

Legemiddeløkonomisk vurdering

Kabazitaksel (Jevtana) til behandling
av metastatisk kastrasjonsresistent
prostatakraft

13-09-2013

Statens legemiddelverk

SUMMARY

Background

Cabazitaxel is an alternative treatment for metastatic castration resistance prostate cancer (CRPC). The Norwegian Medicines agency has assessed the statistical, medical and health economical documentation provided by Sanofi for treatment of second-line metastatic castration resistant prostate cancer with cabazitaxel in Norway.

Clinical results

- Main finding of the TROPIC study (cabazitaxel + prednisolone versus mitoxantrone + prednisolone) was an increased median overall survival of 2,4 months, from 12,7 months to 15,1 months. Cabazitaxel significantly improved total- and progression free survival, time to prostate-specific antigen (PSA) progression and decreased tumor growth rate.
- Findings were confirmed in all pre-specified subgroups with the exception of the sub-group of 59 patients that had received a cumulative doxorubicin dose of $< 225 \text{ mg/m}^2$.

The Norwegian Medicines Agency has:

- Assessed the clinical study results statistically and medically
- Assessed the value added in gaining Health Related Quality of Life towards increased treatment costs
- Taken into consideration increased survival in different phases, changed consumption of health care services during disease treatment, different time perspectives and different prices. No productivity effects has been taken into consideration

The Norwegian Medicines Agency is of the opinion that:

- The post-hoc selected sub-group is of insufficient size and that therefore extrapolation of the results from this sub-group is statistically insufficient to be approvable as basecase for a health-economic analysis.
- Instead data from the entire TROPIC population should be used in the health-economic analysis.
- The added cost of using cabazitaxel is approximately 1,4 mill. NOK pr QALY at the current price. This is higher than what is usually perceived as cost effective
- Including the offered reduced price, given that cabazitaxel is implemented in the Norwegian treatment guidelines, the added costs would amount to approximately 1,26 mill. NOK pr QALY. This is still higher than what is considered cost effective
- The price of Jevtana is important for these results.
- The costs for hospitals can be estimated to still be around 10 mill. NOK.

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Kabazitaksel er et behandlingsalternativ til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte. Legemiddelverket har vurdert statistisk, medisinsk og helseøkonomisk dokumentasjon innsendt av Sanofi.

Kliniske resultater

- Hovedresultatene fra studien TROPIC (kabazitaksel + prednisolon sammenliknes mitoxantron + prednisolon) viser en median forlenget overlevelse på 2,4 måneder, fra 12,7 måneder til 15,1 måneder. Kabazitaksel har vist signifikant lengre total-og progresjonsfriooverlevelse samt tid til prostata spesifikk antigen (PSA) progresjon og lavere tumorvekstfrekvens.
- Resultater var positive i alle *prespesifiserte* subgrupper bortsett fra en undergruppe av 59 pasienter med kumulativ docetaksel dose < 225 mg/m².
- *Post-hoc* subgruppe analyse med 155 pasienter som initielt har respondert på docetaksel, men progredierte < 3 måneder fra siste docetaksel viste median total overlevelse på 4,1 måned fra 11,6 til 15,7 måneder.

Legemiddelverket har:

- Vurdert resultatene av de kliniske studiene statistisk og medisinsk
- Vurdert merverdien som ligger i vunne livskvalitetsjusterte leveår mot økte kostnader ved behandling
- Det er tatt hensyn til økt overlevelse i ulike faser, endret bruk av helsetjenester under sykdomsforløp, ulike tidsperspektiv og ulike priser. Det er ikke lagt til grunn produksjonsgevinster knyttet til arbeidsdeltakelse.

Legemiddelverket mener:

- At den post-hoc valgte subgruppen er liten og at ekstrapolering av resultater fra denne subgruppen har statistiske svakheter slik at den ikke kan godtas som grunnlag for basecase i helseøkonomisk analyse.
- Data fra pasienter i hele TROPIC populasjonen bør brukes i helseøkonomisk analyse.
- Merkostnaden ved bruk av kabazitaksel ved dagens pris er om lag 1,4 mill. kr pr QALY ved gitte forutsetninger. Dette er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt.
- Med tilbudt pris er merkostnaden ved bruk av kabazitaksel om lag 1,26 mill. kr pr QALY. Dette er også høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt
- Prisen for Jevtana er en viktig pådriver for analysens resultat.
- De årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter vil sannsynligvis ligge i størrelsesorden 10 mill. kroner med dagens priser.

Innholdsfortegnelse

SUMMARY	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 SYKDOMMEN: KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (CRPC).....	6
1.2 BEHANDLING AV METASTASERENDE CRPC.....	6
1.2.1 <i>Kabazitaksel (Jevtana)</i>	7
1.3 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER/ANBEFALINGER OG ALTERNATIV BEHANDLING.....	8
2 KLINISK DOKUMENTASJON SOM LIGGER TIL GRUNN FOR DEN HELSEØKONOMISKE MODELLEN	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	9
2.1.1 <i>TROPIC studien</i>	9
2.1.2 <i>Subgruppe for basecase i den helseøkonomiske analyse</i>	12
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.2.1 <i>Relevans for helseøkonomiske analyse (PICO)</i>	14
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen for effektdata</i>	18
3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV KABAZITAKSEL (JEVTANA)	19
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	20
3.1.2 <i>Tidshorisont</i>	20
3.1.3 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	20
3.2 HELSENYTTE- LIVSKVALITET.....	21
3.2.1 <i>Kostnader (input data)</i>	22
3.2.2 <i>Diskonteringsrente</i>	24
3.3 RESULTATER AV SØKERS ANALYSE.....	24
3.3.1 <i>Helsegevinst (QALY)</i>	24
3.3.2 <i>Sensitivitetsanalyser</i>	24
4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT HELSEØKONOMISK ANALYSE	24
4.1.1 <i>Effekt og helsenyttedata i modellen</i>	26
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	29
5.1 LEGEMIDDELVERKETS BEREGNINGER FOR GRAD AV ALVORLIGHET.....	29
5.2 OPPSUMMERING	30
6 BUDSJETTKONSEKVENSER	31
6.1 SANOFI SIN BUDSJETTANALYSE	31
6.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	31
7 DISKUSJON	32
REFERANSER	34
8 APPENDIX	36
8.1 ESTIMERING AV TOTALOVERLEVELSE I MODELLEN	36

SØKNADSLOGG

Preparat: Jevtana
Virkestoff: Kabazitaksel
Indikasjon: Jevtana i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastatisk prostatakraft som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaksel

ATC-nr: L01CD04

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 11-02-2013
Møte med Sanofi: 15-02-2013
Det ble innhentet tilleggsopplysninger under saksbehandlingen, og søker ble gitt anledning til å komme med innspill til et tidligere utkast til rapport.

Rapport slutført: 13-09-2013

Oppdragsgiver og formål

Det formelle ansvaret for å utvikle og oppdatere nasjonale retningslinjer er lagt til Helsedirektoratet. Målet er at alle legemidler som brukes ved etablert kreftbehandling, skal inngå i de nasjonale handlingsprogrammene. Beslutninger om å ta i bruk og å finansiere nye kreftlegemidler i helsetjenesten i Norge skal basere seg på grundige metodevurderinger og vurderinger av vilkårene for prioriteringer. Prioriteringskriteriene er knyttet til vurdering av sykdommens alvorlighet, effekt av behandlingen og om kostnadene står i rimelig forhold til nytten.

Legemiddelverkets vurdering av den innsendte helseøkonomiske analyse for kabazitaksel skal inngå i dokumentasjonsgrunnlaget for arbeidet med oppdatering av nasjonal handlingsplan for prostatakraft.

Analysen er utarbeidet av Sanofi (produsent/ MT-innehaver for Jevtana ®)

1 BAKGRUNN

Nasjonalt handlingsplan for prostatakraft med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter er under oppdatering (1). Helsedirektoratet har bestilt en kostnadsnytte analyse av kabazitaksel fra produsenten (Sanofi), og bedt Legemiddelverket om en vurdering av innsendte kostnadsnytte estimater for norske forhold.

Basecase for den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på data fra en selektert pasientgruppe med rask progresjon av sykdommen etter siste docetakselkur. Dette er en undergruppe av den samlede pasientpopulasjonen i TROPIC studien som dannet grunnlag for godkjenning av indikasjonen for kabazitaksel i EMA. Denne undergruppen består av 155 pasienter som har fått progresjon < 3 måneder etter siste docetaksel behandling. Sanofi refererer til en anbefaling gitt av kliniske eksperter som begrunnelse for sitt valg av denne gruppen som basecase i analysen for kostnads-nytte av kabazitaksel i norsk klinisk praksis. I tillegg er det også utført analyse med basecase basert på hele populasjonen som deltok i TROPIC studien.

1.1 Sykdommen: Kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC)

Behandling av prostatakraft i avansert stadium består primært av kirurgisk og/ eller medisinsk kastrasjon (hemming av testosteron). Sykdomsprogresjon med stigende PSA verdier inntreffer som oftest allerede 1,5-3 år fra oppstarten av kastrasjonsterapi. Kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC) er en alvorlig sykdom med svært dårlig prognose og begrensede behandlingsmuligheter. Kastrasjonsresistent prostatakraft defineres i EAU Guidelines (2012) på bakgrunn av følgende: serum kastrasjonsnivå av testosteron (< 1,7 nmol/L), tre påfølgende stigninger av PSA hvorav to av målingene har 50 % stigning over nadir av PSA-nivået, PSA økningen skal være > 2 ng/ml); stigning av PSA til tross for andrelinje hormonbehandling, progresjon av skjelettmetastaser (2).

Pasientgruppen består hovedsakelig av eldre menn > 65 år med varierende sykdomforløp og ulik grad av symptomer. Det antas at omlag 1500 nye pasienter årlig vil utvikle CRPC i Norge. De fleste av disse pasientene vil være kandidater for en eller flere linjer med behandlingstilbud som kan gi klinisk signifikant forlengelse av levetid og bedret livskvalitet. Ved symptomgivende fjerne metastaser ved diagnosetidspunktet er medianoverlevelsen under to år (3).

1.2 Behandling av metastaserende CRPC

Behandling av CRPC er etablert ved alle onkologiske avdelinger i større sykehus samt ved enkelte kirurgiske og medisinske avdelinger på mindre sykehus. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsalternativer til pasienter med prostatakraft. Ved kastrasjonsresistent prostatakraft med metastaser (mCRPC) anbefales: smertelindring, strålebehandling, prednisolon og cytostatika (docetaksel, mitoksantron) (1). Behandling har som mål å øke overlevelse og utsette

sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling. Kjemoterapi med docetaxsel regnes som standard 1.linje terapi for pasienter som tåler behandlingen. Docetaxselterapi hemmer videre progresjon, forlenger levetiden og gir smertelindring (4). Når kreften blir resistent for docetaxsel inntreffer rask sykdomsprogresjon. Det er denne pasientgruppen som er relevant for 2.linje behandling blant annet med kabazitaxsel (2).

Metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft er en meget alvorlig sykdom som krever livslang behandling og dermed tilfredsstillende prioriteringskriterier for alvorlighet og langvarighet.

1.2.1 Kabazitaxsel (Jevtana)

Indikasjoner

Jevtana i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaxsel (5).

