



# Refusjonsrapport

Pazopanib (Votrient) til behandling av  
avansert nyrecellekarsinom.

Vurdering av søknad om  
forhåndsgodkjent refusjon § 2

07-03-2011

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](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Formål:

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

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Førstelinjebehandling til pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) og til pasienter som tidligere har fått cytotokinbehandling for avansert sykdom.

### Refusjons er søkt med følgende informasjon:

Refusjonskode U75 (ICPC): Ondartet svulst nyre

### Bakgrunn:

Nyrecellekarsinomene utgjør ca 80-90 % av alle maligne nyresvulster, og ca 2 % av årlige antall nye krefttilfeller i Norge. I 2008 ble det registrert 597 nye tilfeller av nyrekreft i Norge. Sykdommen utvikler seg ofte over lang tid uten å gi symptomer, og om lag en tredjedel av pasientene med nyrecellekreft blir ikke diagnostisert før de har utviklet metastaser.

Ved avansert nyrecellekarsinom er målsetningen med behandlingen å begrense sykdomsutviklingen ved å hemme veksten og hindre spredning av kreftceller. Pazopanib er indisert som førstelinjebehandling ved avansert nyrecellekarsinom og til pasienter som tidligere har fått cytotokinbehandling for avansert sykdom. Sunitinib (Sutent) er et annet legemiddel med tilsvarende indikasjon ved nyrecellekarsinom, og som ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon i 2007.

Effekt og sikkerhet av pazopanib hos pasienter med RCC er undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forlenget med pazopanib sammenlignet med placebo.

### Resultat:

Effekt av pazopanib og sunitinib er sammenlignet indirekte som følge av mangel på direkte sammenlignende studier. Det konkluderes med at effekten er tilsvarende for de to legemidlene. Legemiddelkostnadene ved bruk av pazopanib er noe lavere enn med sunitinib, og GSK konkluderer med at pazopanib er et kostnadsalternativ til sunitinib.

Flere forhold, blant annet manglende informasjon om litteratursøk og metode, gjør imidlertid at Legemiddelverket stiller spørsmål ved resultatene av den indirekte sammenligningen. Det er dermed uklart om forutsetningene for å kunne gjøre en kostnadsminimering er oppfylt.

Legemiddelverket er derfor av den oppfatning at refusjonssøker ikke har vist at kostnadene ved bruk av pazopanib står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi, jf.

legemiddelforskriftens § 14-13. Følgelig oppfyller ikke pazopanib kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Også andre forhold gjør at Legemiddelverket ønsker å avvente en eventuell beslutning om refusjon for pazopanib. For det første vil resultatene av en klinisk studie der pazopanib og sunitinib sammenlignes direkte, foreligge i 2012. Denne studien vil gi et langt mer solid grunnlag for å vurdere effekten og refusjonsverdigheten for pazopanib enn hva vi har i dag. For det andre skal refusjonsvedtaket for sunitinib revurderes i 2011. Dette som følge av at vedtaket var fra 2007 var tidsbegrenset i påvente av endelige resultater på totaloverlevelse ved behandling med sunitinib. Utfallet av denne gjennomgangen er usikkert, men vil i neste omgang ha betydning for Legemiddelverkets vurdering av pazopanib.

**Vedtak:**

Legemiddelverket har avslått søknaden om forhåndsgodkjent refusjon for pazopanib (Votrient). Inntil videre vil den aktuelle pasientgruppa kunne få behandling med sunitinib. Som tidligere kan det søkes om å få pazopanib på individuell refusjon.

