

Refusjonsrapport

Granisetron depotplaster (Sancuso) til
behandling av kjemoterapiindusert
kvalme og oppkast

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

13-02-2014

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 behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

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

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

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Sancuso depotplaster er indisert hos voksne til forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat eller svært emetogen kjemoterapi, med planlagt varighet på 3-5 dager, hvor oral administrasjon av antiemetika kompliseres av faktorer som gir svelgevansker.

Bakgrunn:

De aller fleste cytostatika gir kvalme og brekningstendens. For å forebygge kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) gis det kvalmestillende legemidler (antiemetika). Kvalme, brekninger og oppkast er blant de bivirkninger av cytostatika som pasientene frykter mest og som i stor grad kan bidra til reduksjon av livskvalitet.

Granisetron er et potent antiemetikum og en svært selektiv antagonist av 5-hydroksytryptamin (5HT₃-reseptorer). Studier har vist at granisetron er effektiv mot kvalme og oppkast forårsaket av cytostatikabehandling. Depotplasteret er indisert for pasienter som ikke er aktuelle for konvensjonell peroral behandling og som i dag får antiemetika intravenøst, eller i form av stikkpiller eller spesialiserte perorale formuleringer.

Resultat:

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse som bygger på at granisetron depotplaster har likeverdig effekt som intravenøs (IV) ondansetron etterfulgt av ondansetron smeltetabletter. Legemiddelkostnadene for granisetron er høyere enn for ondansetron, men et enklere regime som kan skje i sin helhet utenfor sykehus slik at administrasjonskostnader og tidstap bortfaller, kompenserer for dette.

Det er flere svakheter ved effektdokumentasjonen som bygger på indirekte sammenlikninger, men Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at behandlingsalternativene har likeverdig effekt og at en kostnadsminimeringsstrategi kan benyttes.

Søker legger til grunn to scenarier hvor pasientene får et kortere behandlingsopphold ved bruk av Sancuso. Det beregnes tidsbruk for helsepersonell ved bruk av alternativ intravenøs behandling, og i tillegg inkluderes indirekte kostnader i form av tapt arbeidstid og fritid for pasienter og pårørende. De indirekte kostnadene er av avgjørende betydning for Sancusos kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket valgte etter en gjennomgang av de indirekte kostnadene kun å regne inn fritidstap for pasientene i vår justerte analyse. Det ble også valgt to andre sammenlikningsalternativer (ondansetron iv etterfulgt av stikkpiller og palonosteron iv) enn

de som opprinnelig var inkludert av søker på bakgrunn av innspill fra det kliniske fagmiljøet. Begge disse endringene i forutsetninger hadde stor innvirkning på resultatet.

Sancuso er et nytt alternativ innen antiemetisk behandling til en liten gruppe pasienter. Det lave pasientantallet og den smale indikasjonen bidrar til at effektdokumentasjonen er begrenset. Kostnadene forbundet med bruk av Sancuso er tilsvarende eller lavere enn dagens tilgjengelige alternativer, medregnet et konservativt anslag for indirekte kostnader. Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med granisetron depotplaster (Sancuso) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Aktuell pasientpopulasjon er liten og budsjettkonsekvensene ved å innvilge forhåndsgodkjent refusjon vil være begrenset.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at granisetron depotplaster (Sancuso) innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat eller svært emetogen kjemoterapi, med planlagt varighet på 3-5 dager, hos voksne pasienter som ikke kan motta antiemetika peroralt.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-53	Kvalme, forstoppelse eller diaré ved kreftsykdom		-53	Kvalme, forstoppelse eller diaré ved kreftsykdom	

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 KJEMOTERAPIINDUSERT KVALME	7
1.2 BEHANDLING MED ANTIEMETIKA(2).....	7
1.2.1 <i>Behandling med granisetron depotplaster (Sancuso)(3)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med ondansetron og palonosetron</i>	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR GRANISETRON DEPOTPLASTER (SANCUSO)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	9
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	13
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV GRANISETRON DEPOTPLASTER (SANCUSO)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	14
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	14
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	14
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	14
3.1.4 <i>Komparator</i>	15
3.1.5 <i>Kostnader (input data)</i>	16
3.2 RESULTATER	17
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	17
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	18
3.5 OPPSUMMERING	20
4 DISKUSJON	20
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	22
6 KONKLUSJON	23
REFERANSER	24

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: ProStrakan

Preparat: Sancuso

Virkestoff: Granisetron

Indikasjon: Forebygging av kvalme og oppkast forbundet med moderat eller svært emetogen kjemoterapi, med planlagt varighet på 3-5 dager, hvor oral administrasjon av antiemetika kompliseres av faktorer som gir svelgevansker.