Virkningsmekanisme

Kabazitaxsel er et antineoplastisk middel som virker ved å forstyrre mikrotubulinnettverket i celler. Kabazitaxsel bindes til tubulin og fremmer sammensetningen av tubulin til mikrotubuli samtidig som nedbrytning hemmes. Dette fører til stabilisering av mikrotubuli, noe som resulterer i hemming av mitotiske og interfasecellulære funksjoner.

Dosering

Jevtana gis intavenøst med anbefalt dose 25 mg/m² gitt hver 3. uke, kombinert med oral prednison eller prednisolon 10 mg daglig under hele behandlingen. Premedisinering (antihistaminer, kortikosteroid, og H2-antagonist) bør gis før hver administrering for å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av hypersensitivitetsreaksjoner. Antiemetisk profylakse anbefales i tillegg. Produsenten anbefaler forebyggende behandling med G-CSF for å minske risikoen for neutropeni (5).

Bivirkninger

Jevtana har en rekke bivirkninger som er typiske for taksaner bl.a: benmargssuppresjon, perifer nevropati, og hudforandringer(5). Sikkerheten til kabazitaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon ble evaluert hos 371 pasienter som deltok i TROPIC studien. Median behandlingsvarighet var på 6 sykluser med kabazitaxsel. De vanligste (> 5 %) alvorlige bivirkningene av grad ≥ 3 i kabazitaxsel-gruppen var: Nøytropeni (81,7 %), leukopeni (68,2 %), anemi (10,5 %), febril nøytropeni (7,5 %) og diaré (6,2 %).

De vanligste (> 10 %) bivirkningene av alle grader var: Anemi (97,3 %), leukopeni (95,6 %), nøytropeni (93,5 %), trombocytopeni (47,4 %) og diaré (46,6 %). 68 pasienter (18,3 %) avsluttet behandlingen med Jevtana på grunn av bivirkninger. Den vanligste bivirkningen som forårsaket avslutning av behandlingen var nøytropeni (6).

1.3 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger og alternativ behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft er under revidering (1). Dette skyldes blant annet at tre nye legemidler for behandling av mCRPC etter docetaxelterapi har kommet på markedet (kabazitaksel, abiraterone, enzalutmid). To av disse ble markedsført i Norge i 2011: kabazitaksel (Jevtana) og abirateronacetat (Zytiga) (5, 7). Enzalutamid (Xtandi) ble godkjent av EMA i juni 2013 og vil få norsk godkjenning i løpet av juli 2013 (8). Alle disse legemidlene har vist økt total overlevelse hos mCRPC pasienter, sammenlignet med placebo, med median overlevelse på minst 4 måneder (9, 10). National Comprehensive Cancer Network/ NCCN og European Association of Urology/EAU har inkludert i sine anbefalinger både abirateronacetat og kabazitaksel som 2.linje behandling av CRPC pasienter (11). Abirateron har nylig fått utvidet indikasjon til også å omfatte 1. linje behandling (pre-docetaxel) (7). Sanofi har opplyst at det pågår flere studier med kabazitaksel, blant annet en studie hvor effekten som 1. linjeterapi sammenlignes mot docetaksel.

Både abirateron og enzalutamid er orale formuleringer som skal tas 1 gang daglig mens kabazitaksel gis på sykehus som infusjon i sykluser på 3 uker. De orale legemidlene har en annen virkningsmekanisme og dermed gunstig bivirkningsprofil sammenlignet med cytostatikumet kabazitaksel. Det antas at disse legemidler vil i stor grad konkurrere om de samme pasienter som kabazitaksel er indisert for. Tilgang på flere legemidler med ulik virkningsmekanisme og bivirkningsprofil kan på sikt føre til at behandlingen i større grad vil baseres på pasientens tumorbiologi og sykdomskarakteristikk. Per i dag mangler vi fase III studier som dokumentasjonsgrunnlag for eventuell sekvensiell behandling.

Abirateron ble vurdert til forhåndsgodkjent refusjon til behandling av mCRPC pasienter som har progrediert etter docetaksel behandling. Legemiddelverket har konkludert med at kostnader for behandling i 2.linje ikke står i forhold til dokumentert nytte av behandlingen. Søknad om forhåndsgodkjent refusjon ble derfor avslått. Abirateron er tatt i omfattende bruk selv om det formelt ikke er gitt anbefalinger i de nasjonale retningslinjer. Nylig indikasjonsutvidelse innebærer at abirateron kan nå også forskrives som 1. linjebehandling av mCRPC før docetaksel. Salgsomsetting i juni 2013 har passert 8 mill. kr.

Forbruket av kabazitaksel stiger svakt, men jevnt med en omsetning i juni i år på over 1,5 mill. kroner. Salgsdata er basert på statistikk fra Farmastat (omsatt AIP fra grossist)

2 KLINISK DOKUMENTASJON SOM LIGGER TIL GRUNN FOR DEN HELSEØKONOMISKE MODELLEN

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

2.1.1 TROPIC studien

Effekten og sikkerheten til kabazitaksel (Jevtana) i kombinasjon med prednison eller prednisolon ble evaluert i en randomisert, åpen, multisenter fase III-studie (TROPIC) med deltager fra 26 land. Ingen norske sentra var involvert, men flere svenske og danske pasienter var med i studien. TROPIC inkluderte pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakrefte (mCRPC) som tidligere var behandlet med et regime som inkluderte docetaxel (6).

Total overlevelse (OS) var det primære endepunktet i studien. Dette er et objektiv utfallsmål som ikke vil påvirkes av åpen studiedesign.

Sekundære endepunkter var:

- progresjonsfri overlevelse (PFS) definert som tid fra randomisering til det som inntreffer først: tumorprogresjon, PSA progresjon, smerteprogresjon, eller død uansett årsak.
- tumorresponsrate basert på Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST);
- PSA-progresjon (definert som $\geq 25\%$ økning eller $> 50\%$ hos henholdsvis PSA *ikke-respondere* eller *respondere*);
- PSA-respons (minst 50 % reduksjon i PSA-serumnivå),
- smerteprogresjon vurdert ut fra Present Pain Intensity (PPI)-skalaen (McGill-Melzack-spørreskjemaet) og en analgetisk score (AS)
- smerterespons (definert som: minst 2-poengs reduksjon fra grunnlinje median PPI uten samtidig økning i AS, eller $\geq 50\%$ reduksjon i bruk av smertestillende midler sammenlignet med grunnlinje gjennomsnittlig AS, uten samtidig økt smerte.)

Totalt 755 pasienter ble randomisert til å få enten: Jevtana 25 mg/m² intravenøst hver tredje uke i maksimalt 10 kurer med 10 mg prednison eller prednisolon oralt daglig (n=378), eller til å få Mitoxantron 12 mg/m² intravenøst hver tredje uke i maksimalt 10 kurer med 10 mg prednison eller prednisolon oralt daglig (n=377).

En dosereduksjon var tillatt per pasient i respektive grupper (20 mg/m² kabazitaksel, 10 mg/m² mitoksantron). G-CSF behandling var tillatt etter første episode med nøytropeni i kombinasjon med feber eller infeksjon.

Inkluderte pasienter var over 18 år med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakrefte, enten målbart med RECIST-kriterier eller ikke målbart sykdom med stigende PSA-nivåer eller forekomst av nye lesjoner, og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus 0 til 2. Pasientene måtte ha både hematologiske prøver og leverfunksjonsprøver innen definerte verdier for å bli inkludert i studien (6).

Pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen, myokardinfarkt i løpet av de siste 6 måneder, eller pasienter med ukontrollert hjertearytmi, angina pectoris, og/eller hypertensjon ble ikke inkludert i studien.

Resultater

Tabell 1: *Utvalg av resultater fra TROPIC studien (hele populasjonen)*

N= 775 pasienter	Kabazitaksel + prednisolon N = 378	Mitoksantron + prednisolon N = 377
Pasientkarakteristikk		
Alder (median)	68 (62-73)	67 (61-72)
ECOG* 0-1	350/378 (93 %)	344/377 (91%)
Docetakseldose før studiens start (gjennomsnitt)	576,6 mg/m ²	529,2 mg/m ²
Utvalg av resultater		
Total overlevelse (OS), Median, måneder	15,1(95 % KI: 14,1-16,3)	12,7 (95 % KI:11,6-13,7)
Total overlevelse (OS) Hazard ratio (HR)	0,70 (95% KI:0,59- 0,83), p< 0,001	
Progresjonsfriooverlevelse (PFS), Median, måneder	2,8 (95% KI: 2,4-3,0)	1,4 (95% KI: 1,4-1,7)
PFS Hazard ratio (HR)	0,74 (95% KI:0,64-0,86), p< 0,001	

*ECOG- The Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Funksjonsstatus fra 0 (full aktiv og kapabel å utføre alle dagens gjøremålslik som før sykdommen) og 5 (død)

- Primær endepunkt- total overlevelse

Total overlevelse var signifikant lengre med kabazitaksel sammenlignet med mitoksantron. *Median total overlevelse* (95 % KI) i sluttanalysen (29.09.2009): 15,1 (14,1-16,3) måneder for kabazitaksel versus 12,7 (11,6-13,7) måneder, HR 0,70 (95 % KI: 0,59-0,83) (6). Dette

gir en 2,4 måneder forlenget median levetid. En oppdatert analyse (10.03.2010) viste vedvarende resultater med HR 0,72 (0,61-0,84)(12).

Total mortalitet var lavere i Jevtana: 61 % (227/371) sammenlignet med 74 % (275/371) i mitoksantron armen.(sluttanalyse). *Mortalitet innen 30 dager* fra siste administrasjon av studert legemiddel var høyere i kabazitaksel armen 18 /371 (5 %) enn i mitoksantron armen 9/371 (2%)

- Sekundære endepunkter:

Median tid til PSA-progresjon var på 6,4 måneder (95 % KI: 5,1-7,3) kabazitakselarm sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,2-4,4) i mitoksantronarmen, HR 0,75 (95 % KI: 0,63-0,90), $p=0,0010$.

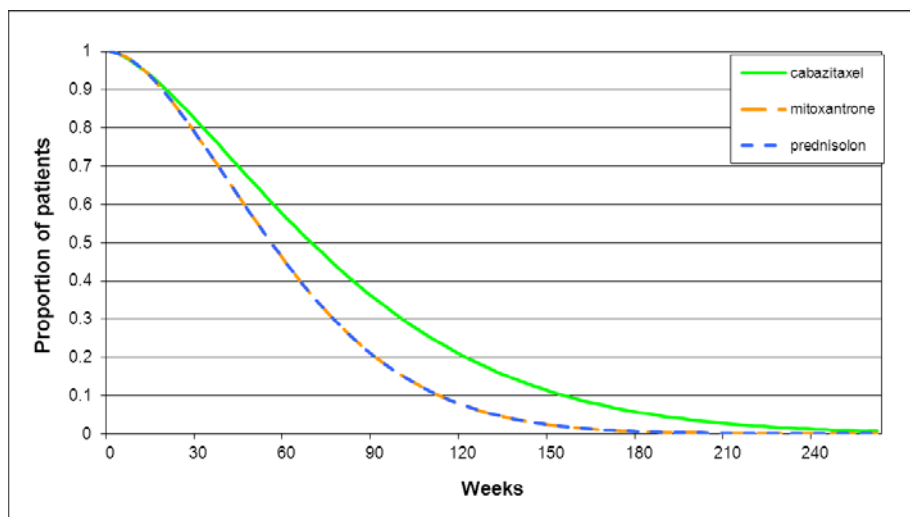
PSA-responsen: 39,2 % pasienter i kabazitakselarmen (95 % KI: 33,9-44,5) versus 17,8 % hos pasienter som fikk mitoksantron (95 % KI: 13,7-22,0), $p=0,0002$.

