie overlevelsen i studien. Estimert gjennomsnittlig meroverlevelse i analysen som benytter data fra den andre interimanalysen er 3 ganger høyere enn median progresjonsfri overlevelse i studien. Legemiddelverket mener at det ikke er grunnlag for å anta at økt gjennomsnittlig totaloverlevelse er så mye høyere enn økt median progresjonsfri overlevelse. Läkemedelsförmånsnämnden i Sverige (15) og Sundhedsstyrelsen i Danmark (16) vurderer også anslagene på meroverlevelse som urealistiske.

Resultatene i form av inkrementelle kostnadseffektivitetsrater avhenger sterkt av estimatene på totaloverlevelse. Dersom man antar at totaloverlevelsen i realiteten er vesentlig lavere enn refusjonssøkers estimerer, vil kostnaden per QALY øke betraktelig. Det er en sannsynlighetsovervekt for at samfunnets grense på hva man er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår overskrides dersom man benytter et mer realistisk anslag på meroverlevelse. Legemiddelverket mener derfor at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med sorafenib ikke er kostnadseffektivt.

7 Vedtak

Etter en samlet vurdering mener Legemiddelverket at det ikke er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med sorafenib (Nexavar) er kostnadseffektiv behandling av metastatisk nyrecellekreft. Legemiddelverket finner derfor på nåværende tidspunkt at sorafenib (Nexavar) ikke oppfyller kravene for å bli opptatt på listen over pliktmessig refusjon etter blåreseptforskriften § 9.

Med hjemmel i forskrift av 22.12.1999 nr 1559 om legemidler (legemiddelforskriften) § 14-21 er følgende vedtak fattet:

Sorafenib (Nexavar) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket tilkommer.

Individuell refusjon:

Det kan søkes om individuell refusjon i følge § 10a for enkeltpasienter. NAV vil i hvert enkelt tilfelle fatte vedtak.

Statens legemiddelverk anbefaler følgende minimumsvilkår for refusjon av sorafenib (Nexavar) etter § 10a:

- *Klarcellet renalt cellekarsinom*
- *Nefrektomi skal være vurdert*
- *Påviste metastaser, hvor det er vist sykdomsprogresjon*
- *Karnofskys funksjonsstatus > 70 % eller WHO score 0-2*
- *I tillegg skal behandlingen følges opp med en kontroll innen 3 måneder og deretter hver 2.-3. måned*

Legemiddelverket gjør oppmerksom på at vilkårene for refusjon etter § 10a ikke anses omfattet av enkeltvedtaket om avslag på generell refusjon etter § 9.

Statens legemiddelverk, 2007-04-26

Erik Hviding
seksjonssjef

Hilde Røshol
rådgiver

Lea Gjønnnes
forsker

8 REFERANSER

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2004. Oslo Krefregisteret 2006.
2. Fossa SD, Aass N, Tveter K, Dahl O. Behandling av nyrekreft med fjernmetastaser. Tidsskr Nor Lægeforen. 2000 Aug 20;120(19):2274-8.
3. Krefregisteret: Kreft i Norge 2001.
http://www.krefregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2001/cin_2001.pdf.
4. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. Jama. 1999 May 5;281(17):1628-31.
5. Kåresen R, Wist E, (red.). Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell: Gyldendal Norsk Forlag; 2005.
6. Campbell SC, Flanigan RC, Clark JI. Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2003 Oct;4(5):363-72.
7. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med. 2000 Nov 2;343(18):1305-11.
8. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. Cancer Treat Rev. 1988 Sep;15(3):195-209.
9. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2000 Apr;27(2):177-86.
10. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1):CD001425.
11. European Public Assessment Report (EPAR) for Nexavar. Scientific discussion 2006.
www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
13. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2006 June 1, 2006;24(16):2505-12.
14. Data on file - Clinical Study Report, Study 11213.
15. Läkemedelsförmånsnämnden (Sverige): Nexavar inn i förmåner.
http://www.lfnse/LFNTemplates/Ptjanst_1364.aspx.
16. Sundhedsstyrelsen (Danmark): Sorafenib (Nexavar) til behandling af nyrecellekræft.
<http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Laegemidler/Nexavar.pdf>.