

Ferring Legemidler AS

Postboks 4445 Nydalen
0403 OSLO
Norge

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Arkivkode	Seksjon/Saksbehandler
	15-04-2010	09/10247-6	511.1	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Morten Aaserud/Pilar Martin

Refusjonsrapport – degarelix (Firmagon) til behandling av metastatisk prostatakraft

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Behandling av nydiagnostiserte voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft med metastase (M1-stadiet).

Refusjon er søkt med følgende vilkår: Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

Bakgrunn:

Prostatakraft er den vanligste kreftformen hos menn i Norden. Refusjonssøknaden er begrenset til nydiagnostisert metastatisk, histologisk bekreftet (Gleason graded) prostata adenocarcinoma, med stadielinndeling (TNM klassifisering) M1. For pasientgruppen søknaden omfatter, finnes det flere behandlingsmuligheter. Alle behandlingsmulighetene er innen palliativ behandling, da det per i dag ikke finnes kurativ behandling. Degarelix, legemidlet det søkes om refusjon for, er en antagonist til ”gonadotropin releasing hormone” (GnRH), indisert for behandling av menn med fremskreden, hormonavhengig prostatakraft. Testosteronproduksjonen supprimeres straks etter første injeksjon og er 100 % supprimert etter en måned.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

Det finnes forskjellige GnRH-agonister brukt i Norge. Mest brukt er goserelin og leuprorelin. Søker har gjort et systematisk litteratursøk som tyder på lite effektforskjell mellom de to legemidlene. Refusjonssøker har sendt inn en legemiddeløkonomisk analyse der målet er å analysere kostnadseffektiviteten av degarelix sammenliknet med LHRH-agonisten goserelin, i behandling av pasienter med metastatisk prostatakraft. Analysen er basert på en Markov-modell der hovedutfallsmålet er kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). I analyseperioden følges pasientene fra de starter med degarelix eller goserelin til de dør.

Resultat:

Med de opprinnelige maksimalprisene for degarelix mener Legemiddelverket at merkostnadene ikke står i et rimelig forhold til mereffekten, når degarelix sammenliknes med goserelin. Effektdata synes lite robuste med hensyn på å vise en betydelig mereffekt ved behandling av nydiagnostiserte pasienter med metastatisk hormonavhengig prostatakraft (M1-stadiet).

Søker har derfor redusert prisen vesentlig i forhold til den opprinnelige maksimalprisen. De nye prisene innebærer at prisen på vedlikeholdsbehandling er nær tilsvarende pris for alternativet goserelin. De foreslåtte prisendringene forandrer ikke Legemiddelverkets kritiske vurderinger av dokumentasjonen av en vesentlig mereffekt. Degarelix synes imidlertid minst like effektivt som goserelin. Gitt ny legemiddelpris fremstår derfor degarelix som kostnadseffektiv behandling av nydiagnostiserte pasienter med metastatisk hormonavhengig prostatakraft (M1-stadiet), sammenliknet med goserelin og leuprorelin. Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for degarelix funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at preparatet oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er degarelix (Firmagon) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av nydiagnostiserte voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft i M1-stadiet hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
Y77	Ondartet svulst prostata	9	C61	Ondartet svulst i blærehalskjertel	9

Vilkår 9: Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

INNHOLDSFORTEGNELSE

OPPSUMMERING	1
SØKNADSLOGG.....	5
INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	5
<i>BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM[1, 2]</i>	<i>5</i>
<i>EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER[2, 3]</i>	<i>7</i>
BEHANDLING MED DEGARELIX (FIRMAGON)[4].....	7
EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DEGARELIX (FIRMAGON)	8
<i>REFUSJONSSØKNADENS ANALYSE, MODELL- OG METODEAPPARAT</i>	<i>8</i>
<i>Pasientgruppe</i>	<i>9</i>
<i>Intervensjon og komparator</i>	<i>9</i>
<i>Modellen.....</i>	<i>10</i>
<i>Data</i>	<i>12</i>
<i>RESULTATER</i>	<i>18</i>
<i>Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ</i>	<i>18</i>
<i>Kostnader</i>	<i>19</i>
<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	<i>20</i>
<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser.....</i>	<i>20</i>
DISKUSJON	22
<i>STYRKER OG BEGRENSNINGER VED OPPRINNELIG SØKNAD OG ANALYSER</i>	<i>22</i>
<i>SAMLET VURDERING, MED OPPRINNELIGE OG NYE REFUSJONSPRISER</i>	<i>24</i>
<i>BUDSJETTVERKNINGER</i>	<i>24</i>
KONKLUSJON	26
REFERANSER.....	28

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Ferring Legemidler AS

Preparat: Firmagon®
Virkestoff: Degarelix
Indikasjon: Firmagon er en gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) -antagonist indisert for behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft.

ATC-nr: L02BX02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 24-07-2009
Saksbehandling startet: 31-07-2009
Opphold i saksbehandlingen: 98 dager
Vedtak fattet: 15-04-2010
Saksbehandlingstid: 160 dager

INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Beskrivelse av det underliggende helseproblem[1, 2]

Prostatakraft er den vanligste kreftformen hos menn i Norden. Prostatakraft oppdages som regel når menn oppsøker lege for vannlatingsbesvær, men andelen som oppdages ved helsekontroller hos symptomfrie menn øker.

Det naturlige forløpet ved prostatakraft varierer svært. Ettersom alderen ved diagnosetidspunktet er høy (halvparten av de som får diagnosen er menn eldre enn 73 år), dør majoriteten av disse pasientene av en annen årsak enn prostatakraft.

Menn som oppsøker lege for symptomer som kan skyldes prostatakraft skal undersøkes med palpasjon av prostata og analyse av prostataspesifikt antigen (PSA).

Prognosen for menn med prostatakraft er relatert til flere kliniske faktorer – funn ved rektal eksplorasjon av PSA i blod og tumorvevets vekstmønster i biopsi (Gleason - skår).

PSA er den mest brukt indikator i diagnose, stadieinndeling og evaluering av sykdomsforløpet i prostatakraftbehandling.

Nydiagnostiserte prostatatumorer stadieinndeles i henhold til TNM- systemet: TNM - klassifisering: T: utbredelse av primærtumor, N: forekomst av lymfeknutemetastaser, M: forekomst av fjernmetastaser.

TX: Primærtumor ikke vurdert

T0: Primærtumor ikke påvist

T1: Ingen tumor påvisbar med palpasjon, ultralyd eller annen radiologisk metode, men cancer er påvist ved prostatabiopsier.

- T1a: Tumor i <5 % av undersøkt vevsmateriale ved TUR-P
- T1b: Tumor i > 5 % av undersøkt vevsmateriale ved TUR-P
- T1c: Tumor påvist ved nålebiopsi (for eksempel på grunn av forhøyet PSA)

T2: Palpabel eller synlig tumor begrenset til prostatakjertelen.

- T2a: Tumor omfatter < ½ av en lobe
- T2b: Tumor omfatter > ½ av en lobe
- T2c: Tumor bilateralt

T3: Tumor som når utenfor prostatakapselen.

- T3a: Ekstrakapsulær utbredelse
- T3b: Tumorinnvekst i den ene eller begge sædblærene
- T3a: Ekstrakapsulær utbredelse
- T3b: Tumorinnvekst i den ene eller begge sædblærene

T4: Tumor er fiksert til eller vokser inn i nærliggende strukturer (urinblæren, analsfinkter, rektum, levatormuskulatur og/eller er fiksert til bekkenveggen).

N0: Ingen spredning til lymfeknuter påvist

N1: Regional lymfeknutespredning

M0: Ingen fjerne metastaser påvist

M1: Fjerne metastaser

- M1a: ikke regionale lymfekjertler
- M1b: Skjelettmetastaser
- M1c: Andre metastaseområder

Dersom man ikke har gjort undersøkelser for å kartlegge metastasering kategoriseres tumoren som Nx eller Mx

Refusjonssøknaden er begrenset til nydiagnostisert metastatisk, histologisk bekreftet (Gleason graded) prostata adenocarcinoma, med stadieinndeling (TNM klassifikasjon) M1.