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>6</b>
1.1 NYRECELLEKARSINOM .....	6
1.2 BEHANDLING AV NYRECELLEKARSINOM .....	7
1.2.1 <i>Behandling med Votrient (pazopanib)</i> .....	9
1.2.2 <i>Behandling med Sutent (sunitinib)</i> .....	9
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PAZOPANIB (VOTRIENT)</b> .....	<b>10</b>
<b>3 LEGEMIDDELØKONONISK ANALYSE AV PAZOPANIB (VOTRIENT)</b> .....	<b>11</b>
3.1 VALG AV KOMPARATOR .....	11
3.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	11
3.2.1 <i>Metode</i> .....	11
3.2.2 <i>Kliniske studier</i> .....	12
3.2.3 <i>Resultater</i> .....	13
3.2.4 <i>Bivirkninger</i> .....	13
3.3 SAMMENLIGNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER .....	14
<b>4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT DOKUMENTASJON</b> .....	<b>14</b>
4.1 VALG AV KOMPARATOR .....	14
4.2 LITTERATURSØKET .....	14
4.3 DOKUMENTASJONGRUNNLAGET .....	15
4.4 INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	15
4.5 OPPSUMMERING .....	16
<b>5 DISKUSJON OG KONKLUSJON</b> .....	<b>17</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>18</b>

## SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	GlaxoSmithKline AS	
Preparat:	Votrient	
Virkestoff:	pazopanib	
Indikasjon:	Førstelinjebehandling til pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) og til pasienter som tidligere har fått cytokinbehandling for avansert sykdom	
ATC-nr:	L01X E11	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	12-07-2010
	Saksbehandling startet:	19-07-2010
	Opphold i saksbehandlingen:	Ingen
	Saken behandlet i Blåreseptnemnda:	Nei
	Vedtak fattet:	07-03-2011
	Saksbehandlingstid:	231 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Nyrecellekarsinom<sup>1</sup>

Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom (RCC), er en alvorlig sykdom som ofte kan utvikle seg over lang tid uten å gi særlige symptomer. Primærsvulsten vokser ofte langsomt og ca 25 % 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. Nyrecellekarsinom av klarcellet type er hyppigst og utgjør cirka 75 %.

Nyrecellekarsinomene utgjør ca 80-90 % av alle maligne nyresvulster, og ca 2 % av årlige antall nye krefttilfeller i Norge. Det ble registrert 597 nye tilfeller av nyrekreft i 2008, hvorav 367 hos menn og 230 hos kvinner. Nyrekreft forekommer oftest i aldersgruppen 50–70 år. Forekomsten er hyppigere blant menn enn blant kvinner. Fra 1960 til 2003 er det registrert en gradvis økende forekomst av nyrekreft i Norge, spesielt blant menn. Årsaken relateres til bedre radiologiske undersøkelsesmetoder, som økt bruk av CT og ultralyd. Insidensen av nyrecellekarsinom viser geografisk variasjon. De høyeste insidensratene er påvist i Øst-

---

<sup>1</sup> Kilder:

- Oncolex: <http://www.oncolex.no/en/Nyre.aspx>,
- Sosial- og helsedirektoratet (2007): Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC): [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00021/Nasjonalt\\_handlingsp\\_21449a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00021/Nasjonalt_handlingsp_21449a.pdf)
- Kreftregisteret: [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no)

Europa og Nord- Amerika. Det foreligger også studier som tyder på at rase har betydning for forekomsten.

De fleste nyrecellekarsinomer oppstår sporadisk og årsaken er stort sett ukjent. Viktige etiologiske faktorer er tobakk, høyt blodtrykk og overvekt. Forskning viser at det kan finnes en sammenheng mellom overvekt og utvikling av nyrecellekarsinom hos kvinner. Risikoen ser ut til å være størst for kvinner i 40 årene, med kroppsvekt i øvre del av 10 % av normal BMI indeks. Hos menn ses derimot ingen slik sammenheng. Faren for utvikling av nyrekreft er 10 - 50 ganger større hos de med kronisk nyresykdom eller cystenyrrer.

Diagnosen bekreftes ved bildediagnostikk som ultralyd, urografi, CT og angiografi. Nær halvparten av alle nyresvulster oppdages som tilfeldig ved bildediagnostikk utført av andre årsaker, eller som ledd i utredning av blod i urinen eller høy blodsenkning (kilde). For å kartlegge eventuelle metastaser utføres skjelettscintigrafi, røntgen thorax samt ultralyd av lever. Den diagnostiske utredningen av nyrecellekarsinom er så å si alltid basert på kirurgisk biopsi.

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 %.

For stadielinndeling av nyrecellekarsinom benyttes TNM- klassifisering. Stadium beskriver den atomiske utbredelsen av svulsten, og også det generelle utbredelsesnivå av sykdommen. Basert på TNM- klassifiseringen kan hver enkelt tumor bli plassert i et av de fire stadiene som angir prognose.

