



# Refusjonsrapport

Pazopanib (Votrient) til behandling av  
avansert nyrecellekarsinom.

Vurdering av søknad om  
forhåndsgodkjent refusjon § 2

31-01-2012

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

### Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Førstelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC).

Refusjonskode U75 (ICPC): Ondartet svulst nyre

Refusjonskode C64 (ICD): Ondartet svulst i nyre, unntatt nyrebekken.

### 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 cytokinbehandling 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 avansert RCC er undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forlenget med pazopanib sammenlignet med placebo.

Det er også tidligere, i juni 2010, søkt om refusjon for pazopanib.

Effekt av pazopanib ble da sammenlignet indirekte med sunitinib som følge av mangel på direkte sammenlignende studier. Manglende informasjon om metode og litteratursøk, gjorde at Legemiddelverket stilte spørsmål ved resultatene av den indirekte sammenligningen. Legemiddelverket var derfor av den oppfatning at refusjonssøker ikke hadde vist at kostnadene ved bruk av pazopanib står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13.

Fremtidig refusjonsstatus for sammenlikningsalternativet sunitinib (Sutent) var uavklart når den forrige refusjonsvurderingen ble gjort. Resultater av en pågående direkte sammenliknende studie (COMPARZ) mellom pazopanib og sunitinib var forventet å foreligge primo 2012.

Disse forholdene var årsak til at Legemiddelverket i mars 2011 fattet vedtak om ikke å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for pazopanib.

### Resultat:

I ny refusjonssøknad fra juni 2011 er følgende forhold endret:

- **Formell indirekte sammenlikning av pazopanib vs. sunitinib**  
Søknaden inneholder nå en utvidet metaanalyse og en indirekte justert sammenlikning utført av eksternt konsulentfirma på oppdrag fra refusjonssøker. Tidligere mangelfull informasjon om litteratursøk og metoder er nå bedre dokumentert.
- **Ujustert indirekte sammenlikning av resultater fra fase III studiene med pazopanib og sunitinib**  
Søknaden inneholder nå en mer omfattende presentasjon av effektdata, bivirkninger og baselinekarakteristikk for studiepopulasjonene i de to hovedstudiene for pazopanib og sunitinib.
- **Sunitinib (Sutent) fikk fornyet forhåndsgodkjent refusjon i mars 2011,** for førstelinjebehandling av pasienter med avansert og /eller metastatisk nyrecellekarsinom. De oppdaterte effektdataene i ny søknad for sunitinib gir grunnlag for å anta at median progresjonsfri overlevelse er minst like god som antatt i den opprinnelige helseøkonomiske analysen og at totaloverlevelsen er vesentlig lengre enn i denne analysen. Samtidig har prisen gått noe ned relativt til komparator (INF $\alpha$ ) etter at sunitinib fikk refusjon.

I ny søknad er effekt og sikkerhet i pazopanib-armen fra fase III studie (komparator placebo) sammenliknet direkte med sunitinib-armen fra fase III studien med sunitinib (komparator INF $\alpha$ ). Median progresjonsfri overlevelse (PFS) er omkring 11 måneder i armen både for pazopanib og sunitinib. Pasientpopulasjonene i de to studiene vurderes som nokså like mht. prognostiske faktorer. En effektsammenlikning av individuelle behandlingsarmer på tvers av studier uten justering via en felles komparator, innebærer imidlertid stor usikkerhet.

I den justerte indirekte sammenlikningen beregnes et estimat for hazard ratio for progresjonsfri overlevelse (HR PFS) for pazopanib vs. sunitinib. I mangel av felles komparator i studiene med pazopanib og sunitinib er det i analysen inkludert et ekstra trinn for å estimere effektforholdet mellom INF $\alpha$  vs. placebo/"best supportive care"(BSC). Dette gjøres ved å sammenstille data fra studier hvor placebo/BSC og INF  $\alpha$  inngår. Resultatene støtter noe opp under antagelsen om at pazopanib har en effekt på progresjonsfri overlevelse som er sammenliknbar med sunitinib.

Refusjonssøker tilbyr en refusjonspris for pazopanib som for en måneds behandling ligger ca. 12% lavere enn behandling med sunitinib.

Pazopanib har fått europeisk markedsføringstillatelse ved såkalt betinget godkjenning. Status for videre MT vil vurderes på nytt når resultatene fra COMPARAZ foreligger.

**Konklusjon:**

Resultater fra indirekte sammenlikninger av pazopanib og sunitinib kan støtte opp under antagelsen om at de to legemidlene har tilsvarende effekt på progresjonsfri overlevelse. Metodene som er benyttet for effektsammenlikningen innebærer nokså stor usikkerhet. Legemiddelkostnad for en måneds behandling med pazopanib ligger noe lavere (ca. 12%) enn for sunitinib. Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at pazopanib (Votrient) oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Estimerte budsjettvirkninger i løpet av 5 år vurderes som godt under bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

**Vedtak:**

Statens Legemiddelverk vedtar at pazopanib (Votrient) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<b><u>Refusjonsberettiget bruk:</u></b> Førstelinjebehandling av pasienter med avansert og /eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling.						
<b><u>Refusjonskoder:</u></b>						
<b>ICPC</b>			<b>ICD</b>			
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	
U75	Ondartet svulst i nyre	157 159	C64	Ondartet svulst i nyre, unntatt nyrebekken	157 159	
<b><u>Vilkår:</u></b> 157: Det kan kun utleveres behandling for inntil en måned per reseptekspedisjon. 159: Behandlingen 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.						

Resultatene fra den direkte sammenliknende studien COMPARAZ vil gi et langt mer solid grunnlag for å vurdere effektforholdet og evt. ulikheter i bivirkningsprofil mellom sunitinib og pazopanib, og følgelig evt. forskjeller i kostnadseffektivitet.

Refusjonssøker bes derfor om å sende inn oppdatert legemiddeløkonomisk analyse for pazopanib senest 31.12.2013 dvs. 6 måneder etter at resultatet fra den direkte sammenliknende studien forventes å foreligge.