Eksisterende behandlingsmuligheter[2, 3]

For pasientgruppen søknaden omhandler finnes det flere behandlingsmuligheter. Alle behandlingsmulighetene er innen palliativbehandling, siden kurativ behandling per i dag ikke finnes.

Hensikten med palliativ behandling er å bidra til at pasienten kan leve et så langt og godt liv som mulig med sin sykdom.

Mest relevante behandlingsalternativer som ofte kombineres er:

- Medisinsk kastrasjon (hormon behandling)
- Kirurgisk kastrasjon: Anbefales ved truende neurologiske komplikasjoner grunnet metastaser.
- strålebehandling
- kjemoterapi

Degarelix, legemidlet det søkes om refusjon for, er innen hormonbehandlingsterapi. Per i dag er alternativet som finnes innen dette området, behandling med GnRH-agonister samt behandling med antiandrogen (AA) ved starten (mot testosteron flare) og 3-4 uker deretter. Behandling med AA i subgruppen det søkes refusjon for, er viktig siden behandling med GnRH-agonister kan medføre forverring av sykdomssymptomene (flare). Dette fordi GnRH-agonister kan medføre en økning i serumtestosteron. Flare-symptomer forekommer hos ca 4-5 % av pasienter i M1-gruppen.

Det finnes forskjellige GnRH-agonister brukt i Norge. Mest brukt er goserelin og leuprorelin. Søker har gjort et systematisk litteratursøk som tyder på lite effektforskjell mellom de to legemidlene. Disse preparatene finnes i hhv. 1, 3 og 6 måneders depotformuleringer.

Bruk av AA kan også variere men effekt av de forskjellige AA er sammenliknbar. De mest brukte AA behandlingene i Norge er flutamide, bicalutamide, m fl.

BEHANDLING MED DEGARELIX (FIRMAGON)[4]

Degarelix er en antagonist til ”gonadotropin releasing hormone” (GnRH) og er indisert for behandling av menn med fremskreden, hormonavhengig prostatakreft.

Degarelix reagerer med bindingsstedene (receptorene) for GnRH, slik at LH-frigjøring blokkeres (= GnRH-antagonist) og – som følge av det – stoppes også testosteronproduksjonen.

I motsetning til tilgjengelige preparater, som i første omgang stimulerer GnRH-frigjøring (altså GnRH-agonister) – og først deretter blokkerer denne, trenger ikke pasienter som behandles med degarelix tillegg av medisiner som motvirker testosteron - produksjon (dvs. anti-androgener) i startfasen av behandlingen.

Serum-testosteron halveres allerede på dag 1 og er ikke lenger påviselig to uker etter første injeksjon. Månedlig dosering (80 mg s.c.) supprimerer serum-testosteron til < 0,5 ng/ml hos 97 % av pasientene for minst 1 år. Median testosteron-konsentrasjon etter 1 år er 0,087 ng/ml. Prostata-spesifikt antigen (PSA) reduseres med 64 % etter 2 uker og med 95 % etter 3 måneder, og forblir deretter ca. 97 % supprimert under 1 års behandling.

Startdosen er 240 mg subkutan. Vedlikeholdsbehandlingen er 80 mg s.c. månedlig. Første vedlikeholdsdose gis etter én måned. Terapeutisk effekt bør monitoreres ved hjelp av kliniske parametre og serumkonsentrasjon av prostataspesifikt antigen (PSA).

Den mest fremtredende bivirkningen med degarelix var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, hevelse, erytem, etc.). Klinisk relevant reduksjon av Hb og Hct forekom hos 40 % av pasientene. Leverfunksjonsforstyrrelser ble observert hos 2-6 % av pasientene i fase III-studien. Immunologiske reaksjoner (utslett, generell kløe) ble observert hos < 1 % av pasientene i alle tre behandlingsgrupper i fase III-studien. Antistoff mot degarelix kunne påvises hos 10 % av pasientene etter 1 års behandling.

EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DEGARELIX (FIRMAGON)

Under følger en presentasjon og vurdering av søkers opprinnelige legemiddeløkonomiske analyse. Mot slutten av saksbehandlingen supplerte søker sin opprinnelige søknad med forslag til reduserte priser på Firmagon. Dataene utenom prisene var de samme som i opprinnelige søknad. Legemiddelverkets vurdering av søknaden med de nedjusterte prisene gis i kapittel 6 i denne rapporten. I kapittel 5 presenteres og vurderes søknaden med de opprinnelige omsøkte prisene.

Refusjonssøknadens analyse, modell- og metodeapparat

Refusjonssøker har sendt inn en legemiddeløkonomisk analyse der målet er å analysere kostnadseffektiviteten av degarelix, gonadotropinfrisettende hormon – antagonist, sammenliknet med LHRH-agonisten goserelin, i behandling av pasienter med metastatisk prostatakreft. Analysen er basert på en Markov-modell der hovedutfallsmålet er kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Perspektivet er samfunnets, slik at pasienter egenbetaling og tapt produktivitet er ikke inkludert. I analyseperioden følges pasientene fra de starter med degarelix eller goserelin til de dør.

Pasientgruppe

Pasientgruppen i analysen er voksne menn med lokalisert metastatisk prostatakraft i Norge, indikert/indisert for androgen deprivation therapy (ADT) som ellers ville blitt behandlet med LHRH-agonist monoterapi pluss korttids antiandrogen terapi for beskyttelse mot flare. Pasientene har nydiagnostisert metastatisk, histologisk bekreftet (Gleason graded) prostata adenocarcinoma, med stadieinndeling (TNM klassifikasjon) M1. Fremover i rapporten refereres denne gruppen som ”subgruppe det søkes refusjon for”.

Pasientene i den kliniske studien som inngår sentralt i analysen hadde baseline testosteron nivå på > 1,5 ng / ml forhøyet serum PSA nivå og en gjennomsnittlig alder på 73 år. Det er uklart om dette gjaldt for hele pasientpopulasjonen i den kliniske studien eller for subgruppen det søkes om refusjon for.

Etter Legemiddelverkets vurdering er pasientgruppen i analysen en liten gruppe, som det i praksis kan være vanskelig å avgrense i forhold til refusjonsberettiget bruk. Etter samtale med spesialister anser Legemiddelverket at pasienter som utvikler sykdommen fra en tidligere fase kan være meget aktuelle kandidater for degarelix som andrelinje behandling når førstelinje hormonell behandling svikter. Vilåårene for å avgrense refusjonsberettiget bruk kan være vanskelige å etterleve. I tillegg er det avvik mellom pasientgruppen spesifisert i innledningen av refusjonssøknaden og pasientgruppen i modellanalysen. I innledningen av søknaden defineres den omsøkte pasientgruppen som pasienter med metastatisk sykdom og som kan behandles i hht indikasjonen (hormon avhengig prostatakraft sykdom hos voksne) for degarelix. Denne gruppen er større enn pasientgruppen i modellen som er begrenset til stadieinndelte M1-pasienter. I tillegg finnes det pasienter per i dag som ikke kan få LHRH – agonist pga flare relaterte bivirkninger. Denne pasientgruppe er en mulig målgruppe for degarelix.

Intervensjon og komparator

Intervensjonen som evalueres er hormonterapi med degarelix. Pasientene får en startdose på 240 mg (gitt i to injeksjonsdoser med en konsentrasjon på 40 mg/ml), etterfulgt av en 80 mg vedlikeholdsdose hver 28. dag (gitt som enkeldose med en konsentrasjon på 20 mg/ml). Dosene tilsvarer dosene fra effektstudien brukt i analysen samt markedsføringstillatelsen i Norge.

