

Refusjonsrapport – preparat til behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere sunitinib (Sutent) 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 letra c.

Indikasjon: Behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)

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 150 pasienter være aktuelle for 1.linjebehandling med sunitinib 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.

Sunitinib hemmer aktiviteten i flere målmolekyl 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:

Effektstudier førstelinjebehandling – tidligere ubehandlet MRCC

Det er utført en fase-III randomisert, ublidet internasjonal multisenterstudie som evaluerte effekt og sikkerhet av sunitinib sammenlignet med IFN- α til pasienter med tidligere ubehandlet MRCC. 750 pasienter ble randomisert 1:1 i de to behandlingsarmene. Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS). I denne studien var median PFS for gruppen behandlet med sunitinib 47,3 uker, sammenlignet med median 22,0 uker for gruppen behandlet med IFN- α . Hasard ratio: 0,415 (95 % KI: 0,320 – 0,539, p-verdi < 0,001). Dataene som var basert på en uavhengig radiologisk evaluering indikerte en reduksjon i risiko for progresjon eller død hos pasienter i gruppen behandlet med sunitinib; 25,6 prosent av pasientene i

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

sunitinibgruppen mot 41,1 prosent av pasientene i IFN- α gruppen progredierte eller døde.

Effektstudier andrelinjebehandling - cytokinresistent MRCC

Dokumentasjon på effekt og sikkerhet av sunitinib i behandling av cytokinresistent (IL-2 eller IFN- α) MRCC bygger på to kliniske studier med til sammen 169 pasienter. Primært effektendepunkt i begge studiene var objektiv responsrate (ORR). Begge studiene var åpne med kun en behandlingsarm. I studiene var objektiv responsrate (ORR), målt ved uavhengig radiologisk evaluering hhv. 25,4 og 25,5 prosent.

Legemiddeløkonomiske analyser

Refusjonssøker har utarbeidet to ulike analyser for hhv førstelinjebehandling og andrelinjebehandling med sunitinib. I analysen for førstelinjebehandlingen, blir behandling med sunitinib etterfulgt av palliativ behandling (fra nå kalt sunitinib + palliativ) sammenlignet med Interferon-alfa etterfulgt av palliativ behandling (fra nå kalt IFN- α). I analysen som tar for seg andrelinjebehandling blir sunitinib + palliativ sammenlignet med kun palliativ behandling. Begge analysene er cost-effectiveness-analyser. Utgangspunktet for analysene er at sunitinib gir økt totaloverlevelse, økt progresjonsfri overlevelse og samtidig høyere kostnader sammenlignet med sammenligningsalternativene. Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnad per QALY for sunitinib + palliativ sammenlignet med IFN- α på NOK 501 000 i analysen for førstelinjebehandling. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at forskjellene i totaloverlevelse vil være høyere enn meroverlevelsen benyttet i analysen. Det er derfor grunn til å tro at den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten vil være lavere enn NOK 501 000. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at behandling med sunitinib som førstelinjebehandling av MRCC-pasienter vil være kostnadseffektiv. I analysen for andrelinjebehandling er den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten NOK 491 000. Legemiddelverket mener den kliniske dokumentasjonen ikke støtter opp om overlevelsen benyttet i analysen, og at det ikke er grunnlag for å konkludere med at sunitinib er kostnadseffektiv andrelinjebehandling av MRCC-pasienter.

Vedtak:

Til tross for en mangelfull og noe uklart refusjonssøknad, mener Statens legemiddelverk, etter en samlet vurdering, at det er sannsynlig at behandling med sunitinib er kostnadseffektiv førstelinjebehandling av MRCC-pasienter. Legemiddelverket mener imidlertid at det ikke er sannsynliggjort at behandling med sunitinib er kostnadseffektiv andrelinjebehandling av MRCC-pasienter.

Det er stor usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil behandles med sunitinib i Norge og til forventet levetid ved behandling. Legemiddelverket finner det derfor hensiktsmessig å tidsbegrense vedtaket til å gjelde i fire år.

Statens legemiddelverk vedtar at Sutent (sunitinib) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav c) Cytostatika.

Med følgende vilkår:

- *Refusjon omfatter kun førstelinjebehandling av pasienter med avansert og/eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling.*
- *Det kan kun utleveres behandling med sunitinib for inntil én måned per reseptekspedisjon.*
- *Behandling med sunitinib skal evalueres etter 3 måneder og deretter hver 2.-3. måned.*
 - *Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen.*
 - *All evaluering skal dokumenteres i journalen.*

I tillegg er følgende betingelser knyttet til vedtaket:

- *Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 01-10-2011.*
- *Innen 01-04-2011 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av sunitinib. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Sutent (sunitinib). Den legemiddeløkonomiske analysen skal også inneholde data på pasienter behandlet med sunitinib i Norge.*

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

INNHALDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	6
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	6
3.1	ORPHAN MEDICINAL PRODUCT	6
3.2	AVANSERT OG/ELLER METASTATISK NYRECELLEKARSINOM – MRCC	6
3.2.1	<i>Forekomst</i>	7
3.2.2	<i>Etiologi</i>	8
3.2.3	<i>Diagnostisering</i>	8
3.2.4	<i>Prognose</i>	8
3.3	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	8
3.3.1	<i>Kirurgi og strålebehandling</i>	8
3.3.2	<i>Medikamentell behandling</i>	9
4	BEHANDLING MED SUNITINIB (SUTENT)	10
4.1	INNLEDNING	10
4.2	DOSERING.....	10
4.3	EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER	11
4.3.1	<i>Tidligere ubehandlet MRCC (1.linjebehandling)</i>	11
4.3.2	<i>Cytokinresistent MRCC (2.linjebehandling)</i>	13
4.4	BIVIRKNINGER	14
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SUNITINIB (SUTENT)	14
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	14
5.1.1	<i>Datagrunnlag</i>	14
5.1.2	<i>Helsetilstander i modellene</i>	15
5.1.3	<i>Ekstrapolering av overgangssannsynlighetene</i>	16
5.1.4	<i>Nytteverdier i modellene</i>	16
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV	17
5.3	ANALYSENS KOSTNADSPERSPEKTIV	18
5.4	KOSTNADER.....	18
5.4.1	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingssalternativer</i>	18
5.5	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET	19
5.6	SENSITIVITETSANALYSE	19
5.6.1	<i>Enveis sensitivitetsanalyse</i>	19
5.6.2	<i>Probabilistisk sensitivitetsanalyse</i>	20
6	DISKUSJON	20
6.1	ORPHAN MEDICINAL PRODUCT	20
6.2	AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED SUNITINIB (SUTENT).....	20
6.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DE LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSENE	21
6.4	DEN LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSEN FOR FØRSTELINJEBEHANDLING	21
6.4.1	<i>Sammenligningsalternativ</i>	21
6.4.2	<i>Kostnader</i>	21
6.4.3	<i>QALY</i>	21
6.4.4	<i>Effektestimater</i>	21
6.4.5	<i>Kostnadseffektivitet</i>	23
6.5	DEN LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSEN FOR ANDRELINJEBEHANDLING	23
6.5.1	<i>Sammenligningsalternativ</i>	23

6.5.2	<i>Kostnader</i>	24
6.5.3	<i>QALY</i>	24
6.5.4	<i>Effektestimater</i>	24
6.5.5	<i>Kostnadseffektivitet</i>	25
7	KONKLUSJON	25
8	REFERANSER	27

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker
Preparat:	Sutent
Virkestoff:	sunitinib
Indikasjon:	Behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)
ATC-nr:	L01XE04
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 21-02-2007 Saksbehandling startet: 28-02-2007 Opphold i saksbehandlingen: 0 dager Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 14-03-2007 Vedtak fattet: 24-08-2007 Saksbehandlingstid: 177 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Orphan Medicinal Product

Sunitinib (Sutent) 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 godkjenningprosedyre 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 som har Orphan Medicinal Product-status.

