

Refusjonsrapport

Sutent (sunitinib) til behandling av
avansert og/ eller metastatisk
nyrecellekarsinom.

Vurdering av søknad om fortsatt
forhåndsgodkjent refusjon § 2

21-03-2011

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon: Sutent er godkjent til behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (mRCC).

Refusjon er tidligere gitt med følgende informasjon:

Førstelinjebehandling av pasienter med avansert og /eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling. Refusjonskode U75 (IVPC): Ondartet svulst i nyre/ C64 (ICD): ondartet svulst i nyre, unntatt nyrebekken.

Vilkår:

157: Det kan kun utleveres behandling for inntil en måned per reseptekspedisjon.
159: Behandling med sunitinib skal evalueres etter 3 måneder og deretter hver 2-3 måned. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. All evelusering skal dokumenteres i journalen.

Bakgrunn:

Nyrecellekarsinomene utgjør ca 80-90 % av alle maligne nyresvulster, og ca 2 % av årlige antall nye krefttilfeller i Norge. Om lag en tredjedel av pasientene med nyrecellekreft blir ikke diagnostisert før de har utviklet metastaser. Sunitinib er indisert som førstelinjebehandling ved avansert og/ eller metastatisk nyrecellekarsinom (mRCC) til pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling.

Effekt og sikkerhet av sunitinib hos pasienter med mRCC er undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forlenget med sunitinib sammenlignet med placebo. Refusjonsvedtaket for Sutent fra august 2007 er betinget og tidsbegrenset frem til og med oktober 2011 i påvente av endelige resultater på totaloverlevelse ved behandling med sunitinib. Tidsbegrenset refusjon var begrunnet med til dels mangelfulle data i dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til forventet levetid ved behandling samt usikkerhet knyttet til antall norske

pasienter som vil bli behandlet med sunitinib. Det søkes nå om opprettholdelse av dagens refusjonsberettiget bruk, refusjonskoder og refusjonsvilkår og søker har lagt frem resultater fra oppfølgingen av studiepasientene.

Resultat:

Oppdaterte effektdata gir grunnlag for å anta at median progresjonsfri overlevelse er minst like god som antatt i den opprinnelige helseøkonomiske analysen og at totaloverlevelsen er vesentlig lengre enn i denne analysen. Samtidig har prisen gått noe ned relativt til komparator etter at sunitinib fikk refusjon. Samlet sett gjør dette det sannsynlig at kostnadseffektiviteten er vesentlig bedre enn det den opprinnelige analysen viste.

Legemiddelverket mener at søker har vist at kostnadene ved bruk av sunitinib fortsatt står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13. Følgelig oppfylder sunitinib fortsatt kriteriene for generell refusjon etter blåreseptforskriftens § 2. Legemiddelverket vil derfor opprettholde vedtaket om generell refusjon for sunitinib (Sutent).

Vedtak:

Refusjonsberettiget bruk: Førstelinjebehandling av pasienter med avansert og /eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
U75	Ondartet svulst i nyre	157 159	C64	Ondartet svulst i nyre, unntatt nyrebekken	157 159

Vilkår:

157: Det kan kun utleveres behandling for inntil en måned per reseptekspedisjon.
159: Behandling med sunitinib skal evalueres etter 3 måneder og deretter hver 2-3 måned. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. All evelusering skal dokumenteres i journalen.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 NYRECELLEKARSINOM.....	7
1.2 BEHANDLING AV NYRECELLEKARSINOM.....	7
1.2.1 <i>Behandling med sunitinib (Sutent)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med INF α</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SUNITINIB (SUTENT)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	9
3 ØKONOMISK ANALYSE AV SUNITINIB (SUTENT)	11
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	11
3.2 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	11
3.2.1 <i>Kostnadsdata</i>	11
4 DISKUSJON	13
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	13
5 KONKLUSJON	14
REFERANSER	15

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Pfizer AS

Preparat: Sutent

Virkestoff: sunitinib

Indikasjon: Gastrointestinal stromal tumor (GIST): SUTENT er indisert for behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) hos voksne etter at behandling med imatinibmesilat har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse. Metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC): SUTENT er indisert for behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC) hos voksne. Pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET): SUTENT er indisert for behandling av ikke-opererbar eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk neuroendokrin tumor med sykdomsprogresjon hos voksne.

