

Refusjonsrapport – preparat til behandling gastrointestinal stromal tumor

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere Sutent (sunitinib) 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:

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.

Bakgrunn: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en sjelden kreftform i mave/tarmkanalen. Ca. 3 prosent av alle kreftformer i mage/tarm-regionen regnes nå som GIST og insidensen av GIST anslås til 16 pr 10⁶ innbyggere, noe som tilsvarer ca. 70 nye tilfeller i Norge per år. Mellom 20 og 30 prosent av gastrointestinale stromale tumorer er maligne. For ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor har median overlevelse vært estimert til 9-20 måneder.

Målsettingen med behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) 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. Anslagsvis vil 15 GIST pasienter være aktuelle for behandling med sunitinib per år i Norge.

Resultat: Effekt og sikkerhet er undersøkt i en fase-3, randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie med sunitinib utført på pasienter med malign GIST som var intolerante mot, eller som hadde fått sykdomsprogresjon under eller etter behandling med imatinib (Glivec). 312 pasienter ble randomisert (2:1) til å motta enten 50 mg sunitinib eller placebo oralt en gang daglig i en 4/2-kur inntil sykdomsprogresjon. Det primære effektendepunktet for studien var tid til progresjon (TTP) definert som tid fra randomisering til første dokumenterte objektive tumorprogresjon. Gjennomsnittlig TTP for sunitinib var 28,9 uker og var statistisk signifikant lenger enn TTP for placebo som var 5,1 uker (Hazard ratio= 0,329, 95 % KI = 0,233-0,466, p< 0.001).

Refusjonssøker har foretatt en cost-effectiveness-analyse der behandling med sunitinib etterfulgt av palliativ behandling (sunitinib + palliativ) sammenlignes med kun palliativ behandling. I analysen gir behandling med sunitinib + palliativ økt overlevelse, økt progresjonsfri overlevelse og samtidig høyere kostnader sammenlignet med kun palliativ. Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate som betegner merkostnad per kvalitetsjusterte leveår ved å behandle med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ på NOK 476 000.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Vedtak:

Etter en samlet vurdering mener Legemiddelverket at det ikke er sannsynlig at behandling med sunitinib (Sutent) er kostnadseffektiv behandling av gastrointestinal stromal tumor (GIST). Legemiddelverket finner derfor på nåværende tidspunkt at sunitinib (Sutent) 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:

Sunitinib (Sutent) 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.

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

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	ORPHAN MEDICINAL PRODUCT	4
3.2	GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR - GIST.....	5
3.2.1	<i>Etiologi</i>	5
3.2.2	<i>Diagnostisering, behandling og prognose</i>	5
4	BEHANDLING MED SUNITINIB (SUTENT)	6
4.1	INNLEDNING	6
4.2	DOSERING	6
4.3	EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER	6
4.4	BIVIRKNINGER	7
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SUNITINIB (SUTENT)	8
5.1	MARKOVMODELLEN	8
5.1.1	<i>Datagrunnlag</i>	8
5.1.2	<i>Helsetilstander i modellen</i>	8
5.1.3	<i>Ekstrapolering av overgangssannsynlighetene</i>	9
5.1.4	<i>Nytteverdier</i>	9
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED VURDERTE BEHANDLINGSALTERNATIV	9
5.3	STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV	10
5.4	KOSTNADER.....	10
5.4.1	<i>Direkte kostnader</i>	10
5.4.2	<i>Indirekte og ubestemte kostnader</i>	10
5.4.3	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer</i>	10
5.4.4	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	11
5.5	SENSITIVITETSANALYSE	11
6	DISKUSJON	11
6.1	ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS	11
6.2	AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED SUNITINIB (SUTENT).....	11
6.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSEN.....	11
6.3.1	<i>Sammenligningsalternativ</i>	12
6.3.2	<i>Effektdata fra studien</i>	12
6.3.3	<i>Håndtering av crossover i modellen</i>	12
6.3.4	<i>Håndtering av bivirkninger i analysen</i>	13
6.3.5	<i>Effektestimater og ekstrapolering</i>	13
6.3.6	<i>Kostnadseffektivitet</i>	13
7	KONKLUSJON	14
8	REFERANSER	15