Tumorresponsrate var på henholdsvis 14,4 % (95 % KI: 9,6-19,3) hos pasienter i kabazitakselarmen sammenlignet med 4,4 % (95 % KI I: 1,6-7,2) hos pasienter i mitoksantronarmen, $p=0,0005$.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene når det gjaldt *smerteprogresjon og smerterespons*.

Andelen pasienter som fullførte alle 10 sykluser var 28 % (N = 105) i kabazitakselarmen sammenlignet med 12 % (n= 46) i mitoksantronarmen. Sykdomsprogresjon var hovedgrunnen til avbrudd i behandlingen (48 % i kabazitaksel vs. 71 % i mitoksantron).

Figuren under viser total overlevelse i TROPIC (Weibull distribusjon)



2.1.2 Subgruppe for basecase i den helseøkonomiske analyse

	MTX+PRED			CBZ+PRED			CBZ+PRED vs MTX+PRED	
	Number dead / N (%)	median survival (95% C.I.)	mean survival (95% C.I.)	Number dead / N (%)	median survival (95% C.I.)	mean survival (95% C.I.)	Hazard Ratio (HR)	Median difference
Patients who never responded to Docetaxel and then progressed < 3 months after the last dose	163 / 207 (78.7%)	10.9 (9.3 – 12.7)	12.5 (11.4 – 13.5)	137 / 196 (69.9%)	12.9 (11.2 – 14.3)	15.1 (13.6 – 16.5)	0.77 (0.61 – 0.96)	2.0 (in mean: 2.6)
Patients who responded first to Docetaxel and then progressed < 3 months after the last dose	60 / 78 (76.9%)	11.6 (9.8 – 13.7)	12.5 (11.0 – 14.0)	47 / 77 (61.0%)	15.7 (13.4 – 21.9)	19.9 (16.8 – 23.0)	0.52 (0.35 – 0.76)	4.1 (in mean: 7.4)
Patients who never responded to Docetaxel and then progressed ≥ 3 months after the last dose	25 / 42 (59.5%)	18.5 (15.6 – 22.0)	18.7 (15.9 – 21.5)	20 / 43 (46.5%)	18.0 (16.5 – .)	21.5 (18.6 – 24.3)	0.73 (0.40 – 1.33)	-0.5 (in mean: 2.8)
Patients who responded first to Docetaxel and then progressed ≥ 3 months after the last dose	30 / 48 (62.5%)	16.4 (14.6 – 22.7)	18.6 (15.6 – 21.6)	30 / 59 (50.8%)	16.6 (14.7 – .)	23.2 (19.1 – 27.3)	0.78 (0.47 – 1.30)	0.2 (in mean: 4.6)

Overstående tabell er hentet fra søknaden og viser at Sanofi har utført analyser for fire ulike subgrupper definert på bakgrunn av initiell respons for docetaxel og tidsintervall i progresjonsfri tilstand etter avsluttet docetaxel behandling. Disse analyser var ikke prespesifisert ved studiens oppstart. Opprinnelige ITT analyser i TROPIC er utført for subgrupper basert på tidsintervaller: progresjonsfri tidsintervall under- og over 6 måneder fra siste docetaxel kur.

Basecase i den helseøkonomiske analysen bygger på data fra den undergruppe som er merket med rødt. Denne undergruppen av hele TROPIC populasjonen består av (155/755) pasienter som har fått initiell respons og deretter rask progresjon under behandlingen, eller innen 3 måneder etter avsluttet docetaxel behandling. Flesteparten av pasientene i denne gruppen fikk bare en enkel behandling med docetaxel i 1. linje.

Tabellen under viser resultater for total overlevelse (post-hoc analyse av TROPIC) for denne subgruppen. (tabell 2)

Tabell 2: *Post-hoc subgruppe analyse - totaloverlevelse (OS)*

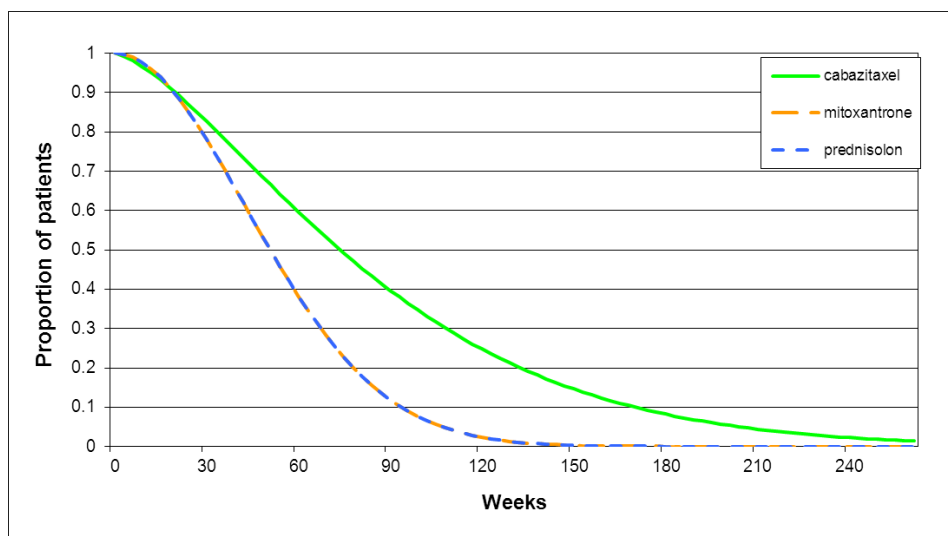
Pasienter som først responderte på docetaxsel, men fikk tilbakefall 3 mnd. etter siste dose. (N = ■)	Mitoksantron (MTX) + prednisolon (PRED) N = ■	Kabazitaxsel (CBZ)+ prednisolon (PRED) N = ■	CBZ+ PRED vs. MTX + PRED Hazard ratio (HR)
Median OS, 95 % KI	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Mean OS, 95 % KI	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Antall dødsfall/N (%); OS	■■■■■■■■	■■■■■■■■	■■■■■■■■
Antall pasienter med progresjon inkludert smerte, 95 % KI	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■■■■■
Median PFS inkludert smerte, 95 % KI	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
Antall pasienter med progresjon uten hensyn til smerte, 95 % KI	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■■■■■
Median PFS ekskludert smerte, 95 % KI	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■

Denne pasientgruppen var ikke spesifisert på forhånd og analysen er utført etter at studien var avsluttet. Resultatene viser en forlenget median total overlevelse med 4, 1 måneder sammenlignet med mitoksantron (15,7 vs. 11,6 mnd.). Hazard ratio 0,52 (95 % KI:0,35-0,76) tilsvarer tilnærmet halvering av risiko for død. Dette er mye bedre effektdata enn for hele TROPIC populasjonen på samme tidspunkt hvor median total overlevelse var 2,4 måneder, HR: 0,70 (95 % KI: 0,59- 0,83) dvs. 30 % risiko reduksjon. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var i TROPIC 2, 8 mnd i kabazitaxsel vs. 1,4 i mitoksantron HR: 0,74 (95 % KI 0,64-0,86), mens PSF i subgruppen var 2,6 mnd i kabazitaxsel vs. 1,4 mnd. i mitoksantron HR :0,66 (0,48-0,91).

Legemiddelverket drøfter validiteten av resultater i denne subgruppen i kap.2.2

Figuren under viser fordeling av data for total overlevelse (OS) i subgruppen

(Weibull distribusjon)



Sanofi gjør en antagelse om at pasienter i denne undergruppen, som utgjør omlag 21 % av den totale TROPIC populasjonen, har en mer aggressiv type prostatakrefte.

Legemiddelverket har sett nærmere på denne gruppen sammenlignet med hele TROPIC populasjonen i neste kapittel (kap.2.2)

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for helseøkonomiske analyse (PICO) ¹

Studiepopulasjon i TROPIC i forhold til forventet norsk populasjon

I kabazitaxel gruppen var gjennomsnittsalder 68 år (46-92) og den etniske fordelingen var 83,9 % kaukasiere, 6,9 % asiatiske/orientalske, 5,3 % afrikansk opprinnelse og 4 % andre. Fordeling av demografiske faktorer som alder, etnisitet og ECOG funksjonsstatus (0 til 2) var balansert mellom behandlingsarmene i TROPIC studien. Pasienter i TROPIC hadde god funksjonsstatus, akseptable hematologiske verdier og god lever og nyrefunksjon. Det betyr at effekten av kabazitaxel ikke er studert hos pasienter som har dårlige allmenntilstand og funksjon (ECOG \geq 2) og hos betydelig eldre pasienter (> 73 år).

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Fordelingen av alle pasienter i TROPIC mht. sykdomsprogresjon under og etter docetaksel var følgende for kabazitakselarm: 115 pasienter (30 %) har progrediert under docetaksel, 158 pasienter (42%) < 3 mnd og 102 pasienter (27%) > 3 mnd. fra siste docetaksel kur. Lignende fordeling var registrert i mitoksantron gruppen. Det betyr at to tredjedeler av pasienter i kabazitaksel har progrediert under docetaksel behandling eller i løpet av < 3 måneder fra siste behandling.

Studiepopulasjonen i TROPIC gjenspeiler sannsynligvis relevant norsk pasientpopulasjon som er aktuell for behandling. Det er rimelig å anta at bivirkningsprofil setter begrensninger for hvilke pasienter som kan ha nytte av kabazitaksel.

Studiepopulasjon i Subgruppen (N=155)

I den helseøkonomiske analysen benyttes effektdata fra en liten subgruppe av TROPIC pasienter (21 %) som består av 155 menn. I følge Sanofi er denne avgrensningen gjort som følge av anbefaling fra norske klinikere basert på dokumenterte resultater for totaloverlevelse i TROPIC. Det synes ikke at valg av gruppen er begrunnet med andre kjente prognostiske faktorer med betydning for overlevelse ved mCRPC (13-15).

Følgende prognostiske faktorer av betydning for total overlevelse ved 2 år ble identifisert på tvers av TROPIC populasjonen: viscerale metastaser, ECOG > 2, målbar sykdom ved behandlingens oppstart, tid fra sist docetakselkur til oppstart av behandling med kabazitaksel (< 6 mnd vs. > 6 mnd). tid fra siste docetakselkur til progresjon (< 6 mnd), sterke smerter, baseline PSA, baseline hemoglobin (anemi), tid fra oppstart av hormonterapi til randomisering(15).

Legemiddelverket mener at hvis behandlingen skal avgrenses til en underpopulasjon fra TROPIC så bør det vises til faktorer av betydning for fremtidig identifisering av relevante pasienter. Ut fra dokumentasjonen virker det som at «intervalltid til progresjon» < 3 måneder etter docetaksel er den eneste felles prognostiske faktor av betydning som skiller disse pasienter fra resten av TROPIC populasjonen. Det er ikke redegjort for mulige andre prognostiske faktorer i subgruppe populasjonen vs. TROPIC populasjonen(6).