<b>Stadium</b>	<b>TNM- status</b>
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0, T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0, T4 N3 M0
IV	M1

## 1.2 Behandling av nyrecellekarsinom

Ca en tredjedel med nyrecellekreft har ikke blitt diagnostisert før de har utviklet metastaser. Man antar at denne andelen vil synke noe gjennom de nærmeste årene. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett. Den mediane kreftspesifikke overlevelsen er 7 måneder, og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %.

### Kirurgi

Fjerning av primærsvulsten er bare kurativ om alt svulstvev kan fjernes. Fjerning av metastaser bidrar til å bedre den kliniske prognosen.

### Strålebehandling

Strålebehandling kan benyttes til utvalgte pasienter med symptomgivende metastaser til bløtvev, skjelett eller hjerne. Strålebehandling kan gi betydelig symptomlindring (smertelindring) hos pasienter med metastaser fra nyrecellekreft. Hos utvalgte pasienter med bløtvev, lymfeknute, hjerne og skjellettmetastaser bør radioterapi overveies ettersom dette kan gi god palliasjon av symptomer.

### Immunoterapi

Interferon- $\alpha$  og interleukin-2 har blitt brukt ved metastaserende nyrecancer gjennom de siste 20 årene. Interferon- $\alpha$  har gitt totale responsrater fra 8 til 26 % med komplett respons i 2-7 %. Langtidsresponsen er imidlertid dårlig, med en mediantid til progresjon på 10 måneder. Ved interleukin-2 er responsratene fra 7-23 %, av disse er ca en tredjedel komplette, og varigheten av responsen er fra 12-19 mndr. Svært selekterte materialer og etterbehandling med immunoterapi har man kunnet komme opp i 3 års overlevelsesrater på 30 %. Pasientenes performance status, antall metastaser og metastaselokalisasjon, er de tingene som hovedsakelig influerer pasientseleksjon med hensyn til denne type behandling. Det er stort sett metastasene som responderer, mens primærtumor generelt ikke påvirkes av immunoterapi. For pasienter med god performance stadium (ECOG 0-1) gir behandling med Interferon- $\alpha$  høyere forlenget levetid i studier. Interleukin-2 behandling har høyere forekomst av bivirkninger enn Interferon- $\alpha$ . Det foreligger ingen dokumentert forskjell i virkning mellom Interferon- $\alpha$  og Interleukin-2. Kombinasjonsregimer gir ikke klinisk gevinst for pasientene. Immunoterapi bør vurderes, idet respons kan oppnås hos pasienter med metastatisk nyrecellekreft. Bare pasienter med god performance status og klarcellet subgruppe av sykdommen bør tilbys immunoterapi.

### Kjemoterapi

Nyrecellekreft er motstandsdyktig mot de fleste kjente kjemoterapeutika. Noen studier tyder på at enkelte medikamenter (5FU) kan være virksomme i kombinasjon med immunoterapi. Kjemoterapi bør ikke benyttes som monoterapi ved metastatisk nyrecellekreft.

### Angiogenese inhibitoriske medikamenter (tyrosinkinasehemmere)

Angiogenese proteiner er sterkt uttrykt i klarcellete RCC svulster. Ved hemming av et av disse (VEGF- vascular epithelial growth factor) har man sett klinisk effekt på svulstene. Angiogenese inhibitoriske medikamenter har vist effekt på overlevelse ved metastatisk nyrecellekreft av klarcellet subtype.



*Legemiddelverket anser avansert/metastatisk nyrecellekarsinom for alvorlige tilstander som krever langvarig behandling, og de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon om alvorlighet og langvarighet, er dermed oppfylt.*

### 1.2.1 Behandling med Votrient (pazopanib)

Pazopanib er et antineoplastisk preparat som tilhører den farmakoterapeutiske gruppen proteinkinasehemmere. Det er et oralt administrert potent multi- target tyrosinkinase hemmer (TKI) av vascular endothelial growth factor reseptors (VEGFR) -1, -2, og -3, platelet – derived growth factor (PDGFR)- $\alpha$  og  $-\beta$  og stem cell factor receptor (c-KIT). I prekliniske forsøk hemmet pazopanib doseavhengig ligandindusert autofosforylering av VEGFR-2, c-KIT og PDGFR- $\beta$  reseptorer i celler. Behandlingen er indisert som førstelinjebehandling ved avansert nyrecellekarsinom og til pasienter som tidligere har fått cytokinbehandling for avansert sykdom. Den anbefalte dosen av pazopanib er 800 mg en gang daglig.

