



Refusjonsrapport

Denosumab (Prolia) til behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-12-2011

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representerer en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for denosumab (Prolia) 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 osteoporose hos postmenopausale kvinner som har økt risiko for brudd. Reduserer signifikant risikoen for vertebrale brudd, ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd. Behandling av bentap assosiert med hormonbehandling hos menn med prostatakraft med økt risiko for brudd. Hos menn med prostatakraft som får hormonbehandling, reduserer denosumab risikoen signifikant for vertebrale brudd.

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder kun 2. linje behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner som har økt risiko for brudd.

Bakgrunn:

Denosumab representerer et nytt behandlingsprinsipp for osteoporose. Det er et humant monoklonalt antistoff av IgG2 subtype, som hemmer RANK ligand (RANKL). RANKL er en essensiell faktor for dannelse, aktivering og overlevelse av osteoklaster, og denosumab kan derfor redusere nedbryting av ben.

Effekten av denosumab på forebygging av brudd er vist gjennom en dobbeltblind placebokontrollert studie der denosumab er gitt som subkutan injeksjon hver 6. mnd i tre år til postmenopausale kvinner. Amgen /GSK har analysert kostnadseffektiviteten av denosumab sammenliknet med Aclasta (i.v. zoledronat). Analysen er en indirekte sammenlikning via placebo som felles komparator. Aclasta er et bisfosfonat som gis som intravenøs infusjon en gang årlig.

Effekten av de to legemidlene er sammenlignbare i studieperioden, men bisfosfonater binder seg til beinvev, og har vist å kunne beskytte mot brudd også etter avbrutt behandling. I et livstidsperspektiv vil derfor Aclasta ha bedre effekt enn denosumab, gitt at pasienter behandles like lenge med de ulike medikamentene (lik persistence).

Persistence, eller "utholdenhet" ved behandling med orale bisfosfonater som gjerne tas som en tablett ukentlig, kan være en utfordring. Mange pasienter avslutter behandlingen av ulike årsaker. Også for bisfosfonater som skal gis som en infusjon årlig (som zoledronat i.v.), kan pasientenes persistence være dårligere enn ønsket, enten pga reisevei til sykehus, manglende oppfølging, eller forekomst av ubehag/bivirkninger i forbindelse med administrasjon av legemidlet.

Resultat:

Legemiddelverket har gjort følgende vurdering for hele pasientgruppen det er søkt refusjon for:

På grunn av at bisfosfonater har en tilleggseffekt etter avsluttet behandling, blir ”persistence”-forbedring for denosumab et avgjørende element i den helseøkonomiske analysen. Selv om en tar hensyn til økte administrasjonskostnader/reisekostnader forbundet med Aclasta, er man avhengig av betydelig bedre persistence med denosumab enn i.v. zoledronat for at denosumab skal fremstå som et kostnadseffektivt alternativ gitt prisen på disse legemidlene. Det foreligger ikke sammenlignbare persistence-data for de to medikamentene. Etter en gjennomgang av dokumentasjonen og egne undersøkelser finner Legemiddelverket at det ikke er rimelig å forutsette en så stor forbedring i persistence som er nødvendig for at denosumab skal være kostnadseffektivt i forhold til Aclasta.

Etter Legemiddelverkets syn er de antagelser som søker har gjort med hensyn til persistence ikke troverdige basert på foreliggende dokumentasjon. Antagelsene er beheftet med svært stor usikkerhet, og er basert på en blanding av data fra en randomisert klinisk studie der denosumab er sammenlignet med orale bisfosfonater, en svakt begrunnet antagelse om at etterlevelsen for Aclasta er like dårlig som for orale bisfosfonater (basert på en tysk registerstudie som i hovedsak sammenlignet etterlevelsen av orale bisfosfonater med Bonviva som injiseres hver tredje måned), og en antagelse om at nivået for etterlevelse for orale bisfosfonater er svært lavt.

Legemiddelverket mener derfor at det ikke er dokumentert sannsynlighetsovervekt for at denosumab er kostnadseffektivt sammenliknet med i.v. zoledronat for 2. linje behandling i totalpopulasjonen.

Amgen/GSK har fremlagt dokumentasjon som sannsynliggjør at denosumab likevel kan være kostnadseffektivt i forhold til i.v. zoledronat for gruppen av kvinner over 75 år. Effekten av zoledronat i.v. på hoftebrudd ser ut til å avta med økende alder. Denosumab viser ikke en slik tendens. Gitt de forelagte effektdata for zoledronat i.v. i populasjonen av kvinner over 75 år med osteoporose, vil denosumab være et kostnadseffektivt alternativ for denne pasientgruppen.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at denosumab innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15. januar 2012 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner som har økt risiko for brudd.

Refusjonskoder:**ICPC**

Kode	Tekst	Vilkår
L95	Osteoporose	56, 128, 203

ICD

Kode	Tekst	Vilkår
M80	Osteoporose med patologisk brudd	56, 128, 203

Vilkår:

- 56 - Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner/menn (T-score < -2,5) og - ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd). Hvis benmassemåling av medisinske grunner ikke kan gjennomføres eller det er forhold som gjør tolkningen av undersøkelsen vanskelig, må årsaken journalføres.
- 128 Til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tablett for de: - har gastrointestinale plager som er til hinder for oral behandling, eller - ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tablett ikke kan overholdes.
- 203 Refusjon ytes kun til pasienter fra og med 75 år

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 OSTEOPOROSE	9
1.2 BEHANDLING	9
1.2.1 Diagnostisering	10
1.2.2 Medikamentell behandling.....	10
1.2.3 Behandling med denosumab (Prolia)	11
1.2.4 Behandling med komparator (zoledronat).....	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DENOSUMAB (PROLIA)	14
OVERSIKT OVER BENYTTETDE STUDIER – DENOSUMAB OG KOMPARATOR	15
2.1 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	16
2.1.2 Kvalitet	17
2.1.3 Subgruppe med høyere risiko for frakturer	18
2.1.4 Subgruppe med alder > 75 år.....	20
2.1.5 Oppsummering	21
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DENOSUMAB (PROLIA)	22
3.1 MODELL- OG METODEAPPARAT	22
3.1.1 Analysemodell.....	22
3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytt	23
3.1.3 Kostnader	26
3.2 RESULTATER	27
3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs	27
3.2.2 Kostnader	28
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	28
3.2.4 Sensitivitets- og scenarioanalyser	28
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	29
3.3.1 Relevans av analysen mht PICO.....	29
3.3.2 Modellstruktur	31
3.3.3 Effekt- og helsenyttedata.....	31
3.3.4 Kostnadsdata	34
3.3.5 Resultater av sensitivitetsanalyser.....	36
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	36
3.4.1 Persistence.....	36
3.4.2 Subgruppe > 75 år.....	37
3.4.3 Administrasjonskostnader.....	38
3.4.4 Oppsummering	38
4 DISKUSJON	40
4.1.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften	40
4.1.2 Vilkår	41
5 BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER	41

6 KONKLUSJON	43
REFERANSER.....	44

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: GlaxoSmithKline/ Amgen

Preparat: Prolia
Virkestoff: Denosumab
Indikasjon:

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner som har økt risiko for brudd. Reduserer signifikant risikoen for vertebrale brudd, ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd. Behandling av bentap assosiert med hormonbehandling hos menn med prostatakraft med økt risiko for brudd. Hos menn med prostatakraft som får hormonbehandling, reduserer denosumab risikoen signifikant for vertebrale brudd.

ATC-nr: M05BX04
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 24-06-2010
Saksbehandling startet: 01-07-2010
Opphold i saksbehandlingen: 215 dager
Vedtak fattet: 20-12-2011
Saksbehandlingstid: 322 dager

Det er avholdt to møter med søker i perioden

BAKGRUNN

1.1 Osteoporose

For kvinner av europeisk (kaukasisk) opprinnelse defineres osteoporose som benmineralitet (BMD g/cm^2) målt med røntgenabsorpsjonsmetri som er lik eller lavere enn 2,5 standard avvik (SD) under gjennomsnitt for premenopausale kvinner (T-score lik eller lavere enn -2,5). Dersom en kvinne med osteoporose har fått et benbrudd, kalles tilstanden etablert osteoporose (1).

Osteoporose gir seg kliniske utslag i såkalte lavenergibrudd. Eksempel på lavenergibrudd er hoftebrudd etter fall fra stående stilling. De hyppigste typene brudd er vertebrale brudd, lårhalsbrudd og underarmsbrudd. Av disse har lårhalsbrudd de mest alvorlige konsekvensene både for pasientene og samfunnet. Lårhalsbrudd gir en økning i mortalitet på 15 – 20 % hos eldre (2) og fører ofte til sykehusinnleggelse. Det er også denne typen brudd som fører til størst livskvalitetstap og tap av funksjon.

Kommentar: *Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet anses som oppfylt.*

Det er en rekke risikofaktorer for å utvikle osteoporose og brudd. Noen er ikke påvirkbare: høy alder, tidligere brudd, kjønn, høyde, etnisitet, tidlig menopause, arvelige forhold. Andre er påvirkbare: benmineralitet, fysisk inaktivitet, lav vekt, røyking, systemisk kortisonbehandling, falltendens, alkoholforbruk, kaffe, lav soleksponering . (1)

Forekomsten av brudd øker i den vestlige verden. Mye av økningen skyldes økende andel eldre i befolkningen, men også andre og til dels ukjente faktorer. Hyppigheten av osteoporotiske brudd i Skandinavia er høyest i verden. Hvorfor det er slik er ikke fullstendig kjent (3). Av ukjente årsaker ser det ut til at risiko i Norge er spesielt høy, og det ser også ut til at risiko for brudd er økende i befolkningen. Ifølge Sosial- og helsedirektoratet regner man med at det årlig forekommer ca. 9000 hoftebrudd og 15 000 håndleddsbrudd hos voksne i Norge. De anslår også at 140 000 norske kvinner har forandringer i ryggen som følge av kompresjonsbrudd. Vi vet derimot ikke hvor mange av disse pasientene med brudd som har osteoporose (T-score lik eller lavere enn -2.5). (1). Risikoen for at en svensk 50-årig kvinne skal rammes av hoftebrudd i den gjenstående del av sin levetid er i gjennomsnitt 23 % og for virvelbrudd 15 %. Insidensen av hoftebrudd i Sverige er ca. 20 per 10 000 innbyggere (4).

1.2 Behandling

Hensikten med diagnostisering og behandling av osteoporose er å forbygge fremtidige brudd.

1.2.1 Diagnostisering

Benmineraltetthet brukes for å diagnostisere osteoporose. Benmineraltettheten kan måles på ulike måter og på ulike steder i kroppen. Måling ved ulike teknikker og på ulike steder vil gi ulike resultater. Benmineraltetthet måles i gram per kubikkcentimeter ben i kroppen. Målet består altså av benmineralinnholdet (BMC – Bone Mineral Content) målt i gram og en standardisering ved å se benmineralinnholdet i forhold til total benstørrelse målt i cm^2 (BMD – Bone Mineral Density).

Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) er den best etablerte teknikken for måling av benmineraltetthet og har størst nøyaktighet og presisjon i måleverdiene.

Det eksisterer ikke en klar sammenheng mellom endring i BMD og endring i risiko for brudd (2), og BMD er derfor i beste fall kun et mellomliggende endepunkt. Man er først og fremst interessert i å hindre brudd. Brudd som i vesentlig grad skyldes osteoporose kalles ofte lavenergibrudd, dvs. brudd som følge av en påkjenning som normalt ikke ville føre til brudd hos en person uten osteoporose.

Måling av brudd og risiko for brudd er heller ikke ukomplisert. Når det gjelder kompresjonsbrudd i ryggen kan man inkludere brudd som er oppdaget vha. røntgen (morfometriske brudd), eller man kan inkludere kun symptomatiske kliniske brudd, dvs. brudd der pasienten har klare symptomer på brudd, særlig smerte. En god del virvelbrudd som oppdages med røntgen, kan gi ingen eller få symptomer. Insidensen av brudd er derfor høyere målt ved røntgen enn når man ser på brudd oppdaget klinisk. I en helseøkonomisk sammenheng kan det argumenteres for å bruke klinisk oppdagede brudd fordi det er disse som vil bli behandlet, og QALY-estimatene tar ofte utgangspunkt i slike brudd (2).

1.2.2 Medikamentell behandling

Bisfosfonater er den gruppen selektive legemidler mot osteoporose som benyttes mest. På det norske markedet har bisfosfonatene alendronat, etidronat, risedronat, ibandronat og zoledronat i tillegg til den selektive østrogenreseptor modulatorene raloksifen, forhåndsgodkjent refusjon for behandling av osteoporose.

Bisfosfonater ser ut til å ha effekt hos alle kvinner med primær etablert osteoporose, og resultater fra studier viser at forekomsten av de fleste typer brudd avtar signifikant under behandling (5).

Det fremgår av Nasjonale faglige retningslinjer at standard behandling for postmenopausale kvinner av kaukasisk opprinnelse med $\text{BMD} \leq 2,5$ er bisfosfonater, i tillegg til livsstilsråd og tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D (1).

I tillegg til bisfosfonater og raloksifen, benyttes teriparatide og parathyreoideahormon i noen grad. Disse har ikke forhåndsgodkjent refusjon.

Behandlingsvarighet

Etter fem års alendronatbehandling er det etter seponering et gradvis tap av beintetthet (6), men fem år etter seponeringen er beintettheten fortsatt høyere enn ved behandlingsstart. I samme periode øker den relative risikoen for kliniske vertebrale frakturer sterkere for dem som avslutter etter fem år enn for dem som fortsetter behandlingen (6). Siden substansen bygges inn i beinvevet, kan man regne med at bisfosfonater har samme halveringstid som dette, dvs. rundt ti år (7). Bindingen til beinvev er av betydning for langtidseffektene av de ulike bisfosfonatene og er i avtakende rekkefølge sterkest for zoledronat, alendronat, ibandronat og risedronat og svakest for etidronat (8).