**INNHALDSFORTEGNELSE**

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>7</b>
1.1 BEHANDLING MED VOTRIENT (PAZOPANIB) [1] .....	7
1.2 BEHANDLING MED SUTENT (SUNITINIB) .....	8
<b>2 INNSENT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PAZOPANIB (VOTRIENT)</b> .....	<b>9</b>
2.1 KLINISK EFFEKT [1,2] .....	9
2.2 BIVIRKNINGER.....	10
<b>3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENT DOKUMENTASJON</b> .....	<b>11</b>
3.1 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN .....	11
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	11
<b>4 LEGEMIDDELØKONONISK ANALYSE AV PAZOPANIB (VOTRIENT)</b> .....	<b>12</b>
4.1 VALG AV KOMPARATOR .....	12
4.2 DIREKTE SAMMENLIKNING AV RESULTATER FRA FASE III STUDIER .....	12
4.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	15
4.3.1 Metode [8].....	15
4.3.2 Resultater.....	17
4.4 SAMMENLIGNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER.....	19
<b>5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV EFFEKTSAMMENLIKINGENE</b> .....	<b>20</b>
5.1 VALG AV KOMPARATOR .....	20
5.2 UJUSTERT INDIREKTE SAMMENLIKNING .....	20
5.3 METAANALYSE, INDIREKTE JUSTERT SAMMENLIKNING [8].....	20
5.4 OPPSUMMERING .....	22
<b>6 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>22</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>23</b>

## SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	GlaxoSmithKline AS	
Preparat:	Votrient	
Virkestoff:	pazopanib	
Indikasjon:	Førstelinjebehandling av 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:	30-06-2011
	Saksbehandling startet:	04-07-2011
	Opphold i saksbehandlingen:	Ingen
	Saken behandlet i Blåreseptnemnda:	Nei
	Vedtak fattet:	31-01-2012
	Saksbehandlingstid:	204 dager

## 1 BAKGRUNN

For bakgrunnsinformasjon om nyrecellekarsinom og behandling henvises til tidligere refusjonsrapport for pazopanib.

(<http://www.legemiddelverket.no/upload/15212/Refusjonsrapport.pdf>)

*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.*

### 1.1 Behandling med Votrient (pazopanib) [1]

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.

Det er kun indikasjonen avansert RCC som er aktuell i denne refusjonsvurderingen.

## 1.2 Behandling med Sutent (sunitinib)

Sunitinib er et antineoplastisk preparat som også tilhører den farmakoterapeutiske gruppen proteinkinasehemmere. Sunitinibmalat hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) som er involvert i tumorvekst, patologisk angiogenese og metastatisk progresjon av kreft. Sunitinib har blitt identifisert som hemmer av reseptorer for platederivert vekstfaktor (PDGFR $\alpha$  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).

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.

### *Bivirkninger*

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 2010 var 233 brukere av sunitinib. Av disse var 221 av brukere registret under forhåndsgodkjent refusjon.



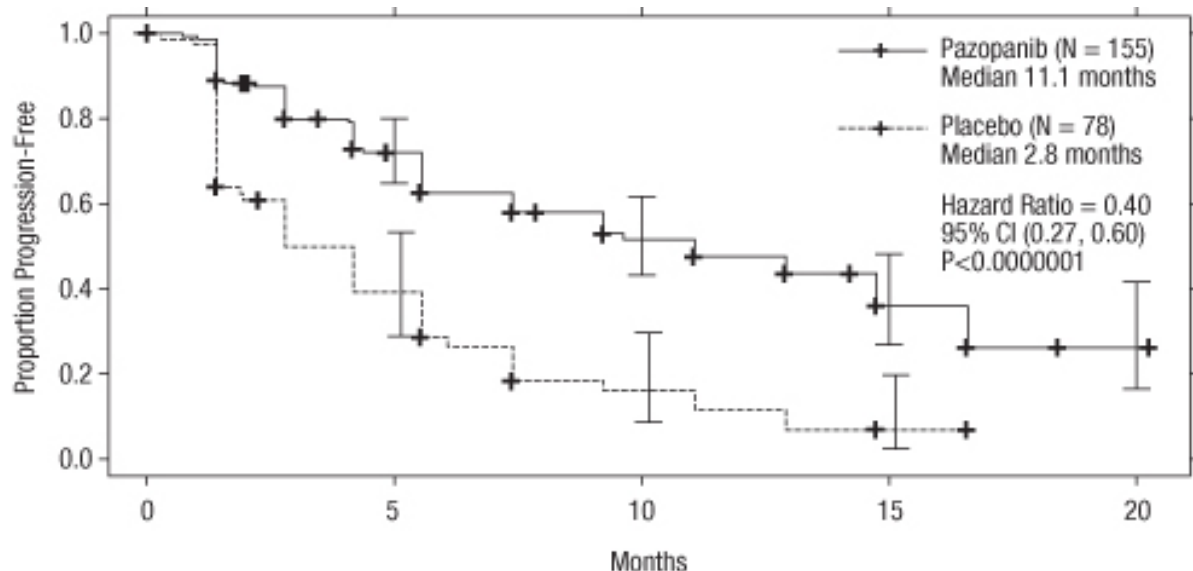
## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PAZOPANIB (VOTRIENT)

### 2.1 Klinisk effekt [1,2]

Hovedstudien for effekt og sikkerhet av pazopanib hos MRCC pasienter kommer fra en fase III randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (VEG105092). 435 pasienter med lokalt avansert eller metastatisk RCC ble randomisert til pazopanib 800 mg per dag eller placebo (2:1). 233 av disse var behandlingsnaive, mens 202 hadde tidligere fått behandling med cytokin. Primært endepunkt i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS, definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon eller død), sekundært endepunkt var totaloverlevelse (Overall survival; OS), objektiv responsrate, sikkerhet og helserelatert livskvalitet (HRQoL). Det ble benyttet standardiserte kriterier (RECIST<sup>1</sup>-) for radiologisk vurdering av størrelse på og endring i svulster. Alle pasienter som ble inkludert hadde god ECOG<sup>2</sup> performance status (0 eller 1). Prognostiske faktorer som TNM stadieinndeling, ECOG-status, MSKCC<sup>3</sup> risiko kategori og andel nefrektomerte, var sammenliknbare i pazopanib og placebogruppen.