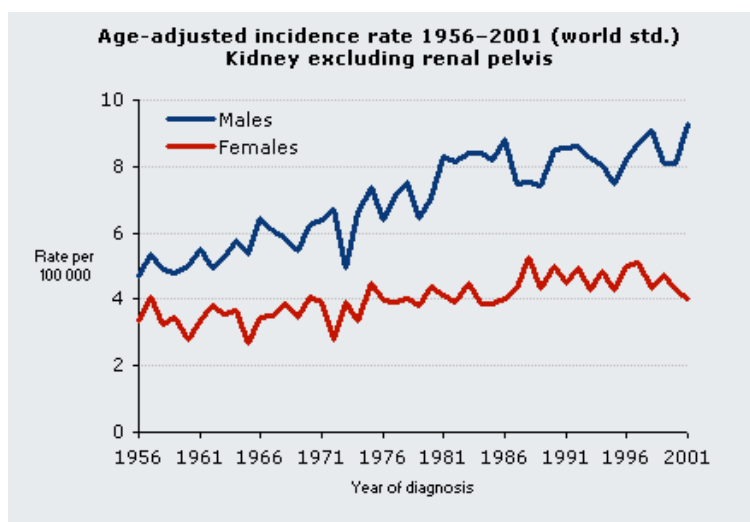
3.2 Avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom – MRCC

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

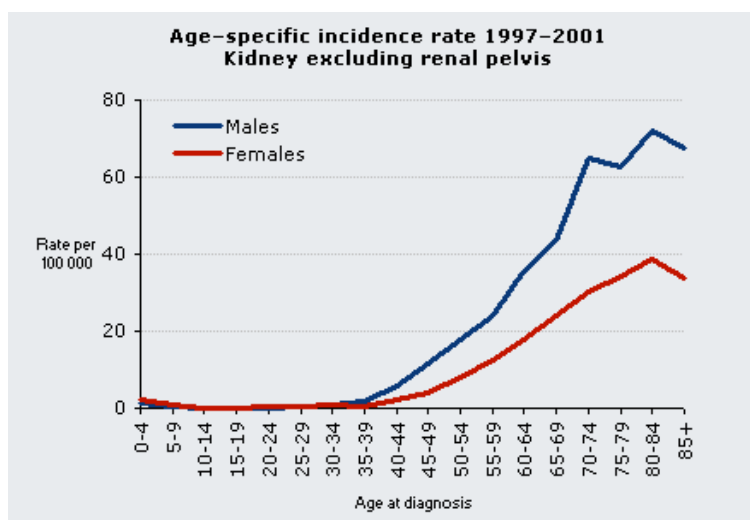
diagnosetidspunktet. Det skilles mellom ulike typer nyrekreft, avhengig av hvilken celletype svulsten består av, hvor den er lokalisert og hvordan den vokser.

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 lenger 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. Når 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 skjelettscintigrافي, 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 sunitinib 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 nefrotoksisitet) [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 tabletter/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 SUNTINIB (SUTENT)

4.1 Innledning

Indikasjon

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

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.

Metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)

SUTENT er indisert for behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC).

Det er kun indikasjonen MRCC som vil bli omtalt i denne rapporten.

Virkningsmekanisme

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). Den primære metabolitten er like potent som sunitinib i biokjemiske og cellulære tester.

4.2 Dosering

Anbefalt dose SUTENT er en 50 mg dose 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 modifieres trinnvis med 12,5 mg om gangen.

Daglig dose skal ikke være under 37,5 mg eller overstige 87,5 mg. Median behandlingstid ut fra erfaring i kliniske studier ved 1.linjebehandling ser ut til å være ca. 6 måneder. Anslag på behandlingstid er bekreftet som relevant av norske klinikere med erfaring i bruk av legemidlet.

4.3 Effektstudier, design og resultater

4.3.1 Tidligere ubehandlet MRCC (1.linjebehandling)

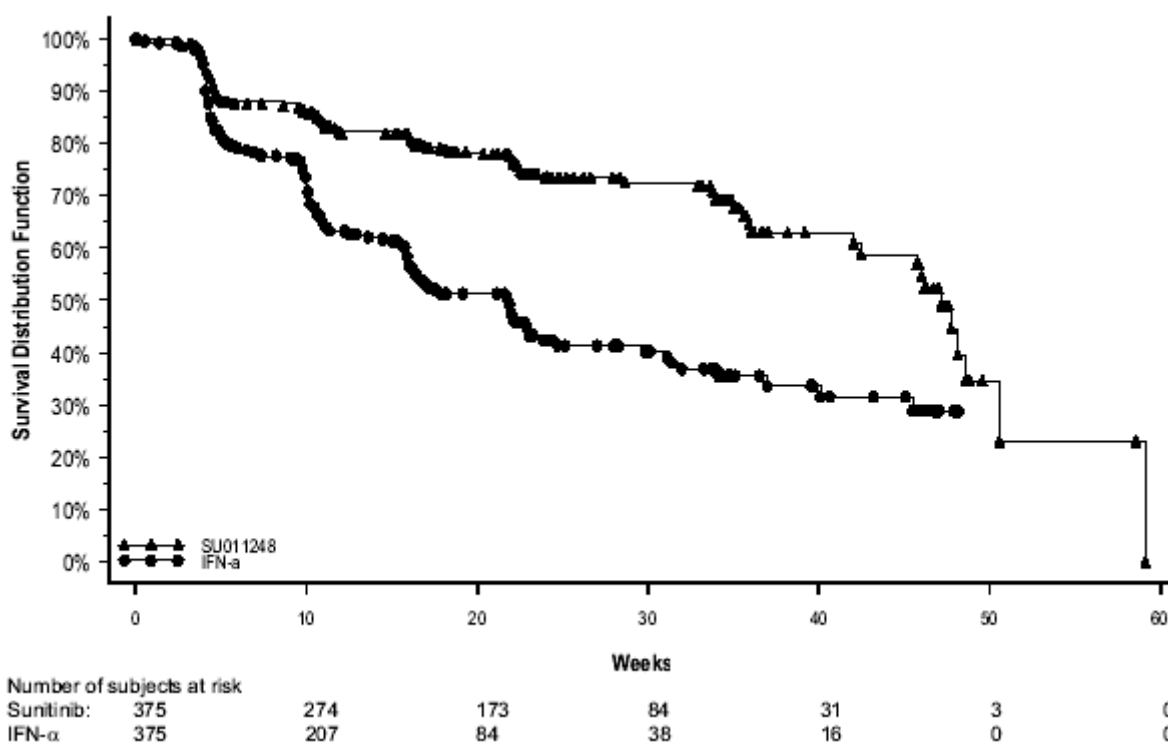
Det er utført en fase-III randomisert, ublindert internasjonal multisenterstudie som evaluerte effekt og sikkerhet av sunitinib sammenlignet med IFN- α til pasienter med tidligere ubehandlet MRCC [11]. 750 pasienter ble randomisert 1:1 i de to behandlingsarmene. Pasientene som ble inkludert hadde histologisk bekreftet klarcellet metastatisk nyrecellekarsinom og en ECOG¹ status på 0 eller 1. Median alder var 62 og 59 år i hhv. Sunitinib- og IFN- α -gruppen, hovedandelen av pasientene hadde gjennomgått nefrektomi (hhv. 90,7 og 89,3 prosent).