Det er ingen nasjonale retningslinjer for hvor lenge behandlingen skal vare, men i praksis kan det kan være aktuelt å avslutte etter fem år hvis beintettheten har økt så mye at frakturrisikoen formodes å være lav (7).

Kommentar: *Ved postmenopausal osteoporose er det behov for behandling over mange år, selv om behandlingen kan ha opphold. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.*

1.2.3 Behandling med denosumab (Prolia)

En interaksjon mellom RANK ligand (RANKL) og RANK stimulerer dannelsen, aktiviteten og overlevelsen til osteoklaster, som bidrar til nedbrytning av bensubstans. OPG – osteoprogretin – hemmer interaksjonen mellom RANKL og RANK. OPG stimuleres av østrogen, og ved menopause og ved enkelte typer hormonbehandling der østrogennivåene er lave, vil derfor aktiviteten av RANKL øke.

Denosumab representerer et nytt behandlingsprinsipp for osteoporose. Det er et humant monoklonalt antistoff av IgG2 subtype, som hemmer RANK ligand (RANKL). RANKL er en essensiell faktor for dannelse, aktivering og overlevelse av osteoklaster, og denosumab kan derfor redusere nedbrytning av ben.

Dosering

Injeksjonsvæske 60 mg/ml. Foreligger som ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter. 1 ml (60 mg) denosumab administreres subkutan 2 ganger i året.

Effekt

Effekt på benomsetning (9).

Behandling med denosumab reduserer hastigheten av benomsetningen, og denne reduksjonen av benomsetningen opprettholdes over doseringsintervallet. I slutten av hvert doseringsintervall var CTX-reduksjonene ¹ delvis stoppet fra maksimal reduksjon på $\geq 87\%$ til omtrent $\geq 45\%$ (range 45–80 %). Dette gjenspeiler reversibiliteten i denosumabs effekter

¹ CTX: Benresorpsjonsmarkør: kryssbundet C-telopeptid av type I kollagen

på benremodelleringen, så snart serumnivåene minsker. Ni måneder etter siste dose var benomsetningsmarkørene vanligvis tilbake til samme nivå som før behandling.

Effekt på benmineralitet (9).

Denosumab økte signifikant BMD ved alle kliniske målepunkter i forhold til placebo ved 1, 2 og 3 år. I kliniske studier som undersøkte effekten av seponering av denosumab, gikk BMD tilbake til omtrent samme nivå som før behandling, i løpet av 12 måneder etter seponering (18 mnd etter siste dose) (10). Disse dataene antyder at fortsatt behandling med denosumab er nødvendig for å opprettholde effekten av legemidlet. Ny behandling med denosumab førte til økninger i BMD i likhet med da denosumab ble administrert for første gang (9).

Effekt på brudd hos postmenopausale kvinner (9).

I Freedom studien, en dobbeltblind, placebokontrollert fase III studie der denosumab ble gitt én gang hver 6. måned i 3 år til 7808 kvinner i alderen 60–91 år, reduserte denosumab signifikant forekomsten av nye vertebrale brudd ved 1, 2 og 3 år i forhold til placebo. Denosumab viste en relativ reduksjon på 40 % (0,5 % absolutt risikoreduksjon) i risikoen for hoftebrudd over 3 år ($p < 0,05$). Forekomsten av hoftebrudd var 1,2 % i placebogruppen sammenlignet med 0,7 % i denosumab-gruppen ved 3 år.

Bivirkninger (9, 10)

Sikkerheten til denosumab er vurdert i placebokontrollerte, fase II- og III-studier med over 10 000 pasienter, hovedsakelig postmenopausale osteoporosepasienter. Selv om enkelte pasienter er fulgt opp i inntil 5 år, er det fortsatt begrenset med data fra langtidsstudier.

Hemming av RANKL kan teoretisk forbindes med økt insidens av infeksjoner. Økt forekomst av cellulitt (som krevde sykehusinnleggelse) ble observert i Freedom studien.

Denosumab kan forårsake hypokalsemi, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Osteonekrose i kjeven er observert i kliniske studier av denosumab.

Det er ikke observert nøytraliserende antistoffer for denosumab i kliniske studier. Mindre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med denosumab i opptil 5 år, testet positivt for ikke-nøytraliserende, bindende antistoffer ved bruk av sensitiv immunanalyse, uten evidens på endret farmakokinetikk, toksisitet eller klinisk respons.

1.2.4 Behandling med komparator (zoledronat)

Refusjonssøknaden for denosumab er begrenset til å gjelde postmenopausale kvinner. Innsendt dokumentasjon og helseøkonomisk analyse gjenspeiler dette. Videre søkes det om refusjon for 2. linje behandling, dvs. til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de:

- har gastrointestinale plager (dysfagi, øsofagitt, sår i øsofagus eller magesekken, forsnevninger eller operativ reseksjon av hele/deler av magesekken) som er til hinder for oral behandling eller
- ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes.

Ut fra dette er zoledronat (Aclasta) valgt som komparator i analysen. I Amgen/ GSKs opprinnelige analyse var et vektet gjennomsnitt av zoledronat og ibandronat valgt som komparator. Effektdata for ibandronat var imidlertid ikke fra en studie på i.v formuleringen (se kap 2). Videre mener Legemiddelverket et vektet gjennomsnitt ikke er det mest relevante sammenlikningsalternativet (se kap 3). Behandling med ibandronat omtales derfor ikke videre her.

Dosering

Anbefalt dose ved behandling av postmenopausal osteoporose, osteoporose hos menn og ved behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling, er én enkelt intravenøs infusjon av 5 mg Aclasta, gitt 1 gang i året. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter (11).

Effekt

Effekt på benomsetning

Behandling med zoledronat IV reduserte nivået av benomsetningsmarkører, og holdt seg innenfor premenopausale nivåer ved slutten av hver 12-måneders periode. Effekten på benomsetningsmarkørene ble opprettholdt gjennom 36 måneder (12). Det var ingen progressiv reduksjon i markører for benomsetning ved gjentatt årlig dosering (11).

Effekt på bentetthet

Aclasta er vist å øke BMD signifikant i lumbalregionen, hofte og distale radius ved alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder) sammenlignet med behandling med placebo. Behandling med Aclasta medførte en økning i BMD på 6,7 % i lumbalregionen, 6,0 % i hele hoften, 5,1 % i lårhals og 3,2 % i distale radius over 3 år sammenlignet med placebo (11).

Effekt på brudd hos postmenopausale kvinner

I Horizon studien, en dobbeltblind, placebokontrollert studie der zoledronat IV 5 mg ble gitt en gang årlig i 3 påfølgende år til 7765 postmenopausale kvinner i alderen 65–89 år, reduserte zoledronat IV signifikant forekomsten av nye morfometriske vertebrale brudd (70 % relativ risikoreduksjon etter 36 mnd). Tilsvarende ble det oppnådd en risikoreduksjon på 41 % for hoftebrudd. Forekomsten av hoftebrudd var 1,44 % i zoledronatarmen og 2,49 % i placeboarmen (12).

Bivirkninger (11, 12)

Feber, myalgi, gastrointestinale plager og andre influensalignende symptomer er vanlige de første dagene etter injeksjon med zoledronat IV. Symptomene regnes ikke for å være forbundet med helserisiko for pasienten. Insidensen avtar for hver påfølgende, årlige dose.

Osteonekrose i kjeven er observert i kliniske studier av zoledronat.

Det er observert merkbar reduksjon i serumkalsiumnivåer (<1,87 mmol/ liter) og hypokalsemi som kan være symptomatisk hos noen pasienter, spesielt ved Pagets bensykdom.

Nedsatt nyrefunksjon og sjeldne tilfeller av nyresvikt er rapportert.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DENOSUMAB (PROLIA)

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellom denosumab og komparatorene zoledronat eller ibandronat. GSK/ Amgen har derfor basert sin analyse på en indirekte sammenligning av placebokontrollerte studier for de aktuelle legemidlene.

Søker har benyttet effektdata for zoledronat og ibandronat som er hentet fra en systematisk oversikt utarbeidet av NICE (13).

Metaanalysen til NICE omfatter to studier av zoledronat IV. GSK/ Amgen har ekskludert en av de to studiene da denne inkluderer menn, og derfor ikke er relevant for omsøkt pasientgruppe. Horizon studien (14) gjenstår som relevant.

Videre omfatter oversikten til NICE en enkelt placebokontrollert studie med ibandronat. Denne er imidlertid basert på en *oral* formulering som doseres 2,5 mg daglig (i Norge er 150 mg/mnd godkjent oral dosering). Studien har derfor ikke uten videre gyldig for effektestimater som benyttes av GSK/ Amgen for ”intravenøse bisfosfonater”. Den eneste studien NICE har sett på som undersøker ibandronat IV, er DIVA studien (Eisman et al (15)). Denne studien har imidlertid kun benteitet som utfallsmål. Brudd ble kun rapportert som uønskede hendelser i studien, og av den grunn er den ikke inkludert i NICE sin metaanalyse.

I praksis er det kun en studie fra kunnskapsoppsummering til NICE som gjenstår, dvs Horizon studien der zoledronat IV er sammenlignet med placebo. Som nevnt i pkt 3.3.1, er dette etter Legemiddelverkets oppfatning også den mest relevante komparator.

Oversikt over benyttede studier – denosumab og komparator

Tabell 1 - Studieoversikt

	Freedom (16) (denosumab)	Horizon (14) (zoledronat)	NICE review (13). Chesnut 2004 (17) (ibandronat)
Design	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. N=7868.	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. N=7765.	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. N=2946.
Pasientpopulasjon	Postmenopausale kvinner (60-90 år) med T score -2,5 til -4,0 i rygg eller i hofte. Ingen alvorlige, og ikke fler enn to moderate prevalente brudd.	Postmenopausale kvinner (65-89 år) med T score <-2,5 i lårhals, med eller uten vertebrale brudd, eller <-1,5 med to milde eller ett alvorlig radiologisk påvist vertebralt brudd.	Postmenopausale kvinner (55-80 år) med 1-4 prevalente vertebrale brudd.
Intervensjon	Denosumab 60 mg s.c. hver 6. mnd i 36 mnd	Zoledronat 5 mg IV ved baseline, 12 mnd og 24 mnd	Ibandronat 2,5 mg p.o./dag
Komparator	placebo	placebo	placebo
Utfallsmål (primært endepunkt)	Nye radiografiske vertebrale brudd	Nye morfometriske vertebrale brudd (i stratum I – uten tilleggsmedisin) og hoftebrudd (i stratum I+II)	Nye morfometriske vertebrale brudd
Resultat etter 3 års behandling	<i>Risiko for nye radiografiske vertebrale brudd redusert med 68 % vs placebo.</i> Denosumab: 2,3 % Placebo: 7,2 % <i>Risiko for hoftebrudd redusert med 40 %:</i> Denosumab: 0,7 % Placebo: 1,2 %	<i>Risiko for morfometrisk vertebrale brudd redusert med 70 % vs placebo.</i> Zoledronat: 3,3 % Placebo: 10,9 % <i>Risiko for hoftebrudd redusert med 41 %:</i> Zoledronat: 1,4 % Placebo: 2,5 %	<i>Risiko for nye morfometriske vertebrale brudd redusert med 62 % vs placebo.</i> Ibandronat: 4,7 % Placebo: 9,6 % <i>Insidens av ikke-vertebrale brudd:</i> Ibandronat: 9,1 % Placebo: 8,2 %
	Radiografiske vertebrale brudd RR: 0,32 [KI 0,26-0,41] Hoftebrudd HR: 0,60 [KI 0,37-0,97] Ikke-vertebrale brudd HR: 0,80 [KI 0,67-0,95]	Morfometriske vertebrale brudd HR: 0,30 [KI 0,24-0,38] Hoftebrudd HR: 0,59 [KI 0,42-0,83] Ikke-vertebrale brudd HR: 0,75 [KI 0,64-0,87]	
SLV kommentar			NB studien sammenligner <i>peroral</i> ibandronat med placebo.

Tabell 2 - Baseline karakteristika aktiv arm

	Freedom (denosumab s.c.)	Horizon (zoledronat IV)
Alder (gj.sn.)	72,3 år	73,0
<70	26,4 %	29,4
70-74	42,0 %	31,9
≥75	31,7 %	38,6
BMI (kg/m ²)	26,0	25,1
T-score		
Rygg	-2,82	
Total hofte	-1,89	
Lårhals	-2,15	<-2,5: 72,6 %, -2,5 til -1,5: 25,9 %, > -1,5: 0,9 %
BMD (g/cm ³)		
Lårhals		0,53
Total hofte		0,65
Rygg		0,79
Prevalente vertebrale brudd		
Ja	23,8 %	28,2 % (1) + 34,1 % (≥2)
Nei	73,4 %	37,6 %
Serum 25-hydroksyvitamin D (ng/mL)	23,1	
SLV kommentar	Ekskludert hvis de tidligere hadde benyttet orale bisfosfonater mer enn tre år. Hvis mindre enn tre år – kunne inkluderes dersom mer enn 12 mnd uten bisfosfonat. Ekskludert hvis de hadde benyttet intravenøse bisfosfonater siste 5 år. Ekskludert T-score < -4,0	Tidligere bruk av orale bisfosfonater tillatt etter variabel wash-out periode (f.eks 2 år wash-out etter 48 ukers bruk). Stratum 1 (78,7 %) tok ingen osteoporose behandling i tillegg. Stratum 2 (21,3 %) brukte annet osteoporosemedikament i tillegg. Eksklusjonkriterium var bruk av orale eller intravenøse bisfosfonater siste 12 mnd.