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker	
Preparat:	Sutent	
Virkestoff:	Sunitinib	
Indikasjon:	<i>Gastrointestinal stromal tumor (GIST)</i> : 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.	
ATC-nr:	L01XE04	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2006-09-05
	Saksbehandling startet:	2006-09-12
	Antall dager i klokkestopp 1:	92 dager
	Antall dager i klokkestopp 2:	48 dager
	Vedtak fattet:	2007-07-09
	Saksbehandlingstid:	160 dager
	Arbeidsmøte med firma:	2007-05-29

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 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.

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 Gastrointestinal stromal tumor - GIST

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en sjelden kreftform i mave/tarmkanalen. GIST er en form for kreft i bløtvevet, såkalt sarkom, mens de vanligste GI-kreftformer rammer epitelet og går under fellesbetegnelsen karsinomer. Ca. 3 prosent av alle kreftformer i mage/tarm regionen regnes nå som GIST [1], og insidensen av GIST anslås til 16 pr 10⁶ innbyggere, noe som tilsvarer ca. 70 nye tilfeller i Norge per år. Mellom 20 og 30 prosent av gastrointestinale stromale tumorer er maligne og prognosen for disse har vært svært dårlig [2]. Median alder ved diagnose er 67 år og det foreligger ingen kjønnsforskjeller i forekomst av GIST.

3.2.1 Etiologi

Det er ingen kjente miljø- eller adferdsmessige årsaker til GIST. Noen tilfeller av familiært betingende opphav er beskrevet, men de aller fleste tilfeller synes å oppstå sporadisk. Over 90 prosent av GIST uttrykker onkogenet KIT, som koder for tyrosinkinasereseptor type III. Liganden for KIT er stamcellefaktor (SCF). GIST har ofte mutasjoner i KIT, noe som kan være årsak til disse svulstenes patofysiologi i form av økt celleprolifisering og redusert apoptose [3].

3.2.2 Diagnostisering, behandling og prognose

De siste 10-20 år har det vært betydelige fremskritt i diagnostikk og behandling av GIST. I tidlig fase vil GIST vanligvis oppdages tilfeldig ved utredning for andre tilstander. Ved klinisk mistanke om GIST benyttes endoskopi (biopsi) samt utredning ved bildediagnostikk (ultralyd, CT, MRI og PET scan). Kirurgi har vært standard behandling for ikke-metastatisk GIST, men andel som får tilbakefall av sykdommen etter kirurgi er rapportert å ligge i området 44 - 80 prosent. For ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor har median overlevelse vært estimert til 9-20 måneder [4]. Systemisk kjemoterapi ser ikke ut til å gi signifikant effekt på overlevelsen hos pasienter med malign GIST [5].

Imatinibmesilat (Glivec) er godkjent for behandling av voksne pasienter med KIT-positiv inoperabel og/eller metastaserende malign GIST. Behandlingsalternativet representerer det første legemiddelet som har dokumentert effekt ved sykdommen. Studier har vist behandlingseffekt hos pasienter med inoperabel eller metastaserende GIST. Ca. 5 prosent av pasientene som behandles med imatinib er intolerante og må derfor avbryte behandlingen. I tillegg vil ca. 15 prosent ha primær resistens, dvs. ingen påvist behandlingseffekt. En del pasienter vil etter en initiell respons utvikle sekundær resistens og sykdomsprogresjon. Det er anslått at behandlingssvikt på imatinib kan ramme opptil 70 prosent av pasientene [4].

4 BEHANDLING MED SUNITINIB (SUTENT)

4.1 Innledning

Medisinsk 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 GIST som vil bli omtalt i denne rapporten.

Virkningsmekanisme

Sunitinib 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 sunitinib 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.