Legemiddelverket har sett nærmere på sammensetting av subgruppen. Det er en viss skjevhet i fordeling av prognostiske faktorer mellom behandlingsarmene: 10 % flere pasienter hadde baseline funksjonsstatus ECOG = 0 i kabazitaksel gruppen sammenlignet med mitoksantron. ECOG funksjonsstatus er en kjent prognostisk faktor for økt overlevelse. Flertallet av pasienter i valgt subgruppe fikk kun 1 behandlingsregime med docetaksel: 88 % i mitoksantron vs. 79 % i kabazitaksel. Om lag 16 % pasienter i kabazitakselarmen fikk mer enn to behandlingsregimer med docetakselvs. 9 % i mitoksantronarmen. Pasienter i subgruppen fikk i gjennomsnitt 727 mg/m² docetaksel som tilsvarer 9,7 kurer med docetaksel (75 mg/m² per kur). Til sammenligning hadde hele TROPIC populasjonen fått i gjennomsnitt 8,8 kurer med docetaksel. Flere pasienter i mitoksantronarmen var diagnostisert med viscerale metastaser som er assosiert med dårligere prognose.

Legemiddelverket mener at subgruppen foreslått av Sanofi sannsynligvis er for liten til å sikre lik fordeling av alle prognostiske faktorer, slik det ble gjort ved oppstarten av TROPIC studien pga. god randomiseringsprosedyre. Dette har ført til skjevheter mellom behandlingsarm som kan ha betydning for resultater. Overførbarhet av resultater utover studiepopulasjonen er derfor usikker.

I tillegg mener vi at det ikke er identifisert enkelte biologiske faktorer eller andre etterprøvbare og lett identifiserbare faktorer som skiller disse pasientene fra andre mCRPC pasienter. «Tidsintervall i remisjon» som det eneste identifiserbare faktor for seleksjon av pasienter er utilstrekkelig for at data fra denne subgruppen kan brukes som grunnlag for basecase i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket mener også at statistisk analyse av data fra denne subgruppen har flere metodiske svakheter. Dette er nærmere drøftet i APPENDIX 1.

Legemiddelverket kommer derfor å bruke data fra hele pasientpopulasjonen i TROPIC som grunnlag for hovedanalyse. Se også diskusjonen i kap. 3. og i APPENDIX 1

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (TROPIC)

Median antall behandlingkurer var 6 i Jevtana-gruppen og 4 i mitoksantrongruppen. Antall pasienter som fullførte studiebehandlingen (10 kurer) var henholdsvis 29,4 % og 13,5 % i Jevtana-gruppen og kontrollgruppen. Det betyr at mindre enn 30 % av pasienter har fullført planlagte behandlingsregimet. Dosering fra TROPIC studien danner grunnlag for anbefalt dosering i klinisk praksis/ godkjent dosering i Preparatomtale. Sanofi har fått bekreftet av norske klinikere at brukte doser i TROPIC studien: 25 mg/m² gjenspeiler dosering i norsk klinisk praksis. I modellen ble det antatt at i gjennomsnitt en pasient har kroppsoverflate på 2 m². Det betyr at i modellen brukes dosering: 50 mg kabazitaksel per pasient per syklus. Sanofi har sendt inn data fra svenske og danske pasienter som bekrefter at de aller fleste skandinaviske pasienter i TROPIC har fått 50 mg kabazitaksel/syklus basert på kroppsoverflate.

Dosering av kabazitaksel er diskutert videre i kap.3.

Premedisinering: pasienter i TROPIC ble premedisinert før oppstarten av kabazitaksel (antihistaminer, H₂-inhibitorer og steroider). Det antas i modellen at tilsvarende premedisinering gis til alle pasienter. Norske klinikere har bekreftet til Sanofi at dette er vanlig praksis.

G-CSF- andel pasienter som ble behandlet med G-CSF som primær profylakse i TROPIC studien var XY. I følge Sanofi har norske klinikere bekreftet at det gis G-CSF profylakse med følgende fordeling: filgrastin (60 %) og pegfilgrastin (40 %). Det er denne fordelingen som brukes i modellen. Andelen pasienter behandlet med G-CSF er hentet fra TROPIC studien.

Norske klinikere som Sanofi har hatt kontakt med har bekreftet at kabazitaksel brukes i henhold til anbefalinger i Preparatomtalen. Dette inkluderer også bruk av premedisinering og profylakse med G-CSF ved behov.

Komparator i forhold til klinisk praksis

TROPIC studien bruker mitoksantron som komparator for effektvurdering av kabazitaksel. I den innsendte analysen brukes mitoksantron som hovedkomparator, men det er også utført analyse med prednisolon som komparator.

Mitoksantron i Norge er godkjent til behandling av smerte relatert til avansert hormonrefraktær prostatacancer i kombinasjon med lave doser kortikosteroider når etablert smertebehandling er utilstrekkelig eller ikke er mulig. Legemiddelet har smertelindrende effekt men påvirker ikke totaloverlevelse hos pasienter med mCRPC(16).

Mitoksantron anbefales som 2. linje cytostatika i nasjonal handlingsplan for mCRPC, men flere norske klinikere antydte tidligere at mitoksantron brukes kun i mindre grad i klinisk praksis.

Grunnet svært begrenset bruk i relevant pasientpopulasjon, anser Legemiddelverket at mitoksantron ikke er den mest relevante behandlingsalternativ i den helseøkonomiske analysen. Kabazitaksel vil hovedsakelig komme i tillegg til palliativ behandling med prednisolon fordi kabazitaksel skal alltid brukes sammen med prednisolon.

Sanofi har også utarbeidet analyser med mitoksantron eller med prednisolon som komparator. I disse analysene antas at effekten av prednisolon er lik mitoksantron.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

I den innsendte helseøkonomiske analysen brukes følgende utfallsmål for effektdata:

	Hovedanalyse fra Sanofi Subgruppe N = 155	TROPIC studien N = 755
Populasjon	Menn med mCRPC som har progrediert under docetaksel eller < 3 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel	Menn med mCRPC som har progrediert under- eller etter avsluttet behandling med docetaksel
Utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS) • Progression-free survival (PFS) with pain • Respons rate • PSA nivå • Bivirkninger • Helserelatert livskvalitet 	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS) • Progression-free survival (PFS) with/without pain • PSA responsrate • PSA progresjon • Objektiv tumor respons • Tid til tumor progresjon • Smerte respons • Smerte progresjon • Bivirkninger

Følgende utfallsmål har betydning for beslutning om valg av aktuell behandling for pasienter med mCRPC: dokumentert total overlevelse, progresjonsfri overlevelse, tumorrespons rate, tid til tumor progresjon, PSA respons, PSA progresjon, smerterespons, smerte progresjon og bivirkninger/ sikkerhets profil. TROPIC studien rapporterte resultater for alle disse utfallsmål.

Total overlevelse er et objektiv utfall og vil ikke påvirkes av at TROPIC studien hadde åpen design. Progresjonsfri overlevelse var i TROPIC var definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon, PSA progresjon, smerteprogresjon, eller død uansett årsak. Smerteprogresjon og symptomatisk progresjon står for om lag en fjerdedel av progresjonsrelaterte hendelser i hver gruppe. Det kan ikke utelukkes at åpen studiedesign/kjennskap til gitt behandling hos pasienten og behandlere kan ha påvirket rapportering av de subjektive utfallene. Dette kan potensielt ha betydning for rapportering av progresjonsfri overlevelse som utfall i studien.

Det ble ikke samlet inn data for livskvalitet i TROPIC.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen for effektdata

TROPIC studien er utført som randomisert, kontrollert, multisenterstudie med åpen design. God randomiseringsprosedyre (komputer generert) har sikret at fordeling av prognostiske faktorer var lik fordelt mellom behandlingsarm (kabazitaxel vs. mitoksantron). Inkluderte pasienter (hele studiepopulasjon) gjenspeiler relevant pasientgruppe. Rapporterte utfallsmål er i henhold til anbefalinger fra EMA for studier med kreftpasienter. Analyser av data fra studien er rapportert for ITT populasjon.

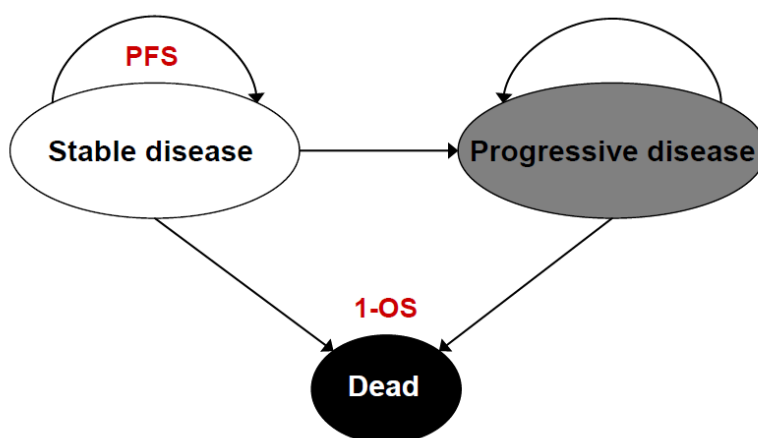
TROPIC var utført med åpen design og dette kan potensielt medføre bias med hensyn på subjektive utfallsmål som smerter- og symptomatisk progresjon. Disse komponentene inngår i definisjonen av « Progresjonsfri overlevelse» i TROPIC. Åpen studiedesign vil ikke ha samme betydning for utfall hvor endringer kan måles eller tallfestes (total overlevelse, mortalitet, PSA progresjon, hematologiske verdier, radiologisk bekreftet metastase osv.)

3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV KABAZITAKSEL (JEVTANA)

Legemiddelverket anser at riktig komparator i til behandling med Jevtana er prednisolon og ikke mitoksantron. Dette er i tråd med vår tidligere vurdering av abirateron til behandling av mCRPC pasienter. Valg av komparator i analysen er nærmere drøftet i Kap.2

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den presenterte modellen er en Markov-kjede modell med tre helsetilstander; stabil sykdom, sykdomsprogresjon og død.



Alle pasienter går inn i modellen i progresjonsfri tilstand. I løpet av en syklus, definert av søkeren som en periode på 3 uker, kan pasienter enten forbli i progresjonsfri tilstand eller gå over i tilstanden progrediert eller død. Modellen åpner ikke for at pasienter vender tilbake fra alvorlige til mindre alvorlige sykdomstilstander. Dette gjenspeiler godt sykdomsutvikling av CRPC som er progredierende og uten kurativ behandling. Modellen definerer forløpet ved at behandling med kabazitaksel både påvirker tid i progresjonsfri tilstand og forbedrer totaloverlevelse.

Hvilken tilstand pasienten befinner seg i hver syklus i modellen bestemmes av overgangssannsynlighetene. Ratene for overgangssannsynlighetene er beregnet med utgangspunkt i observerte sykdomsprogresjonsrater og overlevelsesserater fra TROPIC-studien.