2.1 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket ser bort fra den benyttede studien der *peroral* ibandronat er sammenlignet med placebo. Det foreligger ingen direkte sammenlignende studie mellom IV zoledronat og s.c. denosumab. Den helseøkonomiske analysen baserer seg derfor på en indirekte sammenligning av placebokontrollerte studier.

2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)²

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Dagens refusjonsvilkår for bruk av 2. linje bisfosfonater stiller blant annet krav til T-score < -2,5 og ett eller flere lavenergibrudd.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Begge studiene omfatter postmenopausale kvinner med nedsatt bentetthet (T-score < -2,5 i hhv rygg, hofte eller lårhals). Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i de to studiene er ikke identiske. En oversikt over baseline karakteristika er gitt i Tabell 2 - Baseline karakteristika.

Zoledronat studien omfatter pasienter med lavere bentetthet enn i denosumab studien. Det er dessuten flere av pasientene i zoledronat studien som har prevalent vertebrale brudd (64,2 %) enn det som er tilfelle i denosumab studien (23,8 %). Dette kan være med å forklare at pasientene i Horizon studien hadde enn noe høyere risiko for frakturer.

Tidligere bruk av perorale bisfosfonater kan påvirke bruddrisikoen. I begge studier var det restriksjoner i forhold til tidligere bruk av bisfosfonater, men det er ikke tilstrekkelige opplysninger om behandlingsslengde og wash-out perioder til at vi kan konkludere hvorvidt dette har påvirket de to studiene ulikt.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Denosumab er benyttet i henhold til klinisk praksis. Behandlingslengde i studien var 3 år. Det foreligger foreløpig ikke data på optimal behandlingsslengde, men det antas at effekten av denosumab avtar relativt raskt etter avsluttet behandling.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Det er relevant å se på IV zoledronat som komparator. I studien er legemidlet benyttet i henhold til klinisk praksis.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

I begge studiene er nye morfometriske/radiologiske vertebrale frakturer etter 3 års behandling primært endepunkt. Kliniske frakturer betraktes som mest relevant i en helseøkonomisk analyse, og hoftebrudd/ lårhalsbrudd er frakturtypen som har størst konsekvenser på mortalitet, livskvalitet og kostnader. I Freedom studien (denosumab) er hoftebrudd sekundært endepunkt, men i Horizon studien er hoftebrudd primært endepunkt. I Horizon studien måles hoftebrudd i hele populasjonen (med og uten visse tillatte tilleggsmidikamenter for osteoporose, eksempelvis hormonbehandling, raloksifen, calcitonin, timolol m.fl).

Effekten på både morfometriske vertebrale brudd og hoftebrudd var sammenlignbare i de to studiene, med marginalt bedre numerisk effekt av zoledronat IV, se Tabell 1 - Studieoversikt.

2.1.2 Kvalitet

Dokumentasjonsgrunnlaget for denosumab bygger på en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie med 7868 kvinner mellom 60 og 90 år. Denosumab eller placebo ble gitt hver 6. mnd i 36 mnd. Legemiddelverket vurderer at studien er av høy kvalitet og at randomiseringen er tilfredsstillende utført.

Det finnes ingen studier som sammenligner denosumab direkte med aktuell komparator, zoledronat IV. Datagrunnlaget for vurdering av relativ effekt er basert på en dobbeltblind,

placebokontrollert, randomisert studie av zoledronat IV der 7765 kvinner i alderen 65-89 år er behandlet med 5 mg zoledronat IV eller placebo en gang årlig i 3 år. Det er deretter utført en indirekte sammenligning av de to studiene.

Legemiddelverket vurderer at evidensen av de kliniske data som søker presenterer i søknaden er basert på to studier av høy kvalitet, men da det er til dels betydelige ulikheter i pasientpopulasjonene, er det problemer knyttet til bruk av disse i en ujustert, indirekte sammenligning.

2.1.3 Subgruppe med høyere risiko for frakturer

Effektestimatene hentet fra zoledronat IV studien synes å være relevante. Som følge av ulike inklusjonskriterier i Freedom og Horizon studiene, ser det ut til at pasientpopulasjonen som blir behandlet med zoledronat IV har en høyere utgangsrisiko for frakturer.

I forbindelse med svar på spørsmål om ytterligere opplysninger fra Legemiddelverket, ønsker GSK/ Amgen å benytte høyrisiko subgruppedata for denosumab i sammenligningen med zoledronat IV. Dette begrunnes med at 1) store deler av pasientpopulasjonen i Freedom studien ikke har tilstrekkelig høy risiko i forhold til hvilke pasienter som i dag får bisfosfonater på blå resept og 2) pasientpopulasjonen skal være mer sammenlignbar med populasjonen i Horizon studien.

På bakgrunn av baseline data og frakturnrater i placebogrubbene, er Legemiddelverket enig i at pasientpopulasjonene i Freedom og Horizon studiene ikke ser ut til å ha like stor utgangsrisiko for frakturer. Denosumab studien ekskluderer pasienter med T-score <-4. Det er heller ikke tillatt med alvorlige, og ikke flere enn to moderat alvorlige prevalente brudd. I Freedom studien hadde kun 24 % prevalente brudd ved inklusjon og gjennomsnittlig T-score i lårhals var -2,15, mens 62 % hadde prevalente brudd og hele 73 % av pasientene hadde en T-score i lårhals < -2,5 i Horizon studien. Frakturnraten i placebogrubbene etter 36 måneders behandling tyder også på at pasientene i Horizon studien hadde en høyere utgangsrisiko for brudd (frakturnrate for hoftebrudd: 2,5 % vs. 1,2 % i placebogrubbene, og 10,9 % vs. 7,2 % for morfometriske vertebrale brudd).

Det er derfor fare for at en ujustert, indirekte sammenligning mellom denosumab og zoledronat IV basert på disse studiene, som innsendt i den opprinnelige analysen, ikke gir et riktig bilde av relativ effekt. Søker fremholder at effekten av denosumab øker med økt utgangsrisiko for brudd, og at det derfor er relevant å se på effekten av subgrupper i Freedom studien. Hvorvidt det er dokumentert at dette er sannsynlig, er vurdert nedenfor.

GSK/ Amgen har lagt fram to alternative tilnærminger til definisjon av høyrisiko subgrupper:

A) Høyrisikogruppe A definert ved at minimum 2 av 3 kriterier er oppfylt (18):

≥ 70 år

T-score ≤ -3

prevalente vertebrale brudd

B) Høyriskogruppe B definert ved pasienter med T-score i lårhals $\leq -2,5$ (19, 20) (Data on File)

Det er uklart hvorvidt disse subgruppeanalysene var prespesifiserte analyser av Freedom studien, da dette verken fremgår av hovedpublikasjonen(16) eller av EPAR(10). I tillegg til de foreslåtte subgruppeanalysene er også andre analyser med vurdering av andre parametre presentert i abstract/poster (19, 20).

Subgruppe A: Ulike mulige kombinasjoner av risikofaktorer for å kvalifisere til Subgruppe A, medførte at 45 % av den resulterende subgruppen hadde T-score ≤ -3 og prevalente brudd – se Tabell 3 - Subgruppedata (gjeldende refusjonsvilkår: T-score $< -2,5$ og tidligere brudd).

Subgruppe B: I denne subgruppen har imidlertid bare 28 % T-score i lårhals $\leq -2,5$ og prevalente brudd (gjeldende refusjonsvilkår stiller krav om T-score $< -2,5$, men krever ikke at dette skal være i lårhals).

Tabell 3 - Subgruppedata

	Freedom (denosumab) Subgruppe A	Freedom (denosumab) Subgruppe B	Freedom (denosumab) Total	Horizon (zoledronat IV)
N=	3513	2790	7868	7765
Alder (gjennomsnitt)	74,8	74,1	72,3	73
T-score rygg, total hofte, lårhals	-3,03 -2,19 -2,43	-2,8 -2,6 -2,9	-2,82 -1,89 -2,15	-2,8
Andel med T-score lårhals <-2,5 OG prevalente vertebrale brudd	21,3 %	28,4 %	10,2 %	42,8 %
Andel med T-score lårhals <-2,5 UTEN prevalente vertebrale brudd	30,2 %	71,6 %	25,6 %	30,2 %
Prevalente vertebrale brudd	45,0 %	28,4 %	23,8 %	62,3 %
Insidens hoftebrudd placebo	2,1 %	2,8 %	1,2 %	2,5 %
RRR hoftebrudd [95% KI]	0,48 [0,09-0,71]	0,47 [0,08-0,70]	0,40 [0,03-0,62]	0,41 [0,17-0,58]
Insidens vertebrale brudd placebo	10,0 %	?	7,2 %	10,9 %
RRR vertebrale brudd [95% KI]	0,65 [0,53-0,74]	0,69 [0,56-0,78]	0,68[0,59-0,74]	0,70 [0,62-0,76]
Insidens andre brudd placebo	9,3 %	12,3 %	8,0 %	10,7 %
RRR andre brudd [95% KI]	0,12 [-0,11-0,30]	0,35 [0,17-0,49]	0,20 [0,05-0,33]	0,25 [0,13-0,42]

Legemiddelverket er i prinsippet enig i at det kan legges til grunn effektdata fra subgrupper i Freedom studien som har høyere frakturrisiko dersom effekten av denosumab er vist å variere med utgangsrisiko.

Insidensen av brudd i placebogruppene vil kunne gi et bilde på utgangsrisiko for brudd i de ulike pasientpopulasjonene. Se Tabell 3 - Subgruppedata. Det er tilsynelatende en mulig, liten, numerisk sammenheng mellom effekten av denosumab på hoftebrudd (målt ved relativ risikoreduksjon) og utgangsrisiko for brudd på tvers av subgruppene og totalpopulasjonen. For de andre frakturene synes det ikke å være en slik sammenheng.

Legemiddelverket har gått gjennom resultatene av subgruppeanalysene nøye. Forfatterne har konkludert med at subgrupperesultatene er i tråd med resultatene i totalpopulasjonen, uten signifikante interaksjoner, med unntak av at Prolia ser ut til å ha større effekt på ikke-vertebrale brudd i gruppen med T-score under -2,5 enn i gruppen med høyere T-score.

Selv om det er en mulighet for at pasientene i denosumab studien hadde en lavere utgangsrisiko for brudd enn pasientene i Horizon studien, er det ikke vist konsistent at den relative risikoreduksjonen er høyere for denosumab i høyrisiko subgrupper som er relevante for refusjon, enn i totalpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer at grunnlaget for å legge større vekt på effektestimaterne for Subgruppe A eller Subgruppe B i forhold til totalpopulasjonen er svakt. Vi legger derfor til grunn data fra totalpopulasjonen i Freedom studien i den helseøkonomiske analysen.

2.1.4 Subgruppe med alder > 75 år

Amgen/GSK sendte videre inn et forslag om refusjon for subgruppen av postmenopausale kvinner > 75 år med henvisning til effektdata innsendt mot slutten av saksbehandlingen.

Denosumab:

For denosumab er det utført hele 14 prespesifiserte subgruppeanalyser for endepunktene nye vertebrale brudd og ikke-vertebrale brudd (21). Kvantitativ interaksjonstest mellom behandling og subgrupper ble utført, og det var 50 % sannsynlighet for å finne positiv interaksjon basert på tilfeldigheter alene. Det ble ikke funnet positiv interaksjon mellom alder og de nevnte endepunktene. Den numeriske verdien antyder *lavere effekt* i subgruppen > 75 år (21) (vertebrale og ikke-vertebrale brudd).

Effekten av denosumab på *hoftebrudd* og nye vertebrale brudd er i tillegg undersøkt post hoc hos subgrupper av kvinner med ulike, kjente risikofaktorer for frakturer (20). Boonen et al fant at denosumab reduserte risikoen for hoftebrudd signifikant i populasjonen > 75 år, men fant ingen signifikant interaksjon, og kan derfor ikke konkludere med at effekten av denosumab er bedre i den eldre aldersgruppen. Forfatterne konkluderer med at effekten av denosumab er konsistent i alle aldersgrupper. Den nominelle risikoreduksjonen for denosumab på hoftebrudd var 62 % i subgruppen > 75 år, vs. 40 % risikoreduksjon i

totalpopulasjonen (20), og det er altså ikke vist noen trend mot dårligere effekt på hoftebrudd for denosumab i populasjonen av kvinner > 75 år..

IV zoledronat:

Amgen/GSK henviser til Eastell et al for dokumentasjon på effekten av zoldronat relatert til alder (22). Forfatterne søker å identifisere faktorer som er assosiert med bedre effekt av zoledronat. Subgruppeanalyser, både prespesifiserte og post hoc definerte ble utført for blant annet endepunktene nye vertebrale brudd, hoftebrudd og ikke-vertebrale brudd. Relativ risiko i subgruppene er ikke referert. Forfatterne konkluderer med at zoledronsyre har lik effekt på hoftebrudd og ikke-vertebrale brudd uavhengig av bakgrunnsdemografi og risikofaktorer ved baseline. Zoledronsyre var imidlertid mer effektiv mht å forhindre vertebrale brudd hos blant annet yngre kvinner. Det synes også å være en trend mot at zoledronat er mer effektiv blant yngre kvinner når det gjelder reduksjon av risiko for hoftebrudd. Verdier for relativ risiko og tilhørende konfidensintervall er kun grafisk fremstilt i denne referansen.