Den mest brukte LHRH-agonisten i Norge mot prostatakraft, goserelin, er komparator i analysen. Basert på ekspertvurderinger får pasientene i goserelin-armen av modellen goserelin-depotinjeksjoner hver tredje måned. Pasienten får en depotdose på 10,8 mg hver 3.

måned. Goserelin gis i kombinasjon med korttids antiandrogen (AA) terapi for å forhindre flare.

I analysen gis hhv degarelix og goserelin til pasientene i hele deres restlevetid.

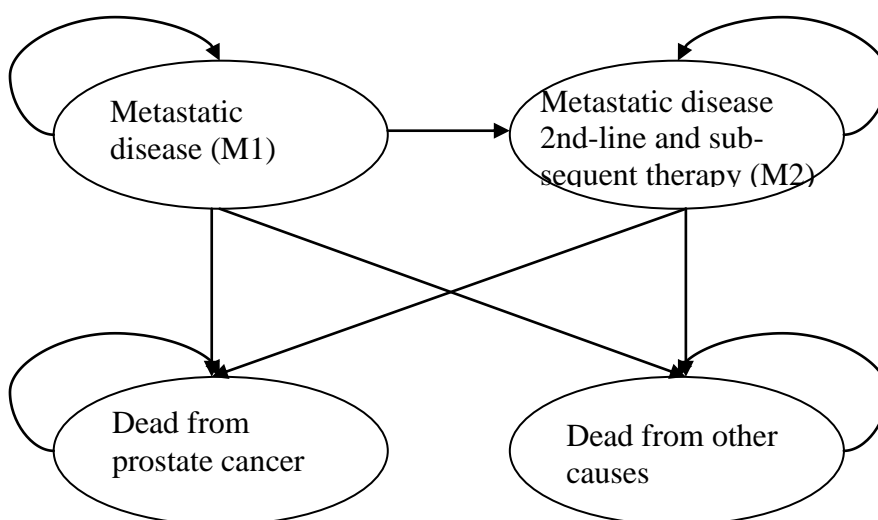
Legemiddelverket finner valg av intervensjon og komparator plausibel.

Modellen

I Markov-modellen er hver syklus tre måneder, noe som ifølge søker reflekterer det typiske intervallet mellom vurdering av PSA. Halvsykluskorrigerings er benyttet i modellen.

Figur 1 viser modellstrukturen

Figur 1



I modellen representerer helsestadiet M1 førstelinje hormonterapi av pasientgruppen M1, dvs. kun nydiagnostiserte prostatakraft pasienter med metastase. Behandling i M1 er enten degarelix (den ene modellarmen) eller goserelin (den andre modellarmen). Det får pasientene helt til de får PSA failure, definert som to etterpåfølgende økninger på 50 % i serum PSA og ≥ 5 ng/ml sammenliknet med nadir. Da byttes terapi til annenlinje terapi og påfølgende behandling, som i modellen er gruppert sammen til M2.

Det forutsettes at alle pasientene i M1 vil få PSA failure i løpet av 36 måneder etter behandlingsstart i M1. Dette er basert på informasjon fra EAU guidelines [3]

Figur 2: Behandlingsalgoritme for pasienter med metastatisk prostatakraft etter første linje hormonterapi. (Kilde: Ferring Pharmaceuticals):

% response		Mean duration of response (months)
70%	Chemotherapy* ↓ Palliative care	6
N/A		24

* Only 20% of patients have chemotherapy

I M2 får 20 % av pasientene først kjemoterapi. 30 % av disse får ikke respons og slutter med kjemoterapi etter en syklus (3 måneder). 70 % av de på kjemoterapi får respons, med en gjennomsnittlig varighet av respons på 6 måneder. Til slutt får pasientene, dvs. de som ikke får kjemoterapi (80 %) og de som etter manglende respons avslutter kjemoterapi (etter enten 3 måneder eller 6 måneder), det som i modellen kalles palliativ behandling. Den gjennomsnittlige varigheten av denne palliativ behandling i modellen er 24 måneder. Antakelsene om behandlingen i M2 er basert på input fra to norske klinikere.

Både fra stadium M1 og M2 kan pasientene dø – enten pga prostatakreften eller av andre årsaker. Dødeligheten er lik i de to armene, dvs. uavhengig av hva salgs hormonterapi pasientene får i stadium M1. Det forutsettes dermed at pasientene i de to behandlingsarmene (degarelix og goserelin) lever like lenge i analysen.

For hvert av stadiene M1 og M2 i modellen er det knyttet livskvalitetsvekter og kostnader til behandling.

Legemiddelverkets kommentarer til modellstrukturen er som følger:

1. Bruken av PSA failure som mål på progresjon av sykdom og indikator for switch av behandling i modellen er en forenkling av virkeligheten. I klinisk praksis vil også faktorer som S-ALP, Skjelettscintigrafi m.m. påvirke skifte av behandling og endring av helsetilstand. Men, Legemiddelverket vurderer at forenklingen ikke er urimelig samtidig som den ikke ser ut til å påvirke resultatet av analysene i avgjørende grad.

2. I European Association of Urology (EAU) Guidelines on prostata cancer (REF) står det at pasientene i M1 i gjennomsnitt får PSA failure 36 måneder etter start med hormonterapi i M1. Det vil si at antakelsen i modellen om at PSA failure inntreffer senest 36 måneder etter behandlingsstart underestimerer behandlingens lengden i M1. Det er vanskelig å vurdere om dette er en konservativ forutsetning sett fra degarelix perspektiv eller ikke - uten å omprogrammere modellen og gjøre alternative simuleringer.

3. M2 er et sammensatt helsestadium, konstruert og brukt for enkelthets skyld i denne modellanalysen. I modellen kalles behandlingen i M2 for palliativ. I klinisk praksis betraktes imidlertid også behandlingene for pasientene i M1-gruppen som palliativ. De sentrale effektdataene i modellanalysen er hentet fra studien CS 21 (upublisert), som ekskluderer pasienter som er egnet til kurativ behandling. Videre i denne rapporten omtales kun behandlingen i M2-stadiet som palliativ, ettersom søker omtaler den på denne måte.

4. Legemiddelverket har kontaktet tre norske spesialister i behandling av prostatakreft. Spesialistene ble bedt om å vurdere behandlingsalgoritmen brukt i søknaden (figur 2 i rapporten) sammenliknet med tilsvarende i EAUs retningslinjer. Spesialistene anser søkers anslag på gjennomsnittstid i palliativ behandling på 24 måneder som altfor optimistisk. Dessuten har ikke søker lagt inn andre behandlingsmuligheter som man ofte velger før man velger en ikke hormonell behandling), dvs. bruk av AA, steroider, prednisolon (ref. norske retningslinjer og EAU retningslinjer). I tillegg mener spesialistene at andel pasienter som får kjemoterapi, er mye mindre enn det som er lagt inn i modellberegningene. Dette innebærer at (den veide) lengden på (den kostbare palliative) behandlingen i M2 synes noe lang i modellanalysen.

5. Forutsetningen om lik dødelighet i de to behandlingsarmene i modellen kan umiddelbart synes konservativ sett fra degarelix' perspektiv. Men, ved nærmere betraktning synes forutsetningen å være det motsatte av konservativ rent kostnadmessig – i og med at kostnadene per dag i M1-stadiet er vesentlig lavere enn kostnadene per dag i M2-stadiet. Forutsetningen medfører at pasientene i goserelin-armen er lengre i den kostnadskrevede M2-delen av behandlingsskjeden enn pasientene i degarelix-armen, noe som bidrar til at goserelin-armen blir dyrest, selv om degarelix' legemiddelkostnader er høyere enn de for goserelin. Vi kommer tilbake til dette i drøftingen av scenarier.

Data

Ved enveis sensitivitetanalyser (se kapittel 5.2.4) viser søker at de parametrene som ser ut til å bety mest for resultatene av analysen er nyttevekten i stadium M2, overgangssannsynlighetene fra M1 til M2 i de to armene – særlig i perioden måned 12-måned 36, kostnaden til og lengden av palliativ behandling i M2, samt legemiddelkostnadene for hhv. degarelix og goserelin. Vi vil i det følgende fokusere på dataene for disse variablene.