ATC-nr: L01XE04

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	04-10-2010
	Saksbehandling startet:	11-10-2010
	Opphold i saksbehandlingen:	0 dager
	Vedtak fattet:	21-03-2011
	Saksbehandlingstid:	161 dager

1 BAKGRUNN

Legemiddelverket vedtok opptak av Sunitinib i den generelle blåreseptordningen (§2) den 24. august 2007. Refusjonen omfatter førstelinjebehandling av pasienter med avansert og/eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom. Sunitinib kan kun utleveres for inntil en måned per reseptekspedisjon og behandlingen skal evalueres etter 3 måneder og deretter hver 2.-3. måned. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen og all evaluering skal dokumenteres i journalen.

Vedtaket ble gjort tidsbegrenset fram til og med 01.10.2011. Søknaden omfatter opprettholdelse av generell refusjon og inneholder ny dokumentasjon om effekt og pasientantall.

1.1 Nyrecellekarsinom

Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom (RCC), er en alvorlig sykdom som ofte kan utvikle seg over lang tid uten å gi særlige symptomer. Nyrecellekarsinomene utgjør ca 80-90 % av alle maligne nyresvulster, og ca 2 % av årlige antall nye krefttilfeller i Norge (1). Det ble registrert 597 nye tilfeller av nyrekreft i 2008, hvorav 367 hos menn og 230 hos kvinner (2). Nyrekreft forekommer oftest i aldersgruppen 60–80 år. Forekomsten er hyppigere blant menn enn blant kvinner (1). Det skilles mellom ulike typer nyrekreft, og nyrecellekarsinom av klarcellet type utgjør cirka 75 %. For pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom er det anslått en median overlevelse på 6-12 måneder, og en 2- års overlevelsesrate på 10-20 %.

Omlag en tredjedel med nyrecellekreft har ikke blitt diagnostisert før de har utviklet metastaser fordi sykdommen er asymptomatisk i begynnelsen (1). Det antas at insidensen av nyrekreft øker noe. Dette selv om man korrejerer for bedre radiologiske undersøkelsesmetoder, som økt bruk av CT og ultralyd (1).

Vi henviser til refusjonsrapport fra august 2007 for mer detaljerte opplysninger og legemiddelverkets evaluering.

1.2 Behandling av nyrecellekarsinom

Pasienter diagnostisert med RCC behandles med kirurgi som standard behandling. Metastaserende nyrecellekarsinom (mRCC) behandles i tillegg med immunmodulerende terapi (INF α og interleukin-2), kjemoterapi og / eller i kombinasjon med legemidler som hemmer angiogenese (tyroksinkineasehemmere). Angiogeneseproteiner er sterkt uttrykt i klarcellete RCC svulster og behandlingen med tyrosinkinasehemmere har vist effekt på overlevelse.

1.2.1 Behandling med sunitinib (Sutent)

Sunitinib er et antineoplastisk preparat som tilhører den farmakoterapeutiske gruppen proteinkinasehemmere. Sunitinibmalat hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) som er involvert i tumorvekst, patologisk angiogenese og metastatisk progresjon av kreft. Sunitinib har blitt identifisert som hemmer av reseptorer for platederivert vekstfaktor (PDGFR α og PDGFR β), vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3), stamcellefaktor (KIT), Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3), kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og glial cellelinjederivert neurotrofisk faktor (RET).

Sutent er indisert for:

- behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) etter at behandling med imatinibmesilat har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse.
- behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC).
- behandling av ikke-opererbar eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk nevroendokrin tumor med sykdomsprogresjon hos voksne.

Det er kun indikasjonen MRCC som er aktuell i denne rapporten.