CHMP har diskutert relativ risikoreduksjon av hoftebrudd relatert til alder. Alder (> 75 år) var definert som sekundært endepunkt i den statistiske analyseplanen for Horizon studien (10). Det understrekes at studien ikke har tilstrekkelig teststyrke til å oppdage signifikante interaksjoner mellom alder og effekten av zoledronat på frakturer. Det er likevel en tilsynelatende mindre relativ reduksjon av hoftebrudd ved økende alder.

Hoftefrakturer: relativ risikoreduksjon i forhold til alder (12)

Alder	HR [95 % KI], p-verdi innen subgruppen
< 70 år	0,30 [0,13-0,70], p=0,0029
70-74	0,53 [0,27-1,03], p=0,0556
≥ 75	0,82 [0,51-1,32], p=0,3501

Legemiddelverket synes det er vanskelig å feste lit til subgruppedata for denosumab, da det eksisterer en stor mengde av prespesifiserte og post hoc definerte subgruppeanalyser. I den helseøkonomiske analysen utgjør hoftebrudd den faktor som har størst innvirkning på kostnadseffektiviteten. Dette endepunktet er kun belyst ved en post hoc analyse for denosumab, og det ble ikke funnet signifikant interaksjon med alder. Data for effekten av zoledronat på hoftebrudd er belyst i CHMP rapporten. Alder var definert som sekundær effektvariabel i den statistiske analyseplanen, men studien hadde ikke teststyrke til å identifisere interaksjoner. Det kan se ut som om det er en trend mot høyere effekt av zoledronat ved lavere alder. En tilsvarende trend ser ikke ut til å eksistere for denosumab.

2.1.5 Oppsummering

Denosumab har klinisk godt dokumentert og relevant effekt blant postmenopausale kvinner med osteoporose. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht klinisk dokumentert effekt i den aktuelle pasientpopulasjonen anses som oppfylt.

Det er ikke gitt noen begrunnelse fra søker i forhold til at det benyttes effektdata for peroral ibandronat i stedet for IV ibandronat i den opprinnelige analysen.

Effekttestimatene hentet fra zoledronat IV studien synes relevante. Som følge av ulike inklusjonskriterier i Freedom og Horizon studiene, ser det ut til at pasientpopulasjonen som blir behandlet med zoledronat IV har en høyere utgangsrisiko for frakturer.

Legemiddelverket mener imidlertid at det ikke er vist på en troverdig måte at effekten av denosumab på ulike brudd varierer med utgangsrisiko, og at det derfor er et svakt grunnlag for å benytte effekttestimatene fra subgruppene med høyere risiko som et anslag på effekt i totalpopulasjonen.

Legemiddelverket finner det også vanskelig å feste lit til dokumentasjonen av bedre effekt av denosumab i subgruppen > 75 år. Basert data dokumentert i EPAR for Aclasta, kan det imidlertid være relevant å legge til grunn en noe lavere effekt av zoledronat på hoftebrudd i denne aldersgruppen.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DENOSUMAB (PROLIA)

3.1 Modell- og metodeapparat

Kapitlene 3.1 , 3.2 og 3.3 er relatert til helseøkonomisk analyse av kostnadseffektiviteten til denosumab i totalpopulasjonen (alle aldre), samt høyrisiko subgrupper (alle aldre). Kostnadseffektiviteten til denosumab for subgruppen > 75 år er omtalt i Kapittel 3.4.

3.1.1 Analysemodell

GSK/ Amgen har analysert kostnadseffektiviteten til denosumab ved hjelp av en Markovkohortmodell med sykler på 6 måneder. Pasientene følges til de dør eller fyller 100 år. Modellen har til sammen 8 tilstander. I tillegg til frisk og død er det tilstander for hver av de ulike typene osteoporotiske brudd: hoftebrudd, vertebrale brudd, håndleddsbrudd og andre osteoporotiske brudd. Etter brudd vil pasientene oppholde seg i bruddtilstanden i ett år og for hofte og ryggbrudd vil de deretter forflytte seg til en post-hofte eller post-vertebralt brudd tilstand. Fra post-vertebralt brudd tilstanden kan pasientene kun få nye hofte- eller vertebrale brudd og fra post-hoftebrudd tilstanden kan pasientene kun få nye hoftebrudd. Dette er en forenkling som vil undervurdere antallet brudd noe. Søker framholder dette som en konservativ tilnærming da behandlingen som gir mest reduksjon i bruddrisiko dermed vil forhindre eller utsette litt færre brudd.

Komparator i modellen er bisfosfonater som gis intravenøst, dvs. et gjennomsnitt av zoledronat og ibandronat veid ut fra markedsandeler (89 % zoledronat og 11 % ibandronat).

Pasientpopulasjonen er kvinner med alder 71 år og T-score målt i lårhalsen under -2,5 og et tidligere vertebralt brudd.

3.1.2 Effekt, bivirkninger og helse nytte

Risikoen for brudd er modellert ved å finne risikoen for brudd i den generelle befolkningen og så oppjustere ut fra benteitet og forekomst av tidligere brudd i den modellerte populasjonen. Denne risikoen nedjusteres så for pasienter som får behandling ut fra relativ risikoreduksjon i randomiserte kliniske studier. Insidensen av brudd i normalbefolkningen hentes fra ulike kilder. Når det gjelder hoftebrudd benyttes data fra en observasjonsstudie i Østfold (23), håndleddsbrudd hentes fra en observasjonsstudie i Oslo (24), mens data om vertebrale brudd hentes fra en svensk studie i Malmø (25) pga mangel på norske data. Disse dataene ble tilpasset norske forhold ved å justere ut fra ratioen mellom hofte og vertebrale brudd i Sverige.

Effektdata brukt i modellen er presentert i tabell 4. Relativ risiko for brudd ved behandling med IV (intravenøs) bisfosfonater er hentet fra en meta-analyse gjort for NICE (13). Det er beregnet et vektet gjennomsnitt for IV bisfosfonater som er brukt som komparator. Når det gjelder ibandronat er imidlertid disse effekttestimatene basert på en studie der ibandronat tabletter ble sammenliknet med placebo (Chestnut 2004). Denne studien er ikke direkte relevant for vårt formål. Relativ risiko for denosumab er hentet fra Freedom studien (16).

Tabell 4 - Relativ risiko (RR) for ulike typer brudd ved behandling med denosumab og IV bisfosfonater (95 % KI i parentes).

	Hoftebrudd	Vertebrale brudd	Håndleddsbrudd	Andre brudd
Denosumab	0,6 (0,38 - 0,97)	0,32 (0,26 - 0,41)	0,80 (0,67 - 0,95)	0,80 (0,67 - 0,95)
Ibandronat	1,11 (0,83 - 1,48)	0,51 (0,34 - 0,74)	1,11 (0,83 - 1,48)	1,11 (0,83 - 1,48)
Zoledronat	0,59 (0,42 - 0,83)	0,30 (0,26 - 0,38)	0,76 (0,65 - 0,87)	0,76 (0,65 - 0,87)
IV bisfosfonater, vektet gjennomsnitt	0,64 (0,47 - 0,86)	0,32 (0,26 - 0,39)	0,79 (0,69 - 0,91)	0,79 (0,69 - 0,91)

I utgangspunktet modelleres kun kliniske vertebrale brudd. Da man ikke hadde relativ risiko for kliniske brudd for alle behandlingene brukte man imidlertid data for morfometriske brudd. Relativ risiko for kliniske vertebrale brudd i Freedom studien var nesten identisk med morfometriske (0,31). Når det gjelder relativ risiko for kliniske vertebrale brudd for Zoledronat var denne 0,23 (13). Relativ risiko for håndleddsbrudd og andre brudd er for alle behandlingene hentet fra ikke-vertebrale brudd generelt.

Etterlevelsen av behandling med bisfosfonater er rapportert å være lav (26). Dette kan redusere effekten av behandlingen. Etterlevelse består både av compliance, dvs. om behandlingen tas i henhold til forskrivning, og varigheten (persistence) av behandlingen, altså hvor lang tid det tar før pasienten slutter med behandlingen. Konsekvensene av manglende compliance modelleres ikke da det antas at compliance er omtrent perfekt for de gjeldende behandlingene. Når det gjelder varighet av behandlingen antar GSK/ Amgen at denne for IV bisfosfonater er som for orale bisfosfonater. Antagelsen om at varighet er lik for orale og IV

bisfosfonater er basert på en tysk retrospektiv registerstudie (27). Tall for varighet av behandlingen ved bruk av orale bisfosfonater hentes fra en studie basert på data fra et svensk forskrivningsregister (28). Disse to studiene er kun publisert som abstrakt. Varighet for denosumab er hentet fra en randomisert klinisk studie (29) gjort i USA og Canada. Man bruker ikke varigheten for denosumab direkte, men bruker den relative risikoen for frafall sammenliknet med oral alendronat på 0,54 og multipliserer med frafallsraten for orale bisfosfonater i den svenske studien. Det antas at det er risiko for at pasientene avbryter behandlingen de første tre årene. De som står på behandlingen i tre år antas å forsette i to år, til de når 5 års behandling som er maksimal behandlingsslengde.

Effekten av behandlingen varer antagelig en viss tid etter at behandlingen er avbrutt. Det antas at effekten faller lineært til null i løpet av denne tiden. Denne perioden kalles ”offset” tid. Offset tid ble antatt å være like lang som behandlingstiden opp til 2 år. Ved behandlingstid på over 2 år ble offset tiden antatt å være 2 år.

Effekt av behandlingen på dødelighet

Pasienter med hoftebrudd har høyere dødelighet enn normalbefolkningen med samme kjønn og alder (30, 31). Data fra et svensk register ble brukt for å beregne denne relative risikoen. Referanse er ikke oppgitt. Også pasienter med vertebrale brudd har en høyere risiko for å dø etter bruddet. Den økte risikoen ble hentet fra en svensk studie av Johnell (32). Dødelighet i normalbefolkningen ble hentet fra svenske mortalitetsdata for kvinner med samme alder. Det ble ikke antatt økt dødelighet etter håndleddsbrudd. Når det gjaldt andre brudd ble den relative risikoen vs. normalbefolkningen hentet fra en studie fra USA (33).

Det er vanlig å anta at en stor del av den økte dødeligheten etter brudd skyldes at personer med osteoporose er sykere enn normalbefolkningen med samme kjønn og alder, dvs. at en stor del av overdødeligheten skyldes komorbiditet (30). GSK/ Amgen antar at 30 % av overdødeligheten etter hofte, rygg og andre brudd skyldes selve bruddene. Håndleddsbrudd antas ikke å gi overdødelighet. Det antas at overdødeligheten varer i 8 år.

Effekt av behandlingen på livskvalitet

Når det gjelder effekten av brudd på livskvalitet er disse hovedsakelig basert på en meta-analyse av Peasgood et al (34). Dette gjelder det første året etter hofte-, håndledds- og vertebrale brudd og hoftebrudd i senere år. Når det gjelder håndleddsbrudd og andre brudd ble disse kun antatt å påvirke livskvaliteten det første året etter bruddet. Når det gjelder vertebrale brudd i senere år er dette basert på en studie av kvinner i 7 europeiske land med T-score under -2,5 (35). Selve nyttetapet som brukes i modellen er imidlertid hentet fra en artikkel av Kanis (36) hvor nyttetapet er beregnet på grunnlag av data fra studien til Oleksik (35). Nyttevekten er i rapporten til GSK/ Amgen oppgitt til 0,929 mens den hos Kanis er 0,909. Dette kan være en skrivefeil, og 0,929 er også benyttet i excel-modellen. Nyttevekter for andre brudd er basert på data fra artikkelen til Kanis som igjen er basert delvis på antagelser (36).

Nyttetapene ved brudd ble i mangel av norske data brukt sammen med populasjonstariffer fra Sverige (37). Livskvalitetsvektene er presentert i tabell.

Tabell 5 - Livskvalitetsvekter brukt i den helseøkonomiske modellen og deres kilder

Type brudd	Livskvalitetsvekt	Kilde
Hoftebrudd	0,7	Peasgood
Ryggbrudd	0,59	Peasgood
Håndleddsbrudd	0,956	Peasgood
Andre brudd	0,902	Kanis, antagelser
Hoftebrudd senere år	0,8	Peasgood
Ryggbrudd senere år	0,929	Oleksik, Kanis

Nyttevekter kan variere mye etter hvilken verdsettingsmetode/instrument man bruker (f. eks EQ-5D, HUI, direkte verdsetting), hvilken pasientpopulasjon man spør, om pasientene verdsetter egen helse eller hypotetiske tilstander, eller om man bruker hukommelsesdata osv. Generelt viser studier at nyttetapet blir vesentlig større ved verdsetting av hypotetiske tilstander enn ved verdsetting av egen helse. Peasgoods vekter er ikke basert på en meta-analyse av alle funne vekter da det manglet sammenliknbare data. I stedet er det valgt ut studier som oppfyller gitte kvalitetskriterier. De valgte vektene er basert på EQ-5D data hentet fra studier der pasientene verdsatte egen helse. Studier med stort frafall eller som antagelig ikke er representative for generelle osteoporosepasienter ekskluderes.

Generelt viser studien størst livskvalitetstap første år etter hofte og ryggbrudd og deretter økende livskvalitet selv om man ikke gjenvinner livskvaliteten før bruddet fullstendig.

Vekter for kliniske ryggbrudd første året er basert på en svensk studie. Dette var studien som hadde best kvalitet ut fra kriteriene over. Studien (38) var en prospektiv observasjonsstudie som fulgte 635 pasienter med brudd innlagt ved 7 sykehusklinikker i 18 måneder. Data om livskvalitet før bruddet er basert på hukommelse og det kan være en fare for hukommesskjevheter da man kan huske livskvaliteten før bruddet som bedre enn den var. Bruker man i stedet populasjonsverdier for verdi før bruddet blir imidlertid tapet større. Peasgood henter en multiplifier på 0,59 fra denne studien. Hvordan han kommer fram til denne er vist i tabell. Peasgood bruker livskvalitetstapet som framkommer ved enkel interpolasjon, Borgström selv anbefaler imidlertid å anta at livskvalitetsverdien etter 4 måneder nås allerede etter 1 måned. Resultatet blir imidlertid ikke veldig forskjellig med et noe mindre livskvalitetstap på 0,26.