Overgangssannsynlighetene

Overgangssannsynlighetene fra M1 til M2 i modellen er basert på data for andel pasienter med PSA failure ved de to behandlingene. De sentrale data for PSA failure, er i modellen hentet fra studien CS 21. Pasientpopulasjon i CS 21-studien i alle armene var voksne menn med prostatakreft (alle stadier).

CS 21-studien sammenliknet behandlingsterapi mellom degarelix og leuprorelin i forskjellige doser:

Gruppe 1: Degarelix start dose 240 mg og vedlikeholdsdose 160 mg en gang månedlig

Gruppe 2: Degarelix start dose 240 mg og vedlikeholdsdose 80 mg en gang månedlig

Gruppe 3: Leuprorelin 7,5 mg en gang i måned.

Studien pågikk i 12 måneder. Leuprorelin ble gitt med kort antiandrogen terapi i begynnelsen av behandlingen hos 10 % av pasientene i leuprorelin-armen.

Ut i fra resultatene ble 80 mg valgt som vedlikeholdsdose for degarelix.

Hovedmålet med studien var effekt på testosteronhemming (andel pasienter med testosteron hemming) gjennom 12 måneder. Effekten ble målt ved Kaplan - Meier-estimer for de akkumulerte sannsynligheter for testosteron $\leq 0,5$ ng/mL fra dag 28 til dag 364. Resultatene viste 97.2% og 96.4% for hhv. degarelix 240/80 mg- og leuprolide 7.5 mg-gruppene. Andre utfallsmål ble også studert, blant annet følgende som er relevant i refusjonssøknaden: PSA serum nivå, tid til PSA failure samt mål knyttet til kvalitet og sikkerhet, livskvalitet og hot flushes.

I CS 21-studien er subgruppen det søkes refusjon for en post hoc-definert subgruppe. Det er ukjent hvor mange pasienter i subgruppen som får AA-behandling. Base line-karakteristikker av subgruppen er ikke presentert. Effekten på det sekundære utfallsmålet, andel med PSA failure etter 12 måneder, som ble brukt i modellanalysen er: Hos pasienter med metastatisk sykdom eller hos pasientene med en baseline PSA nivå >20 ng/mL, var andelen med PSA failure i goserelin 240/80 mg-gruppen (8 av 37) lavere enn andelen i leuprorelin 7.5 mg-gruppen (17 av 47).

Studien CS 21 rapporterte data fra ett år. I modellanalysen er dataene for andel pasienter med PSA failure framskrevet slik at etter 36 måneder har akkurat den siste pasienten i hver av de to armene fått PSA failure. Det vil si at den kumulative andelen med PSA failure er 100% i begge armene etter 36 måneder. Overgangssannsynlighetene fra M1 til M2 er forskjellige for hver 3 måneders periode.

Legemiddelverkets vurdering av dataene brukt for overgangssannsynlighetene, dvs. de sentrale effektdataene i modellen, er som følger:

Pasientgruppe: Effektdataene brukt i modellanalysen er fra en post hoc-analyse av dataene for en subgruppe (M1) i den kliniske studien. På dette subgruppenivået er ikke pasientene randomisert til behandling med hhv. degarelix og leuprorelin. Pasientgruppene i post hoc-analysen er relativt små (n=37 i degarelix gruppen og n=47 i goserelin gruppen). Den målte effektforskjellen mht andel med PSA failure synes heller ikke være statistisk signifikant med 95 % konfidensnivå (Legemiddelverket har utført en Z-test som gav Z-verdi lik 1,208).

Manglende randomisering og lavt pasientantall gjør at det er svært usikkert om hvorvidt pasientene i de to behandlingsarmene er tilstrekkelig sammenliknbare i post hoc- analysen. Søker rapporterer ikke pasientkarakteristikker for subgruppen fordelt på de to behandlingene

for å gi en indikasjon på hvorvidt det ikke har oppstått en skjevhet pga manglende randomisering og lite utvalg.

Komparator: Dosering på leuprorelin brukt i studien (7,5 mg) avviker fra norsk praksis, hvor mest brukte dose for leuprorelin i 1 måneders depotformulering er 3,75 mg. Søker har imidlertid levert dokumentasjon som indikerer at det ikke er statistisk signifikant effektforskjell mellom disse dosene.

I den kliniske studien som effektdataene er hentet fra blir komparatorgruppen behandlet med en annen LHRH-agonist – leuprorelin – enn det som er komparator i modellanalysen – goserelin. Legemiddelverket mener dog at søkers systematiske litteratursøk gir tilfredsstillende data får å godta antagelsen om at effekten av leuprorelin og goserelin er sammenliknbare.

Dosene brukt i analysen i komparatorgruppen (1 månedersformulering, 3,6 mg) avviker fra norsk praksis hvor 3 måneders depotformuleringer (10,8 mg) er standard praksis. Søker har gjort et systematisk litteratursøk som viser ingen signifikant effektforskjell mellom de forskjellige formuleringer.

Av pasientene som fikk leuprorelin i CS21-studien, fikk kun ca 10 % tilleggsbehandling med AA mot flare. Pasientene fikk altså ikke rutinemessig AA-behandling, slik de ville fått i god klinisk praksis. Dette kan ha medført at effekten for pasientene i leuprorelin-armen i CS-studien, og dermed i goserelin-armen i søkers helseøkonomiske modell er lavere enn hva god, klinisk praksis skulle tilsi. Dette kan således føre til en skjevhet i favør av degarelix i søkers analyser. Søker gjorde imidlertid et søk etter kliniske studier av og systematiske oversikter over bruken av AA behandling av testostosterone flare bruk av LHRH-agonister, leuprorelin eller goserelin mot prostatakreft. Ifølge søker ga søket "no conclusive evidence to suggest that the results of the CS21 trail were not applicable to the drugs and treatment regimes used in clinical practice in Norway." Men, etter Legemiddelverkets oppfatning var relevansen av studiene søkene identifiserte, begrenset. Bl.a. ga søket ikke resultater for den spesifikke populasjonen det søkes om refusjon for og for utfallsmålet PSA failure. Kliniske spesialister som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at det ikke finnes ingen "evidence-based" dokumentasjon på forskjell på behandling med og uten AA. Men, selv om det er bra at søker har gjort et systematisk litteratursøk her, vil Legemiddelverket poengtere at "absence of evidence" ikke er det samme som "evidence of absence", og at manglende AA-behandling i effektstudien kan være innebære en mulig skjevhet i favør av degarelix i søkers analyser.

Utfallsmål: I studien der de sentrale effektdataene brukt i modellen er hentet fra, måles ikke harde endepunkter som overlevelse og dødelighet. Utfallsmålet brukt i modellanalysen, PSA failure, er et sekundært utfallsmål i den kliniske studien.

Den tekniske måten effektdataene mht PSA failure er fremskrevet på, fra 1 til 3 år, virker fornuftig. Men, som nevnt er det spørsmål om dataene skulle vært fremskrevet noe lengre, jfr informasjonen i European Guidelines om gjennomsnittlig, ikke maksimal, tid til PSA failure på 36 måneder. Uansett vil slike framskrivninger av effekt utover studieperioden være usikre.

Samlet vurdering av effektdataene brukt i modellen: Legemiddelverket mener at de sentrale effektdataene (virkningen på PSA failure) i modellen hviler på et svært usikkert og lite robust grunnlag: Kun en studie, med en post hoc-analyse av et sekundært utfallsmål. Pasientene i subgruppen er ikke randomisert på de to behandlingene. Komparatorbehandlingen er ikke gitt på samme måte som i norsk praksis i og med at det ikke er gitt standard AA-behandling i forbindelse med LHRH agonist behandlingsstart for forebygging av flare.

Studien er liten, med kun 37 og 47 pasienter for de to behandlingene. Dette, samt den manglende randomiseringen, gjør at det er svært usikkert om pasientene i de to behandlingsgruppene er sammenliknbare. Det er derfor en vesentlig risiko for at den observerte, statistisk ikke-signifikante effektforskjellen kun er et spuriøst funn.