4.3 Effektstudier, design og resultater

Klinisk sikkerhet og effekt av sunitinib er undersøkt ved behandling av pasienter med malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) som var resistente mot imatinib (dvs. de som opplevde sykdomsprogresjon under eller etter behandling med imatinib) eller ikke tålte imatinib (dvs. de som opplevde betydelig toksisitet under behandling med imatinib som hindret fortsatt behandling). Pasientene hadde en ECOG-score på 0 eller 1¹. Effekt er basert på tid til tumorprogresjon og en økning i overlevelse ved GIST.

¹ Eastern Cooperative Oncology Group, (0= asymptomatisk, 1=symptomatisk men 100% ambulant)

Hovedstudien [6] er en fase-3, randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie med sunitinib utført på pasienter med malign GIST som var intolerante mot, eller som hadde fått sykdomsprogresjon under eller etter behandling med, imatinib (median maksimal daglig dose på 800 mg). I denne studien ble 312 pasienter randomisert (2:1) til å motta enten 50 mg sunitinib eller placebo oralt en gang daglig i en 4/2-kur inntil sykdomsprogresjon² eller eksklusjon fra studien pga. annen årsak (207 pasienter fikk sunitinib og 105 pasienter fikk placebo). En planlagt interimanalyse utført i januar 2005 inkluderte resultater fra 125 pasienter med sykdomsprogresjon (tilsvarende 44 prosent av planlagt antall hendelser). På bakgrunn av analysene som viste signifikant forlenget tid til progresjon gikk 56,2 prosent av pasientene i placebogrupperen over til aktiv behandling med sunitinib.

Tid til progresjon (TTP)

Det primære effektendepunkt for studien var TTP, definert som tid fra randomisering til første dokumenterte objektive tumorprogresjon. Gjennomsnittlig TTP for sunitinib var 28,9 uker og var statistisk signifikant lenger enn TTP for placebo på 5,1 uker (Hazard ratio= 0,329, 95 % KI = 0,233-0,466, $p < 0.001$)

Totaloverlevelse

Forskjellen i total overlevelse var statistisk fordelaktig for sunitinib (Hazard ratio: 0,491, 95 % KI: 0,290 – 0,831, $p = 0.007$), risiko for død var 2 ganger høyere hos pasienter i placebo-armen sammenlignet med SUTENT-armen. Prosentandel døde var 14 prosent for sunitinib mot 25 prosent for placebo. Dataene må ansees som "umodne" da median totaloverlevelse enda ikke var nådd i noen av armene ved tidspunkt for analyse. Resultatene i placebogrupperen inneholder data på pasienter som etter interimanalysen fikk aktiv behandling med sunitinib.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Progresjonsfri overlevelse representerer et kombinert endepunkt som inkluderer hendelsene sykdomsprogresjon samt død uavhengig av årsak. Median PFS i sunitinibarmen var 24,6 uker sammenliknet med 6,4 uker i placeboarmen (Hazard ratio: 0,333; 95% KI: 0,238-0,467, $p < 0.001$).

4.4 Bivirkninger

De mest vanlige ikke-hematologiske bivirkningene relatert til sunitinibbehandling hos GIST-pasienter er utmattelse, diaré, kvalme, stomatitt og hudrelaterte bivirkninger (utslett og misfarging). De nevnte bivirkningene oppsto hyppigere hos pasienter som fikk behandling med sunitinib enn hos de som fikk placebo.

² 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.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SUNITINIB (SUTENT)

Refusjonssøker har foretatt en cost-effectiveness-analyse der behandling med sunitinib etterfulgt av palliativ behandling³ (fra nå kalt sunitinib + palliativ) sammenlignes med kun palliativ behandling.

Utgangspunktet for analysen er at behandling med sunitinib + palliativ gir økt overlevelse og økt progresjonsfri overlevelse sammenlignet med kun palliativ. Modellens endepunkter er livslengde og progresjonsfri overlevelse rapportert i år og helserelatert livskvalitet målt i QALY⁴.