3.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet for analysen er et begrenset samfunnsperspektiv, inkludert direkte kostnader for medisinsk oppfølging av pasientene. Det er videre lagt til grunn at pasientene på grunn av høy alder og sykkelighet uansett ikke er arbeidsdyktige.

3.1.2 Tidshorisont

Søkers base case er et livsvarig behandlingsforløp. Søkeren estimerer kostnader og helseeffekter over en tidsperiode på 15 år (260 sykluser). Siden oppfølgingstiden i TROPIC studien er kortere enn tidshorisonten i modellen, benytter søkeren statistiske metoder for å ekstrapolere dataene.

Median overlevelse for disse pasientene er på 10-12 måneder (17, 18).

3.1.3 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Det brukes følgende effektdata i modellen:

- Total overlevelse (OS)

Søkeren estimerte en parametrisert overlevelsesfunksjon for hver av behandlingsarmene basert på data fra TROPIC studien ved bruk av. Dette er nærmere beskrevet og diskutert i vedlagt separat APPENDIX 1.

Søkers basecase i legemiddeløkonomiske analyse er basert på studiedata fra subgruppen med 155 pasienter som har progredier < 3 måneder etter siste docetaxelkur.

Mer detaljert beskrivelse av subgruppen er gjort i den kliniske delen, se kap.2.

Overlevelsesdataene fra subgruppen er samlet i tabellen nedenfor.

Tabellen er hentet fra søknaden.

Overall Survival	MTX+ PRED	CBZ + PRED	Difference
Number of dead			
Median survival			
Mean survival			

Resultatene fra subgruppen viser en forlenget median overlevelse på 4,1 måneder, mot 2,4 måneder forlenget overlevelse for hele studiepopulasjonen i TROPIC.

I modellen har Sanofi brukt anslaget for gjennomsnittlig (mean) total overlevelse (OS) på 7,4 måneder. Av dette representerte gevinst i progresjonsfri overlevelse 1,2 måneder. Det betyr at det vesentligste av overlevelsesgevinsten ved behandling oppstår i modellens tilstand der pasienten har progrediert.

- Progresjonsfri overlevelse

Data om progresjonsfri overlevelse (PFS) fra TROPIC studien ble benyttet i estimering av 3 ukers sannsynlighetene for sykdomsprogresjon og for ekstrapolering utover oppfølgingsperioden i studien (25 mnd.). I den opprinnelige analysen fra Sanofi ble det benyttet lognormal fordeling for progresjonsfri overlevelse i mitoksantronarm og Weibull fordeling i kabazitakselarm. Legemiddelverket valgte å bruke Weibull fordeling i for både OS og PFS. Dette er nærmere diskutert i APPENDIX 1.

- Smertelindring

Progresjonsfri overlevelse i TROPIC var definert som progresjon i tumorvekst (RECIST kriteria), smerteprogresjon, PSA progresjon, eller død av alle årsaker. Data for PFS med smerteprogresjon ble lagt retrospektivt til data om klinisk- eller PSA progresjon. Dette fordi smerteprogresjon ikke ble registrert i Case Report Form (CRF) i motsetning til data på klinisk- eller PSA progresjon. Smerteprogresjon ble derfor vurdert på bakgrunn av rapportert smerteskår og hentet retrospektivt fra databasen. I sin hovedanalyse bruker Sanofi PFS med smerteprogresjon i basecase, mens PFS uten smerteprogresjon er brukt i sensitivitetsanalysen. Smerteprogresjon i scenario hvor det brukes prednisolon alene er antatt å være lik den i mitoksantronarmen.

- Bivirkninger

Sanofi har i analysen fokusert på de alvorligste bivirkninger av grad ≥ 3 .

Kostnader for behandling av bivirkningsreaksjoner er omtalt senere i rapporten.

3.2 Helsenyttelivskvalitet

I TROPIC ble det ifølge søker ikke samlet inn livskvalitetsdata som kan brukes i en økonomisk modell. Søker har derfor gjennomført litteratursøk for å identifisere relevante studier med livskvalitetsdata for denne pasientgruppen. To studier danner grunnlag for livskvalitetsvekter brukt i analysen.

I Sullivan et al (2007) målte forskere EQ-5D hos menn med kastrasjonsresistent prostatakraft. Målinger ble gjort etter hhv. 3, 6 og 9 mnd. etter innrulling i studien (19). Under 7 % av de 280 deltakerne i studien hadde fått docetaksel tidligere. Utgangspunktet for pasientene var en EQ-5D score på 0,635, og det var en signifikant reduksjon fra 0 til 3 måneder på 0,07 i EQ-5D skår som følge av sykdomsprogresjon. Sanofi bruker 0,07 som anslag på QALY-tap ved å gå fra tilstanden stabil sykdom til progredierende sykdom i modellen.

Videre har Sanofi vurdert upubliserte data fra UK *Early Access Programme Study* (EAP) for kabazitaksel. UK EAP er en studie med en behandlingsarm (ublindet, ukontrollert) der helserelatert livskvalitet for kabazitaksel pasienter studeres nærmere. Fra denne studien hentes et livskvalitetsnivå for tilstanden «stabil sykdom» ved å poole data på ulike

oppfølgingstidspunkter etter Syklus 2 (N=■) og syklus 4 (N=■) etter at pasientene hadde fått kabazitaksel. På denne måten etableres en EQ-5D nytteskår på ■■■■■. En interimanalyse fra UK viser EQ-5D nytteskår 0,69 for progrediert tilstand (n=62). I denne studien er det på rapporteringstidspunktet bare fire pasienter som har progrediert, og ifølge Sanofi er dette for svakt for å presentere nytteskår for progrediert tilstand.

I analysen henter derfor Sanofi verdier for QALY tap ved overgang til progrediert tilstand fra Sullivan studien, med 0,07 og trekker dette fra utgangsnivået funnet i Sullivan et al for å finne en nytteskår for progrediert tilstand på 0,692.

3.2.1 Kostnader (input data)

Modellen deler opp kostnadene i tre komponenter, også fordelt etter sykdomsstadium. Dette er hhv. legemiddelkostnader, kostnader ved bivirkninger og andre kostnader. Alt dette er direkte kostnader. Tabellen nedenfor illustrerer dette (hentet fra søknaden).

Health state	Cost type		
	Drugs	Adverse events	Other
Stable disease	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm-specific drugs plus administration costs ▪ Premedication drugs ▪ Concomitant medication 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Drug treatment plus any extra outpatient visits and hospitalizations 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Other disease-related costs (imaging, lab tests, palliative care, routine follow-up visits etc.)
Progressive disease	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC/post-2nd line mix drugs ▪ Concomitant medication 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Other disease-related costs (imaging, lab tests, palliative care, routine follow-up visits etc.)
Death			<ul style="list-style-type: none"> ▪ End-of-life care cost when patient dies (includes palliative care visits and inpatient stays)

Sanofi har brukt offentlige kilder for kostnadene og validert ressursbruk med kliniske eksperter.

Kostnad av Jevtana (kabazitaksel)

Sanofi har i analysen lagt til grunn en pris på Jevtana ekskl. mva ■■■■■ kr pr enhet.

Gjeldende pris for Jevtana ekskl. mva er etter det Legemiddelverket har fått skriftlig opplyst fra Legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS) 35763,22 kr pr enhet (LIS-AIP pluss tillagt apotekavanse ekskl. mva).

I analysen legges til grunn dosering basert på kroppsoverflate på 2,0 m². Dette tilsvarer 50 mg kabazitaksel per syklus per pasient ved bruk av anbefalt dose 25 mg/m². Jevtana finnes i hetteglass med 60 mg kabazitaksel. Det betyr at 10 mg av kabazitaksel blir igjen etter administrasjon til en pasient. I vedlagt analyse antas deling av hetteglass slik at det som blir til overs fra et hetteglass med 60 mg kan brukes til neste pasient. Tabellen nedenfor illustrerer de ulike legemiddelkostnadene (i kroner) som søker har benyttet i analysen.

Oversikten er utarbeidet av Sanofi.

Tabellen er hentet fra søknaden.

Resource use	Cost / unit	Unit
Arm-specific drugs		
Cabazitaxel		Mg
		Vial (1 vial = 60 mg)
Mitoxantrone	109,96	Mg
	2199,12	Mg (1 vial = 20 mg)
Docetaxel	53,80	Mg
Abiraterone	0,66	Mg
Pre-medication		
Anti-histamines (dexchlorpheniramine)	0,45	Mg
H2 inhibitors (ranitidine)	0,004	Mg
Antiemetics (ondansetron)	2,71	Mg
Corticosteroids (dexamethasone)	15,25	Mg
G-CSF (pegfilgrastim)	1259,39	Mg
G-CSF (filgrastim)	2241,30	Mg
Concomitant medication		
LHRH agonists (goserelin (Novgos))	225,75	Mg
LHRH agonists (goserelin (Novgos))	204,28	Mg
BSC		
Analgesics (co-codamol)	1,11	Tablet
Analgesics (diclofenac)	0,78	Tablet
Analgesics (paracetamol)	0,0005	Mg
Steroids (dexamethasone)	15,25	Mg
Steroids (prednisone)	0,12	Mg
Bisphosphonates (Zoledronic acid)	474,20	Mg
Morphine (delcontine(depot))	0,06	Mg
Post-2nd line chemotherapy mix drugs		
Etoposide	2,42	Mg
Estramustine	0,13	Mg
Cyclophosphamide	0,13	Mg
Paclitaxel	34,62	Mg
Vinorelbine (tartrate)	23,27	Mg
Carboplatin	5,06	Mg
Cisplatin	3,42	Mg
Gemcitabine	1,44	Mg

* Online access to drug cost database on Jan 11, 2012

3.2.2 Diskonteringsrente

Det anvendes diskonteringsrate på 4 % per år for både kostnader og helseeffekter i henhold til bestemmelser fra Finansdepartementet og norske retningslinjer for helseøkonomiske analyser.

3.3 Resultater av søkers analyse

3.3.1 Helsegevinst (QALY)

Tabellen under illustrerer pasientens livskvalitetsjusterte levetid, målt i QALY og LYG i subgruppen av TROPIC med prednisolon og mitoxantron som komparator. QALY-gevinsten for kabazitaksel pasientene er knyttet til lengre levetid enn prednisolon/mitoksantron pasientene i tillegg til at de tilbringer noe lengre til i progresjonsfri tilstand. Tabellen under er utarbeidet av søker.

QALY gevinst	0,392
Vunnede leveår (LYG)	0,563
Merkostnad pr vunnet QALY (ICER)	625 458 NOK

Dette er basert på at kostnadene beregnes pr hele hetteglass uten å bruke eventuell overskudd mellom pasientene. Det betyr at eventuell overskudd av kabazitaksel kastes (ingen *vial sharing* mellom pasientene).

3.3.2 Sensitivitetsanalyser

Søker har foretatt både enveis og probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA) for blant annet følgene nøkkel input data i modellen: legemiddelkostnader, kostnader for bivirkninger, tidshorisont for analysen, nyttetap som følge av bivirkninger, diskonteringsrate, PFS uten «pain» med flere.