Overgangssannsynlighetene fra M1 og M2 til død pga prostatakraft er basert på studien Bayoumi et al [5]. Overgangssannsynlighetene fra M1 og M2 til død av andre årsaker er basert dødelighetsdata fra Statistisk sentralbyrå. Overgangssannsynlighetene til død er konstante i hver 3 måneders syklus.

Som omtalt andre steder i denne refusjonsrapporten har Legemiddelverket kommentarer til antakelsen om at dødssannsynlighetene i modellen er antatt å være uavhengig av om pasientene behandles med degarelix eller goserelin. Se under avsnittet om scenario-analyser.

Bivirkninger betyr lite i analysene. I CS21- studien var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingene mht bivirkninger, ei heller var det rapportert alvorlige bivirkninger i studien. I modellen er det ikke lagt inn at noen pasienter avslutter behandlingen pga bivirkninger. De eneste bivirkningene som er lagt inn, er relativt moderate bivirkninger knyttet til injeksjonsstedet, for degarelix.

Legemiddelverket ba søker begrunne modelleringen av langtidsbivirkningene i analysen nærmere. Søker mener at siden modellen refererer kun til nydiagnostiserte M1-pasienter, er det relativt lav risiko for å utvikle langtidsbivirkninger (hjerte – kar sykdom, diabetes osteoporose, med mer). I tillegg er risikoen for å utvikle disse bivirkningene i de to pasientgrupper vurdert som relativt like, siden det i begge to grupper er begrenset varighet av overlevelse i pasientgruppen modellen refererer til. Legemiddelverket vurderer dette som rimelig.

Helsenytte

Helsenytteverdier for stadiene i modellen ble hentet fra en økonomisk evaluering av ADT (androgen deprivation therapy) mot avansert prostatakraft [5]. Tallene er opprinnelig basert på ulike kilder og er angitt som årlige nytteverdier. I søknaden er dette regnet om til måneds- og 3 månedersverdier, som angitt i tabell 1:

Tabell 1. Sentrale nyttevekter brukt i modellen. Årlig nyttevekter

Helsetilstand:	
M1	0,90
M2 – ved AA behandling	0,80
M2 – palliativ behandling	0,40
<i>Kilde: Ferring Pharmaceuticals basert på Bayoumi et al [5]</i>	

Nytteverdiene brukt i M2 i modellen er et veid snitt av nytteverdiene ved AA behandling og palliativ behandling i M2, der lengden av hhv AA-behandlingen og palliativ behandling er vekter.

Søker påpeker at nyttevektene er på linje med tilsvarende nyttevekter i Tengs et al [6] som er en sammenstilling av nyttevekter ved ulike sykdommer og helsestadier.

Legemiddelverket vil bemerke at CS21-studien ikke viste noen signifikant forskjell i livskvalitet etter ett år for hele pasientgruppen som inngikk i studien. Livskvalitetsdata for subgruppen M1 fra studien CS21 er ikke lagt ved refusjonssøknaden.

Dersom bruken av degarelix samlet sett medfører lavere kostnader enn bruk av goserelin – som søkers hovedanalyse indikerer – og en samtidig rimelig nok antar at nyttevekten i M2 er lavere enn i M1- vil degarelix være dominant uavhengig av selve størrelsen på nyttevektene. Men, dersom bruk av degarelix ikke innebærer lavere kostnader, vil nivået og forskjellen på nyttevektene i M1 og M2 bety noe for beregninger og konklusjon. Dette vil fort bli tilfelle dersom pasientene i degarelix-armen lever lengre enn pasientene i goserelin-armen, og lengden på den kostnadskrevende palliative behandlingen i M2 er tilnærmet lik for de to armene. Vi kommer tilbake til dette under drøfting av scenarioanalyser.

Legemiddelverket vurderer at selv om kildene for søkers nyttevekter i utgangspunktet kan synes relevante, virker forskjellen (0,5) på nyttevektene i M1 og M2 (palliativ behandling) i modellen for temmelig stor. Nyttevekten for M1 (0,9) synes vel høy med tanke på at dette er pasienter som har fått en diagnose metastatisk prostatakraft, og med et tidsbegrenset palliativt behandlingsforløp og gjenstående levetid foran seg.

Legemiddelverket innhentet derfor en uavhengig analyse gjort for NICE [7], der forfatterne har gjort et systematisk søk etter nyttevekter ved metastatisk hormon resistent prostatakraft (mHRPC), noe som tilsvarer stadium M2 i modellen. Forfatterne referer også nyttevekter for andre stadier av prostatakraft. Basert på dette søket bruker forfatterne av rapporten for NICE nyttevekten 0,538 for mHRPC. I sin modell trenger ikke forfatterne nyttevektene for helsetilstand tilsvarende M1. Basert på studiene funnet i rapporten for NICE, anser Legemiddelverket at en nyttevekt på omkring 0,7 for helsestadiet M1 i modellen kan være mer passende enn 0,9 som søker har brukt.

Kostnader

Enhetskostnadene ved legemidlene i førstelinjes hormonterapi i modellen er som vist i tabellene 2-3 under.

Tabell 2: Degarelix kostnader. AUP eks mva. Kroner

Kostnader per 240 mg start-injeksjon	3324,08
Kostnader per 80 mg vedlikehold-injeksjon	1640,24
Kostnader per syklus – første syklus (3 mndr) – 1 start-injeksjon	6604,56
Kostnader per syklus – etter første syklus (3 vedl-injeksjoner)	4920,72
<i>Kilde: Ferring Pharmaceuticals</i>	

Tabell 3: Goserelin kostnader. AUP eks mva. Kroner

Kostnader per depotinjeksjon	2953,12
Kostnader per syklus – etter første syklus (1 injeksjon)	2953,12
<i>Kilde: Ferring Pharmaceuticals</i>	

Legemiddelverket har satt opp følgende sammenlikning for prisene (i den opprinnelige søknaden) per måned:

Tabell 4: Legemiddelpriser første måned av behandling. Priser basert på opprinnelig søknad og Legemiddelverkets prisdatabase per 18. mars 2010. Kroner

	AIP	AUP	AUP eks mva
Degarelix 240 mg	3139,61	4116,50	3293,20
Goserelin 3,6 mg	1028,90	1372,60	1098,08
AA-behandling (Bikalutamid), 30 x 50 mg	285,70	406,40	325,12
Goserelin + AA	1314,60	1779,00	1423,20

Tabell 5: Legemiddelpriser per måned for andre og senere måneder av behandling, dvs. for vedlikeholdsfasen. Priser basert på opprinnelig søknad og Legemiddelverkets prisdatabase per 18. mars 2010. Kroner

	AIP	AUP	AUP eks mva
Degarelix 80 mg	1535,93	2031,70	1625,36
Goserelin 3,6 mg	1028,90	1349,23	1079,39
Leuprorelin, 3,75 mg	929,95	1220,60	976,48

Tabellen over viser at legemiddelprisen for degarelix er vesentlig høyere enn for behandlingsalternativene i den opprinnelige søknaden, dvs. om lag 50 % høyere enn

kostnaden for komparatoren goserelin og mer enn 50 % høyere enn kostnaden for det andre mye brukte alternativet leuprorelin, i vedlikeholdsfasen.

Kostnaden for palliative behandling er beregnet på bakgrunn av DRG-refusjon for dag-behandling. Takstrefusjonen er 0,03 DRG-poeng, noe som med enhetsrefusjonen på kr 35127,- for 2009 gir en refusjon på kr 1054 per dag og kr 384641 per år. DRG-refusjonen for palliativ behandling er en tilleggsrefusjon utover den ordinære DRG-refusjonen for pasienter i en terminal fase – enten de er innlagt eller mottar dag-behandling. Den palliative behandlingen inkluderer bl.a. ulike former for smertebehandling, kvalmebehandling, samtalerterapi samt ivaretagelse av pårørende.