5.1 Markovmodellen

Som underlag for beregningene benyttes en Markovmodell med Monte Carlo-simulering. Markovmodellen simulerer overgangen mellom ulike helsetilstander for pasienter som enten blir behandlet med sunitinib + palliativ eller palliativ behandling. Modellen er delt inn i syklener 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. Inkrementell kostnad per leveår og per kvalitetsjusterte leveår (QALY) ble beregnet. Modellen er utviklet for Storbritannia og senere forsøkt tilpasset norske forhold.

5.1.1 Datagrunnlag

Estimatene på effekt og bivirkninger tar utgangspunkt i data fra Demetri et al [6]. Denne studien ble stoppet etter en interimanalyse der sunitinib viste betydelig lengre tid til progresjon enn placebo. Placebogruppen ble tilbudt overgang til sunitinib-behandling før median overlevelse ble nådd, og 56,2 prosent av disse pasientene valgte overgang til sunitinib 50 mg. Studien fulgte pasientene i ca 1 år, men modellen ekstrapolerer dataene til å gjelde hele livsløpet (██████████). Progresjonsfri overlevelse ble ekstrapolert til det ble antatt at alle pasientene hadde progrediert.

5.1.2 Helsetilstander i modellen

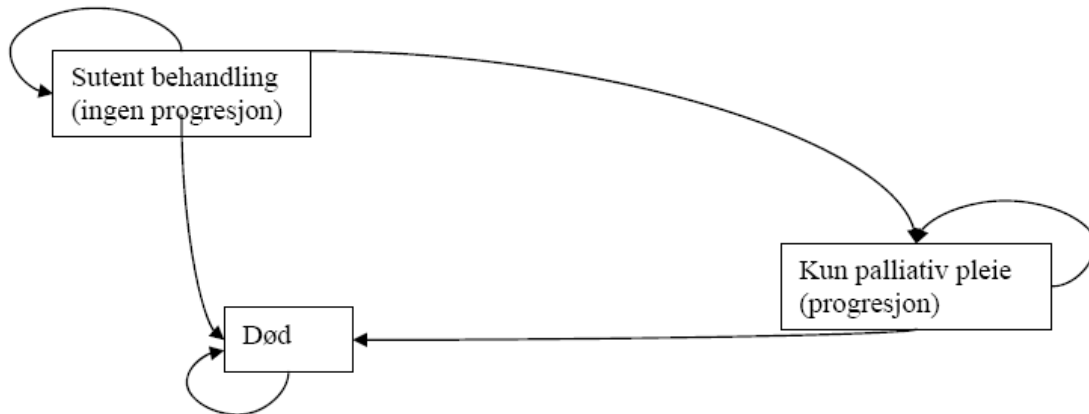
Markovmodellen inkluderer tre ulike helsetilstander:

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

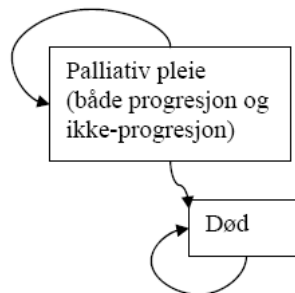
Alle pasientene starter i Ingen progresjon i modellen. Behandling med sunitinib foregår i den progresjonsfrie fasen. Figuren nedenfor viser en skjematisk fremstilling av strukturen i modellen. Pilene i figuren nedenfor illustrerer bevegelser mellom tilstandene for sunitinibgruppen. Overgangssannsynlighetene er hentet fra Demetri et al [6].

³ Palliativ behandling er lindrende behandling som retter seg mot sykdommens symptomer uten å påvirke sykdomsforløpet, og inkluderer behandling med smertestillende legemidler og oppfølging hos fastlege.

⁴ QALY: Quality Adjusted Life Years – kvalitetsjusterte leveår



Den tilsvarende figuren for palliativgruppen vises nedenfor. Her behandles pasientene kun palliativt i tilstandene ingen progresjon og i progresjon.



5.1.3 Ekstrapolering av overgangssannsynlighetene

Kaplan-Meyer-kurver for totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse ble hentet fra Demetri et al [6]. Refusjonssøker estimerer Weibull-kurver med bakgrunn i overlevelsesdataene og ekstrapolerer overlevelse vha disse.