Dosejusteringer skal gjøres stegvis med 200 mg økninger basert på individuell tolerabilitet for å kunne håndtere bivirkninger. Dosen må ikke overskride 800 mg. Bivirkninger som er relatert til pazopanib er diaré, endret hårfarge, tretthet, hypertensjon, kvalme, anoreksi og økte verdier av leverenzzymer.

### 1.2.2 Behandling med Sutent (sunitinib)

Sunitinib er et antineoplastisk preparat som også tilhører den farmakoterapeutiske gruppen proteinkinasehemmere. 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 $\alpha$  og PDGFR $\beta$ ), 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).

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

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 modifiseres 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 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 lungeemboli (1 %), trombocytopeni (1 %), tumorblødning (0,9 %), febril nøytropeni (0,4 %) og hypertensjon (0,4 %). De vanligste 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 vanligste bivirkningene av grad 3 og forhøyet lipase var den vanligste bivirkningen av grad 4 hos pasienter med solide svulster. Data fra Reseptregisteret viser at det i 2009 var 180 brukere av sunitinib.

## **2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PAZOPANIB (VOTRIENT)**

Effekt og sikkerhet av pazopanib hos pasienter med RCC er undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie, VEG105092 [1]. 435 pasienter med lokalt avansert eller metastatisk RCC ble randomisert til pazopanib 800 mg per dag eller placebo. 233 av disse var behandlingsnaive, mens 202 hadde tidligere fått behandling med cytokin. Pazopanib gruppen og placebogruppen hadde tilsvarende ECOG-status. Primært endepunkt i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), sekundært endepunkt var totaloverlevelse, responsrate og sikkerhet.

PFS var signifikant forlenget med pazopanib sammenlignet med placebo både for den totale studiepopulasjonen, i den behandlingsnaive subgruppen og i gruppa som var tidligere behandlet med cytokin. Forskjellen var på henholdsvis 5 måneder, 8,3 måneder og 3,2 måneder. Objektiv responsrate var 30 % med pazopanib sammenlignet med 3 % med placebo. Vanligste bivirkninger var diaré, hypertensjon, endringer i hårfarge, kvalme, nedsatt matlyst og oppkast.

Refusjonssøker har benyttet denne studien i en indirekte sammenligning av effekt av pazopanib og sunitinib som beskrives nærmere i kapittel 3.2.

### 3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV PAZOPANIB (VOTRIENT)

#### 3.1 Valg av komparator

Sunitinib er valgt som komparator. Dette på grunnlag av at sunitinib per i dag er eneste alternative behandling til pazopanib i førstelinjebehandlingen av metastatisk nyrecellekarsinom.

#### 3.2 Indirekte sammenligning

##### 3.2.1 Metode

Det foreligger i følge GSK ingen studier per i dag der pazopanib sammenlignes direkte med sunitinib, og i refusjonssøknaden er det derfor gjort en indirekte sammenligning av disse. Den indirekte sammenligningen ble gjort med utgangspunkt i følgende formel (hentet fra søknaden):

Adjusted indirect comparisons were estimated as follows: HR of A vs C:  $HR_{AC} = HR_{AB}/HR_{CB}$   
95% CI estimated under the assumption:  $Var(\ln HR_{AC}) = Var(\ln HR_{AB}) + Var(\ln HR_{CB})$

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IFN- $\alpha$ , interferon alpha; In, indirect; Var, variance; IFN- $\alpha$ , interferon alpha; MPA, medroxyprogesterone acetate.