Legemiddelverket vurderer de benyttede enhetskostnadene (per dag) for palliativ behandling i den terminale fasen av M2 som svært usikre i fht bruken i modellberegningen. Et spørsmål er om kostnadsanslag basert på DRG-refusjon er rimelig å bruke som kostnad for alle pasienter alle dager i modellanalysens stadium M2, eller om dette innebærer en vesentlig overestimering. Informasjon fra klinikere Legemiddelverket har konsultert, indikerer at for de fleste av pasientene i M2-stadiet foregår er palliative perioden ikke på sykehus, men hjemme eller på sykehjem.

Kostnadene knyttet til kjemoterapi (docetaxel), allmennlegetjenesten og spesialisthelsetjenesten utenom sykehus har en relativt liten betydning i modellanalysen. Legemiddelverket går derfor ikke nærmere inn på disse kostnadene her.

Diskonteringsrate på 4 % per anno er benyttet for kostnader og helseeffekter.

Etter Legemiddelverkets syn er dette vanligvis adekvat, gitt gjeldende retningslinjer for diskonteringsrater fra Finansdepartementet. Men, i modellanalysen synes diskonteringen å få en noe for stor betydning gjennom periodiseringen av de ulike hendelsene. I analysen er vektet gjennomsnittstid til oppstart av den dyre delen av palliativ behandling 24,30 måneder i degarelix-armen og 20,62 måneder i goserelin-armen. Forskjellen er altså snaue 4 måneder. I diskonteringen i analysen ser det imidlertid ut til at dette er blåst opp til 1 år ved at kostnadene og helsenyttens ved palliativ behandling i degarelix-armen diskonteres med 1 år mer enn de tilsvarende variablene i goserelin-armen. Sensitivitetsberegninger indikerer på den annen side at diskonteringsraten påvirker analyseresultatene i liten grad.

Resultater

Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

For resultater mht helseeffekter, se under resultatene for kostnadseffektivitet.

Kostnader

Tabell 6: Samlede kostnader for en tenkt pasient i 36 måneder førstelinje hormonterapi med hhv. Degarelix og goserelin for metastatisk prostatakreft. Kroner. Udiskontert

	Kostnader til					
Behandling med:	Legemidler	Sykepleiere	Urologer	Skjelett-scanning	Bivirkninger	Totalt
Degarelix	60 732	2 370	8 528	768	5	72 397
Goserelin	35 694	646	8 528	762	0	45 630

Kilde: Ferring Pharmaceuticals

Tallene i tabellen over er summen av tallene for hver tremåneders -syklus i perioden for førstelinjebehandling, i følge søkers analyse.

Tabell 7: Kostnader for en pasient i annenlinje og etterfølgende terapier (dvs. M2 i modellen) for metastatisk prostatakreft, avhengig om pasienten fikk hhv. degarelix og goserelin i førstelinje terapi. Kroner

	Kostnader til					
Behandling med:	Legemidler	Primær-helse-tjenesten	Poliklinikk	Andre kostnader til palliativ behandling	Totalt	Totalt. Diskontert
Degarelix	58 607	68	11 402	769 281	839 359	777 170
Goserelin	42 177	68	11 402	769 281	822 949	791 297

Kilde: Ferring Pharmaceuticals

Tabellen viser de udiskonterte (bortsett fra høyre kolonne) kostnadene for en gjennomsnittspasient som får 25,2 måneders behandling i 2.linje og senere linje, i følge søkers analyse. Tabellen gjelder for 25,2 måneders behandling for både de som har fått degarelix i første linje og de som har fått goserelin i første linje. For de ulike kostnadspostene er de udiskonterte kostnadene derfor like bortsett fra for legemidler, der degarelix-kostnadene er høyere enn goserelin -kostnadene. Det er forutsatt at de som fikk degarelix i førstelinje også får det i annenlinje, og tilsvarende for goserelin. Dette gjør at kostnadene i degarelix-linjen er høyere enn kostnadene i goserelin-linjen.

Men, pasientene i degarelix -armen står i snitt lengre (snaue 4 måneder) i førstelinjebehandlingen og begynner dermed senere på andrelinjebehandlingen enn goserelin -pasientene i modellen. Søker har derfor diskontert kostnadene i andrelinjebehandlingen, noe som gjør at de totale *diskonterte* kostnadene i tabell 7 blir lavere for de som er i degarelix -armen – ved 25,2 måneders behandlingstid i begge armene.

Legemiddelets kostnadseffektivitet

Tabell 8: Resultater fra hovedanalysen. Sammenlikning av degarelix med goserelin i behandling av en hypotetisk kohort på 100 pasienter med metastatisk prostatakraft i Norge.

	Degarelix	Goserelin
Samlede kostnader, udiskontert	25 054 921	28 941 872
Samlede kostnader, diskontert	23 365 943	27 875 574
Samlet antall leveår, udiskontert	148,1	148,1
Samlet antall leveår, diskonterte	175,4	175,4
Samlet antall QALYs, udiskontert	104,0	98,0
Samlet antall QALYs, diskontert	102,0	96,8
Degarelix vs goserelin:		
Inkrementelle diskonterte kostnader	- 4 509 630	
Inkrementelle diskonterte leveår	0,0	
Inkrementelle diskonterte QALYs	5,2	
Inkrementelle kostnader per QALY	Degarelix er dominant behandling	
<i>Kilde: Ferring Pharmaceuticals</i>		

I følge resultatene fra søkers hovedanalyse (tabell 6) medfører bruk av degarelix for nydiagnostiserte pasienter i M1 lavere kostnader og høyere QALYs, sammenliknet med bruk av goserelin. Degarelix er kostnadsbesparende, idet pasientene som får degarelix i snitt får lengre tid til PSA failure, og derav kortere tid i den kostnadskrevende M2-fasen, enn pasientene som får goserelin.

Legemiddelverket mener at dette resultatet er betinget av flere usikre forutsetninger og delvis begrenset datagrunnlag, som vi har påpekt foran i denne rapporten og som vi vil drøfte videre under scenarioanalysene og i diskusjonsdelen av denne rapporten.

Sensitivitets- og scenarioanalyser

I søknaden presenteres en rekke deterministiske sensitivitets- og scenarioanalyser.

Ved enveis- sensitivitetsanalyser (der parametrene i modellen ble variert en og en med pluss minus 25 % av deres verdi i hovedanalysen) viser søker at de parametrene som ser ut til å bety mest for resultatene av analysen er nyttevekten i stadium M2, overgangssannsynlighetene fra M1 til M2 i de to armene – særlig i perioden måned 12-måned 36, kostnaden til og lengden av palliativ behandling i M2, samt legemiddelkostnadene for hhv. degarelix og goserelin.

I følge søkers analyse vil degarelix fortsatt være kostnadseffektiv (ved betalingsvillighet lik kroner 350 000 kroner per QALY) for alle prisnivåer for goserelin og selv om prisen for degarelix stiger fra 1640 kroner til 5550 kroner per vedlikeholdsinjeksjon.

I en toveis sensitivitetsanalyse gir alle kombinasjoner av diskonteringsrate, fra 0 % til 8 %, for hhv. kostnader og QALYs, at degarelix er dominant behandling.

Dersom det ikke er noen effektforskjell mellom de to behandlingene er goserelin den dominante behandling ifølge søker. Men, dersom den kumulative sannsynligheten for å få PSA failure er like for de to legemidlene fra måned 15 og videre, er fortsatt degarelix dominant, ut ifra søkers scenarioanalyse.

Modellen brukt i analysen er deterministisk og probabilitetiske sensitivitetsanalyser er derfor ikke gjort.

Legemiddelverket vurderer at søkers sensitivitetsanalyser gir et visst bilde av usikkerheten i modell- og modellanalyse, men at de ikke gir et fullt og dekkende bilde av den samlede usikkerheten. Probabilitetiske sensitivitetsanalyser ville kunne hjulpet noe på dette, men det ville være vanskelig å ta hensyn til all vesentlig usikkerhet i slike analyser, bl.a. pga begrensninger og mulige skjevheter i effektdataene.