	Hoftebrudd	Vertebrale brudd	Håndleddsbrudd
Husket livskvalitet før bruddet	0,8	0,73	0,89
Livskvalitetstap første år, enkel interpolasjon	0,23	0,3	0,1
Livskvalitet første år etter bruddet	0,57	0,43	0,79
Multiplikator	0,71	0,59	0,89

Peasgoods vekter for hoftebrudd er basert på 5 studier vektet for studiestørrelse, hvorav en av dem er Borgströms studie. Nyttetap ved hoftebrudd er beregnet ved å hente data om livskvalitet før bruddet fra et vektet gjennomsnitt av de 5 studiene. For tre av studiene er livskvaliteten før bruddet basert på hukommelsesdata og det kan være en skjevhet i disse dataene da nyttevektene før bruddet er betydelig høyere enn i en studie som også spurte om livskvalitet i sanntid før bruddet (Peasgood?). Peasgood kommer fram til en multiplikator på 0,7 som er veldig likt det man ville fått ved kun å bruke Borgströms studie. For senere år finner Peasgood en multiplikator på 0,8 basert på en av de 5 studiene.

Peasgood konkluderer ikke med noen verdier for senere år etter ryggbrudd men antyder et tap på 0,013, noe som er lavere enn GSK/ Amgen som antar et absolutt tap på 0,05. GSK/ Amgens verdi er basert på Oleksik som undersøkte pasienter som kunne ha hatt vertebralt brudd inntil 5 år før studien.

Når det gjelder håndleddsbrudd baserer Peasgoods verdier seg på to studier og gir et nyttetap på 0,04 og en multiplier på 0,956. Dette er litt lavere enn hos Borgström.

Generelt virker verdiene fra Peasgood å være av god kvalitet, men data om livskvalitet i forbindelse med brudd er fortsatt mangelfulle. Med unntak av andre brudd og vertebrale brudd senere år er verdiene GSK/ Amgen bruker de samme som Kunnskapssenteret brukte i sin rapport (31). Når det gjelder vertebrale brudd senere år er verdiene i de to analysene svært like selv om kildene er forskjellige.

3.1.3 Kostnader

Modellens kostnadsperspektiv er et begrenset samfunnsperspektiv og verdien av tapt fritid og arbeidstid var opprinnelig ikke inkludert. Senere har imidlertid GSK/ Amgen inkludert verdien av tapt fritid i kostnadene ved å administrere legemidlene.

Tabell 6 - Kostnader det første året etter brudd. Kroner

Alder	Hoftebrudd	Vertebrale brudd	Håndleddsbrudd	Andre brudd
65-69	177 325	12 831	24 240	77 131
70-74	177 325	12 831	24 240	83 781
75-79	177 325	12 831	24 240	74 659
80-84	177 325	12 831	24 240	75 988
85+	177 325	12 831	24 240	71 183

Kostnadene det første året etter et brudd er basert på Kunnskapssenterets rapport (31). Når det gjelder andre brudd ble det antatt at kostnadene ved lårbrudd og bekkenbrudd er lik hoftebrudd, at kostnadene ved overarmsbrudd er lik vertebrale brudd og at kostnadene ved andre brudd er lik håndleddsbrudd. Sammensetningen av disse bruddene antas å være ulike for ulike aldre noe som gjør at kostnaden varierer med alder.

Kostnader ved vertebrale brudd senere år hentes også fra Kunnskapssenterets rapport.

Kostnader for hoftebrudd senere år er beregnet ved å ta kostnaden for pasienter med alvorlig sekvele fra Kunnskapssenterets rapport (31) og multiplisere med andelen som opplever alvorlig sekvele. Kostnad ved alvorlig sekvele er av Kunnskapssenteret antatt å tilsvare kostnaden ved sykehjemsinnleggelse per år. Denne var 666 138 kroner per år (2008-kroner). Fordi andelen med alvorlig sekvele etter hoftebrudd varierer med alder vil også kostnadene variere med alder. Andelen med alvorlig sekvele (sykehjemsinnleggelse) ble hentet fra en svensk studie (26).

Enhetskostnader og ressursbruk av bentetthetsmåling, legebesøk og legemidler

Denosumab er antatt administrert av sykepleier på legekontor to ganger per år. IV Bisfosfonater er antatt gitt både på offentlig poliklinikk og ved private sentre. Fordelingen her er uklar. Legemiddelkostnadene brukt i den opprinnelige analysen er vist i tabell.

Tabell 7 - Legemiddelkostnader brukt i analysen. Kroner per år

	Kroner AUP eks mva
Denosumab	3 709
IV bisfosfonater (veid gjennomsnitt)	3 104

Både kostnader og helseeffekter diskonteres med 4,5 %.

Når det gjelder kostnader til bentetthetsmåling og legebesøk for kontroller er disse antatt å være like, dvs antall målinger og kontroller og enhetskostnadene for disse er like for legemidlene.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

	IV bisfosfonater	Denosumab	Forskjell
10 års brudd risiko, hofte	0,270	0,260	-0,013
10 års brudd risiko, rygg	0,310	0,280	-0,022
10 års brudd risiko, håndledd	0,150	0,150	-
10 års brudd risiko, andre	0,350	0,350	0,002
Leveår	10,862	10,874	0,012
QALY	7,763	7,791	0,028

Behandling med denosumab gir en beskjeden reduksjon i 10 års risiko for brudd per 1000 pasienter. Dette gir seg videre resultat i en beskjeden gevinst i leveår og kvalitetsjusterte leveår. Gjennomsnittlig livskvalitet er 0,71 i IV bisfosfonatgruppen mot 0,72 i denosumabgruppen over gjenstående levetid. Tabellen viser at noe under halvparten av helsegevinsten kommer i form av vunne leveår.

3.2.2 Kostnader

Kostnader	IV bisfosfonater	Denosumab	Forskjell
Morbiditet	275 631	269 225	-6 406
Behandling	11 579	13 842	2 263
Totale kostnader	287 210	283 067	-4 143

Behandling med denosumab koster noe mer enn IV bisfosfonater men dette mer enn oppveies av lavere kostnader til behandling av brudd. Totalt sett gir denosumab en liten innsparing per pasient over gjenstående levetid.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Denosumab kommer ut som dominant i og med at det både gir en innsparing og bedre helseeffekter.

3.2.4 Sensitivitets- og scenarioanalyser

GSK/ Amgen gjør sensitivitetsanalyser når det gjelder varigheten av behandlingen.

Tabell 8 - Andel som fortsatt står på behandling til ulike tidspunkter behandlingsstart

Måneder etter behandlingsstart	IV bisfosfonater	Denosumab
0	100 %	100
6	63 %	80 %
12	46 %	69 %
18	36 %	60 %
24	29 %	54 %
30	23 %	48 %
36	16 %	40 %
42	16 %	40 %
48	16 %	40 %
54	16 %	40 %
60	16 %	40 %

Andelen som fortsatt står på behandling med IV bisfosfonater og denosumab i modellen til ulike tidspunkter er vist i tabell. Brukere av denosumab har 46 % lavere risiko for frafall i hver syklus enn brukere av IV bisfosfonater. Det gjøres sensitivitetsanalyser der risikoen for frafall kun er 30 %, 20 % og 10 % lavere enn IV bisfosfonater. Dette slår lite ut på resultatene, da innsparingen faller fra 4 100 kroner til 2100 kroner ved 10 % lavere risiko for frafall.

I basecase er det 29 % av de som behandles med IV bisfosfonater som fortsatt står på behandling etter 2 år. Data fra en norsk studie kan tyde på at dette tallet er vesentlig høyere (39).

Metoden for å måle varighet av behandlingen i denne studien er imidlertid forskjellig fra de svenske og tyske studiene GSK/ Amgen har brukt som kilde og tallene er derfor ikke direkte sammenliknbare. Det er derfor knyttet vesentlig usikkerhet til varighet av behandlingen. Resultatene er vist i tabell.

Tabell 9 - Effekten av å endre frafallsraten for IV bisfosfonater på resultatene av analysen

Frafallsrate per syklus	Andel på behandling etter 2 år	Kostnadsforskjell	QALY-forskjell	Kostnad per QALY vunnet
5 %	81 %	566	0,0197	28 750
8 %	72 %	91	0,0247	3679
10 %	66 %	-170	0,0273	Dominant
15 %	52 %	-664	0,032	Dominant
20 %	41 %	-980	0,0345	Dominant

Når frafallsraten nærmer seg den man fant i den norske studien er ikke lengre denosumab dominant. I denne analysen varieres ikke den relativt risikoen for frafall på behandling med denosumab samtidig. Dette kunne gitt enda høyere kostnad per QALY.

Ellers gjøres det enveis sensitivitetsanalyser for en rekke variable. Alle sensitivitetsanalyser viser at denosumab fortsatt er dominant. De variablene resultatet er mest sensitivt for er diskonteringsrate, varigheten av behandlingen, den relative risikoen for frafall og øket offset tid kun for IV bisfosfonater og administrasjonskostnaden for IV bisfosfonater.

Ved en betalingsvillighet for en QALY på 400 000 kroner finner GSK/ Amgen at sannsynligheten for at denosumab er kostnadseffektiv, er over 80 %.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.3.1 Relevans av analysen mht PICO

Sammenlikningsalternativ

I GSK/ Amgens analyse er komparator et vektet gjennomsnitt av ibandronat og zoledronat. Zoledronat har ca 90 % av salget av i.v. bisfosfonater målt i kroner og definerte døgndoser. Zoledronats andel av salget er i vekst. Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser sier bla følgende om valg av sammenlikningsalternativ: "Behandlingstiltakene som velges som referansealternativ bør enten være den mest brukte behandling, eller den billigste behandlingen, men andre alternativer kan brukes i tillegg." og "den vanligste medisinske behandlingsform eller førstevalgsterapi anbefales som

referansealternativ". Ut fra Legemiddelverkets retningslinjer ville det vært naturlig å velge zoledronat (Aclasta) som sammenlikningsalternativ.

I tillegg hentes effektestimater for ibandronat fra en studie av tabletter noe som gjør at det er svært usikkert om effektestimater kan ansees gyldig for i.v. ibandronat.

Ut fra dette konkluderer Legemiddelverket med at i.v. zoledronat er det mest relevante sammenlikningsalternativet. Legemiddelverket ba derfor om at det ble gjort en ny analyse der komparator kun besto av zoledronat. Alle senere omtalte analyser er gjort med kun zoledronat som komparator.

Pasientpopulasjon

Insidens av brudd i den generelle befolkningen. GSK/ Amgen bruker andre kilder for insidens enn Kunnskapssenteret i sin rapport. Når det gjelder hoftebrudd ligger GSK/ Amgens modell litt lavere mens den ligger noe høyere for håndleddsbrudd. Dette kan skyldes at Kunnskapssenteret nedjusterer tallene fra Oslo for at de skal være representative for hele landet. Når det gjelder vertebrale brudd ligger GSK/ Amgen noe høyere bortsett fra for de aller yngste. Her synes datakilden å være den samme i Kunnskapssenterets analyse og i GSK/ Amgens, tallene avviker likevel noe.

Det er søkt refusjon for kvinner med tidligere brudd og T-score under -2,5 og det er også denne pasientgruppen som er modellert. GSK/ Amgen har imidlertid senere pekt på at effektdata er hentet fra studier på pasienter med lavere risiko for brudd. Dette gjelder særlig studien på denosumab hvor 24 % hadde tidligere brudd og gjennomsnittlig T-score (i lårhals) var -2,2. I studien på zoledronat hadde 62 % tidligere brudd og gjennomsnittlig T-score (i lårhals) var -2,8. Dette gir seg utslag i høyere absolutt risiko for brudd i studien på zoledronat enn på denosumab (se Tabell 1 - Studieoversikt).

Dette kan ha effekt på modellens resultater hvis denosumab har relativt bedre effekt på pasienter med høyere bruddrisiko. GSK/Amgen argumenterer for at subgruppedata for høyrisikopasienter fra Freedom studien skal benyttes i beregningene (se Tabell 3 - Subgruppedata).

Som diskutert i avsnitt 2.1.3, mener Legemiddelverket at det ikke er vist på en troverdig måte at effekten av denosumab på ulike brudd varierer med utgangsrisiko, og at det derfor er et svakt grunnlag for å benytte effektestimater fra subgruppeanalysene som estimat for totalpopulasjonen i den helseøkonomiske analysen.

Søker har på et senere tidspunkt bedt om at kostnadseffektiviteten av denosumab for postmenopausale kvinner > 75 år blir vurdert. Dette vil bli behandlet i avsnitt 3.4, Legemiddelverkets egne beregninger.