#### *Progresjonsfri overlevelse*

PFS var signifikant forlenget med pazopanib sammenlignet med placebo både for den totale studiepopulasjonen, i den behandlingsnaive gruppen og i gruppen som var tidligere behandlet med cytokin. Forskjellen var på henholdsvis 5 måneder, 8,3 måneder og 3,2 måneder. Det er den behandlingsnaive populasjonen som utgjør relevant dokumentasjonsgrunnlag for førstelinjebehandling. Kaplan Meier kurven under viser progresjonsfri overlevelse for den behandlingsnaive subgruppen:



**Pazopanib (N = 155) Median 11,1 måneder, Placebo (N = 78) Median 2,8 måneder, Hazard Ratio = 0,40, 95 % CI (0,27, 0,60), P < 0,0000001**

<sup>1</sup> Respons Evaluation Criteria in Solid Tumors

<sup>2</sup> ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

<sup>3</sup> MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre

Ved sykdomsprogresjon fikk pasienter i placebogruppen tilbudt åpen behandling med pazopanib. Disse pasientene gikk inn i en oppfølgingsstudie (VEG 107766). Cross-over fra placebo til aktiv behandling ved sykdomsprogresjon kompliserer analyser på totaloverlevelse (OS). Ved analyse på OS i mars 2010 hadde totalt 51% av behandlingsnaive pasienter i placebogruppen gått over på aktiv behandling med pazopanib. Totaloverlevelse for "intention to treat" populasjonen, dvs. ujustert for cross-over var da 22,9 måneder for pasienter randomisert til pazopanib og 23,5 måneder for pasienter randomisert til placebo (HR 1.01, 95% CI 0.72 to 1.42) [3]. Tidlig crossover i studien og utvanning av placebogruppen reduserer fremtidige muligheter til å dokumentere evt. forskjeller i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene.

#### *Objektiv responsrate*

Objektiv responsrate var 32 % i pazopanib gruppen og 4 % i placebogruppen. I en fase II studie med 225 pasienter (VEG102616) med lokalt residiverende eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, var objektiv responsrate 35 %. Tilsvarende ble respons rater på 32 % ble observert i oppfølgingsstudien (VEG107766).

#### *HRQoL*

Helserelatert livskvalitet ble målt ved tre ulike instrumenter (EORTC QLQ-global health status/QoLscore, EQ-5D index and EQ-5D VAS) ved predefinerte tidspunkt i fase III studien. Det ble ikke observert statistisk eller klinisk signifikante forskjeller i HRQL mellom placebo og pazopanib gruppen.

## 2.2 Bivirkninger

Data for sikkerhet og tolerabilitet av pazopanib bygger på data fra hovedstudien (VEG105192, n=290), utvidelsesstudien (VEG107769, n=71) og den støttende fase II studien (VEG102616, n=225). Total utgjør dette sikkerhetsdata for 586 pasienter behandlet med pazopanib. De viktigste alvorlige bivirkningene var transitorisk iskemisk anfall, iskemisk hjerneslag, myocardiiskemi, hjertesvikt, gastrointestinal perforering og fistler, QT forlengelse og pulmonal, gastrointestinal og cerebral hemoragi. Alle disse bivirkningene ble rapportert hos < 1 % av de behandlede pasientene.

De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad inkluderte: diaré, endring i hårfarge, hypertensjon, kvalme, anoreksi og oppkast (insidens på  $\geq 20\%$ ). De mest vanlige grad 3/4 bivirkningene var hypertensjon (4%) og diare (4%), mens de mest vanlige grad 3/4 klinisk-kjemiske var økning i ALT og AST.

Bivirkningsprofilen var sammenliknbar hos behandlingsnaive pasienter og pasienter som tidligere hadde fått cytokiner.

### 3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENT DOKUMENTASJON

#### 3.1 Relevans for refusjonssøknaden

Generaliserbarheten av studieresultatene er noe begrenset. Effekt hos pasienter med ECOG score større eller lik 2 er ikke kjent. Alle pasientene hadde klarcellet histologi eller hovedsakelig klarcellet histologi og effekt hos pasienter med avansert eller metastatisk RCC av ikke-klarcellet typer (ca. 20% av nyrekreftpasientene) er ikke kjent. Pazopanib har også godkjent indikasjon for 2. linjebehandling, dvs. pasienter som først har fått behandling med cytokiner. Det kun førstelinjebehandling det er søkt om refusjon for.

Dosering av pazopanib i hovedstudien er iht. godkjent preparatomtale og det antas at bruk i klinisk praksis vil være i overensstemmelse med den.

I hovedstudien som danner grunnlag for betinget markedsføringstillatelse («conditional approval») er pazopanib sammenliknet med placebo. Placebokontrollert studie ble godkjent og startet før andre aktive sammenlikningsalternativer (sunitinib og sorafenib) hadde fått markedsføringstillatelse. Pazopanib er gitt betinget europeisk markedsføringstillatelse i påvente av resultater fra en pågående direkte sammenliknende studie mot sunitinib (COMPARAZ).

Primært endepunkt i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS, definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon eller død). Det er en vanlig problemstilling ved sammenliknende studier innen kreftbehandling at behandlingsgruppene "utvannes". På grunnlag av tidlige forskjeller i progresjonsfriooverlevelse 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 (OS) blir således sterkt redusert. Bruk av aktive kreftlegemidler når pasientene slutter med studiemedisin kompliserer bruk av OS som primært endepunkt bl.a. i studier for MRCC pasienter.

EMA og FDA oppgir i sine retningslinjer for effektevaluering av kreftlegemidler at effekt på PFS i en del tilfeller kan aksepteres som et primært endepunkt, bl.a. når videre oppfølging/behandling av pasientene påvirker totaloverlevelsen og reduserer muligheten for å oppdage relevante effekter på OS [4,5].