Etter Legemiddelverkets oppfatning er usikkerheten knyttet til begrensningene i de kliniske effektdataene (virkningen på PSA failure) vesentlig, og vanskelig å tallfeste fullt ut. Pasientgruppen M1 er ikke randomisert, og behandlingen i komparatorgruppen tilsvarer ikke behandlingen i norsk praksis. Det er relativt få pasienter i hver arm, noe som bidrar til at det kan stilles stort spørsmål om pasientene i de to gruppene er fullt ut sammenliknbare på gruppenivå.

Videre er det vesentlig usikkerhet knyttet til forutsetningen om lik dødelighet i de to behandlingsarmene i modellen. Etter Legemiddelverkets vurdering er dette verken en fullt ut sannsynlig eller konservativ forutsetning (i hvert fall mht kostnader). Selv om en ikke har data for det, er det ikke usannsynlig at en eventuell gjennomsnittlig utsettelse av PSA failure på snaue 4 måneder vil kunne forlenge gjenstående levetid noe. Forutsetningen om lik dødelighet sammen med antakelsen om vesentlig dyrere behandling i fase M2 enn M1, synes å bidra sterkt til resultatet at bruk av degarelix er kostnadsbesparende. En fullstendig scenarioanalyse med ulik dødelighet i de to armene krever antakelig en omprogrammering av modellen. Men, en kan gjøre forenklete antakelser for å belyse dette noe. Om en antar – som en mulig ytterlighet - at den gjennomsnittlige utsettelsen av PSA failure ved degarelix bruk, medfører en tilsvarende forlenget levetid, dvs. snaue 4 måneder, blir perioden i tilstand M2 da tilnærmet like lang i de to behandlingsarmene. Da vil antakelig kostnadene i degarelix-armen være høyere enn kostnadene i goserelin-armen, og spørsmålet vil være om merkostnaden vil stå et rimelig forhold til QALY-gevinsten.

Dersom den palliative perioden M2 er like lang i de to behandlingsarmene, spiller ikke kostnadene, og usikkerheten knyttet til dette, for behandlingen i M2 noen stor rolle. I søkers hovedanalyse, der pasientene som får goserelin, i snitt er lengre i M2 enn degarelix - pasientene, er derimot disse kostnadene en viktig faktor. Legemiddelverket har, som omtalt foran i denne rapporten, satt spørsmål ved både varigheten av M2 og enhetskostnaden brukt i modellen for palliativ behandling. Imidlertid indikerer både søkers og Legemiddelverkets egne forenklede følsomhetsberegninger at resultatet "degarelix er kostnadsbesparende" er relativt robust ifht store variasjoner i kostnadene i M2 – gitt at man tror på effektdataene (ifht. PSA failure) og antakelsen om lik dødelighet i de to behandlingsarmene.

DISKUSJON

Styrker og begrensninger ved opprinnelig søknad og analyser

Under følger Legemiddelverkets vurdering av styrker og begrensninger ved søkers opprinnelige søknad. Mot slutten av saksbehandlingen supplerte søker sin opprinnelige søknad med forslag til reduserte priser på Firmagon. Dataene utenom prisene var de samme som i opprinnelige søknad. Legemiddelverkets vurdering av søknaden med de nedjusterte prisene gis i neste avsnitt.

Styrker ved opprinnelige søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som styrker søkers konklusjon:

- Data fra non-inferiority- studien, CS21, viser at degarelix er en minst like effektivt som LHRH – agonisten leuprorelin. Basert på litteratursøk viser søker videre at leuprorelin og komparatoren i søkers analyse, LHRH-agonisten goserelin, er sammenliknbare effektmessig. Degarelix gir dessuten ikke flare, i motsetning LHRH-agonister.
- Post hoc subgruppeanalysen indikerer at degarelix *kan* øke tiden fra behandlingsstart til PSA failure sammenliknet med leuprorelin for pasienter med metastatisk prostatakreft.
- At tidspunktet for PSA failure utsettes kan gjøre perioden med kostnadskrevende palliativ behandling kortere, noe som kan gi bedre livskvalitet og reduksjon i kostnader.
- Søknaden er spisset mot en subgruppe pasienter der effekten av degarelix sammenliknet med LHRH agonist muligens er gunstigst
- Manglende data i analysen er delvis forsøkt belyst ved data fra systematiske litteratursøk

Begrensinger ved opprinnelige søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som svekker søkers konklusjon:

- Søkers helseøkonomiske analyse hviler på til dels svært usikre antakelser og mangelfulle data for flere sentrale parametre, herunder:
 - De sentrale effektdataene er basert på kun en studie, med en post hoc analyse av en ikke-randomisert, liten subgruppe (hhv. 47 og 37 pasienter i de to armene).
 - Det er ikke statistisk signifikant forskjell mellom de to legemidlene mht effekt på andelen pasienter med PSA failure ilt ett år, dvs. variabelen som i hovedsak driver mekanismene i den helseøkonomiske modellen.
 - Søker rapporterer ikke pasientkarakteristikker for subgruppen fordelt på de to behandlingene for å gi en indikasjon på hvorvidt det har oppstått en skjevhet pga manglende randomisering og lite utvalg, eller ikke.
 - Behandlingen med komparatoren i studien reflekterer ikke norsk praksis. I studien gis ikke AA rutinemessig i behandlingsstart til alle pasientene som får leuprorelin. Dette kan gi en skjevhet i behandlingseffekt i favør av degarelix, sammenliknet med hva som ville kunne være tilfelle i god praksis. Søkers litteraturgjennomgang gir lite svar på om dette kan gi en slik skjevhet og om hvor stor en eventuell skjevhet er.
 - Nyttevektene er relativt usikre, og synes muligens å innebære en for stor forskjell mellom de to modellstadiene M1 og M2.
 - Den sentrale effektstudien måler ikke virkninger på ressursbruk og valg av behandling etter hormonterapien. Beregningene av virkningene på dette hviler på relativt usikre antakelser om lengden av kostnadskrevenne palliativ behandling og hvor lenge pasientene i de to armene lever. Antakelsen om at PSA failure bestemmer skifte av terapi er også beheftet med noe usikkerhet, idet det også vil være andre forhold (S-ALP, Skjelettscintigrafi, mm.) som bestemmer skifte av terapi.
- Usikkerheten og manglene nevnt over må sees i sammenheng med at legemiddelkostnaden for degarelix er vesentlig høyere enn for behandlingalternativene i den opprinnelige søknaden, dvs. om lag 50 % høyere enn kostnaden for komparatoren goserelin og mer enn 50 % høyere enn kostnaden for det andre mye brukte alternativet leuprorelin, i vedlikeholdsfasen. I den første 3 månedersperioden er degarelix-kostnaden vel 90 % høyere enn kostnaden til goserelin pluss AA-behandling.
- Det er en viss risiko for at degarelix blir brukt og gitt refusjon for pasienter som er utenfor gruppen det er søkt om forhåndsgodkjent refusjon for. Denne utglidningen kan bli omfattende og redusere kostnadseffektiviteten av degarelix i praksis.

Samlet vurdering, med opprinnelige og nye refusjonspriser

Med de opprinnelige maksimalprisene for degarelix finner Legemiddelverket at det ikke er godt nok dokumentert at merkostnadene står i et rimelig forhold til mereffekt, når en sammenlikner degarelix med alternativet goserelin – i behandling av nydiagnostiserte pasienter med metastatisk hormonavhengig prostatakraft (M1-stadiet). Effektdata for denne pasientgruppen synes lite robuste med hensyn til å vise en betydelig mereffekt. Dette må sees i sammenheng med at med de opprinnelige omsøkte prisene var legemiddelkostnaden for degarelix vesentlig høyere enn for behandlingsalternativene.