Progresjonsfri overlevelse

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS). PFS var definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon² eller død (hvis død oppsto før progresjon). I denne studien var median PFS for gruppen behandlet med sunitinib 47,3 uker, sammenlignet med median 22,0 uker for gruppen behandlet med IFN- α . Hasard ratio: 0,415 (95 % KI: 0,320 – 0,539, p-verdi < 0,001) [11]. Dataene som var basert på en uavhengig radiologisk evaluering indikerte en reduksjon i risiko for progresjon eller død hos pasienter i gruppen behandlet med sunitinib; 25,6 prosent av pasientene i sunitinibgruppen mot 41,1 prosent av pasientene i interferon-alfa gruppen progredierte eller døde.

¹ ECOG –Eastern Cooperative Oncology Group

² Radiologisk bekreftet sykdomsprogresjon. Det er benyttet standardiserte kriterier (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) for radiologisk måling av størrelse på og endring i svulster, og for å avgjøre hvorvidt en pasient progredierer i løpet av studien. Progresjon er definert som en økning i svulstbyrde på > 20 prosent fra minste størrelse målt i løpet av studieperioden, eller utvikling av nye metastaser



Figur 3 Kaplan-Meier-kurve med progresjonsfri overlevelse (PFS) [11]

Totaloverlevelse

Ved den første interimanalyse var dataene ikke modne nok til å hente ut tall på median totaloverlevelse (OS). Kun 13,1 prosent av pasientene i sunitinib gruppen, mot 17,3 prosent av pasientene i interferon-alfa-gruppen, var døde ved analysetidspunktet.

Helserelatert livskvalitet

Pasientrapportert livskvalitet ble målt vha. av tre ulike validerte instrumenter (FACT-G³, FKSI⁴, og EQ-5D⁵). Det var ingen signifikant forskjell i de to gruppene før behandling (baselinescore) mht. endepunkter for livskvalitet. Det ble dokumentert statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet i favør av sunitinib i endepunkter basert på alle de tre instrumentene. En subskala av FKSI (FKSI-DRS⁶) var spesifisert som det primære pasientrapporterte endepunktet.

Oppdaterte resultater 1. linjebehandling fra juni 2007

Oppdaterte analyser fra fase III-studien bekrefter tidligere resultater og viser en median PFS på 11 måneder (95 % KI, 10,11) i sunitinib-gruppen mot 4 måneder (95 % KI, 4, 5) i IFN-α

³ FACT-G – Evaluerer kreftpasientenes generelle helserelaterte livskvalitet

⁴ FKSI – måler vanlige symptomer relatert til nyrekreft og behandling

⁵ EQ-5D – måler pasientens generelle helsestatus

⁶ FKSI-DRS – Disease Related Symptoms subscale – Måler symptomer relatert til sykdommen

gruppen. Subgruppeanalyser hvor pasientene grupperes etter antall MSKCC⁷ risikofaktorer (0-3 faktorer) viste at en statistisk signifikant effektforskjell i PFS mellom behandlingsgruppene opprettholdes. Median forlenget PFS i sunitinib-gruppen sammenliknet med interferon- α -gruppen ser ut til å avta med antall risikofaktorer [12].

4.3.2 Cytokinresistent MRCC (2.linjebehandling)

Dokumentasjon på effekt og sikkerhet av sunitinib i behandling av cytokinresistent MRCC bygger på to kliniske studier med til sammen 169 pasienter. Primært effektendepunkt i begge studiene var objektiv responsrate⁸ (ORR) [13].

En åpen studie, med én behandlingsarm med sunitinib ble utført på pasienter som var resistente mot tidligere cytokinbehandling med IL-2 eller IFN- α . 63 pasienter fikk en startdose på 50 mg sunitinib oralt en gang daglig i 4 påfølgende uker etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode, for å fullføre en komplett syklus på 6 uker (4/2-kur). Median alder var 60 (24,0-87,0), 92 % av pasientene var nefrektomerte med ECOG status 0 eller 1. Primært effektendepunkt var objektiv responsrate (ORR) basert på "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST).

I denne studien var den objektive responsraten (ORR), målt ved uavhengig radiologisk evaluering, 25,4 % (95 % KI, 15,3 % - 37,9,6 %). Et sekundært endepunkt i studien var tid til progresjon (TTP) som ble målt til median 8,7 måneder (95 % KI, 5,5 – 10,7) [13]. Median totaloverlevelse (OS) ble beregnet til 16,4 måneder (95 % KI, 10,8-*), men dataene er usikre, siden det ikke finnes verdier i øvre konfidensintervall.

Helserelatert livskvalitet

Pasientrapportert livskvalitet ble målt vha EQ-5D. Gjennomsnittlig og median baselinescore målt vha Visual Analog Scale (VAS) indikerte at pasientenes livskvalitet før behandling med sunitinib var tilsvarende som den generelle befolkningen i USA i tilsvarende aldersgruppe. Gjennomsnittlig og median VAS score under 24 ukers behandling i studien var tilsvarende VAS score ved baseline [14].

I en annen bekreftende fase II, åpen multisenterstudie med én behandlingsarm, evaluerte man effekt og sikkerhet hos 106 pasienter som fikk minst en dose sunitinib 50 mg i en 4/2-kur. Median alder var 56 (32,0-79,0), 100 % av pasientene var nefrektomerte med ECOG-status 0 eller 1. Det primære effektendepunktet i denne studien var objektiv responsrate (ORR). I denne studien var objektiv responsrate (ORR), målt ved uavhengig radiologisk evaluering, 25,5 % (95 % KI, 17,5 % - 34,9 %). Sekundære effektmål i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt til median 8,3 måneder (95 % KI, 7,8 – 14,5) Median overlevelse var ikke nådd ved analysetidspunktet [13].