Formelen beskrevet over krever studier med felles komparator for de to legemidlene som man skal beregne effektforholdet for. GSK utførte litteratursøk, men kunne ikke finne studier der pazopanib og sunitinib sammenlignes med felles komparator. I de studiene som er mest relevante å bruke, sammenlignes pazopanib og sunitinib med henholdsvis placebo og IFN- $\alpha$ . I mangel av felles komparator, ble sammenligningen derfor gjort ved å inkludere en tredje studie som sammenligner IFN- $\alpha$  og medroksyprogesteronacetat (MPA). GSK mener MPA er for palliativ behandling å regne, og at det kan brukes som placebotall i analysen. Den indirekte sammenligningen ser dermed slik ut (hentet fra søknaden):



Videre skriver GSK at de har benyttet en metode for å justere for forskjeller i pasientpopulasjon på tvers av studiene. Metoden skal være hentet fra en artikkel av Bucher [2]. Det går ikke frem av søknaden hvilke forhold det er justert for eller nærmere om hvordan dette er utført.

### 3.2.2 Kliniske studier

Tabellen under oppsummerer viktige egenskaper og resultater for de tre studiene som ble benyttet i den indirekte sammenligningen.

	<b>Pazopanib vs placebo [1]</b>	<b>Sunitinib vs IFN-<math>\alpha</math> [3]</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> vs MPA [4]</b>
Design	Dobbelblind, RCT	Åpen RCT	Åpen RCT
Pasientpopulasjon	To subgrupper: pasienter som har progrediert på cytokin-behandling (n=202) og behandlingsnaive pasienter (n=233)	Behandlingsnaive pasienter	Pasienter med nyrecellekarsinom og metastaser
Intervensjon	800 mg pazopanib p.o, daglig	Sunitinib 50 mg p.o, daglig, sykler på 6 uker med behandling fulgt av 2 uker uten	IFN- $\alpha$ s.c. (tre doser - 5 MU, 5 MU, 10 MU første uke, deretter 10 MU 3 ganger per uke i 11 uker)
Komparator	Placebo	INF- $\alpha$ 3 MU og 6 MU to første uker , deretter 9 MU gitt subkutant, 3 ganger per uke til sykdomsprogresjon, uakseptable bivirkninger eller pasienten trakk seg	MPA 300 mg p.o i 12 uker
Utfallsmål	PFS (primært endepunkt) Totaloverlevelse, tumor responsrate, sikkerhet (sekundære endepunkt)	PFS (primært endepunkt) Objektiv responsrate, totaloverlevelse, pasientrapporterte utfallsmål, sikkerhet (sekundære endepunkt)	Total overlevelse (primært endepunkt) PFS (sekundært endepunkt)
Resultat	Behandlingsnaive pasienter : Median PFS 11,1 vs 2,8 mnd; HR 0,40 (95 % KI 0,27-0,60; P < 0,0001)	Median PFS 11 vs 5 mnd; HR 0,42 (95 % KI 0,32-0,54; P < 0,001)	Median PFS 4 vs 3 mnd; HR 0,72 (95 % KI 0,56-0,92; P=0,009)

Tabellen under er hentet fra refusjonssøknaden og viser effektestimaterne som er benyttet i den indirekte sammenligningen:

	Control	Analysis	PFS HR (95% CI)	Median PFS of test arm (months)	OS HR (95% CI)	ORR
<b>Pazopanib 1L/2L (n=435)</b>	Placebo	Final PFS Interim OS	0.42 (0.31,0.57)	9.3	0.73 (0.52,1.00)	30%
<b>Pazopanib 1L (n=233)</b>	Placebo	Final PFS Interim OS	0.36 (0.24,0.55)	10.8	0.74 (0.47,1.15)	32%
<b>Sunitinib 1L (n=750)</b>	IFN- $\alpha$	Interim PFS <sup>a</sup> Interim OS	0.42 (0.32,0.54)	10.9	0.65 (0.45,.94)	28%
<b>IFNSunitinib 1L (n=750)</b>	IFN- $\alpha$	Final PFS Final OS	0.54 (0.44,0.66)	11.0	0.82 (0.67,1.00)	39%
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Placebo	Final PFS Final OS	0.72 (0.56,0.92)	4.0	0.72 (0.55,0.94)	na

<sup>a</sup> The evaluation of RR and PFS in this analysis is based on 660 subjects.

na: not available; PFS: progression free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ORR: objective response rate; 1L: first line; 2L: second line

### 3.2.3 Resultater

Ved hjelp av disse effektresultatene og formelen over, beregner GSK effektforholdet mellom pazopanib. Fordi studiene for pazopanib og sunitinib ikke har felles komparator, gjøres beregningen i to operasjoner. GSK beregner først hazard ratio for pazopanib vs IFN- $\alpha$ , for deretter å benytte dette resultatet i beregningen av hazard ratio for pazopanib vs sunitinib.