I tillegg kommer vesentlig usikkerhet bl.a. knyttet til nyttevekter, dødelighet og lengde på kostnadskrevende palliativ behandling i de to behandlingsarmene.

Mot slutten av saksbehandlingen sendte søker inn forslag til vesentlig lavere refusjonspriser for Firmagon enn de opprinnelige omsøkte prisene. Nye maksimalpriser, målt i AIP, er kr 1956,27 for degarelix 240 mg (startdosen, dvs. første måned) og kr 1079,93 for degarelix 80 mg (vedlikeholdsdosen, dvs. måned 2 og senere måneder). De nye prisene innebærer at prisen på vedlikeholdsbehandling er nær tilsvarende pris for alternativet goserelin (5 % over). De foreslåtte prisendringene forandrer ikke Legemiddelverkets kritiske vurderinger av dokumentasjonen av mereffekt for pasientgruppen M1 i den opprinnelige søknaden. Men, Legemiddelverket mener at prisjusteringene fører til endring i evaluering av kostnadseffektiviteten av degarelix. Effektdokumentasjonen indikerer at selv om det er svært usikkert om degarelix har en betydelig mereffekt, synes legemidlet minst like effektivt som goserelin. Derfor er prisendringene foreslått av søker vesentlige nok til at det nye preparatet kan vurderes innen samme prisområde og med en minst like god behandlingseffekt som alternativene goserelin og leuprorelin.

Legemiddelverket mener derfor at med foreliggende priser og effektdata vil degarelix sannsynligvis være en kostnadseffektiv behandling av nydiagnostiserte pasienter med metastatisk hormonavhengig prostatakraft (M1-stadiet), sammenliknet med goserelin og leuprorelin.

Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for degarelix funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at preparatet oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon.

Budsjettvirkninger

Legemiddelverket har gjort beregninger av antatte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett av at degarelix innvilges forhåndsgodkjent refusjon med prisene og pasientgruppen omtalt over. Beregningene er basert på søkers budsjettberegningsmodell, som

etter Legemiddelverkets syn er fornuftig. Legemiddelverket har imidlertid lagt inn egne forutsetninger for enkelte av parametrene i modellen.

I praksis vil degarelix antakelig fortrenge bruk av hhv. goserelin og leuprorelin dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges. Vi antar at fortrenghningen fordeles på hhv. goserelin og leuprorelin etter hvor stor markedsandel hver av de to legemidlene har i dag. Ifølge Reseptregisteret var andelen ca. 60 % for goserelin og 40 % for leuprorelin i 2008. Tabell 7 viser andre forutsetninger.

Tabell 9: Forutsetninger i budsjettberegninger

Degarelix-behandling, år 1	1 dose 240 mg og 5 doser 80 mg, i gjennomsnitt
Degarelix-behandling, per år i senere år	12 doser 80 mg, i gjennomsnitt
Goserelin-behandling, år 1	2 doser 10.8 mg og 30 tbl bicalutamide, i gjennomsnitt
Goserelin-behandling, per år i senere år	4 doser 10.8 mg, i gjennomsnitt
Leuprorelin-behandling, år 1	2 doser 11.75 mg og 30 tbl bicalutamide, i gjennomsnitt
Leuprorelin-behandling, per år i senere år	4 doser 11.75 mg, i gjennomsnitt
Insidens av metastatisk prostatakraft	500 pasienter per år
Årlig dødelighet	50 %
Maks. overlevelse	5 år

To scenarioer er beregnet. I det ene scenarioet har degarelix forhåndsgodkjent refusjon. Det antas da at de 500 nye pasientene hvert år fordeler seg på hhv. degarelix og goserelin/leuprorelin som vist i tabell 8. Søker hadde antatt 400 nye pasienter per år. Legemiddelverket mener at ut ifra trend i statistikk (tall fra Kreftregisteret i [8]) for antall nye pasienter, kan antallet komme nærmere 500 i årene framover. Anslaget på hvor mange nye pasienter som vil bruke degarelix er hentet fra søker, men justert opp med en faktor på 1,25 (=500/400) idet Legemiddelverket har et høyere anslag enn søker på antall nye pasienter per år i dette markedet.

Tabell 10: Forventede antall pasienter ved forhåndsgodkjent refusjon av degarelix. Nye pasienter i kursiv

Degarelix	2010	2011	2012	2013	2014
	125	63	31	16	8
		140	70	35	18
			155	78	39
				180	90
					210
	125	203	256	308	364
Goserelin/leuprorelin	2010	2011	2012	2013	2014
	375	188	94	47	23
	-	360	180	90	45
	-	-	345	173	86
	-	-	-	320	160
	-	-	-	-	290
	375	548	619	629	605

I scenariet der degarelix ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon antas det at det ikke er noe salg av degarelix som gir refusjon.

Med legemiddelpriser fra Statens legemiddelverk per 18.mars 2010 blir da anslaget på budsjettvirkningene som vist i tabell 11.

Tabell 11: Budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett. Kroner

LHRH-utgifter - for pasienter som er nye f.o.m. 2010	2010	2011	2012	2013	2014
Med forhåndsgodkjent refusjon av degarelix	4 123 173	7 982 060	9 946 300	10 983 569	11 570 375
Uten forhåndsgodkjent refusjon av degarelix	3 868 780	7 534 360	9 367 150	10 283 545	10 741 743
Differanse	254 393	447 700	579 150	700 024	828 632

Anslått budsjettvirkning er under 1 million kroner i 2014. Selv om tallene er usikre, anser Legemiddelverket det som sannsynlig at budsjettvirkningene er under bagatellgrensen på 5 millioner kroner i 2014, og vil derfor fatte refusjonsvedtak i saken.

KONKLUSJON

Med de opprinnelige maksimalprisene for degarelix finner Legemiddelverket at det ikke er godt nok dokumentert at merkostnadene står i et rimelig forhold til mereffekt, når en sammenlikner degarelix med alternativet goserelin – i behandling av nydiagnostiserte pasienter med metastatisk hormonavhengig prostatakreft (M1-stadiet).

Mot slutten av saksbehandlingen sendte søker inn forslag til vesentlig lavere maksimalpriser for degarelix enn de opprinnelige prisene. De nye prisene innebærer at prisen på vedlikeholdsbehandling er nær tilsvarende pris for alternativet goserelin. Effekten av Degarelix er minst like bra som legemidlene som alternativt kan brukes, basert bl.a. på en non – inferiority studie (CS21-studien.). Ut ifra dette mener Legemiddelverket at behandling med degarelix med sannsynlighetsovervekt er kostnadseffektiv, gitt de nye prisene.

Vedtak:

Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for Firmagon (degarelix) funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at degarelix oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon, gitt de nye prisene.

Legemiddelverket vedtar at det innvilges refusjon etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode Y77 /C61 (ICPC/ICD), med følgende refusjonsberettiget bruk: Behandling av nydiagnostiserte voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakreft i M1-stadiet hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.

Legemiddelverket vedtar at det innvilges refusjon med følgende vilkår: Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin

Statens legemiddelverk, 15-04-2010

Kristin H. Svanqvist
Seksjonssjef

Pilar Martin
forsker

Morten Aaserud
seniorrådgiver

REFERANSER

1. Oncolex, *Krefttyper*. 2010.
2. Statens legemiddelverk, *Terapi anbefaling*.
3. EAU, *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. 2008.
4. Statens legemiddelverk, *Legemiddel anmeldelse for Firmagon* 2010.
5. Bayoumi, A.M., A.D. Brown, and A.M. Garber, *Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(21): p. 1731-9.
6. Tengs, T.O. and A. Wallace, *One thousand health-related quality-of-life estimates*. *Med Care*, 2000. **38**(6): p. 583-637.
7. Collins, R., et al., *A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer*. *Health Technol Assess*, 2007. **11**(2): p. iii-iv, xv-xviii, 1-179.
8. Johansen, T.E. and C. Berg, *[Hormone treatment of prostate cancer in Norway]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008. **128**(22): p. 2558-62.