4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT HELSEØKONOMISK ANALYSE

Pasientpopulasjon i analysen

Søker har sendt inn legemiddeløkonomisk analyse for en subgruppe av studiepopulasjonen i TROPIC studien som etter Legemiddelverkets syn ikke kan benyttes som grunnlag for en legemiddeløkonomisk analyse, se diskusjon i kapittel 2. Legemiddelverket mener at dataene som brukes for total overlevelse ved 25 måneder og ekstrapolering av disse i modellen er for usikre til å danne grunnlag for beregning av ICER for denne subgruppen, se diskusjonen i APPENDIX 1. Legemiddelverket har derfor valgt å basere

kostnadseffektivitetsvurderingen på hele TROPIC-populasjonen, med en rekke endringer av forutsetningene.

Som supplement gjør vi likevel noen betraktninger rundt hva kostnad per QALY kan være i subpopulasjonen som søker antar å være den gruppen som har best respons

Intervensjon: Kabazitaksel

Forbruk av legemiddel

Dosering av kabazitaksel beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate ($2,0 \text{ m}^2$). Anbefalt dosering er 25 mg/m^2 . Ett hetteglass med Jevtana inneholder 60 mg kabazitaksel. Mens enkelte pasienter vil trenge mindre enn en beholder per syklus, så vil enkelte andre ha behov for dosering hvor det brukes mer enn 1 beholder per syklus.

I søkers innsendte modell er det i utgangspunktet lagt til grunn at det ikke forekommer svinn med kabazitaksel når legemidlet administreres til pasient. Det legges dermed implisitt til grunn en forutsetning om såkalt «vial sharing» dvs. at rester i ett hetteglass gis til neste pasient slik at utnyttelsen av kabazitaksel optimaliseres og sykehuset unngår svinn. Søker har imidlertid også fremlagt transparente analyser/scenarier uten vial sharing, og det er i modellen lagt fullt ut til rette for valg av forutsetning mtp. vial sharing.

Tabellen under viser forskjell i kostnader basert på hele TROPIC populasjonen avhengig av om bruken per syklus beregnes per mg (uten svinn) eller per hetteglass.

Data i tabellen er hentet fra søknaden og er basert på median inkrementell QALY fra PSA simulasjon.

	Kostnader per mg		Kostnader per vial	
	TROPIC	Subgruppe	TROPIC	Subgruppe
Kr/QALY (ICER)	735 593 NOK	522 483 NOK	878 299 NOK	599 900 NOK
Kr/LYG (ICER)	517 739 NOK	364 585 NOK	619 152 NOK	419 035 NOK

Tabellen illustrerer at antagelse om bruk av hele hetteglass istedenfor *vial sharing* medfører en betydelig økning i kostnader per QALY.

Legemiddelverket mener at i praksis kan en forutsetning om full utnyttelse av hetteglass vanskelig etterleves selv om det er positivt at sykehusene forsøker å minimere svinn. Legemiddelverket mener at vial sharing er et lite sannsynlig scenario med tanke på kort holdbarhet av kabazitaksel etter åpning av hetteglass, samt av kvalitetshensyn. En slik koordinering av krever administrasjonsrutiner hvor alle pasienter møter opp til avtalt tid samt at summen av gitte doser per dag per avdeling tilsvarer hele hetteglass.

Legemiddelverket legger derfor til grunn en forutsetning om at kostnadene skal regnes med hele hetteglass, dvs. ikke per mg.

4.1.1 Effekt og helsenyttedata i modellen

- Estimering av OS og PFS

Som effektmål i analysen brukes både total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). Det siste utfallet er blant annet basert på smertekomponent. I TROPIC studien var PFS vurdert både med og uten smertekomponent. Legemiddelverket mener at åpen studiedesign kan ha medvirket til bias i vurdering av smerterespons, se diskusjon i kap. 2

Progresjonsfri overlevelse (PFS) med smertekomponent er lagt til grunn for modellering (basecase). Det er mulig å kjøre modellen med- og uten «pain» for hele TROPIC populasjon og for subgruppen. Det er utført sensitivitetsanalyser for PFS uten smertekomponent som viser økte kostnader per QALY. Enveis sensitivitetsanalyse av differansen viste at kostnader per QALY økte for PFS uten smertekomponent med 45-60 000 kroner i subgruppen. Kostnadene per QALY basert på data fra hele TROPIC økte med om lag 100 000 kroner.

- Smertelindring (Modellering av smerter)

Smertelindring er et vesentlig formål med behandlingen av mCRPC pasientene. TROPIC studien viste ingen forskjell på smertebehandling (smertelindring eller tid til progresjon av smerter) mellom pasienter behandlet med kabazitaksel+prednisolon og pasienter behandlet med mitoksantron + prednisolon. Dette tolkes som at kabazitaksel har lignende smertelindrende effekt som mitoksantron målt med PPI og analgetika skår. (13) Smerter har vesentlig betydning for pasientens livskvalitet.

Legemiddelverket mener at det er en usikkerhet knyttet til de modellerte QALY-gevinstene i analysen. Delvis pga. åpen studiedesign i TROPIC men også på grunn av noe lavere prevalens av pasienter med benmetastaser i kabazitakselgruppen (80 %) sammenlignet med mitoksantrongruppen (87 %). Alt annet likt bidrar dette til å øke kostnad pr QALY med anslagsvis 187 000 kr (13%).

Statistiske beregninger for OS og PFS

Legemiddelverket mener at effektrater for OS og PFS ved 0-18 måneder gir sikrere resultater sammenlignet med post-hoc analysen ved 25. måneder. Dette blant annet fordi betydelig antall pasienter dør eller avslutter behandling i tidsintervall 18-25 måneder.

Vi har gjort noen beregninger av effektrater ved bruk av overlevelseskurver basert på dataene fra subgruppen i tidsperioden fra 0-18 måneder. Dette fordi Legemiddelverket mener at Sanofi i sin modell systematisk avviker fra de faktiske Kaplan Meier dataene i perioden 0-18 måneder. Dette gir sannsynligvis en overestimering av faktisk effekt av kabazitaksel i denne tidsperioden. Sanofi har ikke bidratt med alternativ

modelleringsmetodikk under saksbehandlingen. Legemiddelverket antar at en slik metodikk vil øke kostnad pr QALY betydelig, siden relativ effekt ved bruk av kabazitaksel blir dårligere. Dette er drøftet i detalj i APPENDIX 1.

Legemiddelverket foretrekker at estimering av overlevelsedata gjøres ved bruk av samme parametrisk funksjon for data fra intervensjon- og fra komparatorarm. Dette er diskutert i APPENDIX 1.

Vi har valgt å bruke data basert på Weibull distribusjon både for OS og PFS for begge behandlingsarmer. Alt annet likt, bidrar dette til å redusere kostnad pr QALY med anslagsvis 24 000 kr (2 %).

Livskvalitetsdata

Livskvalitet

Overlevelsesevinsten i modellen i subgruppen er på 7,4 måneder hvorav gevinsten i progresjonsfri overlevelse er 1,2 måneder. Dette betyr at 6,2 måneder av overlevelsesevinsten er i progredierte sykdom. QALY-vekten i denne tilstanden blir derfor viktig. Alt annet likt betyr dette at dess høyere livskvalitetsvekter som anvendes for progredierte tilstand, dess høyere blir QALY-gevinst ved bruk av kabazitaksel.

I sin basecase analyse etablerer Sanofi først en differanse for livskvalitet mellom tilstandene *stabil sykdom* og *progredierte sykdom* gjennom å bruke gjennomsnittlig forskjell på 0,07 mellom gruppene 0 og 3 måneder hentet fra Sullivan et al(19). Deretter brukes EAP-studien for å etablere et anslag for livskvalitet for stabil sykdom på 0,762. Ut fra dette beregnes et livskvalitetsnivå på 0,692 for pasienter med progredierte sykdom.

Grunnlaget og denne metodikken fremstår etter Legemiddelverkets syn som relativt usikkert. Selv om Legemiddelverket aksepterer at det innhentes livskvalitetsdata fra litteraturen i mangel av livskvalitetsdata direkte fra effektstudier.

Baseline verdi for pasientene i Sullivan et al var 0,635, før progresjon(19).

Denne verdien står i sterk motsetning til den beregnede QALY-verdien for progredierte sykdom på 0,692. Legemiddelverket stiller derfor spørsmål ved nivået på QALY-verdien for progredierte sykdom som brukes i basecase i analysen. I vår tidligere vurdering av Zytiga (abirateron) ble det brukt følgende livskvalitetsvekter: før progredierte sykdom: 0,78 og etter progresjon:0,50. Legemiddelverket velger å basere beregningen på en livskvalitetsvekt for progredierte sykdom på 0,65 og 0,762 (EAP-studien) for stabil sykdom. Dette bidrar alt annet likt til å øke kostnad pr QALY med anslagsvis 49 000 kr (3%).

Tidshorisont

Sanofi har lagt til grunn et livslangt perspektiv i sin modell. Forventet levetid for pasienter med mCRPC er, uansett behandling, relativt kort. Legemiddelverket mener derfor at et fem års tidshorisont fanger de relevante effektene av denne behandlingen. Sanofi har levert sensitivitetsanalyser som varierer med tidshorisont fra 2-10 år.

Antall behandlingssyklus

Maksimalt antall behandlingssyklus i besecase analyse er satt til 10. Legemiddelverket mener at det er bedre å legge til grunn faktisk bruk av kabazitaksel i TROPIC, fordi dette representerer en bedre tilnærming til hva som kan bli faktisk bruk i klinisk praksis siden pasientpopulasjonen er vurdert som representativ for norske forhold. Gjennomsnitt antall behandlingssyklus i TROPIC var 6 i kabazitaksel gruppen og 4 i mitoksantron gruppen.

Alt annet likt bidrar dette til å øke kostnad pr QALY med anslagsvis 171 000 kr (12%).

Bruk av enkelte kostnadsdata i analysen

- **Legemiddelkostnader**

Under endrede forutsetninger for analysen vil bruk av hele hetteglass per pasient / syklus vs. vial sharing, alt annet likt, bidrar til å øke kostnaden pr QALY med 272 000 kr (19 % økning).

- **Pris på Jevtana**

Legemiddelverket velger å beregne kostnad for behandling med Jevtana ved bruk av gjeldende pris i markedet, som er noe høyere enn den prisen som Sanofi har lagt inn i analysen. Bruk av gjeldende LIS pris, alt annet likt, bidrar til å øke kostnaden pr QALY med anslagsvis 150 000 kr (11 % økning), sett i forhold til pris lagt til grunn av sanofi.

- **Infusjonskostnader**

Sanofi har lagt til grunn en infusjonskostnad på 401 kr basert på rapport fra Kunnskapssenteret (23/2007). I tillegg er det innhentet ekspertuttalelser. Grunnlaget for anslaget som er hentet fra Kunnskapssenterets rapport gjelder kun de rene apotekkostnadene ved tilberedning av infusjon i apoteket, og ikke tar hensyn til totale kostnadene i avdelingen.

Legemiddelverket har laget en beregning der vi legger til grunn at kostnadene ved infusjon av Jevtana ligger på 1200 kr. Dette er basert på en pragmatisk tilnærming ut fra opplysninger fra Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS) som benytter i dag 2500 kr som anslag for infusjonskostnad innenfor TNF-BIO anbudet, og en infusjonskostnad på 860 kr innenfor MS-anbudet. Begge anslagene et langt over det som benyttes i analysen av søkeren. Det pragmatiske anslaget på 1200 kr er også i godt samsvar med den samlede

infusjonskostnaden som er lagt til grunn i Kunnskapssenterets rapport. Den økte infusjonskostnaden gir imidlertid kun en beskjeden økning i ICER på om lag 5 000 kr.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Legemiddelverket kommer frem til følgende resultater, basert på bruk av Sanofi sin modell men med justerte forutsetninger som angitt overfor.