⁷ Memorial Sloan Kettering Cancer Centre

⁸ Objektiv responsrate - andel pasienter med bekreftet fullstendig respons (fravær av målbare svulster) eller delvis respons (30 prosent reduksjon i svulstbyrde) nærmere definert i hht. RECIST

4.4 Bivirkninger

De viktigste og alvorligste behandlingsrelaterte bivirkningene forbundet med sunitinib-behandling hos pasienter med solide svulster var lungeemboli (1 %), trombocytopeni (1 %), tumorblødning (0,9 %), febril nøytropeni (0,4 %) og hypertensjon (0,4 %). De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene (registrert hos minst 20 % av pasientene) uavhengig av alvorlighetsgrad inkluderte: utmattelse; gastrointestinalt ubehag (som diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast) fargeforandring i huden; dysgeusi og anoreksi. Utmattelse, hypertensjon og nøytropeni var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med maksimal alvorlighetsgrad 3 og forhøyet lipase var den behandlingsrelaterte bivirkning som oppsto oftest hos pasienter med solide svulster med maksimal alvorlighetsgrad 4.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SUNITINIB (SUTENT)

Refusjonssøker har utarbeidet to ulike analyser for hhv førstelinjebehandling og andrelinjebehandling med sunitinib. I analysen for førstelinjebehandlingen, blir behandling med sunitinib etterfulgt av palliativ behandling (fra nå kalt sunitinib + palliativ) sammenlignet med IFN- α etterfulgt av palliativ behandling (fra nå kalt IFN- α). I analysen som tar for seg andrelinjebehandling blir sunitinib + palliativ sammenlignet med kun palliativ behandling. Begge analysene er cost-effectiveness-analyser. Utgangspunktet for analysene er at sunitinib gir økt totaloverlevelse, økt progresjonsfri overlevelse og samtidig høyere kostnader sammenlignet med sammenligningsalternativene. Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnad per QALY⁹ for sunitinib + palliativ sammenlignet med IFN- α på NOK 501 000 i analysen for førstelinjebehandling. I analysen for andrelinjebehandling er den tilsvarende inkrementelle kostnadseffektivitetsraten NOK 491 000.

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Som underlag for beregningene i begge analysene benyttes Markovmodeller med Monte Carlo-simulering. Markovmodellene simulerer overgangen mellom ulike helsetilstander for pasienter som enten blir behandlet med sunitinib + palliativ eller med sammenligningsalternativet (IFN- α eller palliativ). Modellene er delt inn i sykluser av seks ukers varighet. 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 tidshorisonten estimert. I tillegg til inkrementelle kostnader per leveår og per kvalitetsjusterte leveår (QALY), ble inkrementelle kostnader per progresjonsfrie leveår beregnet.

5.1.1 Datagrunnlag

For analysen som omhandler førstelinjebehandling, tar estimatene på effekt og bivirkninger for sunitinib + palliativ- og IFN- α -gruppen utgangspunkt i data fra Motzer (2007) [15].

⁹ QALY: kvalitetsjusterte leveår

Når det gjelder andrelinjebehandling, tar estimatene på effekt og bivirkninger for sunitinib + palliativ-gruppen utgangspunkt i data fra Motzer (2006) [14]. Utfyllende kliniske data er hentet fra en etterfølgende oppfølgingsstudie [16]. Overlevelsesdata for palliativ-gruppen er hentet fra en upublisert retrospektiv studie på 49 pasienter i Finland [17]. Det finnes ikke randomiserte kontrollerte studier som sammenligner sunitinib med palliativ behandling.

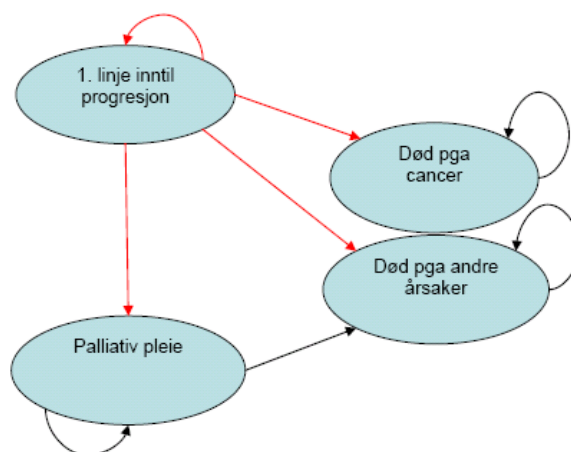
5.1.2 Helsetilstander i modellene

Markovmodellen benyttet i analysen for førstelinjebehandling inkluderer fire ulike helsetilstander:

- *1.linje inntil progresjon* (behandling med sunitinib eller IFN- α)
- *Palliativ pleie*
- *Død pga cancer*
- *Død pga andre årsaker*

Alle pasientene starter i *1.linje inntil progresjon* i modellen. Behandling med sunitinib eller IFN- α foregår i den progresjonsfrie fasen. Behandlingen fortsetter så lenge sykdommen er progresjonsfri eller terapien må avbrytes pga. bivirkninger. Ved seponering av aktiv terapi får pasientene kun palliativ pleie. Figur 4 viser en skjematisk fremstilling av strukturen i modellen. Pilene i figuren illustrerer bevegelser mellom tilstandene.

Overgangssannsynlighetene er beregnet med utgangspunkt i data fra Motzer (2007) [15].

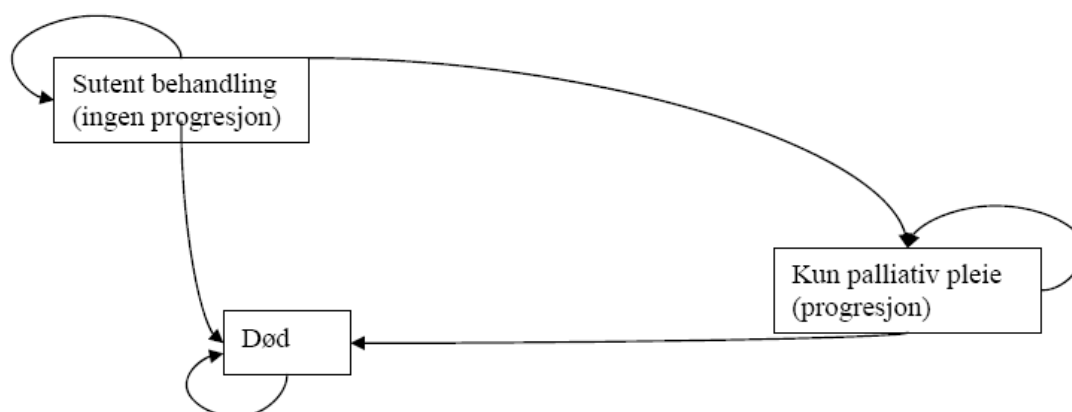


Figur 4 Modellstruktur førstelinjebehandling

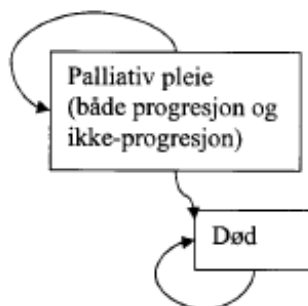
Markovmodellen for andrelinjebehandling inkluderer tre ulike helsetilstander:

- *Ingen progresjon* (behandling med sunitinib eller palliativ)
- *Progresjon* (behandling med palliativ pleie)
- *Død*

Alle pasientene starter i *Ingen progresjon* i modellen. Behandling med sunitinib foregår i den progresjonsfrie fasen. Figur 5 og Figur 6 viser skjematisk fremstillinger av strukturen i modellen for sunitinib + palliativarmen og for palliativarmen. Pilene i figuren illustrerer bevegelser mellom tilstandene. Overgangssannsynlighetene er hentet fra Motzer [14] og Purmonen [17].