Anbefalt dose sunitinib er 50 mg oralt, tatt daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode (4/2-kur) som utgjør en fullstendig syklus på 6 uker. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan dosen modifiseres trinnvis med 12,5 mg om gangen. Daglig dose skal ikke være under 25 mg eller overstige 75 mg. Median behandlingstid ut fra erfaring i kliniske studier ved førstelinjebehandling ser ut til å være omtrent 6 måneder. Anslag på behandlingstid er bekreftet som relevant av norske klinikere med erfaring i bruk av legemidlet.

De viktigste alvorlige bivirkningene forbundet med sunitinib hos pasienter med solide svulster i kliniske studier var behandlingsrelaterte blødninger, lungeemboli (1 %) trombocytopeni (1 %), tumorblødning (0,9 %), febril nøyтроpeni (0,4 %) og hypertensjon (4,7 %) samt hypotyreoidisme (7 %) og leversvikt (1 %). De vanligste bivirkningene (registrert hos minst 20 % av pasientene) uavhengig av alvorlighetsgrad inkluderte: fargeforandringer i huden (gul, depigmentering), gastrointestinale forstyrrelser som diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast. Hypertensjon og nøyтроpeni var de vanligste bivirkningene av grad 3 og forhøyet lipase var den vanligste bivirkningen av grad 4 hos pasienter med solide svulster.

Data fra Reseptregisteret viser svak økning i bruken av sunitinib til behandling av mRCC. Ved tidligere behandling av refusjonssøknaden for Sutent ble det estimert om lag 150 nye pasienter årlig.

1.2.2 Behandling med INF α

Interferon α brukes blant annet i behandlingen av metastaserende nyrecellekarsinom både som monoterapi eller som kombinasjonsterapi med cystostatika (vinblastin). Følgende dosering anbefales:

Dag 1-3 3 mill. IE daglig

Dag 4-6 9 Mill. IE daglig

Dag 7-9 18 mill IE daglig økende til 36 IE daglig fra dag 10-84 dersom dosen tolereres.

Optimal behandlingstid har ikke kunnet fastsettes. Objektiv responsrate i førstelinjebehandling av mRCC er rapportert å variere mellom 12-15 %. Behandlingen bør gis i min. 2 måneder før vurdering av respons. Bivirkninger er ofte betydelige og 10-15 % avbryter behandlingen før to måneder er gått.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SUNITINIB (SUTENT)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det er gjennomført en fase III randomisert, ikke blindet internasjonal multisenterstudie av førstelinjebehandling med sunitinib hos 750 tidligere ubehandlede pasienter med MRCC (3). Studiepopulasjonen bestod av pasienter diagnostisert med nyrecellekarsinom (MRCC), men med god helsestatus (ECOG¹ status 0 eller 1), de var tidligere ikke behandlet systemisk, men over 80 % hadde fått kirurgisk behandling (nephrectomy). Pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med sunitinib (n = 375) eller INF α (n=375). Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS). I henhold til studieprotokollen skulle behandlingen avsluttes ved påvist progresjon. Tumormålinger ble utført på dag 28 i hver av de første 4 sykluser, deretter annenhver syklus. Tre interimanalyser var planlagt. Alle resultatene ble vurdert av en blindet og uavhengig gruppe spesialister. Median progresjonsfri overlevelse var 11 måneder i sunitinibgruppen og 5 måneder i INF α gruppen (HR=0,42 p<0,001 (3). Ved tidspunktet for interimanalysen var ikke median overlevelse nådd i noen av gruppene. Vi viser til refusjonsrapport fra august 2008 for utfyllende detaljer om den opprinnelige studien.

Etter den andre interimanalysen ble studieprotokollen endret slik at INF α pasienter med påvist progresjon av sykdommen fikk mulighet til å gå over til sunitinibgruppen (n= 25). Ved interimanalyse av overlevelsesdata skulle pasientene være behandlet i median 6 måneder med sunitinib og 4 måneder med INF α . Endelig analyse av overlevelsesdata ble publisert august 2009 ((4). Median behandlingstid var da 11 måneder i sunitinibgruppen og 4 måneder i INF α gruppen. Median overlevelse var større i sunitinibgruppen enn i INF α

¹ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

gruppen (26,4 måneder vs 21,8 måneder) selv om man ikke nådde formell signifikans ($p=.051$).