#### 3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Det er kun førstelinjebehandling som er vurdert for refusjon. I hovedstudien besto studiepopulasjonen av både behandlingsnaive og tidligere cytokerinbehandlede pasienter. Det var predefinert subgruppeanalyser for det primære endepunktet PFS for behandlingnaive og tidligere cytokerinbehandlede pasienter. Krav til resultater for primært endepunkt ble oppnådd både i totalpopulasjonen og i begge subgruppene. Randomiseringsprosedyren var sikker og studien var utført med dobbel blinding.

Pasienter var i stor grad representative for populasjonen som det søkes refusjon for. Valg av utfallsmål var i tråd med gjeldende retningslinjer for dokumentasjon av kreftlegemidler. De

viktigste utfallsmålene ble vurdert av en uavhengig sentral ”endepunktskomite”. Evidensgrunnlaget som dokumenterer effekt av pazopanib *mot placebo* vurderes å være av god kvalitet og overførbart til norske forhold.

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.*

Resultatene av den kliniske studien hvor pazopanib og sunitinib sammenlignes direkte (COMPARZ) vil imidlertid gi et langt mer solid grunnlag for å vurdere effektforholdet og evt. ulikheter i bivirkningsprofil mellom pazopanib og sunitinib.

#### 4 LEGEMIDDELØKONONISK ANALYSE AV PAZOPANIB (VOTRIENT)

##### 4.1 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.

##### 4.2 Direkte sammenlikning av resultater fra fase III studier

Refusjonssøker gjør en sammenlikning av data fra fase III studiene for pazopanib og sunitinib. Effektdata og bivirkninger i behandlingsarmen med pazopanib (fra VEGF105192 studien) sammenliknes med data for sunitinib fra fase III studien [6], inkludert oppfølgingsdata [7].

Studie	VEG105192 [2]	Motzer, 2007/2009[6,7]
Design	Dobbelblind, RCT	Åpen RCT
Pasient-populasjon	To subgrupper: pasienter som har progredierte på cytokin-behandling (n=202) og behandlingsnaive pasienter (n=233)	Behandlingsnaive pasienter
Intervensjon	800 mg pazopanib p.o, daglig	Sunitinib 50 mg p.o, daglig, sykler på 6 uker med behandling fulgt av 2 uker uten
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

Utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (primært endepunkt)</li> <li>• Totaloverlevelse, tumor responsrate, sikkerhet (sekundære endepunkt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (primært endepunkt)</li> <li>• Objektiv responsrate, totaloverlevelse, pasientrapporterte utfallsmål, sikkerhet (sekundære endepunkt)</li> </ul>
------------	---	---

*HR= Hazard ratio, PFS= Progresjonsfri overlevelse*

Tabellen under viser sammenstilling av studiene mht. baselinekarakteristikk:

Treatment	VEG105192 behandlingsnaiv populasjon		Motzer 2007	
	pazopanib	placebo	sunitinib	IFN- $\alpha$
N	155	78	375	375
Age(year)	59 (28-82)	62 (25-81)	62 (27-87)	59 (34-85)
Sex male (%)	68	74	71	72
Median time since initial diagnosis (year)	0.66		0.71	
ECOG performance status 0	63 (40.6)	33 (42)	231 (61.1)	229 (61)
ECOG performance status 1	92 (59.4)	45 (58)	144 (38.4)	146 (39)
<b>MSKCC risk category</b>				
0 (favorable)	56 (36)	31 (40)	143 (38)	121 (32)
1 (intermediate)	87 (56)	40 (51)	209 (56)	212 (56.5)
$\geq 3$ (poor)	6 (4)	5 (6)	23 (6)	25 (6.7)
Clear cell carcinom	55 (100)	78 (100)	375 (100)	375 (100)
Prior nephrectomi	130 (84)	65 (83)	340 (90.6)	335 (89)
Prior radiation	-	-	53 (14)	54 (14.4)
<b>Most common site of metastasis</b>				

Lung	114 (74)	55 (71)	292 (78)	298 (79)
Liver	41 (26)	17 (22)	99 (26)	90 (24)
Bone	49 (32)	22 (28)	112 (30)	112 (30)
Lymph nodes	89 (57)	48 (62)	218 (58)	198 (53)
<b>No. of organs involved</b>				
1	23 (15)	10 (13)	55 (14.7)	72 (19)
2	46 (30)	25 (32)	106 (28)	112 (30)
≥3	86 (55.5)	43 (55)	214 (57)	191 (51.9)

Ved sammenlikning demografiske og prognostiske faktorer fremstår pasientpopulasjonene i de to studiene som nokså like. En høyere andel pasienter med ECOG performance status 0 er inkludert i sunitinib studien enn i pazopanib studien, hhv.ca. 60% og 40%, ellers fremstår pasientene som nokså like i forhold til alder (median 60 år) tid fra diagnosen ble stilt, antall og lokalisasjon av metastaser, andel nefrektomerte (mellom 83 % og 91%) og MSKCC prognostisk score.

<b>Resultater</b>	<b>VEG105192, behandlingsnaiv populasjon</b>		<b>Motzer, 2009</b>	
<b>Resultater</b>	<b>Pazopanib N= 155</b>	<b>Placebo N=78</b>	<b>Sunitinib N=375</b>	<b>INF-<math>\alpha</math> N=375</b>
PFS (HR)	0.40 P<0.001		0.539 P<0.001	
PFS median (mnd)	11.1	2.8	11	5
OS median (mnd)	Ikke nådd	Ikke nådd	26.4	21.8
Objektive respons rate	32% P<0.001	4%	47 % P<0.001	12%

Median progresjonsfri overlevelse er 11 måneder i armen både for pazopanib og sunitinib. Det er statistisk signifikant forbedring sammenliknet med komparator som er hhv. placebo og IFN  $\alpha$  i de to studiene.