Figur 5 Modellstruktur andrelinjebehandling sunitinib + palliativarmen



Figur 6 Modellstruktur andrelinjebehandling palliativarmen

5.1.3 Ekstrapolering av overgangssannsynlighetene

Kaplan-Meyer-kurver for totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse for sunitinib + palliativ- og IFN- α -gruppen ble hentet fra Motzer (2007) [15] i analysen som omhandler førstelinjebehandling og Motzer (2006) [14] i analysen som omhandler andrelinjebehandling. For palliativgruppen er data hentet fra Purmonen [17]. Refusjonssøker estimerer Weibull-kurver med bakgrunn i overlevelsesdataene og ekstrapolerer overlevelse vha disse.

5.1.4 Nyttverdier i modellene

Nyttverdier i analysen for førstelinjebehandling ble hentet fra besvarelser av EuroQoL EQ-5D fra Motzer (2007) [15] for begge gruppene. Pasientene benyttet et selvrapporingsskjema på 1. og 28. dag i hver behandlingssyklus. Baseline nytteverdi var

0,76 både i sunitinib + palliativ- og IFN- α -armen. Nyttene ved behandling med sunitinib er høyere enn nytten ved behandling med IFN- α , men endringene i forhold til baseline var relativt små for begge behandlingsalternativene (-0,00013 for sunitinib etter 2 ukers behandlingspause, -0,03875 etter fire ukers behandlingsperiode med sunitinib og -0,04470 ved behandling med IFN- α). Nyttene i den progresjonsfrie fasen er høyere enn nytten etter progresjon (nyttene ved seponering av førstelinjebehandling var 0,62590).

Når det gjelder analysen for andrelinjebehandling, ble nytteverdier hentet fra besvarelser av EQ-5D-VAS fra Motzer (2006) [14] for sunitinib + palliativ-gruppen. For palliativ-gruppen antas nytten å være den samme som pasientene i Motzer (2006) [14] hadde ved oppstart med sunitinib (nytte på 0,758). Nyttene er noe høyere enn ved baseline ved behandling med sunitinib (0,788 etter fire ukers behandlingsperiode og 0,832 etter to ukers behandlingspause). Nytte etter progresjon er lavere enn nytte ved baseline (nytte etter progresjon var 0,683).

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

I analysen for førstelinjebehandling, beregner refusjonssøker en økt totaloverlevelse ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med IFN- α på 0,11 år (omtrent 1,3 måneder). Antall vunne QALY ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med IFN- α beregnes til 0,15. Antall vunne progresjonsfrie leveår (PFL) ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med IFN- α beregnes til 0,41 (omtrent 4,9 måneder). Tabell 1 presenterer tall hentet fra resultatene i Markovmodellen.

Tabell 1 Overlevelse førstelinjebehandling

Tidshorisont: Levetid i inntil 6 år

	LY (leveår)	QALY	PFL	Vunne LY	Vunne QALY	Vunne PFL
IFN- α	2,05	1,21	0,52	-	-	-
Sunitinib	2,16	1,36	0,93	0,11	0,15	0,41

Refusjonssøker beregner en økt overlevelse ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ på 0,83 år (omtrent 10 måneder) i analysen for andrelinjebehandling. Antall vunne QALY ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ beregnes til 0,65. Antall vunne progresjonsfrie leveår (PFL) ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ beregnes til 0,69 (omtrent 8,3 måneder). Tabell 2 presenterer tall hentet fra resultatene i Markovmodellen.

Tabell 2 Overlevelse andrelinjebehandling

Tidshorisont: Levetid i inntil 6 år

	LY (leveår)	QALY	PFL	Vunne LY	Vunne QALY	Vunne PFL
Palliativ	0,72	0,51	0,17	-	-	-
Sunitinib	1,55	1,16	0,86	0,83	0,65	0,69

5.3 Analysens kostnadsperspektiv

De legemiddeløkonomiske analysene påstås å ta et samfunnsmessig perspektiv. I modellen inkluderes kun direkte kostnader knyttet til medisinsk behandling av nyrekreft. Indirekte og ubestemte kostnader inkluderes ikke i analysene. Refusjonssøker mener dette gir konservative estimater på kostnadseffektiviteten fordi produksjonstap ikke inkluderes i modellen og sunitinib utsetter progresjon av sykdommen.

5.4 Kostnader

Eksempler på kostnader som er inkludert i analysene er kostnader knyttet til legebesøk, laboratorietester og undersøkelser, pleie, medikamenter og bivirkninger.

Modellen for førstelinjebehandling ble opprinnelig utviklet med tanke på det amerikanske markedet, og estimatene på behandlingsmønster, ressursbruk og enhetskostnader er basert på informasjon og priser fra USA. Ressursbruken i behandling av MRCC-pasienter i de forskjellige helsetilstandene antas å være de samme i begge behandlingsarmene. Unntaket er medikamentkostnader for sunitinib og IFN- α der bruken av disse naturlig nok er forskjellig i de to gruppene. Det benyttes også norske priser på disse to preparatene i modellen. Når det gjelder bivirkninger, er risiko og kostnader for disse hentet fra Motzer (2007) [15]. Kun bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 inkluderes. Kostnadene knyttet til bivirkningene er basert på amerikansk ressursbruk, kostnader og behandlingsmønster, omregnet til norske kroner.

Estimatene på behandlingsmønster, ressursbruk og enhetskostnader i analysene som omhandler andrelinjebehandling er basert på informasjon fra Norge og Storbritannia. Hyppigheten av legebesøk og blodprøver antas å være de samme som for GIST-pasientene i Demetri [18]. Kostnadene (bortsett fra utgifter til sunitinib) er satt likt i begge behandlingsarmene. Ressursbruken ved behandling av bivirkninger for MRCC-pasienter antas å være den samme som for GIST. Enhetskostnader for behandling av bivirkninger er basert på data fra den opprinnelige modellen fra Storbritannia.

5.4.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

I analysen som omhandler førstelinjebehandling finner refusjonssøker at totale kostnader for de to gruppene er som i tabellen under. Den inkrementelle kostnaden ved behandling med sunitinib + palliativ sammenliknet med IFN- α er omtrent NOK 75 000.