Etter protokolltillegget kunne pasienter i INF α gruppen gå over til sunitinib ved påvist progresjon mens studien pågikk. I tillegg kunne pasientene etter at studien var ferdig gå over til sunitinib (INF α gruppen) eller annen kreftbehandling. Dette kan potensielt ha påvirket overlevelsen og det ble derfor utført sensitivitetsanalyser for å utforske dette.

Når man sensurerte data fra de 25 pasientene som gikk over fra INF α til sunitinib var overlevelsen 26,4 måneder i sunitinibgruppen mot 20,0 måneder i INF α gruppen (HR 0,808 $p=.036$). At dataene ble sensurerte betyr at data for de 25 personene som gikk over til sunitinib kun ble inkludert opp til tidspunktet for behandlingsskiftet. Dette fordi overgangen til sunitinib kan ha påvirket overlevelsen og usensurerte data kan dermed underdrive behandlingseffekten.

Omtrent 1/3 av pasientene startet annen kreftbehandling etter at studien var over. Når man ekskluderte disse pasientene var median overlevelse 28,1 måneder i sunitinibgruppen og 14,1 måneder i INF α gruppen (HR 0,647 $p=.003$). Igjen kan man tenke seg at kreftbehandlingen som ble startet etter studien kan ha påvirket overlevelsen og at data for hele gruppen dermed kan underdrive effekten av sunitinib. F. eks fikk 33 % av pasientene i INF α gruppen sunitinib etter studieslutt.

Når det gjelder denne siste sensitivitetsanalysen er den blitt kritisert for å ekskludere alle pasienter som fikk annen kreftbehandling (5). Dette fordi sykdomsprogresjon antagelig påvirker i hvilken grad man tar i bruk annen kreftbehandling. Og sykdomsprogresjon er forbundet med overlevelse. Gruppen som ikke fikk annen kreftbehandling vil dermed sannsynligvis være en selektert gruppe med høyere overlevelse. Dette kan man se av at overlevelsen i sunitinibgruppen øker fra 26,4 måneder til 28,1 måneder når man ekskluderer de som fikk annen kreftbehandling etter at studien var avsluttet. En bedre strategi ville vært å sensurere også data fra disse pasientene fra tidspunktet da de fikk annen kreftbehandling.

I den opprinnelige helseøkonomiske modellen ble det beregnet en gjennomsnittlig meroverlevelse på 1,3 måneder i sunitinibgruppen. De oppdaterte dataene referert over viser vesentlig større meroverlevelse uansett hvordan man analyserer dataene.

Når det gjelder median progresjonsfri overlevelse var denne i den oppdaterte analysen 11 måneder i sunitinibarmen mot 5 måneder i INF α armen. Dette er på linje med resultatene fra interimanalysen (3).

Etter Legemiddelverkets vurdering gir den oppdaterte analysen grunnlag for å anta at den progresjonsfrie overlevelsen for gruppen omfattet av dagens refusjonsvilkår er minst like god som antatt i den opprinnelige helseøkonomiske analysen og at totaloverlevelsen er

vesentlig lengre. Dette selv om den sannsynligvis ikke er like lang som i subgruppen som ikke fikk annen kreftbehandling etter studieslutt.

3 ØKONOMISK ANALYSE AV SUNITINIB (SUTENT)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

For beskrivelse av den opprinnelige helseøkonomiske modellen henvises det til refusjonsrapporten fra 2007. Her omtales kun oppdaterte data.