Cross-over fra placebo til aktiv behandling ved sykdomsprogresjon kompliserer analyser på totaloverlevelse (OS) for pazopanib. Tidlig cross-over i studien og utvanning av

placebogruppen reduserer fremtidige muligheter til å dokumentere evt. forskjeller i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene.

For sunitinib [7] ble det rapportert en responsrate på 47% og for pazopanib en responsrate på 32% [2]. Sammenlikningen gjøres på tvers av studiene og det er i tillegg forskjeller i metodene som er benyttet for å måle responsratene. Begge er utført etter RECIST kriterier, men for sunitinib er målingene utført av utprøverne i studien mens for pazopanib er tallene basert på en uavhengig radiologisk evaluering.

Det er også gjort en direkte sammenlikning av forekomst av bivirkninger (behandlingskrevende bivirkninger grad 3-4) i pazopanib- og sunitinibarmene i fase III studiene. Det påpekes at det er forskjeller i sikkerhetsprofil for de to legemidlene som muligens kan forklares med ulik potens og selektivitet for hemming av ulike tyrosin kinaser. Sammenlikning av bivirkningsprofil er noe mer omtalt under avsnitt 4.3.2.

### 4.3 Indirekte sammenlikning

Det foreligger foreløpig ikke resultater fra studier der pazopanib sammenliknes direkte med sunitinib. I den opprinnelige søknaden var den indirekte sammenlikningen basert på tre kliniske studier. I fase III studiene med pazopanib og sunitinib er sammenlikningsalternativene hhv. placebo og IFN- $\alpha$ . I mangel av felles komparator ble det inkludert en tredje studie som sammenligner IFN $\alpha$  og medroksyprogesteronacetat (MPA). Refusjonssøker argumenterte med at MPA i den tredje studien kan sidestilles med palliativ behandling/placebo da MPA ikke har effekt på svulstutvikling.

I ny søknad inngår en utvidet systematisk klinisk oversikt og en nettverks-metaanalyse som grunnlag for en indirekte sammenlikning av pazopanib mot flere andre aktive behandlingsalternativer (sunitinib, sorafenib, temsirolimus, Bevacizumab, IFN- $\alpha$  eller IL-2) ved førstelinjebehandling av MRCC. Resultatet av metaanalysen benyttes i en indirekte justert sammenlikning (Bucher metode) for å estimere relativ effekt og sikkerhet av pazopanib vs. sunitinib [8].

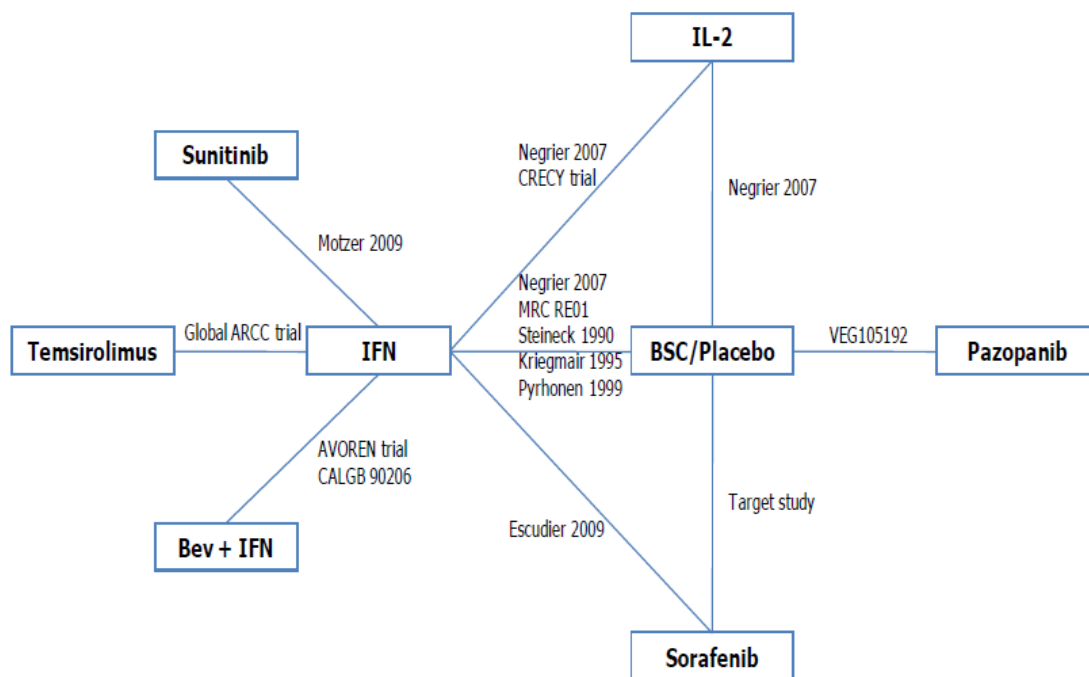
#### 4.3.1 Metode [8]

Ingen studier som sammenlikner pazopanib direkte med aktive komparatorer (sunitinib, sorafenib, temsirolimus, Bevacizumab, IFN $\alpha$  eller IL-2) ble identifisert. Studier som sammenlikner behandlingene ovenfor med IFN $\alpha$  eller placebo ble identifisert, noe som muliggjør indirekte sammenlikninger av behandlingsalternativene.

Analysene fra Heron Ltd omfatter totalt 13 studier basert på 86 publikasjoner (Appendix A). De to fase III studiene Motzer 2009 [7] og VEG105192 [2] er inkludert. I tillegg er 11 studier som sammenlikner andre aktive komparatorer (sorafenib, temsirolimus, Bevacizumab pluss IFN  $\alpha$ , IFN  $\alpha$  eller IL-2) med IFN  $\alpha$  eller BSC/placebo inkludert. Hvilke behandlingsalternativer som er sammenliknet direkte i de ulike kliniske studiene fremgår av

nettverksdiagrammet nedenfor. De 5 studiene som omfatter temsirolimus, Bevacizumab og sorafenib er ikke relevante i analysene som gjøres for å beregne relativ effekt av pazopanib vs. sunitinib.