3.3.2 Modellstruktur

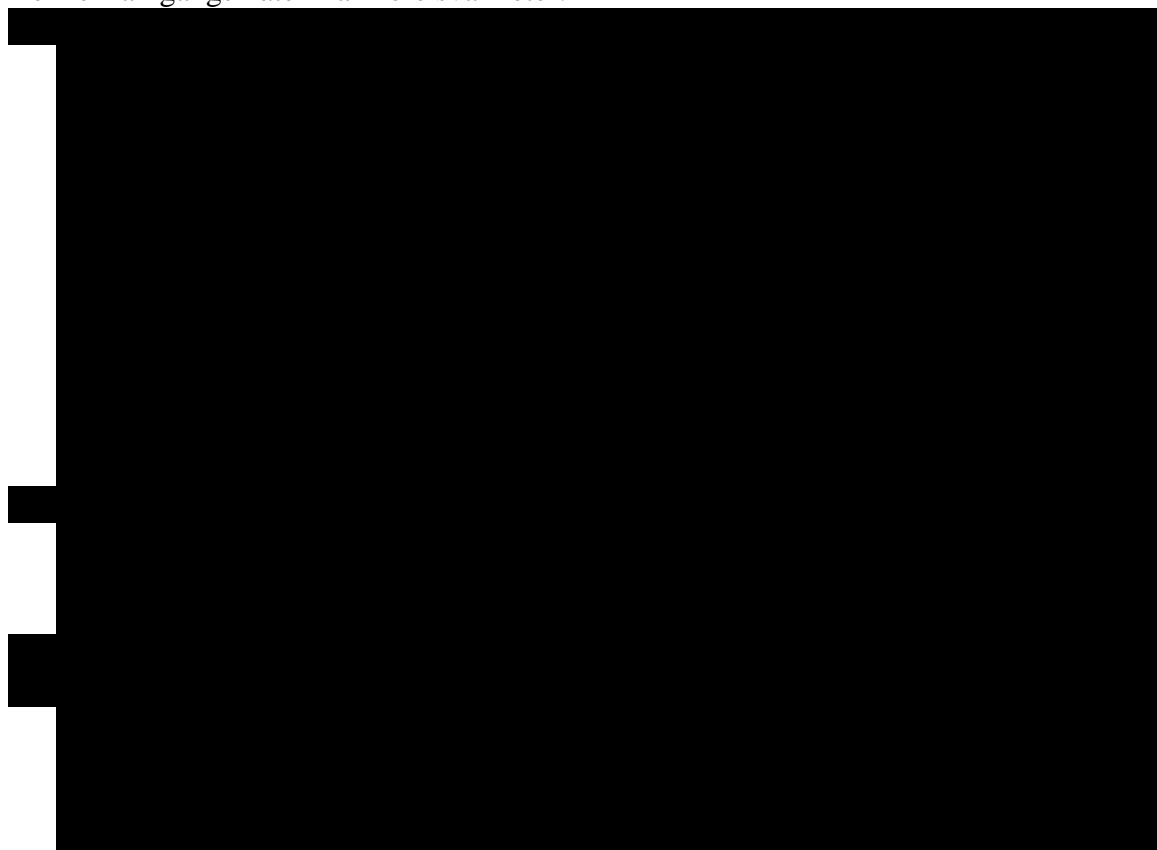
3.3.3 Effekt- og helsenyttedata

Effektdata for den relative effekten av denosumab vs zoledronat er basert på en indirekte sammenlikning via placebo. Homogenitet og likhet i studiedesign er like viktig for indirekte sammenlikninger som for metaanalyser av randomiserte studier. Det er vesentlige forskjeller mellom Freedom og Horizon studiene når det gjelder pasientkjenntegn og risiko for brudd. Dette introduserer fare for bias.

Persistence

GSK/ Amgen skriver at siden den tyske studien konkluderer med at persistence for IV bisfosfonater syntes å være lik orale bisfosfonater brukte de data fra den svenske studien på orale bisfosfonater som estimat på persistence for IV bisfosfonater i Norge.

Denne framgangsmåten har flere svakheter:



5) Den svenske og den tyske studien er ikke publisert

Når det gjelder denosumab er persistence hentet fra en randomisert klinisk studie der denosumab er sammenliknet med oralt alendronat. GSK/ Amgen forutsetter dermed at

denosumab er like mye bedre enn oralt alendronat i en RCT som i en registerstudie. Dette er svært usikkert.

En viktig innvending mot denne fremgangsmåte for å dokumentere persistence fordeler er at GSK/ Amgen antar at IV bisfosfonater har like dårlig persistence som orale bisfosfonater. Dette er en antagelse som hviler på en ujustert indirekte sammenlikning på tvers av land. Så lenge det motsatte ikke er dokumentert i gode studier, synes det rimelig å anta at IV bisfosfonater pga administrasjonsmåte og lavere frekvens har bedre persistence enn orale. Dette betyr ikke at persistence ved IV bisfosfonater nødvendigvis er like god som for denosumab. I mangel av direkte sammenliknende studier kan man se på frafall i RCT vs placebo. Frafallet i Freedom og Horizon studiene var relativt likt og lå omkring 20 %, frafallet oppgis dog ikke for begge behandlingsarmer separat i begge studiene. Man kan også vurdere de to legemidlenes bivirkningsprofil og vurdere hvordan denne kan tenkes å slå ut på persistence. GSK/ Amgen peker på at mange pasienter får såkalte post doseeffekter etter å ha tatt zoledronat. I Horizon studien var det ca 25 % flere som fikk slike bivirkninger enn i placebogruppen. GSK/ Amgen framholder også at zoledronat er mer ubekvent å ta i og med at pasienten må oppsøke lege, osteoporoseklinikk eller sykehus og det gis som en 15 minutters infusjon.

Legemiddelverket ba om at det ble gjort en analyse der IV bisfosfonater hadde samme høye persistence som denosumab. Som en sensitivitetsanalyse ba Legemiddelverket om at det ble laget en analyse der denosumab har samme lave persistence som IV bisfosfonater.

Begge analyser hadde som resultat at zoledronat var både bedre og billigere enn denosumab. I analysene er samme offset tid på 2 år brukt for begge legemidler. Disse analysene er basert på nye legemiddelpriser og nye administrasjonskostnader. Når det ble antatt samme persistence for zoledronat som for denosumab ble merkostnadene ved denosumab 806 kroner samtidig som det ga 0,004 færre QALY per pasient.

Legemiddelverket finner det rimelig å anta at zoledronat har noe lavere persistence enn denosumab, hvilket baserer seg på administrasjonsmåten (tilgjengelighet av osteoporoseklinikk/sykehus, 15 min infusjon versus en subkutan injeksjon for denosumab) og ubehag knyttet til administrasjon for en viss andel av pasientene (influenzalignende symptomer de påfølgende dager. Hvor stor denne persistence forskjellen er, synes ikke overbevisende analysert av søker. Vi anser det ikke dokumentert at denosumab har en frafallsrate som tilsvarer 54 % av frafallsraten for zoledronat IV.

Offset tid (nedgangstid)

Det er antatt at offset tiden er lik for de ulike behandlingene. I hovedanalysen er offset tiden like lang som behandlingstiden, men maksimalt 2 år. Bisfosfonatene har en virkningsmekanisme som gjør at de kan ha forlenget virketid etter at behandlingen er avsluttet. Langsom frigjøring av bisfosfonater bundet til bensubstansen kan forklare effekten, og denne effekten kan antas å være knyttet til den totale dosen som er gitt før behandlingen

ble avsluttet (40). I motsetning til bisfosfonater, bindes denosumab spesifikt og med høy affinitet og spesifisitet til RANKL, som er en viktig mediator for differensiering, funksjon og overlevelse av osteoklastene (41). Studier av postmenopausale kvinner med lav bentetthet som har avsluttet 24 måneders behandling med denosumab, viser at effekten av denosumab er fullt reversibel, og at det aller meste av bentapet etter avsluttet behandling skjer i løpet av de første 12 mnd (42, 43). Alendronat har et langsommere forløp mht endring av benmineraltetthet etter avsluttet behandling (42), spesielt i lumbalcolumnna.

På bakgrunn av dette ba Legemiddelverket om at det ble utarbeidet en analyse (et scenario) der offset tid for denosumab settes til maksimalt ett år. For bisfosfonater kan offset tid i utgangspunktet være 5 år, med en sensitivitetsanalyse der offset tid for bisfosfonater er 2 år. Analysene hvor denosumab hadde en offset tid på 1 år og zoledronat en offset tid på 5 år viser at zoledronat er både billigere og bedre.

GSK/ Amgen har framholdt at studiene som har sett på effekten av denosumab etter at behandlingen ble avsluttet har sett på bentetthet i forhold til baseline. I modellen er imidlertid offset-tiden modellert i forhold til en placebogruppe hvis bentetthet stadig reduseres. Det er derfor rimelig å anta at tiden til pasientene når bentettheten til placebogruppen er lengre enn tiden til de når baselinenivået. Legemiddelverket er enig i dette og finner det rimelig å anta en "dynamisk" offset tid som er maksimalt to (dvs like lang som behandlingstiden men ikke over to år) år for denosumab.

Når det gjelder zoledronat peker GSK/ Amgen på studier av bisfosfonater som viser at risikoen for særlig vertebrale brudd øker igjen etter av behandlingen er avsluttet. GSK/ Amgen peker også på registerstudier som kan antyde at pasienter som ikke sto så lenge på bisfosfonater fortere mister effekten enn de som har stått på bisfosfonater lenge. Samlet sett mener GSK/ Amgen dette peker mot å bruke en offset tid som er like lang som behandlingstiden opp til 5 år.

Samlet sett mener Legemiddelverket det er urimelig å bruke samme offset tid for denosumab som for zoledronat. Selv om effekten i noen studier avtar etter avsluttet behandling, særlig for vertebrale brudd er det intet som taler for at den når placebonivå så raskt som 2 år. Om offset tiden skal være like lang som behandlingstiden opp til 5 år er usikkert, men dette kan være en rimelig antagelse. I tråd med analysen for denosumab kunne man utvidet offset tiden for zoledronat med ett år til 6 år. Modellen tillater imidlertid ikke dette teknisk. Pga den høye frafallsraten antas dette å ha liten betydning.

Resultater av analyse med offset tid like lang som behandlingstid opp til 2 år for denosumab og 5 år for zoledronat. Dette er eneste endring som gjøres i forhold til analysen for (samme høye) persistence. Denosumab er fortsatt dominert og både merkostnaden og den lavere effekten øker (4 342 kroner dyrere og 0,017 QALY dårligere effekt). En probabilistisk sensitivitetsanalyse viser at det i dette tilfellet er 17 % sannsynlighet for at denosumab er

kostnadseffektivt gitt en betalingsvillighet på 500 000 kroner per QALY og modellens øvrige forutsetninger.

GSK/ Amgen har også laget analyser der zoledronat har 10 % dårligere persistence enn denosumab, dvs at andelen som faller fra hvert halvår multipliseres med 1,1. Hvis man fortsatt ser på den opprinnelige pasientpopulasjonen blir resultatet 3616 kroner merutgift og 0,01 QALY dårligere effekt, dvs denosumab er fortsatt dominert.

3.3.4 *Kostnadsdata*

Kostnader

Legemiddelkostnadene på det nåværende tidspunkt er litt avvikende fra GSK/ Amgens analyse fordi prisen på zoledronat har gått noe ned. Dagens kostnad er 3 692 pr år eks mva for denosumab vs. 2 571 kroner per år for zoledronat.

GSK/ Amgen har tilbudt en refusjonspris for denosumab på 2091,5 kroner AUP per injeksjon, dette tilsvarer en kostnad per år på 3 346 kroner eks mva. Denne er brukt i alle analyser i 3.3.5 og senere i rapporten. En prisrevurdering ved vedtakstidspunktet gir imidlertid en kostnad for denosumab på 2045,10 per injeksjon, som tilsvarer en kostnad på 3 272 kroner eks mva per år. Denne prisen er benyttet i budsjettberegningene i kapittel 3.4 Legemiddelverkets egne beregninger og i kapittel 5 Budsjettmessige konsekvenser.

Legemiddelverket hadde en rekke spørsmål til de opprinnelige kostnadene som var brukt og GSK/ Amgen har sendt inn betydelig endrede kostnadsdata. GSK/ Amgen har sendt inn nye kostnader når det gjelder administrasjon av legemidlene. Inkludert i de nye administrasjonskostnadene er tid brukt til reise til behandling og hos lege, samt transportkostnader. GSK/Amgen inkluderer ikke produksjonsendringer i sin analyse. Dette er rimelig i og med at kvinnene som modelleres er 71 år i gjennomsnitt og således kan antas å stå utenfor arbeidslivet. Tapt fritid er imidlertid altså inkludert i de nye kostnadene ved administrasjon av legemidlene. Tap av fritid er imidlertid ikke inkludert i forbindelse med annen behandling (f. eks behandling av brudd). Dette virker inkonsekvent.

De nye kostnadene for administrasjon av legemidlene er basert på en analyse av helsepersonellens tidsbruk og bruk av utstyr (og altså ikke på takster). Data ble innhentet ved hjelp av et spørreskjema sendt til 9 klinikere. Seks av klinikerne besvarte skjemaet (kun 3 av dem besvarte spørsmålene relatert til denosumab). Kostnadene er framkommet ved å ta den gjennomsnittlige tid sykepleiere og leger sa de var 100 % dedikert til pasienten og multiplisere med brutto lønnskostnader (månedslønn fra SSB lagt til 40 % for arbeidsgiveravgift og sosiale utgifter). Kostnaden var 292 kroner per infusjon for zoledronat og 96 kroner per injeksjon for denosumab.

Beregning av reisetidskostnader er basert på studier av lengde og tid for reiser i den norske befolkningen og den norske verdsettingsstudien fra TØI (Transportøkonomisk institutt) (44).