Tabell 3 Kostnader førstelinjebehandling

	Totale kostnader	Inkrementell kostnad
IFN- α	1 471 846	-
Sunitinib	1 546 422	74 576

Refusjonssøker finner at totale kostnader for de to behandlingsgruppene i analysen for andrelinjebehandling er som i tabellen under. Den inkrementelle kostnaden ved behandling med sunitinib + palliativ sammenliknet med palliativ er ca. NOK 323 000.

Tabell 4 Kostnader andrelinjebehandling

	Totale kostnader	Inkrementell kostnad
BSC	222 127	-
Sunitinib	544 977	322 850

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate (ICER) for behandling med sunitinib + palliativ sammenliknet med IFN- α i analysen for førstelinjebehandling. Tabell 5 viser ratene. Behandling med sunitinib + palliativ gir en inkrementell kostnad på om lag NOK 501 000 per QALY.

Tabell 5 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater førstelinjebehandling

	ICER/LYG	ICER/QALY	ICER/PFL
IFN- α	-	-	-
Sunitinib	648 845	500 780	180 129

Refusjonssøker beregner en ICER for behandling med sunitinib + palliativ sammenliknet med palliativ. Tabell 6 viser ratene. Behandling med sunitinib + palliativ gir en inkrementell kostnad på ca. NOK 491 000 per QALY.

Tabell 6 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater andrelinjebehandling

	ICER/LYG	ICER/QALY	ICER/PFL
BSC	-	-	-
Sunitinib	388 557	491 121	471 080

5.6 Sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker foretar både enveis sensitivitetsanalyser og probabilistiske sensitivitetsanalyser.

5.6.1 Enveis sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker finner i begge de legemiddeløkonomiske analysene at effektdata og endringer i prisen på sunitinib har størst innvirkning på resultatene.

5.6.2 *Probabilistisk sensitivitetsanalyse*

Probabilistisk sensitivitetsanalyse illustrerer usikkerheten i modellene. Resultatene presenteres i form av scatter-plot og CEAC-kurver¹⁰.

Når det gjelder analysen for førstelinjebehandlingen, befinner de fleste punktene seg i øvre høyre kvadrant, men det er relativt mange punkter også i øvre venstre. CEAC-kurven viser at dersom man har en betalingsvillighet på ca. NOK 530 000 per QALY, er det 50 prosents sannsynlighet for at behandling med sunitinib er kostnadseffektiv.

Alle punktene i scatter-plottet i analysen for andrelinjebehandling ligger i øvre høyre kvadrant. CEAC-kurven viser at det er 90 prosents sannsynlighet for at sunitinib + palliativ er mest kostnadseffektivt dersom man har en betalingsterskel på NOK 570 000 per vunne leveår.

6 DISKUSJON

6.1 Orphan Medicinal Product

Legemiddelverket har i sitt regelverk knyttet til refusjonssøknader ingen egne retningslinjer for legemidler med Orphan Medicinal Product-status. Det betyr at slike legemidler blir vurdert på samme måte som legemidler uten en slik status. Derfor stilles det like krav til kostnadseffektivitet uavhengig av om legemiddelet klassifiseres som Orphan Medicinal Product.

6.2 Aktuelle kandidater for behandling med sunitinib (Sutent)

I refusjonssøknaden knyttet til andrelinjebehandling anslås det at 22 MRCC-pasienter årlig vil tilbys sunitinib. Refusjonssøker mener at med indikasjonsutvidelsen til førstelinjebehandling for sunitinib, vil pasientgrunlaget for andrelinjebehandling forventes å bli redusert. Dette begrunnes med at det er sannsynlig at en andel pasienter i stedet vil behandles direkte med sunitinib som førstelinjebehandling. De pasientene som behandles med sunitinib i førstelinje, vil ikke være aktuelle for behandling med sunitinib i andrelinje siden de allerede har fått progresjon eller uakseptable bivirkninger på sunitinib. I slike tilfeller vil sunitinib seponeres.

Refusjonssøker anslår pasientantall de neste fem årene, og kommer frem til at 5 MRCC-pasienter vil være aktuelle for andrelinjebehandling og 90 MRCC-pasienter vil være aktuelle for førstelinjebehandling med sunitinib per år i år 2010.

Ut fra tilgjengelige data fra NAV og informasjon fra kliniske eksperter, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at antall aktuelle pasienter for behandling med sunitinib er noe høyere. Et anslag på om lag 150 nye MRCC-pasienter per år som behandles med sunitinib i løpet av de neste par årene er sannsynligvis mer realistisk, men Legemiddelverket ønsker å understreke usikkerheten i dette anslaget.

¹⁰ CEAC-kurve: cost effectiveness acceptability curve

6.3 Legemiddelverkets vurdering av de legemiddeløkonomiske analysene

Generelt fremstår de legemiddeløkonomiske analysene og de tilhørende modellene som lite transparente og vanskelig tilgjengelige. Refusjonssøker har, per brev og i arbeidsmøte, forsøkt å besvare Legemiddelverkets spørsmål.

Refusjonssøker beregner inkrementelle kostnadseffektivitetsrater på hhv NOK 501 000 per QALY og NOK 491 000 per QALY for første- og andrelinjebehandling. Selv om verken Legemiddelverket eller annen myndighet opererer med en grense for samfunnets betalingsvillighet per QALY, er de inkrementelle kostnadseffektivitetsratene i dette tilfellet høyere enn det som ofte har vært vurdert som kostnadseffektivt. Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til kostnadseffektivitetsberegningene i analysene slik de nå fremstår.

6.4 Den legemiddeløkonomiske analysen for førstelinjebehandling

6.4.1 *Sammenligningsalternativ*

Refusjonssøker benytter INF- α som sammenligningsgrunnlag i den legemiddeløkonomiske analysen for førstelinjebehandling. Legemiddelverket mener dette er det mest relevante sammenligningsalternativet da dette alternativet følger norsk behandlingspraksis for denne pasientgruppen.

6.4.2 *Kostnader*

Analysene er forsøkt tilpasset norsk behandlingsregime og norske kostnadsforhold. Legemiddelverket mener at refusjonssøker burde ha tilpasset begge modellene til norske forhold ved å inkludere norsk behandlingsmønster, ressursbruk og enhetskostnader fremfor data fra utlandet. Når det gjelder analysen som omhandler førstelinjebehandling, benyttes for det meste amerikanske ressurstimer og enhetskostnader, omregnet til norske kroner. Det er rimelig å anta at disse vil avvike noe fra norske kostnader. Refusjonssøker påpeker selv at amerikanske utgifter til pleie og omsorg regnes for å være høyere enn i Norge.

6.4.3 *QALY*

Pasientrapportert livskvalitet ble målt vha av tre ulike validerte instrumenter (FACT-G, FKSI, og EQ-5D). Det var ingen signifikant forskjell i de to gruppene før behandling (baselinescore) for livskvalitetsmål, og det ble dokumentert statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet i favør av sunitinib i endepunkter basert på alle de tre instrumentene. Tolkning av pasientenes forskjellige oppfattelse av livskvalitet i de to gruppene vanskeliggjøres imidlertid av at studien ikke var blindet. En subskala av FKSI (FKSI-DRS) var spesifisert som det primære pasientrapporterte endepunktet mens det kun var forskjellen i FACT-G-score som nådde det forhåndsdefinerte målet for en klinisk relevant forskjell på 5 poeng [11].