3.2 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.2.1 *Kostnadsdata*

Pfizer har gjort en beregning av legemiddelkostnaden ved behandling med sunitinib basert på data fra Reseptregisteret. Det var i 2009 180 unike pasienter som fikk sunitinib til en kostnad av 31,8 mill. kroner noe som gir en kostnad per pasient på 176 735 kroner. Ut fra dette hevder Pfizer at gjennomsnittlig behandlingstkostnad er betydelig lavere enn den opprinnelig antatte kostnaden per pasient per år som var 401 000 kroner. Dette er imidlertid en slutning som er trukket på feilaktig grunnlag. I den opprinnelige søknaden brukte man en pris for sunitinib som tilsvarer 401 000 kroner per pasient per år hvis pasienten er 100 % compliant. Dette tallet kan imidlertid ikke sammenliknes med tallet fra Reseptregisteret:

- 1) Reseptregisterets tall inkluderer ikke kostnader generert i 2010 av pasienter som startet behandlingen i 2009, men fortsatte i 2010. Det inkluderer heller ikke kostnader generert i 2008 av pasienter som fortsatte behandlingen i 2009. Tallet fra reseptregisteret vil dermed underdrive behandlingstkostnaden per pasient.
- 2) Behandlingsvarigheten varierer fra pasient til pasient og mange pasienter avslutter behandlingen før det er gått ett år. F. eks er 27,4 % i modellen døde etter et år. Selv det første året vil dermed gjennomsnittlig kostnad per pasient være vesentlig lavere enn 401 000 kroner. Dette samme vil gjelde for pasientene i reseptregisteret.

Prisen for sunitinib har imidlertid falt siden refusjonsvurderingen. Dette er vist i tabell 1.

Tabell 1. Kostnad for sunitinib per februar 2011 vs kostnad brukt i den opprinnelige refusjonssøknaden

Styrke	Antall tabletter	Pris AUP	Kostnad 6 uker	Kostnad 6 uker eks mva	Kostnad 6 uker brukt i søknad eks mva
50mg	30	49 570	46 266	37 012	40 806
25mg	30	24 849	23 193	18 554	22 016
12,5mg	30	12 464	11 633	9 307	11 072

Kilde: Statens legemiddelverk

Prisene har imidlertid også falt litt for sammenlikningsalternativet interferon-alfa (Roceron).

Tabell 2. Kostnad for interferon-alfa per februar 2011 vs. kostnad i den opprinnelige refusjonssøknaden.

	Kostnad per feb. 2011 eks mva	Kostnad i opprinnelig søknad
1. syklus	8 986	9 477
Senere sykluser	10 783	11 372

Kilde: Statens legemiddelverk

Legemiddelverket har satt de nye prisene inn i den helseøkonomiske modellen. Kostnad per QALY vunnet faller da fra 501 000 kroner til 454 000 kroner.

Behandlingskostnaden kan også påvirkes av doseringen. I den opprinnelige helseøkonomiske modellen ble det regnet med at pasientene brukte 50 mg per dag. Ifølge preparatomtalen skal daglig dose ikke overstige 75 mg eller underskride 25 mg. Dette betyr at styrken på 12,5 mg brukes i kombinasjon med andre styrker og ikke alene. Pfizer har antatt at all bruk av 12,5 mg skjer sammen med 25 mg (dvs 37,5 mg) og beregner ut fra dette at pasientene i gjennomsnitt bruker 41,35 mg per dag. Denne beregningen er usikker da også andre kombinasjoner teoretisk sett er mulige. Data fra den randomiserte kliniske studien kan imidlertid tyde på at doseringen i liten grad vil overstige 50 mg. I studien begynte alle pasienter med 50 mg mens 50 % av pasientene reduserte doseringen i løpet av studien (4).

I refusjonssøknaden fra august 2007 antok Legemiddelverket at ca 150 nye pasienter var aktuelle for behandling hvert år i løpet av de neste par årene. Antall unike brukere av sunitinib på refusjonskoden for nyrekreft er vist i tabell 3.

Tabell 3. Antall unike personer som hentet ut sunitinib på generell refusjon. Kilde: Reseptregisteret.