Figure 5: Network diagram demonstrating treatment comparisons for all 13 included studies



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.

$A = pazopanib$ ,  $B = IFN-\alpha$ ,  $C = sunitinib$ .

Formelen beskrevet over krever studier med felles komparator for de to legemidlene som man skal beregne effektforholdet for. I mangel av felles komparator i studiene med pazopanib og sunitinib, ble det i analysen inkludert enda et trinn for å estimere effektforholdet mellom IFN  $\alpha$  vs. placebo/BSC. Dette ble gjort ved å sammenstille data fra studier som inkluderte



behandlingsalternativer med placebo/BSC og IFN  $\alpha$ . Den indirekte sammenlikningen er illustrert i figuren nedenfor (hentet fra søknaden):



For å beregne relativ hazard ratio for pazopanib vs. sunitinib:

$$HR_{\text{pazopanib,sunitinib}} = HR_{\text{pazopanib,IFN } \alpha} / HR_{\text{sunitinib, IFN } \alpha}$$

må det også beregnes en relativ hazard ratio for pazopanib vs. IFN  $\alpha$ :

$$HR_{\text{pazopanib, IFN } \alpha} = HR_{\text{pazopanib,placebo}} / HR_{\text{placebo,IFN } \alpha}$$

#### 4.3.2 Resultater

##### Progresjonsfri overlevelse

Progresjonsfri overlevelse (PSF) ble valgt som endepunkt for en indirekte sammenlikning av effekt. PFS var det primære endepunktet i hovedstudiene med pazopanib og sunitinib og også blant de viktigste endepunktene i studiene med INF  $\alpha$ . PFS var rapportert i totalt 10 av de 13 studiene og 8 av disse studiene rapporterte hazard ratio for PFS.

- Hazard ratio for pazopanib vs. placebo//BSC er hentet direkte fra hovedstudien (VEG 105192). PFS er analysert med to alternative tidspunkter dvs. ved å benytte dato for studiebesøket [2] og ved å benytte dato for den radiologiske målingen (fra Clinical Study Report). Det er data fra den behandlingsnaive populasjonen som benyttes i analysen.
- Hazard ratio for sunitinib vs. INF  $\alpha$  er hentet fra oppdatert hovedstudie [7]. Tidspunktet for progresjon er analysert med utgangspunkt i dato for scan/ radiologisk måling.

Måling av sykdomsprogresjon i begge studiene er utført etter RECIST kriterier via en uavhengig endepunkts komitè (Independent review committee).

- Hazard ratio for INF  $\alpha$  vs. placebo/BSC er beregnet med to alternative utvalg av studier:

##### 1) Kun MRC RE\_01 [9,10]

MRC-RE-01 var den eneste INF  $\alpha$  studien som rapporterte hazard ratio for PFS. HR estimatet er hentet fra oppdatering av studieresultatene [10]. Dette var også den INF  $\alpha$  studien som inkluderte flest pasienter. Den samme studien ble benyttet i den indirekte sammenlikningen i forrige refusjonssøknad.

## 2) Sammenstilte data fra tre IFN $\alpha$ studier som rapporterte PFS

- **MRC RE01 [9,10]**
- **Negrer 2007 [11]** - Kun median PFS er oppgitt i publikasjonen (verken HR eller overlevelseskurver oppgis). HR estimeres ved å beregne ratio for median PFS for kontrollgruppen (medroksyprogesteronacetat) vs. median PFS for INF  $\alpha$  .
- **Pyrhonen 1999 [12]** - Hazard ratio for PFS estimeres ut i fra overlevelseskurvene i publikasjonen. Behandlingsalternativene i studien er INF $\alpha$  + vinblastin vs. vinblastin

Basert på data fra disse tre studiene beregnes et samleestimat (pooled data) for HR PFS for INF  $\alpha$  vs. placebo/BSC hjelp av en såkalt ” random effects” modell. Data fra INF  $\alpha$  studiene av hhv. Kriegmair (1995) og Steineck (1990) inkluderes ikke i beregningen av HR PFS da disse studiene ikke rapporterer data på PFS. Estimaten for HR pazopanib vs. placebo, HR sunitinib vs. INF  $\alpha$  og HR INF  $\alpha$  vs. placebo benyttes videre for å beregne en indirekte HR for pazopanib vs. sunitinib. Det er utført fire alternative beregninger av HR basert på to alternative HR for INF  $\alpha$  vs. placebo (to ulike utvalg av IFN  $\alpha$  studier) og to alternativer HR for pazopanib vs. placebo (to ulike tidspunkt for måling av PFS dvs. dato for radiologisk måling eller dato for studiebesøk).

	HR <sub>Paz, IFN</sub>	HR <sub>Paz, sun</sub>	95 % CI
<b>Analysis I</b>	0,40/0,7039	0,5683/0,539	
Pooled data IFN- $\alpha$	=	=	(0.645-1.725)
HR paz from Sternberg	0,5683	1,0543	
<b>Analysis II</b>	0,40/0,66	0,6061/0,539	
MRC RE-01 data IFN- $\alpha$	=	=	(0.680-1.859)
HR paz from Sternberg	0,6061	1,1244	
<b>Analysis III</b>	0,36/0,7039	0,5114/0,539	
Pooled data IFN- $\alpha$	=	=	(0.575-1,568)
HR paz from CSR	0,5114	0,9488	
<b>Analysis VI</b>	0,36/0,66	0,5455/0,539	
MRC RE-01 data IFN- $\alpha$	=	=	(0.61-1,67)
HR paz from CSR	0,5455	1,0120	

Alle de fire alternativene beregningene av en indirekte hazard ratio for PFS pazopanib vs. sunitinib (HR PFS pazopanib,sunitinib) viser ikke- signifikante forskjeller mellom de to legemidlene.

I refusjonssøknaden har man ikke vektlagt totaloverlevelse og responsrater i den indirekte sammenlikningen. Disse sekundære endepunktene er noe diskutert under den direkte sammenlikningen av resultatene fra de to hovedstudiene (avsnitt 2.1).