Legemiddelverket anser disse kildene som troverdige. GSK/ Amgen gjør imidlertid flere tilleggsantagelser:

- Det er antatt at 1/3 av pasientene bruker kollektivtransport mens resten bruker bil. Av de som bruker bil, bruker halvparten taxi.
- Kostnadsforskjellen mellom zoledronat og denosumab framkommer ved at det antas at denosumab gis hos allmennlege mens zoledronat gis på sykehus eller spesialist. Det tar lengre tid å reise til spesialist enn til allmennlege. Forskjell i reiseavstand mellom allmennlege (16 km t/r) og spesialist (74 km t/r) er basert på en studie gjort på reiseavstander for barn med epilepsi. Hvorvidt disse reiseavstandene er representative også for osteoporosepasienter, er usikkert.
- Det antas en tidsbruk for reiser basert på 30 km/t uavhengig av om pasientene skal reise kort (16 km t/r) eller langt (74 km t/r). Et mer realistisk alternativ er å anta 60 km/t for de lange reisene, dvs reisene til spesialist.
- Det er benyttet misvisende verdier for reisetidskostnad fra TØI sin rapport. Riktig tabell fra rapporten gir 112, 17 kr/ time for korte reiser (< 50 km) og 64,33 kr/ time for lange reiser (> 50 km), ikke 74 kr /15 minutter for alle reiser som antatt av søker.
- Det er ukart hvor lang tid som estimert pasienttid hos lege/sykepleier i forbindelse med administrasjon av legemidlene.
- Det antas at tidsbruk og verdsetting av reiser generelt kan overføres til reiser i forbindelse med behandling.

Når det gjelder transportkostnader er disse basert på en studie av Hansen fra 2001. Tallene er oppdatert til 2011-priser.

Når det gjelder tid til behandling er det benyttet tidsbruken funnet i LinkMedicals rapport. Denne er multiplisert med verdsettingen av reisetid fra TØI. Dette siste er en usikker antagelse da det ikke er sikkert tapt fritid til reiser vil verdsettes likt med tapt fritid til behandling.

Kostnader for administrasjon av legemidlene per år (innsendt av søker)

	Denosumab	Zoledronat
Administrasjon per år	192	292
Transportkostnader per år	177	257
Reisetidskostnader per år	316	730
Pasienttid hos lege per år	47	72
Totalt	732	1352
Differanse		716

Årlig administrasjonskostnad for zoledronat blir da 1352 kroner mot 732 kroner for denosumab. Legemiddelverket har godtatt forutsetningene over, bortsett fra pasienttidskostnader på reise og hos lege/sykepleier. For kostnadene som er lagt til grunn for refusjonsvurderingen, se kapittel 3.4. Legemiddelverkets egne beregninger.

3.3.5 Resultater av sensitivitetsanalyser

Amgen/GSK har gjort sensitivitetsanalyser for to ulike subgrupper med høyere risiko for brudd i utgangspunktet enn pasientene i hele Freedom studien. Her er samme høye persistence benyttet for zoledronat som for denosumab og en offset-tid på maksimalt 5 år for zoledronat.

Subgruppeanalyse for pasienter som oppfylte to av de tre følgende kriteriene: alder over 70 år, T-score lik eller lavere enn -3,0 og tidligere vertebral brudd (Subgruppe A). Merkostnaden per pasient synker da til 2 164 kroner, mens det tapes 0,0145 QALY dvs litt mindre enn i hovedanalysen. Denosumab er fortsatt dominert. En probabilistisk sensitivitetsanalyse viser at det i dette tilfellet er 28 % sannsynlighet for at denosumab er kostnadseffektivt gitt en betalingsvillighet på 500 000 kroner per QALY og modellens øvrige forutsetninger. Ved 10 % dårligere persistence for zoledronat enn denosumab er fortsatt denosumab dominert (merkostnad 1 438 kroner og et tap på 0,00076 QALY).

Subgruppeanalysen for pasienter med T-score i lårhals under -2,5 (Subgruppe B) viser noe bedre resultater for denosumab. Denosumab gir da en innsparing på 158 kroner per pasient samtidig som det tapes 0,0078 QALY. Dette betyr at man får en innsparing på ca 20 000 kroner per QALY som tapes. Dette regnes vanligvis ikke som kostnadseffektivt. Ved 10 % dårligere persistence for zoledronat enn for denosumab endres resultatet. Man får da en innsparing på 885 kroner per pasient og et tap på 0,0009 QALY dvs at man sparer 955 000 kroner per QALY som tapes. Dette regnes vanligvis som kostnadseffektivt.

Resultatene fra disse sensitivitetsanalysene viser at endringen i kostnader og helsegevinster blir små selv om man benytter effektestimater for subgrupper med høyere risiko. På grunn av den lille forskjellen i QALY kan imidlertid små endringer i gi store forskjeller i kostnadseffektivitetsratio. Analysen viser også at resultatet er sensitivt for endringer i persistence.

3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

3.4.1 Persistence

Når denosumab har sammenlignbar klinisk effekt med i.v. zoledronat, og zoledronat har en viss fortsatt forebyggende effekt på frakturer etter avsluttet behandling, blir antagelse om persistence fordeler for denosumab avgjørende for hvorvidt det skal fremstå som et kostnadseffektivt alternativ til i.v. zoledronat. Legemiddelverket har derfor bedt om uttrekk fra Reseptregisteret for å vurdere hvorvidt enkelte av modellantagelsene til GSK/ Amgen er plausible for norske forhold.

Søkers antagelser:

- Persistence for orale bisfosfonater er svært lav (29 % står fortsatt på behandling etter 2 år)
- Persistence for Aclasta er like lavt som for orale bisfosfonater (29 % står fortsatt på behandling etter 2 år)

Data fra Reseptregisteret viser tydelig at persistence er svært avhengig av hvor stort "mellomrom" mellom reseptuttak man tillater for hhv perorale bisfosfonater og for Aclasta.

Som mål for persistence for orale bisfosfonater ble alendronat valgt som eksempel. Individuelle bisfosfonat naive pasienter som fikk forskrevet alendronat for første gang ble fulgt over tid. Resultatene tyder på at rundt 50-60 % av pasientene fortsatt henter alendronat resepter på apoteket etter 2 år. Dette er avhengig av hvor mye ekstra tid en tillater i forhold til når pasientene teoretisk skulle ha behov for å hente ut nye resepter.

Individuelle nye Aclasta brukere ble fulgt tilsvarende over tid. Mellom 70-80 % henter ut en ny resept innen 15-24 måneder. Tallene for 3. forskrivning er umodne i forhold til å vurdere persistence for neste infusjon.

En persistence fordel for denosumab vil slå sterkere ut på kostnadseffektiviteten i favør av denosumab dersom utgangspunktet – persistence for Aclasta – er lav. Tallene fra reseptregisteret tyder for det første på at antagelsen om lik persistence for orale bisfosfonater og Aclasta ikke er korrekt. Dessuten er sannsynligvis utgangspunktet for persistence for (både orale bisfosfonater og) Aclasta høyere i Norge enn det som legges til grunn i analysen.

Bruk av legemidler i helseforetakene er ikke omfattet av reseptregistertallene. Persistence anslagene fra Reseptregisteret er således kun representative for bruk utenfor sykehus, dvs på vanlig hvit eller blå resept. Disse pasientene blir i hovedsak fulgt opp på enkelte større legekontor som har anledning til å administrere infusjoner, samt osteoporoseklinikker. Tallene er relevante for de pasientene som eventuelt vil få dekket utgifter til legemidler over Folketrygden. Det er mulig å argumentere for at persistence blant pasienter som er avhengige av innkalling og oppfølging fra sykehus, samt reise vei vil være noe lavere enn for de pasientene hvis forskrivning omfattes av Reseptregisteret.

Legemiddelverket finner det likevel lite trolig at anslagene som ligger til grunn i den helseøkonomiske analysen reflekterer de faktiske forhold i Norge.

3.4.2 Subgruppe > 75 år

For vurderingen av om denosumab kan være et kostnadseffektivt alternativ til i.v. zoledronat som 2. linje behandling av osteoporose i subgruppen av kvinner > 75 år, har Legemiddelverket vurdert publiserte effektdata for Aclasta for denne populasjonen (12, 22, 45). Aclasta viser effekt på hoftebrudd for alle aldre, og det er ikke funnet signifikante interaksjoner i forhold til alder (12). Det ser likevel ut til å være en trend mot lavere effekt på hoftebrudd ved øket alder, og data fra subgruppen > 75 år er benyttet i en analyse for å vurdere kostnadseffektiviteten for denne pasientpopulasjonen. Se kapittel 2.1.4. En tilsvarende trend for denosumab synes ikke å foreligge.

3.4.3 Administrasjonskostnader

Legemiddelverket har lagt til grunn følgende kostnader i beregningene av administrasjonskostnader per år:

	Legemiddelverket		Amgen/ GSK	
	Denosumab	Zoledronat	Denosumab	Zoledronat
Administrasjon per år	192	292	192	292
Transportkostnader per år	177	257	177	257
Reisetidskostnader per år	69	138	316	730
Pasienttid hos lege per år	69	43	47	72
Totalt inkl pasienttidskostnader	507	730	732	1351
Differanse		223		619
Totalt ekskl pasienttidskostnader	369	549	369	549
Differanse		180		180

3.4.4 Oppsummering

I Amgen/GSKs hovedanalyse med to års offset for begge legemidler og vesentlig lavere persistence for zoledronat kommer denosumab ut med litt bedre effekt og litt lavere kostnader, dvs det er dominant. Legemiddelverket finner imidlertid disse antagelsene som lite troverdige. Antar man at zoledronat gir like høy persistence som denosumab blir resultatet motsatt dvs at zoledronat har litt bedre effekt og er litt billigere. Når man i tillegg antar en off-set tid på maks 5 år for zoledronat bedres resultatene ytterligere til fordel for zoledronat: 4 342 kroner lavere kostnader og 0,017 flere QALY per pasient. Også når man antar at zoledronat har 10 % lavere persistence enn denosumab kommer zoledronat ut som dominant.

Hvis man antar at denosumab og zoledronat har lik bruddforebyggende effekt i form av relativ risiko sammenliknet med placebo vil likevel zoledronat totalt sett gi litt flere QALY over pasientenes levetid. Dette skyldes at zoledronat må antas å ha lengre offset tid, men forutsetter lik persistence. Ved en kostnad for denosumab på ca 2000 kroner per år går kostnadssiden omtrent i null, men denosumab gir fortsatt 0,013 QALY færre.

Amgen/GSK gjennomfører også subgruppeanalyser for pasienter med høy risiko for brudd under forutsetning om at denosumab har bedre effekt i disse gruppene enn i den totale populasjonen de er prøvd ut på. Legemiddelverket finner imidlertid at denne påstanden ikke er troverdig dokumentert.

Sensitivitetsanalyser viser at relativt små endringer i parametre som persistence, offset-tid og effekt kan endre konklusjonen helt. Resultatene av analysen er derfor usikre. Denne skyldes i stor grad de svært små effektforskjellene mellom legemidlene. Den fulle usikkerheten kommer ikke til uttrykk i PSA fordi effektestimaterne er basert på en indirekte sammenlikning. De små forskjellene i effekter og kostnader viser at konsekvensene av å fatte feil beslutning antagelig er relativt små. Dette reduserer beslutningsusikkerheten.

Søkers anslag på kostnads"gevinsten" for administrering av denosumab synes å være overdrevet. Dette skyldes tidskostnadene, dvs verdsettingen av pasientenes fritid. Søker ser ut til å ha benyttet en feil/misvisende tabell for satser fra TØI sin rapport (44, 46), og det er det antatt samme gjennomsnittlige reisehastighet for korte og lange reiser.

Legemiddelverket mener det er riktig å ta hensyn til ulik offset tid for de to medikamentene. Benytter man effektdata fra totalpopulasjonen, kreves at persistence for denosumab er atskillig bedre enn for zoledronat i.v. dersom denosumab skal fremstå som et kostnadseffektivt alternativ. Dette er ikke troverdig underbygget av søker, og støttes ikke av data fra Reseptregisteret. Legemiddelverket har videre ikke funnet at subgruppedata fremlagt av Amgen/GSK fra diverse høyrisiko populasjoner gir et bedre estimat på den frakturforebyggende effekten av denosumab på den aktuelle populasjonen enn data fra totalpopulasjon i Freedom studien. Kostnads"gevinsten" for administrering av denosumab synes å være overdrevet. Søker har bedt om at refusjonsverdigheten for kvinner > 75 år blir vurdert, og Legemiddelverket har gjort en analyse der effektdata av Aclasta på hoftebrudd i populasjonen > 75 år er benyttet.

Følgende forutsetninger er lagt til grunn for analysen:

- Pasientene starter behandling ved 75 år
- Offset tid for denosumab er 2 år, for zoledronat er offset tid 5 år
- Persistence er relativt høy for zoledronat (basert på data fra Reseptregisteret), og like høy for denosumab (dette er et konservativt anslag, da det er sannsynlig at denosumab har en viss persistence fordel i forhold til i.v. zoledronat)
- Effektdata er hentet fra hovedanalysene i hhv Freedom (denosumab) og Horizon (zoledronat) studiene, bortsett fra hoftebrudd, hvor effektdata for pasienter > 75 år er hentet fra EPAR for Aclasta
- Nye priser for Aclasta (1.12.2011) og Prolia (15.1. 2012) er benyttet
- Både kostnader og helsegevinster diskonteres med 4 %
- Nyttetapet for vertebrale brudd i hht. Kanis (0,909) er benyttet (se kap 3.1.2).

Det kan diskuteres om "produksjonstap" eller verdsetting av fritid skal tas hensyn til i analysen. Legemiddelverket har først gjort en beregning uten å ta hensyn til pasienttidskostnader (verdsetting av fritid). Dersom man legger til grunn effektdata på hoftebrudd for zoledronat i.v. for kvinner > 75 år slik det fremgår av EPAR for Aclasta (HR 0,82, dvs relativ risikoreduksjon på 18 % vs placebo), gir Legemiddelverkets analyse at denosumab er et kostnadsbesparende alternativ i forhold til zoledronat i.v.