	Indirect HR	95% CI
<b>1L - Pazopanib vs. IFN-<math>\alpha</math></b>	0.50	(0.31,0.81)
<b>1L - Pazopanib vs. Sunitinib</b>	0.93	(0.55,1.56)

1L: first line; CI: confidence interval; HR: hazard ratio

### 3.2.4 Bivirkninger

GSK har også gjort en indirekte sammenligning av bivirkninger og uønskete hendelser ved behandling med pazopanib og sunitinib. Data fra registreringsstudien for pazopanib samt to fase II studier ble sammenstilt og sammenlignet med data fra studien for sunitinib. Det ble beregnet konfidensintervaller for forekomsten av slike hendelser. For å vurdere om det var forskjell mellom legemidlene i forekomst av bivirkninger så man på hvorvidt konfidensintervallene overlappet hverandre eller ikke. GSK konkluderer med at selv om sammenligningen ble utført på tvers av studier og dermed er usikker, så indikerer den at pazopanib har en bedre profil enn sunitinib med hensyn til bivirkninger og uønskete hendelser.

### 3.3 Sammenligning av legemiddelkostnader

Med bakgrunn i resultatene fra den indirekte sammenligningen der pazopanib ble vist å ha ikke dårligere effekt enn sunitinib, gjorde GSK en sammenligning av legemiddelkostnader for å demonstrere at pazopanib er et kostnadseffektivt alternativ. Begge legemidler tas peroralt, og GSK antar at det ikke vil være forskjell i administrasjonskostnader.

Behandlingsregime og dosering som er lagt til grunn i sammenligningen av kostnader er basert på anbefalt bruk i preparatomtalene til de respektive legemidlene. Prisen for pazopanib var i utgangspunktet høyere enn det som ble lagt til grunn i refusjonssøknaden. Etter at refusjonssøknaden ble sendt inn, har imidlertid GSK senket prisen til samme nivå som ble benyttet i refusjonssøknaden. Gjeldende priser er vist i tabellen under. Prisene er på AUP-nivå og inkluderer merverdiavgift.

	Dose	Kostnad per dag (AUP)	Antall doseringer per måned	Kostnad per måned (AUP)
<b>Pazopanib</b>	800 mg	1 070,11	30	<b>32 103,40</b>
<b>Sunitinib</b>	50 mg	1 731,69	20	<b>34 633,80</b>

Med gjeldende priser, og gitt anbefalt dosering fra preparatomtalen, er pazopanib noe rimeligere enn sunitinib i bruk. Nærmere bestemt er forskjellen omtrent 2 500 kroner per måned eller drøye 80 kroner per dag. Dette betyr at pazopanib er omlag 7 % rimeligere.

Med bakgrunn i konklusjonen om tilsvarende effekt og sammenligningen av priser, konkluderer GSK med at pazopanib er et kostnadseffektivt alternativ til sunitinib i behandlingen av metastaserende RCC.

## 4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT DOKUMENTASJON

### 4.1 Valg av komparator

Sunitinib er i helsedirektoratets retningslinjer anbefalt som førstelinjebehandling og har forhåndsgodkjent refusjon til disse pasientene. Tilbakemeldinger fra klinikere tilsier også at det er dette som brukes. Legemiddelverket mener derfor at sunitinib mest sannsynlig er riktig komparator i legemiddeløkonomisk sammenheng. Sunitinib har forhåndsgodkjent refusjon, men vedtaket er tidsbegrenset og Legemiddelverket behandler for tiden søknaden om fortsatt refusjon.

### 4.2 Litteratursøket

Flere forhold gjør at Legemiddelverket er usikre på om det finnes annen relevant litteratur som også burde vært tatt med betraktningen.