6.4.4 *Effektestimater*

Blåreseptnemnda påpekte at selv om dokumentasjonsgrunnlaget for førstelinjebehandling med sunitinib inkluderer et vesentlig større antall pasienter enn andrelinjebehandling, er

observasjonstiden i studien kort. Følgelig er det også her usikkerhet knyttet til ekstrapolering av effekt.

Hovedendepunktet i Motzer (2007) [15] var progresjonsfri overlevelse. Totaloverlevelse var et sekundært endepunkt i studien. På grunnlag av analysene som viste forskjell i sykdomsutvikling (progresjonsfri overlevelse) ble IFN- α armen avsluttet tidligere enn planlagt, og pasientene i interferon-alfa-gruppen ble tilbudt behandling med sunitinib (såkalt cross-over).

Progresjonsfri overlevelse

Median progresjonsfri overlevelse var 11 måneder for sunitinibgruppen og 5 måneder for IFN- α gruppen. Dette gir en median progresjonsfri meroverlevelse på 6 måneder for sunitinibgruppen. Effektforskjellen i behandlingsgruppene mht. PFS er bekreftet ved oppdaterte analyser [12].

Totaloverlevelse

På tidspunktet for cross-over var median totaloverlevelse enda ikke nådd i noen av behandlingsgruppene, og muligheten for en analyse av effekten på leveår ble vanskeliggjort. Tidlig cross-over i studien og "utvanning" av IFN- α gruppen reduserer også fremtidige muligheter for å dokumentere eventuelle signifikante forskjeller i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene, og vanskeliggjør tolkningen av resultatene.

Progresjonsfri overlevelse vs. totaloverlevelse

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 således sterkt redusert. Dette reiser spørsmål om forskjeller i progresjonsfri overlevelse kan overføres til å gjelde totaloverlevelse. 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 og at det er behov for langtidsdata. Fra klinisk hold mener man at når progresjonsfri overlevelse øker, øker også totaloverlevelse. Datagrunnlaget for de ulike pasientgruppene i onkologistudier er ofte ikke tilstrekkelig til å utføre en robust evaluering av korrelasjonen mellom totaloverlevelse og PFS. Det er derfor vanskelig å anslå effekten på totaloverlevelse ut fra data på progresjonsfri overlevelse. Dersom man antar at resultatene på progresjonsfri overlevelse er overførbare på totaloverlevelse, vil de inkrementelle kostnadseffektivitetsratene reduseres vesentlig.

Progresjonsfri overlevelse – klinisk relevans som endepunkt

Selv om data på totaloverlevelse ikke er statistisk signifikante konkluderer også EMEA med at det er vist en tydelig og klinisk meningsfull effekt for sunitinib på grunnlag av data som

dokumenterer forlenget tid til sykdomsprogresjon (PFS)[11]. Blåreseptnemnda ønsket også å understreke at forlengelse av progresjonsfri overlevelse kan anses som et gode i seg selv. I de legemiddeløkonomiske analysene er det tradisjonelt totaloverlevelse og QALY som vektlegges sterkest, og til nå har behandling med sunitinib kun vist en moderat økning i disse effektmålene. EMEA og FDA oppgir i sine nyeste retningslinjer for effektevaluering av kreftlegemidler at effekt på PFS i en del tilfeller kan aksepteres som et primært endepunkt [19] [20]

Effektestimater i den legemiddeløkonomiske analysen

Refusjonssøker beregner en gjennomsnittlig progresjonsfri meroverlevelse på omtrent 4,9 måneder ved behandling med sunitinib sammenlignet med IFN- α . I studien er den mediane progresjonsfrie meroverlevelsen 6 måneder. Gjennomsnittlig meroverlevelse (totaloverlevelse) beregnes i søknaden til å være omtrent 1,3 måneder. Median totaloverlevelse ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene ved tidspunktet for cross-over i studien. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at refusjonssøker har benyttet et noe pessimistisk estimat på meroverlevelsen ved behandling med sunitinib sammenlignet med IFN- α i sine analyser.

6.4.5 Kostnadseffektivitet

I refusjonssøknaden diskuteres usikkerheten rundt effektestimaterne og forskjeller i median totaloverlevelse. I analysen benyttes en meroverlevelse på 1,3 måneder. Dette gir den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten på NOK 501 000. Refusjonssøker beregner i tillegg at den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten ville være betydelig lavere (NOK 183 000) dersom man antar at forskjellen i progresjonsfri overlevelse kan overføres til å gjelde totaloverlevelse. Legemiddelverket mener det er vanskelig, med grunnlag i foreliggende data å anslå hvor stor forskjellen i totaloverlevelse mellom de to behandlingsarmene vil være, men at dataene på progresjonsfri overlevelse indikerer at det er rimelig å anta at forskjellen i totaloverlevelse vil være høyere enn de 1,3 månedene benyttet i analysen. Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten vil være lavere enn NOK 501 000 og at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med sunitinib vil være kostnadseffektiv førstelinjebehandling av MRCC-pasienter.

6.5 Den legemiddeløkonomiske analysen for andrelinjebehandling

6.5.1 Sammenligningsalternativ

Refusjonssøker benytter palliativ behandling som sammenligningsgrunnlag i den legemiddeløkonomiske analysen for andrelinjebehandling, og argumenterer med at for MRCC-pasienter der IFN- α 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 for behandling av MRCC (eksempelvis sorafenib (Nexavar)), 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 sorafenib og sunitinib.

6.5.2 *Kostnader*

Når det gjelder analysen for andrelinjebehandling, er norske enhetskostnader i noe større grad inkludert. I denne analysen har man imidlertid benyttet data fra pasienter med gastrointestinal stromal tumor (GIST) på MRCC-pasienter. Refusjonssøker argumenterer for dette med at forskjellene i kostnader mellom disse pasientgruppene er små. Legemiddelverket mener dette er en for enkel tilnærming. GIST-pasientene skiller seg fra MRCC-pasientene på flere områder, spesielt med hensyn på overlevelse. Refusjonssøker burde derfor ha benyttet data på ressursbruk og kostnader for MRCC-pasienter.

6.5.3 *QALY*

Det benyttes Visual Analog Scale (VAS) i måling av den helserelaterte nyttevekten QALY i studien som er underlag for beregningene i analysen som omfatter andrelinjebehandling (Motzer (2006) [14]). Dette ble diskutert i Blåreseptnemnda. Nemnda påpekte at ved å benytte VAS, kan nytteeffekten behandlingen gir underestimeres. Videre bemerket Nemnda at dette trolig ville vært et mindre problem dersom det hadde vært benyttet en metode der et sammenligningsalternativ inngår (som for eksempel Time Trade Off (TTO)). Nemnda mener dette kan gi konservative QALY-estimer. For sunitinib + palliativ-gruppen ble nytteverdiene hentet direkte fra studien. For palliativ-gruppen antok man at nytten var den samme som pasientene hadde ved oppstart med sunitinib. Det er vanskelig å si noe om konservative QALY-estimer vil gå i favør eller ufavør av sunitinib når det gjelder beregningen av kostnadseffektiviteten i analysen.