ATC-nr: A04AA02

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	18-06-2014
	Saksbehandling startet:	25-06-2014
	Opphold i saksbehandlingen:	43 dager
	Vedtak fattet:	13-02-2015
	Saksbehandlingstid:	190 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Kjemoterapiindusert kvalme

De aller fleste cytostatika gir kvalme og brekningstendens. CINV (Chemoterapy- induced nausea and vomiting) blir vanligvis klassifisert som akutt eller forsinket. Den akutte fasen strekker seg fra 0-24 timer og den forsinkede fasen fra 24 timer til 4-7 døgn etter at kjemoterapi er gitt. CINV er svært vanlig men intensiteten og tidsforløpet for den kvalmefremkallende virkningen varierer for de forskjellige kjemoterapibehandlingene. Problemet er størst ved høydosert intens kjemoterapi og øker ved kombinasjon av flere legemidler. Kjemoterapi kan grupperes etter deres evne til å fremkalle kvalme og oppkast: høyemetogen, moderat emetogen, lav- eller minimalt emetogen kjemoterapi.

Moderat emetogen kjemoterapi kjennetegnes av at mellom 30-90 % av pasientene opplever kvalme og brekninger dersom kvalmeforbyggende behandling ikke gis. For høyemetogen kjemoterapi vil mer enn 90 % av pasientene oppleve kvalme og brekninger uten kvalmeforbyggende behandling. Kvalme, brekninger og oppkast er blant de bivirkninger av cytostatika som pasientene frykter mest og som i stor grad kan bidra til reduksjon av livskvalitet. Kvalme oppfattes ofte av pasientene som mer plagsomt enn brekninger og oppkast (1).

1.2 Behandling med antiemetika(2)

For å forebygge CINV brukes kvalmestillende legemidler (antiemetika). De vanligst brukte legemidlene er serotoninantagonister, for eksempel ondansetron, og palonosetron, dopaminantagonister (for eksempel metoklopramid), neurokininantagonister (for eksempel aprepitant) og kortikosteroider (for eksempel deksametason).

Serotoninantagonister

Serotoninantagonistene virker ved å blokkere 5-hydroksytryptamin (5HT₃-reseptorer) på neuroner både i det perifere og sentrale nervesystemet. De virker best ved den initiale kvalmen etter kjemoterapi. Selektive 5-HT₃-antagonister er de mest effektive antiemetika man har for å motvirke cytostatika- utløst kvalme og brekninger og bør være førstevalget ved relativt høyemetogen kjemoterapi og i tilfeller hvor man ikke kommer i mål med mer konvensjonell terapi. Legemidlene er generelt godt tolerert og er forbundet med færre bivirkninger enn eldre midler. Den kvalmestillende effekten er godt dokumentert ved høyemetogene (cisplatinholdige) regimer og moderat emetogene kombinasjonskurer. Både ved høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi benyttes 5-HT₃-reseptorantagonistene i kombinasjon med andre antiemetika; dvs. aprepitant og deksametason.

Metoklopramid:

Metoklopramid er et sentralt virkende legemiddel som stimulerer gastrointestinal motilitet. Det må tilføres med korte intervaller pga. kort plasmahalveringstid. Bivirkningene, som vanligvis er få ved moderat dosering, kan være meget plagsomme hos yngre pasienter (ekstrapyramidale reaksjoner). Metoklopramid virker også ved forsinket kvalme.

Aprepitant:

Aprepitant er en nevrokinin 1 (NK1)-antagonist som har effekt både ved akutt og forsinket kvalme. Legemidlet gis som del av en kombinasjonsbehandling, sammen med andre antiemetika.

Glukokortikoider:

Høye doser glukokortikoider (vanligvis deksametason 10–20 mg) har god effekt mot kvalme og brekninger induisert av cytostatika. Glukokortikoider benyttes særlig i kombinasjon med andre antiemetika.