5.1.4 Nyttverdier

EQ-5D-score for begge behandlingsarmene ble hentet fra Demetri et al [6]. Nyttvektene var noe ulike i de ulike behandlingsarmene ved oppstart av studien, men siden forskjellene var små, antas det at pasientene starter med samme verdi som gjennomsnittet for pasientene i Sutentarmen (██████████). Det legges så til avvik som følge av forskjeller i behandlingalternativ, helsetilstand og bivirkninger i modellen.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingalternativ

Refusjonssøker beregner en økt overlevelse ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ på 0,32 år (omtrent 3,8 måneder). Antall vunne QALY ved

behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ beregnes til 0,21. Antall vunne progresjonsfrie leveår (PFL) ved behandling med sunitinib + palliativ sammenlignet med palliativ er beregnet til å være 0,27 år (omtrent 3,2 måneder). Tabellen nedenfor presenterer tall hentet fra resultatene i Markovmodellen.

Tabell 1 Overlevelse

Tidshorisont: Levetid i inntil 6 år

	LY (leveår)	QALY	PFL	Vunne LY	Vunne QALY	Vunne PFL
Palliativ	■	■	■	-	-	-
Sunitinib	■	■	■	0,32	0,21	0,27

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Den legemiddeløkonomiske analysen hevder å ta et samfunnsmessig perspektiv. I modellen inkluderes kun direkte kostnader knyttet til medisinsk behandling av gastrointestinal stromal tumor.

5.4 Kostnader

Estimatene på behandlingsmønster, ressursbruk og enhetskostnader er basert på informasjon fra Norge. Sett bort fra medikamentkostnader for sunitinib antas ressursbruken å være den samme for de to behandlingsalternativene. I og med at sammenlikningsalternativet er palliativ behandling, vil man ikke få ressursbesparelser i form av reduserte legemiddelkostnader knyttet til andre medikamenter.

5.4.1 Direkte kostnader

Kostnadene som inkluderes i analysen er:

- *Oppfølgingskostnader* – kostnader knyttet til legebesøk (spesialist og allmennlege), laboratorietester, CT-scan, hjemmesykepleie og terminal og palliativ behandling.
- *Legemiddelkostnader* – kostnader knyttet til selve preparatet (Dosering: 50 mg eller 37,5 mg daglig i 4 uker etterfulgt av en hvileperiode på 2 uker). I begge behandlingsarmene inngår også smertestillende (morfin og ibuprofen).

5.4.2 Indirekte og ubestemte kostnader

Indirekte og ubestemte kostnader inkluderes ikke i analysen. Refusjonssøker mener dette gir konservative estimater på kostnadseffektiviteten fordi produksjonstap ikke inkluderes i modellen og sunitinib utsetter progresjon av sykdommen.

5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Refusjonssøker finner at totale kostnader for de to behandlingsgruppene er som i tabellen under. Legemiddelkostnader for sunitinib utgjør omtrent halvparten av de totale kostnadene for sunitinibgruppen. Den inkrementelle kostnaden ved behandling med sunitinib + palliativ sammenliknet med kun palliativ er NOK 100 691.

Tabell 2 Kostnader

	Totale kostnader	Inkrementell kostnad
BSC		-
Sunitinib		100 691

5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate (ICER) for behandling med sunitinib + palliativ sammenliknet med palliativ. Tabellen nedenfor viser ratene. Behandling med sunitinib + palliativ gir en inkrementell kostnad på NOK 476 142 per QALY.

Tabell 3 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater

	ICER/LYG	ICER/QALY	ICER/PFL
BSC	-	-	-
Sunitinib	320 840	476 142	378 204

5.5 Sensitivitetsanalyse

Det er utført enveis sensitivitetsanalyser for å avdekke usikkerheten i modellen. I sensitivitetsanalysen inkluderes effektforskjeller mellom behandlingsalternativene, valgt tidshorisont, behandlingkostnader og diskonteringsrater. Refusjonssøker finner at effektdata og endringer i prisen på sunitinib har størst innvirkning på resultatene.