År	Antall unike brukere
2008	127
2009	167
t.o.m okt 2010	193

Ut fra dette er det grunn til å anta at antallet brukere i 2010 vil bli noe i overkant av 200. Omsetningen på § 2 var 29 mill. kroner i 2009 og har per okt 2010 allerede passert 30 mill. kroner. Det kan ut fra dette synes som om antallet pasienter ligger noe høyere enn antatt i 2007. Anslaget fra 2007 gjaldt imidlertid antall nye pasienter hvert år mens reseptregisterets tall gjelder totalt antall brukere. Tid til progresjon kan være noe lengre enn tidligere antatt. Forskjellen mellom antall nye pasienter per år og totalt antall pasienter vil da øke. En annen forklaring kan også være at pasienter som bruker sunitinib som andrelinjebehandling får legemidlet på blå resept selv om de ikke oppfyller refusjonsvilkårene.

Hvis det høye tallet brukere betyr at også andrelinjebehandling gis refusjon av legene kan dette svekke kostnadseffektiviteten noe. Det antas likevel at andrelinjebehandling er såpass sjelden at dette ikke er avgjørende. Dette skyldes særlig at bivirkningene ved Interferon alfa er såpass betydelige (særlig influensaliknende symptomer, trøtthet og depresjon) at bruken av interferon-alfa før sunitinib antagelig er relativt lav.

Ifølge Krefregisteret oppdaget man 597 nye tilfeller av nyrekreft i løpet av 2008. Ca 90 % av disse er renalcelle karsinom ifølge tall fra England (5). Tall fra England viser videre at 43 % av nyoppdagede tilfeller har utviklet seg til lokalavanserte eller metastaserende nyrekreft. I tillegg utvikler 50 % av de ikke-avanserte tilfellene som behandles kirurgisk seg også til lokalavansert eller metastaserende kreft (5). Dette tilsier at maksimalt 285 av de nyoppdagede tilfellene i 2008 på kort eller lengre sikt vil være aktuelle for sunitinib. Ikke alle disse vil imidlertid være egnet for behandling med immunterapi.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Oppdaterte effektdata gir grunnlag for å anta at median progresjonsfri overlevelse ved behandling med sunitinib er minst like god som antatt i den opprinnelige helseøkonomiske analysen og at totaloverlevelsen er vesentlig lengre enn i denne analysen. Samtidig har prisen gått noe ned relativt til komparator etter at sunitinib fikk refusjon. Samlet sett gjør

dette det sannsynlig at kostnadseffektiviteten er vesentlig bedre enn det den opprinnelige analysen viste.

Hvis pasientene bruker en høyere dosering enn antatt i den opprinnelige analysen ville dette svekke kostnadseffektiviteten. Det er imidlertid etter Legemiddelverkets vurdering lite trolig at dette er tilfelle. For det første er det lite sannsynlig at doseringen er over 50 mg i gjennomsnittsnitt. I lys av bedringen av kostnadseffektiviteten som følge av bedre overlevelse og lavere pris må antagelig doseringen også være noe høyere enn 50 mg før sunitinib ikke er kostnadseffektivt.

Et annet forhold som kunne svekke kostnadseffektiviteten er hvis det blir gitt refusjon til pasienter som ikke oppfyller refusjonsvilkårene (særlig annenlinjebehandling). Selv om noen pasienter skulle få dekket andrelinjebehandling med sunitinib på generell refusjon er det lite trolig at dette er så mange at det i avgjørende grad vil svekke kostnadseffektiviteten ved behandlingen.

Sunitinib brukes til behandling av metastaserende nyrekreft og flesteparten av pasientene vil antagelig ut fra foreliggende dokumentasjon kvalifisere for å få sunitinib på individuell refusjon.

5 KONKLUSJON

Ut fra ny dokumentasjon er det sannsynlig at behandling med sunitinib (Sutent) er vesentlig mer kostnadseffektivt enn antatt i den opprinnelige refusjonsrapporten og at sunitinib derfor fortsatt oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket vil derfor opprettholde vedtaket om generell refusjon for sunitinib (Sutent).

Statens legemiddelverk, 21-03-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Krystyna Hviding Lars Granum
seniorrådgiver seniorrådgiver

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). Nasjonale faglige retningslinjer IS-1525. 2007.
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2008 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway. 2009.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-90.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 169. 2009.