	Kabazitaxel	Prednisolon	Forskjell
Kostnad	531 226	223 968	307 258
QALYs			
Leveår			
Kostnad pr vunne QALY (ICER), kr			1 406 898
Kostnad pr vunne leveår (LYG), kr			954 677

Den beregnede kostnad pr vunne QALY på 1,4 mill. kr er betydelig høyere enn Sanofi sitt base case i hovedanalysen, der kostnad pr vunne QALY var beregnet til 531 342 med prednisolon som komparator. Legemiddelverkets anslag er basert på totalpopulasjonen og pris pr vial, siden vi mener at datagrunnlaget for subpopulasjonen ikke er godt nok fundert til å basere en helseøkonomisk analyse på.

5.1 Legemiddelverkets beregninger for grad av alvorlighet

Som argumentert for tidligere i rapporten er metastaserende prostatakreft en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har prøvd å se om det finnes kvantitative metoder som kan belyse graden av alvorlighet utover en mer skjønnsmessig og kvalitativ tilnærming.

I 2012 ble det utgitt en masteroppgave basert på en gjennomgang av Legemiddelverkets refusjonsbeslutninger der man så på om det var mulig å karakterisere beslutningene ut fra alvorlighet (20). Beregningene tar utgangspunkt i begrepene «absolute shortfall» (faktisk tap målt i QALYs) og «proportional shortfall» (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy, er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Pasientene i TROPIC studien som fikk behandling med dagens standardbehandling var i gjennomsnitt 68 år ved diagnose. I gjennomsnitt levde disse pasientene i 12,7 måneder, svarende til 0,827 QALYs.

For en 68-åring uten sykdom er forventet antall QALYs (QALE) beregnet til 12,31.

Resultatene kan da oppsummeres slik:

Forventet QALE for 68-åring (udiskontert)	12,31
Forventet QALE TROPIC komparatorbehandling (udiskontert)	0,827
Antall mistede QALYs ved metastaserende prostatakreft (absolute shortfall)	11,48
Mistet i % pga sykdom (proportional shortfall)	93,3%

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig.

5.2 Oppsummering

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av kabazitaksel kan anslås til om lag 1,4 mill. kr pr vunne QALY. Pris på kabazitaksel påvirker resultater av analysen mye. Videre er det vesentlig usikkerhet knyttet til nivå for livskvalitet i de ulike helsetilstandene.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

6.1 Sanofi sin budsjettanalyse

Sanofi har fremlagt sin budsjettanalyse som følgende*:

Estimert antall pasienter mCRPC (2.linje)	2012	2013	2014	2016	2017

**Innholdet er fjernet med henvisning til forretningshemmelighet etter ønsker fra Sanofi.*

Budsjettanalysen er dels basert på Legemiddelverkets budsjettanalyse ved refusjonsvurderingen av abiraterone (Zytiga).

Hovedkonklusjonene er at uten implementering i nasjonalt handlingsprogram vil salget ligge relativt stabilt på 10-11 mill. kr i året, som i dag. Med implementering av kabazitaksel i retningslinjene anslår Sanofi at salget av kabazitaksel øker med anslagsvis 4,5 mill. kr. Dette vil være økte utgifter for spesialisthelsetjenesten.

Motregnet, vil økt bruk av kabazitaksel redusere forbruket av abiraterone med anslagsvis 6,4 mill. kr. Dette vil være innsparinger for folketrygden siden abiraterone finansieres gjennom ordningen med individuell refusjon.

6.2 Legemiddelverkets vurdering

Grunnleggende forhold ved konkurransesituasjonen tilsier at kabazitaksel ikke kommer til å øke markedsandelene i stor grad selv om kabazitaksel kan representere et godt og relevant behandlingsalternativ for definert pasientgruppe. Per i dag finnes det tre legemidler som er aktuelle å bruke i relevant pasientpopulasjon. Alle tre medikamenter gir forlenger overlevelse (OS+PFS), men har ulik virkemekanisme og bivirkningsprofil. Eventuelle fordeler ved sekventiell behandling er foreløpig ikke dokumentert. Det er derfor sannsynlig at disse legemidler vil konkurrere om de samme pasientene, ved lik indikasjon. Legemiddelverket er derfor enig i at utgiftene til kabazitaksel vil være relativt stabile og vil ligge på rundt 10 mill. kr, i et marked som forventes å vokse sterkt.

7 DISKUSJON

Legemiddelverket mener at selv om det er sannsynlig at «tidsintervall i remisjon» kan ha betydning for overlevelse, så er dette utilstrekkelig dokumentert for å bruke denne pasientgruppen som basecase i analysen. Det kan ikke utelukkes at andre prognostiske faktorer, som det ikke er redegjort for i detaljer, også kan ha betydning for overlevelse.

Estimering av gjennomsnitt total overlevelse utover studieperioden i analysen er utført med Weibull parametrisk distribusjon og med Kaplan-Meier kurver. Bruk av gjennomsnitt (mean) overlevelse fra studien forutsetter at det anvendes korrekt matematisk modell for å ekstrapolere fremtidig overlevelse. Legemiddelverket mener at fordi den brukte subgruppen er relativt liten er det risiko for bias i vurderinger av effektdata. Gruppen ble satt sammen med utgangspunkt i effektdata for overlevelse fra TROPIC, og vi savner en plausibel forklaring på observert effektforskjell. Dette er utførlig drøftet i den kliniske delen av rapporten. Legemiddelverket er også kritisk til statistisk behandling av data for overlevelse (OS + PFS) for denne subgruppen i den innsendte analysen. Dette er diskutert i vedlagt APPENDIX 1.

Etter en total vurdering har vi kommet frem til at vi ikke kan akseptere estimater basert på subgruppepopulasjon i den helseøkonomiske analysen. Dette er basert på usikkerheten i effektdata fra post-hoc analysen av subgruppen samt i det statistiske grunnlaget for effektdataene i subgruppen. Legemiddelverket kom frem til at det eneste forsvarlige var å gjennomføre en analyse basert på hele studiepopulasjonen fra TROPIC.

Vi viser også til at Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) har vurdert en lignende analyse. De har også valgt å bruke hele TROPIC-populasjonen i sin basecase analyse, men med enkelte andre forutsetninger. TLV har kommet fram til en kostnadseffektivitet i størrelsesorden 1 180 000 – 1 440 000 SEK per QALY. Dette svarer til det samme resultatet som det Legemiddelverket har beregnet, med noe avvikende forutsetninger.

Konklusjon

Metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft er en meget alvorlig sykdom med dårlig prognose. Effekt av kabazitaksel på total overlevelse er dokumentert i relevant pasientpopulasjon. Legemiddelverket finner det som sannsynlig at kabazitaksel har en merkostnad på om lag 1,4 mill. kr pr vunnet QALY gitt dagens priser på Jevtana og prednisolon. Produksjonsvirkninger er ikke inkludert. Dette er normalt vesentlig høyere enn det som anses som kostnadseffektivt. Pris på legemidlet og forutsetning om effekt påvirker resultatet mest.

Legemiddelverket antar at de årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter vil fortsette å ligge på i størrelsesorden 10 mill. kroner. Dette vil påvirkes av kabazitaksels fremtidige plass i behandlingslinjen av mCRPC pasienter.

Statens legemiddelverk, 13-09-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Krystyna Hviding
Saksbehandler

Anja Schiel
Saksbehandler

Erik A. Stene
Saksbehandler

REFERANSER

1. Johannessen DC. KO, Berge V. Nasjonalt handlingsprogram med reviderte retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakrefte. Helsedirektoratet; 2009.
2. Heidenreich A, Pfister D. Treatment Decisions for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Chemotherapy: The Role of Cabazitaxel in the Continuum of Care. *European urology*. 2012. Epub 2012/09/12.
3. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice*. 2011;65(11):1180-92. Epub 2011/10/15.
4. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AI. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(9):2763-7. Epub 2008/05/03.
5. legemiddelverk S. Jevtana. Preparatomtale (SPC). 2007.
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54. Epub 2010/10/05.
7. legemiddelverk S. Zytiga. Preparatomtale (SPC). 2011.
8. Agency EM. Xtandi (enzalutamide). European public assessment report. 2013.
9. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005. Epub 2011/05/27.
10. Improved survival in second-line advanced prostate cancer treated with cabazitaxel. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010;7(12):671. Epub 2011/05/05.
11. Yang LP. Abiraterone Acetate: In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*. 2011. Epub 2011/10/07.
12. Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. Cabazitaxel for the Second-Line Treatment of Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer: A NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*. 2013;31(6):479-88. Epub 2013/04/13.
13. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013. Epub 2013/06/01.

14. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(1):203-11. Epub 2009/12/17.
15. Oudard SdB, J.S.; Ozguroglu, M. Impact of cabazitaxel + prednisolone on overall survival at 2 yrs and in patients with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC trial. *European Society for Medical Oncology 28 September- 2October 2012; Vienna2012*.
16. legemiddelverk S. Mitoksantron. Preparatomtale (SPC). 15.mars 2005 ed2005.
17. Bellmunt J, Attard G, Bahl A, Huland H, Klotz L, Kuban D, et al. Advances in the management of high-risk localised and metastatic prostate cancer. *BJU international*. 2012;109 Suppl 2:8-13. Epub 2012/02/24.
18. Kirby RS, Fitzpatrick JM. Improved survival prospects for patients with castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2011;107(5):697-700. Epub 2011/03/02.
19. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007;16(4):571-5. Epub 2007/02/13.
20. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmacoeconomic analyses. An empirical approach.: University of Oslo; 2012.

APPENDIX 1

Estimering av totaloverlevelse i modellen

Overall survival (OS) is a particularly important outcome of clinical trials. By nature it is the only unbiased efficacy parameter available and at the same time it is very seldom that OS data can be presented in a mature state. To overcome the problem of incomplete time-to-event data it has become standard to use advanced survival analysis-techniques that allow extrapolating the data to construct a complete time-to-event curve.

These techniques are particularly important in health-economic decisions as many of the additional costs and benefits of a new treatment will occur long after the clinical trial is finished. It is important to realize that such estimations are based on assumptions about the characteristics of the underlying risk. The aim of the estimation is to translate this information into a mathematical model that reflects the pattern of change in risk of the events one is interested in. An inherent danger is not to test if the underlying assumptions are met by the data in question and whether fitting estimation curves is appropriate at all. The National Institute for Health and Clinical Experience (NICE)'s Decision Unit has reviewed the approach on how to choose a parametric distribution (1). In it, failure to properly justify the choice of distribution has been identified as a major problem in the use of this technique. The review also includes a model selection algorithm that can be used as a guideline on how to explore a data-set and properly assess the fit of a model.

Unfortunately this guideline is not always followed completely and skipping steps can result in poorly fitted models lacking validity. It is important to point out that the only information used in the subsequent economic models are the parameters describing the mathematical model one has identified as the best fit. If the chosen parametric model is inappropriate, either due to poor quality of the underlying data or poor model choice, logically, the economic model will result in an inappropriate evaluation of future health effects and costs.