GSK oppgir at de har gjort litteratursøk for å identifisere relevante studier. Det ble søkt etter randomiserte, kliniske studier publisert mellom januar 2000 og februar 2008. Kun studier med godkjent behandlingsregime ble vurdert for inklusjon. For øvrig oppgis lite detaljer omkring litteratursøket og vi får ingen begrunnelse for valg av studier. Det oppgis for eksempel ikke hvorvidt flere studier var aktuelle. Styrker og svakheter ved de valgte studiene diskuteres i liten grad.

IFN- $\alpha$ -studien [4] er fra 1997 og oppfyller dermed ikke refusjonssøkers eget inklusjonskriterium om periode for publisering. Søknaden ble sendt inn i juli 2010, nesten to og et halvt år etter at litteratursøket ble utført uten at det ble gjort oppdaterte søk for tiden som var gått. Legemiddelverket kjenner til minst en studie [5] som kan være relevant og som inkluderer sunitinib, som ble publisert i 2009, i god tid til å bli tatt i betraktning før innsendelse av refusjonssøknaden.

Resultatene fra INF- $\alpha$ -studien er kun foreløpige. Det fremgår ikke av søknaden hvorfor det er benyttet foreløpige resultater og om endelige resultater fra studien foreligger eller ikke, nå mange år etter at de foreløpige resultatene ble publisert.

### 4.3 Dokumentasjonsgrunnlaget

Isolert sett er studiene tilsynelatende av god kvalitet. De er randomiserte og kontrollerte studier som inkluderer relevante pasienter.

Pazopanib-studien [1] inkluderte i utgangspunktet kun tidligere cytokinbehandlede pasienter, men behandlingsnaive ble inkludert etter oppstart av studien. Resultatene oppgis både samlet og for hver av gruppene. Legemiddelverket har i hovedsak forholdt seg til resultatene for de behandlingsnaive pasientene. De to andre studiene inkluderte kun behandlingsnaive pasienter, i tråd med den populasjonen det søkes refusjon for. Det er høy evidens for effekt av pazopanib sammenlignet med placebo, men Legemiddelverket savner likevel dokumentasjon mot aktiv komparator.

Progresjonsfri overlevelse er endepunkt for effekt i de kliniske studiene i den indirekte sammenligningen, primært endepunkt i to av studiene [1, 3], men sekundært endepunkt i den tredje studien [4]. Dette er et surrogatendepunkt, mens harde endepunkt som totaloverlevelse ofte er å foretrekke.

### 4.4 Indirekte sammenligning

Direkte sammenligning mellom to legemidler er vanligvis å foretrekke fremfor indirekte sammenligninger på grunn av usikkerheten som følger av muligheten for ulikheter i pasientpopulasjonene som undersøkes. Det ekstra leddet i den indirekte sammenligningen mellom pazopanib og sunitinib, fører til ytterligere usikkerhet.

Verken for pazopanib eller sunitinib stemmer HR-verdiene som er benyttet i den indirekte sammenligningen overens med verdiene i publikasjonene som er oppgitt som kilde. Refusjonssøker henviser til en artikkel av Bucher [2] som de hevder å ha hentet metoden sin fra. En mulig årsak til at verdiene avviker fra studiene, kan være at resultatene av studiene er justert i tråd med denne artikkelen. Det går imidlertid ikke frem av søknaden hvilke forhold det eventuelt er justert for, hvordan dette er utført etc. Legemiddelverket kan ikke ta stilling til om verdiene fra studiene er benyttet på god måte uten en nærmere beskrivelse disse forholdene.

Det finnes heller ingen direkte sammenligning av bivirkninger ved behandling med pazopanib og sunitinib. Sammenligningen av bivirkninger er gjort helt uten å justere for ulikheter i studiene. Legemiddelverket er ukjent med metoden som er benyttet, og det er uklart hvorfor GSK valgte å gå via placebo og INF- $\alpha$  for å finne effektforholdet mellom pazopanib og sunitinib, men mener det er greit å sammenligne resultatene for bivirkninger fra de to studiene direkte. Som følge av dette oppfatter Legemiddelverket også konklusjonen om at pazopanib har en gunstigere bivirkningsprofil enn sunitinib som svært usikker.