6 DISKUSJON

6.1 Orphan MEDicinal Products

Legemiddelverket har i sitt regelverk knyttet til vurdering av refusjonssøknader ingen egne retningslinjer for legemidler med Orphan Medicinal Products-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)

GIST-pasienter som er aktuelle for behandling med sunitinib utgjør en liten pasientgruppe. Refusjonssøker anslår at om lag 15 GIST-pasienter vil være aktuelle for behandling med sunitinib i Norge hvert år. Det er per i dag ingen behandlingsalternativer og dårlige prognoser for denne pasientgruppen.

6.3 Legemiddelverkets vurdering av den legemiddeløkonomiske analysen.

Generelt fremstår den legemiddeløkonomiske analysen som lite transparent og vanskelig tilgjengelig. Refusjonssøker har, per brev og i arbeidsmøte, forsøkt å besvare Legemiddelverkets spørsmål.

6.3.1 Sammenligningsalternativ

Refusjonssøker benytter palliativ BSC (Best supportive care) som sammenligningsalternativ i den legemiddeløkonomiske analysen, og argumenterer med at for GIST-pasienter der imatinib (Glivec) har feilet eller ikke er egnet, finnes det ingen alternativ behandling.

Legemiddelverket aksepterer å benytte dette sammenligningsalternativet da det for denne pasientgruppen ikke finnes noen alternativ behandling.

6.3.2 Effektdata fra studien

Tid til progresjon (TTP) er hovedendepunktet i studien refusjonssøknaden bygger på. Totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse er blant de sekundære effektmålene i studien. På grunnlag av analysene (januar 2005) som viste forskjell i tid til progresjon, ble placeboarmen avsluttet tidligere enn planlagt, og pasientene i placebogruppen ble tilbudt behandling med sunitinib (såkalt crossover). 56,2 prosent av pasientene i placebogruppen fikk behandling med sunitinib. Overleveledataene hentet fra studien er ikke korrigert for crossover fra placebo til aktiv behandling. Det vil si at overlevelseskurvene for placebogruppen inkluderer pasienter som etter første interimanalyse blir behandlet med sunitinib. Dette kan tyde på at effekten i denne gruppen overvurderes sammenliknet med om ingen i placebogruppen hadde gått over til aktiv behandling.

Forskjellen i total overlevelse var statistisk fordelaktig for sunitinib. Ved analysetidspunktet var imidlertid mer enn halvparten av sunitinibpasientene i live og det foreligger derfor ikke data på median totaloverlevelse. Resultatene i placebogruppen inneholder data på pasienter som etter interimanalysen fikk aktiv behandling med sunitinib.

6.3.3 Håndtering av crossover i modellen

Refusjonssøker benytter effektdata fra studien som ikke er korrigert for crossover fra placebo til aktiv behandling i modellen. Det vil si at effektdata for sammenlikningsgrunnlaget, som refusjonssøker hevder er palliativ behandling, i realiteten er effektdata for en utvannet placebogruppe.

Refusjonssøker forsøker å justere denne skjevheten ved å korrigere for merkostnader forbundet med crossover i placebogruppen. Det vil si at behandlingskostnader med sunitinib og helsetjenesteressurser som påløper ved start og opphør av legemiddelbehandling legges til behandlingskostnader for placebogruppen multiplisert med andel pasienter i gruppen som gikk over til aktiv behandling (56,2 prosent).

Legemiddelverket mener resultatene i modellen er beheftet med vesentlig usikkerhet, og at dette ikke er tilstrekkelig tatt hensyn til i analysen. Dataene benyttet for palliativgruppen forenses av crossovereffekten i studien og inkludering av kostnader for behandling med sunitinib i palliativgruppen. Dette fører til at sammenlikningsgrunnlaget i analysen i praksis blir palliativgruppen med overgang til sunitinib og ikke kun palliativ behandling. Dette gjør resultatene av analysen og estimatene på inkrementelle kostnadseffektivitetsrater svært usikre.