### *Bivirkninger*

Sikkerhets- og tolerabilitetsdata fra de 586 pasientene omtalt under avsnitt 2.1 er inkludert for pazopanib. For sunitininb er data hentet fra to fase II studier samt fase III studien vs. INF $\alpha$ . For pazopanib inkluderer utvalget tidligere cytokinbehandlede pasienter. Bivirkningprofilen var sammenliknbar hos behandlingsnaive pasienter og pasienter som tidligere hadde fått cytokiner. Refusjonssøker argumenterer med at en evt. indirekte sammenlikning av sikkerhetsdata innebærer ytterligere utfordringer enn en sammenlikning av effektdata (multiple endepunkter, ulik varighet av legemiddeleksponering i de ulike studiene etc.) Det er utført en direkte ujustert sammenlikning av uønskede hendelser i studiepopulasjonene for pazopanib og sunitininb. Sunitininb data er hentet fra en primær sikkerhetsrapport hvor eksponeringstiden visstnok er kortere enn for dataene som benyttes for pazopanib. Generelt er det få forskjeller som kan identifiseres.

Totalt finner man at forekomst av uønskede hendelser (adverse events) av alvorlighetsgrad 3/4 er noe høyere for sunitininb enn for pazopanib mens forekomst av hendelser som fører til stopp av studiemedisin er høyere for pazopanib enn for sunitininb. EMA kommenterer at overordnet ser det ut til at sikkerhetsprofilen for pazopanib er sammenliknbar med andre tilsvarende legemidler i gruppen tyrokinkinasehemmere/angiogeneseinhibitorer[1].

#### 4.4 Sammenligning av legemiddelkostnader

Refusjonssøker har tilbudt en refusjonspris for aktuelle pakninger som er ytterligere redusert sammenliknet med pristilbudet gitt i tidligere søknad. I tabellen under er prisene sammenliknet med tilsvarende refusjonspriser for sunitininb. Begge legemidler tas peroralt, og refusjonssøker 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. Gjeldende priser er oppgitt i tabellen under. Prisene er på AUP-nivå og inkluderer merverdiavgift.

	Dose	Kostnad per dag (AUP)	Antall doseringer i gj. snitt per måned	Kostnad per måned (AUP)
<b>Pazopanib</b>	800 mg	936,83 <sup>4</sup>	30	<b>28 104,90</b>
<b>Sunitininb</b>	50 mg	1594,73 <sup>5</sup>	20	<b>31 894,53</b>

<sup>4</sup> 400 mg, 60 tabletter, NOK 28 104,90 Refusjonspris/Maks AUP gyldig fra 01.02.2012

<sup>5</sup> 50 mg, 30 tabletter, NOK 47 841,80. Refusjonspris/Maks AUP gyldig fra 01.02.2012

Med gjeldene priser, og gitt anbefalt dosering fra preparatomtalen, er pazopanib noe rimeligere enn sunitinib i bruk. Nærmere bestemt er forskjellen omtrent 3800 NOK per måned eller drøye 125 kroner per dag. Dette betyr at pazopanib er omlag 12 % rimeligere enn sunitinib beregnet ut i fra gjennomsnittlig forbruk per måned.

## **5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV EFFEKTSAMMENLIKINGENE**

### **5.1 Valg av komparator**

Sunitinib og pazopanib tilhører samme legemiddelgruppe (tyrokinkinasehemmere) og har overlappende indikasjoner. I Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av nyrekreft fra 2007 er sunitinib anbefalt som førstelinjebehandling ved avansert og eller metastatisk nyrekreft. Sunitinib har forhåndsgodkjent refusjon ved denne indikasjonen. Tilbakemeldinger fra klinikere og data fra Reseptregisteret tilsier at det er dette behandlingsalternativet som benyttes. Legemiddelverket mener derfor at sunitinib er relevant komparator til pazopanib.. Sunitinib fikk fornyet refusjon i mars 2011 for førstelinjebehandling av pasienter med avansert og /eller metastatisk nyrecellekarsinom.

### **5.2 Ujustert indirekte sammenlikning**

Refusjonssøker har utført en sammenlikning av pazopanib vs. sunitinib på tvers av studier. Da legemidlene ikke har felles sammenlikningsalternativ er det ikke mulig å justere effektdataene i forhold til en felles kontrollarm i disse to studiene og samtidig bevare fordelene som ligger i prinsippet om randomisering. Direkte effektsammenlikningen av individuelle armer fra ulike studier (ujustert indirekte sammenlikning) innebærer derfor stor usikkerhet, og sammenlikningen kan gi både under- eller overestimering av effektforskjellen pga bias.

Pasientpopulasjonene i de to studiene fremstår som nokså like, studiedesign og målemetoder samt definisjon av viktigste endepunktene er også sammenliknbare. En direkte sammenlikning av de to studiene kan derfor støtte noe opp under antagelsen om at pazopanib og sunitinib har tilsvarende effekt mht. progresjonsfri overlevelse (median 11 måneder) og responsrater.

### **5.3 Metaanalyse, indirekte justert sammenlikning [8]**

Tidligere mangelfull informasjon om metoder er nå bedre dokumentert i rapporten som beskriver utvidet metaanalyse og indirekte sammenlikning. Det er redegjort detaljert for litteratursøket som er benyttet for å identifisere relevante studier i tidsperioden 1980 til november 2009. I tillegg har refusjonssøker selv foretatt søk som dekker perioden desember 2009 til mai 2011 for relevante kliniske studier med pazopanib, sunitinib og IFN  $\alpha$ .

Hovedstudiene for pazopanib og sunitinib er omtalt tidligere under avsnitt 2.1 og 3.2.