#### 4.5 Oppsummering

Det er dokumentert at pazopanib har effekt til behandling av lokalavansert og metastatisk nyrecellekarsinom. *Legemiddelverket anser derfor det faglige kriteriet om vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon som oppfylt.*

GSK konkluderer på bakgrunn av den indirekte sammenligningen at effekten for pazopanib og sunitinib er sammenlignbar. Mangelfull informasjon om litteratursøket og om hvordan resultater fra studiene er benyttet videre i den indirekte sammenligningen, gjør imidlertid at Legemiddelverket vurderer analysen som så usikker at det ikke kan gjøres konklusjoner om effektforholdet mellom pazopanib og sunitinib.

Så lenge effektforholdet mellom de to legemidlene er uavklart, er det også usikkert om nødvendige forutsetninger for å gjøre kostnadsminimeringsanalyse er oppfylt. Man må dermed være forsiktig med å basere seg på resultatene av GSK sin legemiddeløkonomiske analyse. Usikkerheten med hensyn til effekt er med andre ord for stor til at Legemiddelverket er overbevist om at pazopanib i samfunnsøkonomisk perspektiv bør foretrekkes fremfor sunitinib til tross for en noe lavere legemiddelkostnad. *Følgelig mener Legemiddelverket at det ikke er vist at det faglige kriteriet om et rimelig forhold mellom effekter og kostnader, er oppfylt.*



## 5 DISKUSJON OG KONKLUSJON

GSK har sammenlignet effekt av pazopanib og sunitinib indirekte som følge av mangel på direkte sammenlignende studier. Det konkluderes med at effekten er tilsvarende for de to legemidlene. Legemiddelkostnadene ved bruk av pazopanib er noe lavere enn med sunitinib, og GSK konkluderer med at pazopanib er et kostnadsalternativ til sunitinib.

Flere forhold, blant annet manglende informasjon om litteratursøk og metode, gjør imidlertid at Legemiddelverket stiller spørsmål ved resultatene av den indirekte sammenligningen. Det er dermed uklart om forutsetningene for å kunne gjøre en kostnadsminimering er oppfylt.

Legemiddelverket er derfor av den oppfatning at refusjonssøker ikke har vist at kostnadene ved bruk av pazopanib står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13. Følgelig oppfyller ikke pazopanib kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Legemiddelverket har anledning til å etterspørre mer dokumentasjon i refusjonssaker dersom det er ansett som nødvendig. Til tross for at noen av forholdene som er nevnt i denne rapporten trolig kunne vært oppklart gjennom en slik runde med spørsmål, har vi i dette tilfellet valgt ikke å be om mer. Dette skyldes at også andre forhold enn den indirekte sammenligningen tilsier avslag og Legemiddelverket anser det derfor som lite sannsynlig at mer informasjon ville endret konklusjonen i tilfellet for pazopanib.

For det første vil resultatene av en klinisk studie der pazopanib og sunitinib sammenlignes direkte, foreligge i 2012. Denne studien vil gi et langt mer solid grunnlag for å vurdere effekten og refusjonsverdigheten for pazopanib enn hva vi har i dag. For det andre skal refusjonsvedtaket for sunitinib revurderes i 2011. Dette som følge av at vedtaket var fra 2007 var tidsbegrenset i påvente av endelige resultater på totaloverlevelse ved behandling med sunitinib. Utfallet av denne gjennomgangen er usikkert, men vil i neste omgang ha betydning for Legemiddelverkets vurdering av pazopanib.

Legemiddelverket har avslått søknaden om forhåndsgodkjent refusjon for pazopanib (Votrient). Inntil videre vil den aktuelle pasientgruppa kunne få behandling med sunitinib. Som tidligere kan det søkes om å få pazopanib på individuell refusjon.

Statens legemiddelverk, 07-03-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Janicke Nevjar  
saksbehandler

**REFERANSER**

1. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8.
2. Bucher, H.C., et al., The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 1997. 50(6): p. 683-91.
3. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 115-24.
4. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*, 1999. 353(9146): p. 14-7.
5. Motzer, R.J., 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): p. 3584-90.