In the current application a very small sub-set of the original TROPIC population is selected and a parametric model is fitted. In a post-hoc analysis a sub-group of patients was defined as high risk patients based on that those patients initially responding to cabazitaxel treatment but subsequently progressed within 3 month after the last dose. No other clinical or medical characteristics were included in the selection of this sub-group (Table 1).

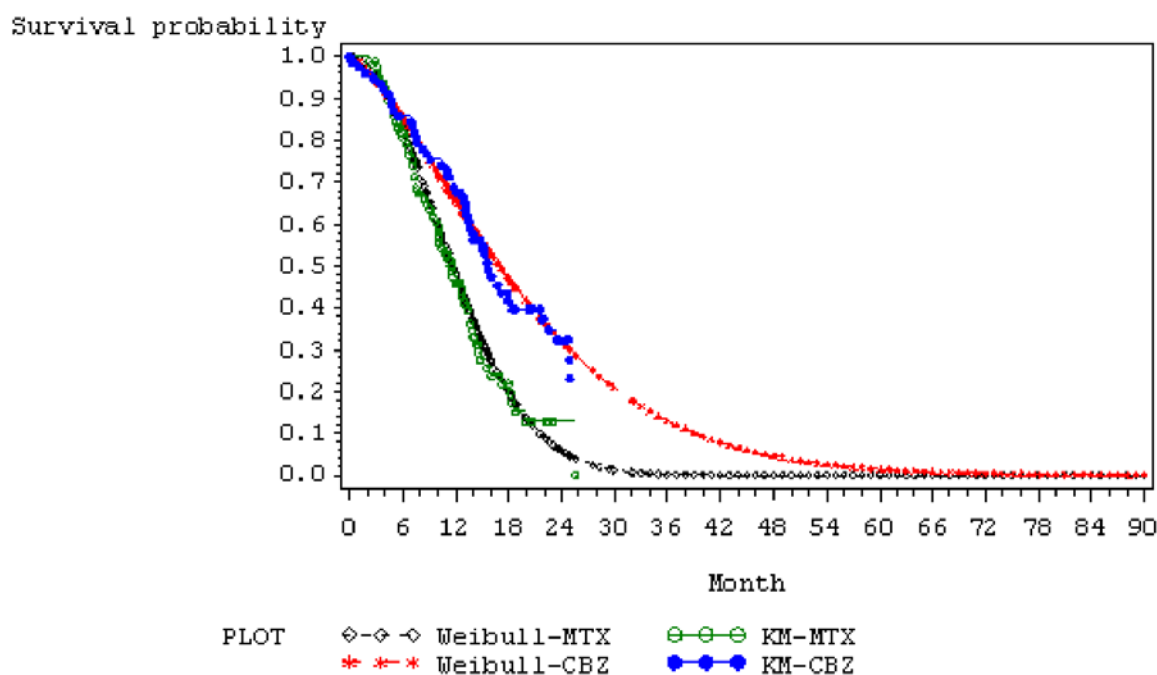
Table 1: Posthoc subgroup analysis on Overall Survival (OS)

	MTX+PRED			CBZ+PRED			CBZ+PRED vs MTX+PRED	
	Number dead / N (%)	median survival (95% C.I.)	mean survival (95% C.I.)	Number dead / N (%)	median survival (95% C.I.)	mean survival (95% C.I.)	Hazard Ratio (HR)	Median difference
Patients who never responded to Docetaxel and then progressed < 3 months after the last dose	163 / 207 (78.7%)	10.9 (9.3 – 12.7)	12.5 (11.4 – 13.5)	137 / 196 (69.9%)	12.9 (11.2 – 14.3)	15.1 (13.6 – 16.5)	0.77 (0.61 – 0.96)	2.0 (in mean: 2.6)
Patients who responded first to Docetaxel and then progressed < 3 months after the last dose	60 / 78 (76.9%)	11.6 (9.8 – 13.7)	12.5 (11.0 – 14.0)	47 / 77 (61.0%)	15.7 (13.4 – 21.9)	19.9 (16.8 – 23.0)	0.52 (0.35 – 0.76)	4.1 (in mean: 7.4)
Patients who never responded to Docetaxel and then progressed ≥ 3 months after the last dose	25 / 42 (59.5%)	18.5 (15.6 – 22.0)	18.7 (15.9 – 21.5)	20 / 43 (46.5%)	18.0 (16.5 – .)	21.5 (18.6 – 24.3)	0.73 (0.40 – 1.33)	-0.5 (in mean: 2.8)
Patients who responded first to Docetaxel and then progressed ≥ 3 months after the last dose	30 / 48 (62.5%)	16.4 (14.6 – 22.7)	18.6 (15.6 – 21.6)	30 / 59 (50.8%)	16.6 (14.7 – .)	23.2 (19.1 – 27.3)	0.78 (0.47 – 1.30)	0.2 (in mean: 4.6)

Several parametric models were tested (Exponential, Weibull, LogNormal, LogLogistic and Gompertz) and a choice was made based on two goodness-of-fit tests, the Akaike's information criteria (AIC) and the Bayesian information criteria (BIC). While this approach is formally correct, no proof of the underlying assumptions has been provided. Several parametric models, including the Weibull distribution, are only valid if the underlying data follow a normal distribution. Due to the small number of patients in each group, assuming a normal distribution of the presented data is not a given, this in contrast to the data provided on the large TROPIC population. Furthermore, no information was provided on *how*, and *if*, tests were performed to formally confirm either the parallel hazard (PH) or accelerated failure time (AFT) assumption.

The applicant also claimed to have used a graphical method to assess the fit, yet provides a curve that clearly does not fit the underlying data (Figure 1). While the estimated curve for the Mitoxantrone-arm (MTX) is relatively well fitted (as the curve would be able to predict the underlying Kaplan-Meier (KM) data) this is clearly not the case for the Cabazitaxel (CBZ) arm. The curve seems to best fit only the tail section of the KM-data of the CBZ-arm.

Figure 1: Overall survival curve in the subgroup population

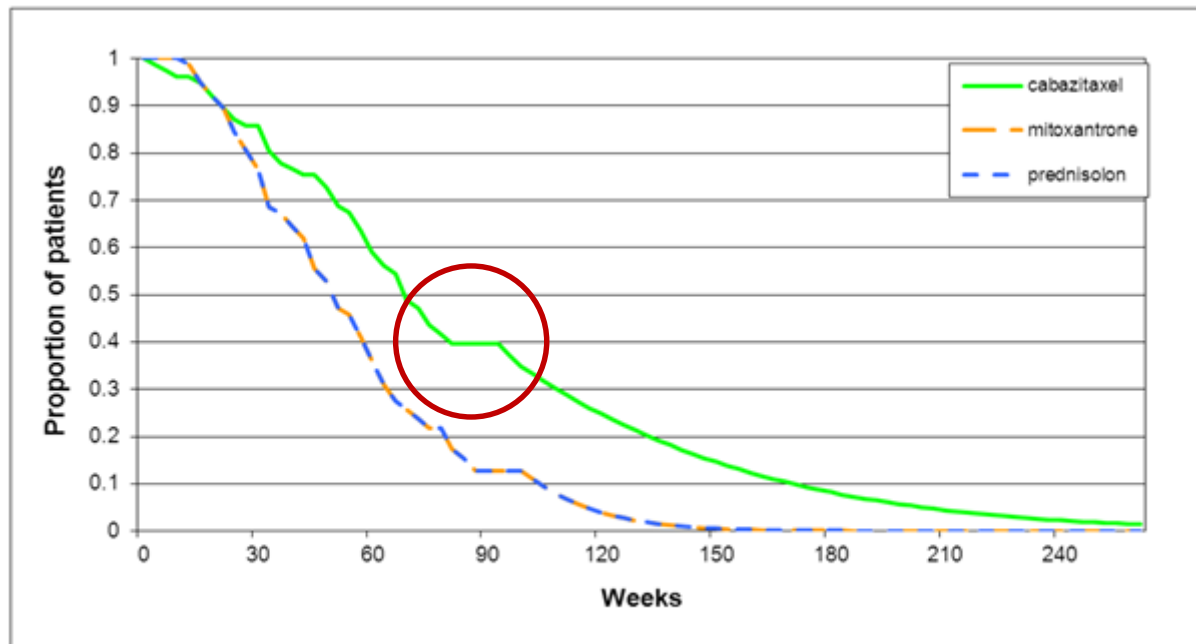


*Weibull-MTX: Survival curve estimated by Weibull distribution for mitoxantrone arm; Weibull-CBZ: Survival curve estimated by Weibull distribution for cabazitaxel arm; Kaplan-Meier survival curve for mitoxantrone arm; Kaplan-Meier survival curve for cabazitaxel arm

We requested a new analysis where the tail region (>19 month) of the CBZ-arm was excluded. This will allow us to estimate the impact of the very few patients in the highly unreliable tail region of the data set. Even though doing this is not encouraged by NICE because this will most likely increase the uncertainty of the estimation, excluding the right-hand-side of a KM-curve can be helpful as those data points can be particularly influential when fitting parametric models. The requested analysis was not delivered.

The parametric model used in the health economic analysis therefore is based on a mathematical model that, to our opinion, does not correctly predict OS exceeding the time of the actual trial. As a result the model results in a predicted curve with an obvious artificial plateau between weeks 80 to 100 (Figure 2). The transition point from KM-data to parametric curve clearly indicates a poor fit. Please note that a similar plateau at the transition point is present in the MTX-arm in Figure 2 while somehow this artefact seems to have vanished in Figure 1.

Figure 2: Kaplan-Meier overall survival curve up to 24



* Curves for mitoxantrone and prednisolone are overlapping

In summary we have to conclude that the fitted model lacks internal validity and as such has to be rejected based on technical reasons.

In above mentioned guidelines it is also recommended to use the same parametric model in both treatment arms. The applicant had chosen two different parametric models for PFS in the different treatment arms (Table 2). We therefore requested that the economic model should include PFS estimates based on only one model, the Weibull distribution, for both arms. In response the applicant included the possibility to choose between the Weibull and the LogNormal distribution for the MTX-arm in a updated model. Consequently the economic model presented in this report is based on the use of Weibull distributions for both arms.

Table 2: Summary of model assumptions for base case scenario

Variable	Assumptions
Time horizon	Life-time
Cycle length	3 weeks
Discount rate costs	4%
Discount rate effects	4%
Currency	NOK in 2012
BSA	2,0 m ²
OS survival function cabazitaxel	Weibull
OS survival function mitoxantrone	Weibull
PFS survival function cabazitaxel	Weibull
PFS survival function mitoxantrone	Lognormal
Definition of PFS	With pain
G-CSF prophylaxis	Proportions from TROPIC
Type of post-2 nd line chemotherapy treatment mix	Based on the TROPIC trial
Utility value SD state	0,762
Utility value PD state	0,692
QALY loss due to AEs	Included
Maximum number of treatment cycles with cabazitaxel and mitoxantrone (including drug administration costs, pre-medication costs and costs of treating AEs)	10 cycles

Reference:

- 1 Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data
<http://www.nicedsu.org.uk>