De tre studiene som benyttes for å estimere effektforholdet mellom IFN  $\alpha$  og placebo/BSC vurderes å være av god kvalitet. De er randomiserte og kontrollerte studier som inkluderer relevante pasienter. To av studiene (MRC RE-01 og Negrier) benytter medroksyprogesteron som kontroll vs. IFN  $\alpha$ . mens i "Phyronen" sammenliknes IFN  $\alpha$  + vinblastin vs. vinblastin. Medroksyprogesteron og vinblastin er i analysen klassifisert som best supportive care (BSC), dvs. palliativ, støttende behandling som ikke påvirker svulstutvikling hos MRCC pasienter. Verken kjemoterapi (eks. vinblastin) eller hormonbehandling (eks. gestagener) har i dag noen plass i behandlingen av nyrecellekarsinom. Generelt er nyrecellekreft resistent for systemisk behandling med kjemoterapi og responsrater ved MRCC behandling med medroksyprogesteron har vært lavere mindre enn 5%<sup>6</sup> Legemiddelverket vurderer "klassifiseringen" av vinblastin og medroksyprogesteronacetat som palliativ, støttende behandling som rimelig.

Når det ikke finnes effektdata fra en direkte sammenligning, kan en indirekte sammenligning godtas. En slik sammenligning bør gjøres via et felles sammenlikningsalternativ (anker). I mangel av felles komparator i studiene med pazopanib og sunitinib, ble det i analysen inkludert enda et trinn for å estimere effektforholdet vs. en felles komparator. Det ekstra leddet i den indirekte sammenligningen mellom pazopanib og sunitinib, fører til ytterligere usikkerhet. Estimater vil i enda høyere grad være beheftet med systematiske feil knyttet til ulik fordeling av viktige faktorer som mellom de ulike pasientpopulasjonene, f.eks. ulik baseline alvorlighetsgrad av sykdommen, ulikheter i studieprosedyrer eller ulikheter i måling av endepunkt.

De 5 studiene som inngår i analysen ser ut til å være sammenliknbare mht. pasientpopulasjon, studiedesign samt definisjon og rapportering av effektmål. Flere alternative indirekte effektestimater for pazopanib vs. sunitinib beregnes vha. av ulike utvalg av studier. De ulike beregningene av en indirekte HR PFS for pazopanib vs. sunitinib viser ikke-signifikante forskjeller mellom de to legemidlene.

HR pazopanib vs IFN  $\alpha$  som også beregnes i den indirekte analysen (tabell under 4.3.2) ser også ut til å være i overensstemmelse med HR sunitinib vs. IFN  $\alpha$  rapportert i fase III studien med sunitinib der sunitinib sammenliknes direkte med IFN  $\alpha$  (HR 0,539, 95% KI 0,451-0,643; P<0.001) [7].

Etter Legemiddelverkets vurdering støtter resultatene fra den indirekte sammenlikningen **noe** opp under antagelsen om at pazopanib har tilsvarende effekt på progresjonsfri overlevelse som sunitinib.

---

<sup>6</sup> Avsnitt 3.3.2, "Medikamentell behandling" fra Refusjonsrapport for sunitinib.

<http://www.legemiddelverket.no/upload/Dokumenter/Legemiddeløkonomi/Refusjonsrapport%20MRCC%20til%20publisering.pdf>

## 5.4 Oppsummering

Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for sunitinib ved førstelinjebehandling av pasienter med MRCC.

Ved vurdering av effekt og bivirkninger fremstår pazopanib som sammenliknbar med sunitinib, men usikkerheten i effektsammenlikningen er foreløpig stor. Pazopanib har legemiddelkostnad per måneds behandling som ligger noe lavere enn sunitinib (ca 12 %).

*Til tross for usikkerhet i effektsammenlikningen, vurderer Legemiddelverket det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet for oppfylt.*

Resultatene av den pågående direkte sammenliknende studien COMPARAZ vil gi et langt mer solid grunnlag for å vurdere effektforholdet og evt. ulikheter i bivirkningsprofil mellom sunitinib og pazopanib, og følgelig også evt. forskjeller i kostnadseffektivitet.

Refusjonssøker bes derfor om å sende inn oppdatert legemiddeløkonomisk analyse for pazopanib senest 31.12.2013 dvs. 6 måneder etter at resultatet fra den direkte sammenliknende studien forventes å foreligge

## 6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Refusjonssøker antar at pazopanib kun vil fortrenge sunitinib og det forventes ikke at introduksjon av pazopanib under forhåndsgodkjent refusjon fører til at flere MRCC pasienter totalt vil få oral førstelinjebehandling. Legemidlene har sammenliknbare indikasjoner med samme refusjonsbetingelser.

Data fra Reseptregisteret i 2010 og 2011 tyder på at antall brukere av sunitinib under forhåndsgodkjent refusjon har stabilisert seg på omkring 220-230.

Siden gjennomsnittlig behandlingstkostnad per måned er noe lavere for pazopanib sammenliknet med sunitinib, og det antas at antall pasienter som starter behandling med orale tyrosinkinasehemmere totalt sett ikke øker ved introduksjon av pazopanib, vil opptak av pazopanib på forhåndsgodkjent refusjon kunne gi en reduksjon i legemiddelutgifter til orale tyrosinkinasehemmere over folketrygdens budsjett.

*Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid er under bagatellgrensen på 5 millioner kroner*

Statens legemiddelverk, 31-01-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Hilde Røshol  
seniorrådgiver

## REFERANSER

- 1 EPAR Votrient [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001141/WC500094275.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001141/WC500094275.pdf)
- 2 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.
- 3 Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf>
- 4 EMA Guideline; Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf)
- 5 FDA Guidelines; Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf>
- 6 Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 115-24.
- 7 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.
- 8 Clinical and economic systematic reviews in the treatment naïve advanced/metastatic renal cell carcinoma June 2011, Heron Evidence Development Ltd, Confidential report.

- 9 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.
- 10 Hancock B, Griffiths G, Ritchie A, Gore M, Mead G, et al. Updated results of the MRC randomised controlled trial of alpha interferon vs MPA in patients with metastatic renal carcinoma. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Abstract 1336*.
- 11 Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, et al. (2007) Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*. 110(11): 2468-2477.
- |12 Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, et al. (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 17(9): 2859-2867.