Dersom man tillegger denosumab en persistence fordel fremfor zoledronat i.v. på 20 %, vil denosumab være kostnadseffektivt i forhold til zoledronat i.v. så sant effekten av zoledronat på hoftebrudd ikke er bedre enn HR ca 0,69 (relativ risikoreduksjon på 31 % vs placebo) i denne populasjonen.

Medregnes verdsetting av pasientfritid i hht Legemiddelverkets anslag i eksemplet over, endrer dette ikke på forutsetningen om at zoledronat skal ha en effekt på hoftebrudd som er dårligere enn HR 0,69 i populasjonen > 75 år for at denosumab ikke lenger skal være kostnadseffektivt..

4 DISKUSJON

4.1.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Denosumab benyttes til behandling av osteoporose.

Legemiddelverket har vurdert at de faglige kriteriene i forhold til alvorlighet av sykdommen, langvarighet av behandlingen, og effekten hos relevant pasientpopulasjon, er oppfylt.

Når det gjelder vurderingen av om kostnadene ved bruk av denosumab står i et rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnadene ved alternativ behandling, legger Legemiddelverket vekt på følgende:

- Offset tiden for zoledronat i.v. er satt til 5 år, for denosumab 2 år
- Det er gjort nye beregninger for populasjonen av kvinner > 75 år, med effektdata for zoledronat i.v. som tilsier lavere effekt på hoftebrudd i denne populasjonen.
- Det kan foreligge persistence fordeler for denosumab, men det anses ikke for dokumentert at 54% færre denosumab pasienter slutter til en hver tid i forhold til zoledronat i.v.
- Persistence nivået for Aclasta basert på opplysninger fra Reseptregisteret er tentativt benyttet i analysene
- Det er gjort analyser med og uten hensyntagen til tidskostnader for pasientene (verdsetting av fritid) knyttet til behandlingsreiser og tid som går med til behandling.

Denosumab synes å være et kostnadseffektivt alternativ til zoledronat i.v. i denne populasjonen. Den viktigste driveren er effektdokumentasjonen for komparator når det gjelder hoftefrakturer. Denosumab kommer ut som et kostnadseffektivt alternativ selv om høy persistence rate legges til grunn for zoledronat, og ingen persistence fordeler tillegges denosumab. Denosumab fremstår som et kostnadseffektivt alternativ i denne sammenhengen også når det ikke tas hensyn til verdsetting av fritid i forbindelse med reise og administrering av legemiddel. Det er usikkerhet knyttet til effektdataene for populasjonen > 75 år som er lagt til grunn i beregningene, da det ikke ble funnet signifikante interaksjoner mellom behandling og alder i de statistiske analysene. Det er sannsynlig at denosumab har en viss persistence fordel fremfor zoledronat, men det foreligger ingen dokumentasjon som kan tallfeste størrelsen på denne. Dersom en antar at 20 % færre vil avslutte behandlingen enn tilfellet er for zoledronat i.v., kan denosumab i en sensitivitetsanalyse likevel "tåle" en forbedring av effekt (relativ risikoreduksjon) hos komparator fra 18 % til 31 % i denne populasjonen, og fortsatt være dominant i forhold til zoledronat i.v.

Det er stor usikkerhet knyttet til enkelte av forutsetningene i analysen, men Legemiddelverket anser at det foreligger sannsynlighetsovervekt for at kostnadene ved bruk av denosumab som 2. linje behandling av osteoporose hos kvinner som er 75 år eller eldre, står i et rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnadene ved alternativ behandling.

4.1.2 Vilkår

Det er søkt om refusjon for denosumab som 2. linje behandling, dvs for de pasienter som ikke kan benytte perorale bisfosfonater. Legemiddelverket har funnet at denosumab ikke er kostnadseffektiv i forhold til zoledronat i.v. for den pasientpopulasjon det opprinnelig er søkt om. Amgen/GSK modifiserte på et sent tidspunkt sin søknad til å gjelde 2. linje behandling for kvinner > 75 år. På grunn av at zoledronat i.v. ser ut til å ha noe dårligere forebyggende effekt på hoftebrudd i populasjonen kvinner > 75 år, fremstår denosumab som kostnadseffektivt for denne pasientpopulasjonen.

Vilkår 56 og 128 gjelder for Aclasta, og sikrer at medikamentet blir benyttet til pasienter med osteoporose som ikke kan behandles med orale bisfosfonater. De samme vilkårene må gjelde for Prolia også.

Nytt vilkår 203 lyder: Refusjon ytes kun til pasienter fra og med 75 år. Uten dette vilkåret er Prolia ikke et dokumentert kostnadseffektivt alternativ til Aclasta.

5 BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER

Amgen/GSK gjort en analyse av konsekvenser for legemiddelbudsjettet dersom denosumab får refusjon som 2. linje behandling for hele populasjonen. Prolia forventes å fortrenge en vesentlig del av Aclasta salget (pga enklere administrasjonsform), samt å utvide markedet noe. Bonviva IV, som må administreres fire ganger per år, antas å bli erstattet med Prolia i løpet av noen år.

Anslagene for antall pasienter tom år 2015 er utført av søker (juni 2011), og Legemiddelverket har akseptert disse anslagene. Legemiddelverket har estimert tilsvarende pasientantall for 2016 og lagt inn oppdaterte legemiddelpriser for beregning av omsetning. Legemiddelverket har også estimert størrelsen av pasientpopulasjonen som er 75 år eller eldre basert på opplysninger fra Reseptregisteret. For 2010 var andelen kvinner som var 75 år eller eldre 33 % av samtlige kvinner som fikk Aclasta på resept. Den samme andelen er benyttet som estimat på antall pasienter over 75 år i 2016.

Følgende priser er lagt til grunn (maks AUP):

Aclasta	3213,2
Prolia	4090,2
Bonviva IV	4092,4

Med forhåndsgodkjent refusjon

Estimert antall pasienter

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016 (≥75)
Prolia	500	1500	3500	4500	5400	5700	1881
Aclasta	2320	1900	1300	800	300	300	99
Bonviva IV	100	100	0	0	0	0	0
Antall pas	2920	3500	4800	5300	5700	6000	1980

Estimert omsetning (i NOK)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016 (≥75)
Prolia	2 045 100	6 135 300	14 315 700	18 405 900	22 087 080	23 314 140	7 693 666
Aclasta	7 454 624	6 105 080	4 177 160	2 570 560	963 960	963 960	318 107
Bonviva IV	409 240	409 240	-	-	-	-	-
SUM	9 908 964	12 649 620	18 492 860	20 976 460	23 051 040	24 278 100	8 011 773

Uten forhåndsgodkjent refusjon

Estimert antall pasienter (totalpopulasjon)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016 (≥75)
Prolia	400	700	1000	1300	1600	1800	594
Aclasta	2400	2700	3000	3200	3400	3500	1155
Bonviva IV	100	100	100	100	100	100	33
Antall pas	2900	3500	4100	4600	5100	5400	1782

Estimert omsetning (i NOK)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016 (≥75)
Prolia	1 636 080	2 863 140	4 090 200	5 317 260	6 544 320	7 362 360	2 429 579
Aclasta	7 711 680	8 675 640	9 639 600	10 282 240	10 924 880	11 246 200	3 711 246
Bonviva IV	409 240	409 240	409 240	409 240	409 240	409 240	135 049
SUM	9 757 000	11 948 020	14 139 040	16 008 740	17 878 440	19 017 800	6 275 874

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016 (≥75)
Differanse	151 964	701 600	4 353 820	4 967 720	5 172 600	5 260 300	1 735 899

Resultatene er usikre, men tyder på at konsekvensene for legemiddelbudsjettet av å inkludere denosumab i ordningen for forhåndsgodkjent refusjon for kvinner som er 75 år eller eldre, ikke vil overstige bagatellgrensen på fem millioner i år fem (2016).

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med denosumab (Prolia) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon som 2. linjebehandling av osteoporose for kvinner som er 75 år eller eldre. Refusjon er innvilget med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>					
Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner som har økt risiko for brudd.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
L95	Osteoporose	56, 128, 203	M80	Osteoporose med patologisk brudd	56, 128, 203
<u>Vilkår:</u>					
56	- Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner/menn (T-score < -2,5) og - ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd). Hvis benmassemåling av medisinske grunner ikke kan gjennomføres eller det er forhold som gjør tolkningen av undersøkelsen vanskelig, må årsaken journalføres.				
128	Til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de: - har gastrointestinale plager som er til hinder for oral behandling, eller - ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes.				
203	Refusjon ytes kun til pasienter fra og med 75 år				

Statens legemiddelverk, 19-12-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Christina Kvalheim
seniorrådgiver

REFERANSER

1. Sosial_og_helsedirektoratet. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd 2005. Available from: http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00007/IS-1322_7789a.pdf.
2. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2002;6(29):1-146.
3. Statens legemiddelverk. Terapianbefaling: Behandling av osteoporose for å forebygge brudd. Nytt om legemidler [Internet]. 2004; 5.
4. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling. SBU-rapport nr. 165. Stockholm 2003. Statens beredning för medicinsk utvärdering; Available from: <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Osteoporos---prevention-diagnostik-och-behandling/>.
5. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no. 2010.
6. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-38.
7. Syversen U, Halse JI. [Bisphosphonate treatment of osteoporosis and other skeletal diseases]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 131(3):244-7. Epub 2011/02/10. Bisfosfonatbehandling av osteoporose og andre skjelettsykdommer.
8. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38(5):617-27. Epub 2005/07/28.
9. Preparatomtale Prolia. 2010.
10. CHMP assessment report for Prolia. European Medicines Agency, EMEA/379172/2009; 2010.
11. Preparatomtale Aclasta. 2010.
12. European Public Assessment Report. Aclasta: scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/EMEA-H-595-II-10-AR.pdf>. 2007.
13. NICE. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. 2008.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
15. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Study. *Journal of Rheumatology.* 2008;Feb 1. Epub ahead of print.

16. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65. Epub 2009/08/13.
17. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
18. Boonen S, McClung M, Minisola S, Lippuner K, Topping O, Rizzoli R, et al., editors. Effect of Denosumab on the Incidence of Hip, New Vertebral, and Nonvertebral Fractures Over 3 Years Among Postmenopausal Women With Higher Fracture Risk: A Subgroup Analysis From the FREEDOM Study. *ASBMR 31st Annual Meeting; 2009; Denver CO; September 11-15; Presentation Number:1199.*
19. Cummings S, McClung M, Bone H, Adachi J, Boonen S, Christiansen C, et al., editors. The Effect of Denosumab on Risk Fractures in Subgroups of Women with Osteoporosis. *ASBMR 31st Annual Meeting; 2009; Denver CO; September 11-15. FR0385, SA0385.*
20. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Topping O, et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727-36. Epub 2011/03/18.
21. McClung M, Boonen S, Topping O, Roux C, Rizzoli R, Bone H, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011. Epub 2011/10/07.
22. Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3215-25. Epub 2009/07/02.
23. Bjorgul K, Reikeras O. Incidence of hip fracture in southeastern Norway: a study of 1,730 cervical and trochanteric fractures. *Int Orthop.* 2007;31(5):665-9. Epub 2006/10/13.
24. Lofthus CM, Frihagen F, Meyer HE, Nordsletten L, Melhuus K, Falch JA. Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo, Norway. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):781-6. Epub 2007/11/07.
25. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis international.* 2000;11(8):669-74.
26. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Jonsson B. Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(1):23-34. Epub 2008/06/04.
27. Hadji P. GRAND: The German Retrospective cohort analysis on non-adherence in osteoporosis: analysis og persistence with intravenous bisphosphonates in women. Abstract submission for IOF WCO-ECCEO10. 2010.
28. Landfeldt E. A Retrospective Cohort Study og Medication Adherence to Treatment of Osteoporosis in a Swedish population. Oral Presentation. ISPOR, Paris 2009. 2009.
29. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lillestol M, Moffett AH, Borenstein J, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* Epub 2010/09/10.

30. Hagen G, Nevjar J. Cost effectiveness of alendronate in the treatment of low bone mineral density in the time of price competition [Masteroppgave]: Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo; 2007.
31. Hagen G et. al. Kostnadseffektiviteten ved forebygging av osteoporotiske brudd med alendronat. Kunnskapssenteret, rapport 2010.
32. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2004;15(1):38-42.
33. Barrett JA, Baron JA, Beach ML. Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly. *Osteoporos Int*. 2003;14(11):889-94. Epub 2003/08/28.
34. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):853-68. Epub 2009/03/10.
35. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *Journal*.
36. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Journal*. 2004.
37. Lundberg L, Johannesson M, Isacson DGL, Borgquist L. Health-state utilities in a general population in relation to age, gender and socioeconomic factors. *Journal*.
38. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporosis international*. 2006;17(5):637-50.
39. Devold HM, Dounng GM, Tverdal A, Furu K, Meyer HE, Falch JA, et al. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004-2007-a nationwide register study in Norway. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009. Epub 2009/11/10.
40. Sebba A. Osteoporosis: how long should we treat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(6):502-7. Epub 2008/10/31.
41. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res*. 2009:1-34. Epub 2010/03/05.
42. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43(2):222-9. Epub 2008/06/10.
43. Bone H, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller P, Yang Y-C, et al. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *ASBMR 31st Annual Meeting; Colorado2009*.
44. Samstad H, Ramjerdi F, Viestein K, Navrud S, Magnussen K, Flügel S, et al. Den norske verdsettingsstudien. Sammendragsrapport. TØI rapport 1053/2010: Transportøkonomisk institutt; 2010.

45. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(2):292-9. Epub 2010/01/15.
46. Ramjerdi F, Flügel S, Samstad H, Killi M. Den norske verdsettingsstudien. Tid. TØI Rapport 1053B/2010: Transportøkonomisk institutt; 2010.