6.3.4 Håndtering av bivirkninger i analysen

Refusjonssøker utelater data på forekomst og kostnader av bivirkninger i den legemiddeløkonomiske analysen. Dette begrunnes med at forekomst og kostnader er vanskelige å beregne grunnet crossover i placebogruppen. Uten crossover er det rimelig å anta at denne forskjellen i bivirkninger mellom behandlingsgruppene hadde vært enda større. Det er derfor rimelig å anta at kostnader knyttet til bivirkninger vil være høyere i gruppen med aktiv behandling sammenlignet med placebogruppen, og Legemiddelverket mener refusjonssøker utelater et viktig element i analysen ved å benytte denne tilnærmingen.

Bivirkninger inkluderes imidlertid i nyttevektene i og med at avvik fra baseline oppstår som følge av forskjeller i behandlingsalternativ, helsetilstand og forekomst av bivirkninger. Nyttvektene som er benyttet i analysen viser at pasienter som ble behandlet med sunitinib hadde noe lavere nytte enn placebogruppen i den progresjonsfrie fasen i fireukers-fasen med aktiv behandling.

Det er imidlertid rimelig å anta at en stor andel av pasientene som opplevde bivirkninger under studien også ble behandlet for disse, slik at nyttevektene representerer nytte også ved behandlede bivirkninger. Derfor er det rimelig å anta at å utelate håndtering av bivirkninger på kostnadssiden i analysen, vil gå i favør av aktiv behandling (fører til at man overvurderer sunitinibs kostnadseffektivitet).

6.3.5 Effektestimater og ekstrapolering

Effektdata fra studien tyder på at sunitinib har en mereffekt på totaloverlevelse sammenlignet med placebo. Grunnet umodne data er det imidlertid vanskelig å anslå hvor stor denne meroverlevelsen vil være. Ekstrapoleringen av effektdata utover studieperioden vil være avgjørende for resultatene i analysen, og kostnadseffektivitetsratene for sunitinib avhenger i stor grad av de estimerte verdiene for vunne leveår og QALY. Dataene som ligger til grunn for modellen inneholder få pasienter som følges over relativt kort tid. I overkant av 300 pasienter inngikk i studien (1), og disse følges i underkant av et år. I tillegg forurenses dataene av crossover i placebogruppen. Det er dermed stor usikkerhet knyttet til effektestimatene og den ekstrapolerte overlevelsen i modellen.

6.3.6 Kostnadseffektivitet

Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate på NOK 476 142 per QALY. Selv om verken Legemiddelverket eller annen myndighet opererer med en grense for samfunnets betalingsvillighet per QALY, er den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten i dette tilfellet høyere enn det som ofte har vært vurdert som kostnadseffektivt. I tillegg mener Legemiddelverket at det er stor usikkerhet knyttet til kostnadseffektivitetsberegningene i analysen slik den nå fremstår. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at behandling med sunitinib ikke er kostnadseffektiv behandling av GIST-pasienter.

7 KONKLUSJON

Etter en samlet vurdering mener Legemiddelverket at det ikke er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med sunitinib (Sutent) er kostnadseffektiv behandling av gastrointestinal stromal tumor (GIST). Legemiddelverket finner derfor på nåværende tidspunkt at sunitinib (Sutent) 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:

Sunitinib (Sutent) 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.

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

Statens legemiddelverk, 2007-07-09

Erik Hviding
seksjonssjef

Hilde Røshol
rådgiver

Lea Gjønnes
forsker

8 REFERANSER

1 Steigen SE, Eide TJ Gastrointestinal stromal tumor Tidsskrift Nor Lægeforen nr. 9, 2003; 123:1191-3.

2 Fletcher C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002;33:459-65.

3 Hirota et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279:577-80.

4 EMEA, European Public Assessment Report (EPAR), Sutent, 2007:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sutent/sutent.htm>

5 Sarcoma Meta-analysis Collaboration, Lancet 1997

6 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, 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):1329-38.