6.5.4 *Effektestimater*

I dokumentasjon av andrelinjebehandling er det ikke utført placebokontrollerte studier med sunitinib. Pasientgrunnlaget er relativt lite (totalt 169 pasienter) og i tillegg ble studiene avsluttet tidlig. Dermed er det vanskelig å beregne nytten av behandlingen og kostnadseffektiviteten til sunitinib når det gjelder andrelinjebehandling.

Effekt for sunitinib + palliativ-gruppen sammenlignes i analysen med en historisk, liten (N = 49) og dårlig matchet kontrollgruppe. Refusjonssøker benytter en upublisert finsk studie (Purmonen [17]) i beregningen av overgangssannsynligheter for palliativ-gruppen. Pasientpopulasjonen i denne studien skiller seg fra pasientpopulasjonen i Motzer både med hensyn på alder og andre prognostiske faktorer. Refusjonssøker argumenterer med at man kan anta at alder ikke har stor innvirkning på beregningene, og foretar en subgruppeanalyse der man ser på data for totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse for pasientene i populasjonen som var under 60 år (N = 12). I tillegg argumenteres det for at tidligere studier viser at nefrektomi, ikke har betydning for pasientenes totaloverlevelse og at det ikke er effektforskjeller mellom interleukin-2 eller IFN- α eller en kombinasjon av disse. Legemiddelverket stiller allikevel spørsmål ved om dataene fra Purmonen [17] er representative for palliativ-gruppen. Motzer (2004) [21] ser på overlevelse i pasienter tidligere

behandlet for MRCC som er kandidater for nye studier i forbindelse med andrelinjepreparater og finner både høyere median totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse enn man gjør i den finske studien. Tilsvarende er en vesentlig høyere median OS og PFS dokumentert i placebogrupper i en stor fase III-studie på sorafenib med pasienter som tidligere hadde fått behandling for MRCC [22].

Refusjonssøker beregner en progresjonsfri meroverlevelse på 8,3 måneder for sunitinib sammenlignet med palliativ behandling. Meroverlevelse (totaloverlevelse) beregnes til å være omtrent 10 måneder. Legemiddelverket mener at den kliniske dokumentasjonen på sunitinib som andrelinjebehandling ikke gir grunnlag for å konkludere med at meroverlevelsen er så høy som estimert i søknaden.

6.5.5 Kostnadseffektivitet

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten beregnes til å være NOK 491 000 i analysen for andrelinjebehandling. Det er, som nevnt i 6.5.4, ikke gjort noen placebokontrollerte studier for andrelinjebehandling av MRCC-pasienter, og pasientpopulasjonen i kontrollgruppen skiller seg i stor grad fra pasientene som inkluderes i studiene for sunitinib. Dette fører til at det er stor usikkerhet knyttet til kostnad per QALY ved denne indikasjonen. Legemiddelverket mener at den kliniske dokumentasjonen ikke gir grunnlag for å konkludere med at sunitinib er kostnadseffektiv andrelinjebehandling av MRCC-pasienter.

7 KONKLUSJON

Til tross for en mangelfull og noe uklar refusjonssøknad, mener Statens legemiddelverk, etter en samlet vurdering, at det er sannsynlig at behandling med sunitinib er kostnadseffektiv førstelinjebehandling av MRCC-pasienter. Legemiddelverket mener imidlertid at det *ikke* er sannsynliggjort at behandling med sunitinib er kostnadseffektiv andrelinjebehandling av MRCC-pasienter.

Det er stor usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil behandles med sunitinib i Norge og til forventet levetid ved behandling. Legemiddelverket finner det derfor hensiktsmessig å tidsbegrense vedtaket til å gjelde i fire år.

Statens legemiddelverk vedtar at Sutent (sunitinib) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav c) Cytostatika.

Med følgende vilkår:

- *Refusjon omfatter kun førstelinjebehandling av pasienter med avansert og/eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling.*

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

I tillegg er følgende betingelser knyttet til vedtaket:

- *Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 01-10-2011.*
- *Innen 01-04-2011 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av sunitinib. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Sutent (sunitinib). Den legemiddeløkonomiske analysen skal også inneholde data på pasienter behandlet med sunitinib i Norge.*

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

Statens legemiddelverk, 24-08-2007

Erik Hviding
seksjonssjef

Hilde Røshol
rådgiver

Lea Gjønnes
forsker

8 REFERANSER

1. *Kreftregisteret. Cancer in Norway 2004. Oslo Kreftregisteret 2006.*
2. Fossa, S.D., et al., *Behandling av nyrekreft med fjernmetastaser*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2000. **120**(19): p. 2274-8.
3. *Kreftregisteret: Kreft i Norge 2001.*
http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2001/cin_2001.pdf.
4. Chow, W.H., et al., *Rising incidence of renal cell cancer in the United States*. *Jama*, 1999. **281**(17): p. 1628-31.
5. Kåresen, R., E. Wist, and (red.), *Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell*. 2005: Gyldendal Norsk Forlag. 218-221.
6. Campbell, S.C., R.C. Flanigan, and J.I. Clark, *Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma*. *Curr Treat Options Oncol*, 2003. **4**(5): p. 363-72.
7. Chow, W.H., et al., *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(18): p. 1305-11.
8. Kjaer, M., *The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma*. *Cancer Treat Rev*, 1988. **15**(3): p. 195-209.
9. Amato, R.J., *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. *Semin Oncol*, 2000. **27**(2): p. 177-86.
10. Coppin, C., et al., *Immunotherapy for advanced renal cell cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD001425.
11. *Rapporteurs` Type II variation Assessment Report Sutent 2006*. Upublisert.
12. *Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of prognostic factors.*
http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnxtoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=32015.
13. *European Public Assessment Report (EPAR) for Sutent. Scientific Discussion 2006.*
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sutent/sutent.htm>
14. Motzer, R.J., et al., *Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(1): p. 16-24.
15. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 115-124.
16. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*. *JAMA*, 2006. **295**(21): p. 2516-2524.
17. Purmonen T, M.J., Soini EJO, *Economic evaluation of the Cytokine-Refractory Metastatic Kidney Cancer Treatment: Sunitinib Malate (Sutent) vs. Finnish Current Care 2006*.
18. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial*. *The Lancet*. **368**(9544): p. 1329-1338.
19. FDA, *Guidance for Industry Cancer Drug and Biological Products - Clinical Data in Marketing Applications*. www.fda.gov/cder/guidance/4332fml.htm 2007.
20. EMEA, *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>, 2005.

21. Motzer, R.J., et al., *Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(3): p. 454-463.
22. Escudier, B., et al., *Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 125-134.