Legemidlene er tilgjengelige til administrering både intravenøst, peroralt og noen som stikkpiller. Peroral administrasjonsmåte er å foretrekke så sant det er mulig, grunnet lavere pris. For enkelte pasienter er dette imidlertid problematisk da de av ulike grunner lider av svelgeproblemer. Noen av pasientene er i stand til å svelge mikstur eller oppløselige tabletter, men ellers er intravenøs administrasjon eller stikkpiller de eneste mulighetene. Av 5HT3-antagonistene finnes kun ondansetron og palonosetron som injeksjonsvæske i Norge. Kun ondansetron er tilgjengelig som stikkpiller.

1.2.1 Behandling med granisetron depotplaster (Sancuso)(3)

Granisetron er en svært selektiv serotoninantagonist og et potent antiemetikum som er vist effektiv mot kvalme og oppkast forårsaket av cytostatikabehandling.

Behandlingen består av et enkelt depotplaster som settes på ren og tørr hud, fortrinnsvis på overarmen, 24–48 timer før oppstart av moderat- eller høyemetogen cytostatikabehandling. Plasteret kan sitte på i inntil 7 dager avhengig av kurens varighet, og tas først av minst 24 timer etter siste dose cytostatika.

De vanligste bivirkningene ved behandlingen er forstoppelse, hodepine og lokale hudreaksjoner. De fleste bivirkningene er milde eller moderate.

Samtidig bruk av kortikosteroider: I retningslinjene fra The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) anbefales det at deksametason og 5HT3-antagonister gis før kjemoterapi (4). I registreringsstudiene for Sancuso ble det åpnet for bruk av kortikosteroider dersom det var en del av kjemoterapiregimet.

1.2.2 Behandling med ondansetron og palonosetron

Ondansetron er en selektiv serotoninantagonist som er vist effektiv mot kvalme og oppkast forårsaket av cytostatikabehandling. Den brukes dessuten som profylakse og behandling ved postoperativ kvalme og brekninger. Ondansetron finnes som tabletter, smeltetabletter, mikstur, injeksjonsvæske og stikkpiller. Forstoppelse og hodepine er de vanligste bivirkningene.

Palonosetron er, som ondansetron, en selektiv serotoninantagonist, men skiller seg fra 1. generasjonsantagonistene med ca. 100 ganger høyere bindingsaffinitet til 5-HT₃-reseptor og lengre halvveringstid (ca. 40 timer). Dette innebærer beskyttelse mot kjemoterapiindusert kvalme med en varighet på fem dager. Engangsdosering av palonosetron skiller seg fra bruken av andre serotoninantagonister der det anbefales gjentatte doseringer i forsinket fase. Hodepine er den vanligste bivirkningen.

Norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder to mulige behandlingsalternativer hvor det ene består av ondansetron injeksjonsvæske i akutt fase og ondansetron stikkpiller en gang daglig i forsinket fase, mens det andre er palonosetron injeksjonsvæske som engangsinfusjon på dag 1. Det er sannsynlig at behandlingspraksis vil variere mellom ulike sykehus. Hvor stor andel av pasientene som får hvert av de to alternativene er vanskelig å anslå, da dette er aktuelt for en svært liten gruppe pasienter. Gjentatt administrering av ondansetron injeksjonsvæske anses som usannsynlig da det innebærer høy ressursbruk og krever mye av pasientenes tid.

Andre antiemetiske legemidler med samme bruksområde har forhåndsgodkjent refusjon i blåreseptordningen under refusjonskoden «Kvalme, forstoppelse eller diare ved kreftsykdom».

Tilsvarende som for legemidlene som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2) vurderer Legemiddelverket at de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR GRANISETRON DEPOTPLASTER (SANCUSO)

I søknaden vises det til to direkte sammenlignende studier av granisetron depotplaster og oral granisetron, hvorav en av dem inkluderte pasienter som mottok cytostatika over flere dager. Denne studien var designet for å vise non-inferiority mellom legemiddelformene. Da oral granisetron ikke er noe reelt alternativ for pasientene depotplasteret er indisert for (pasienter med svelgeproblemer) er det også vedlagt en systematisk oversikt med en indirekte sammenligning av granisetron depotplaster mot IV ondansetron.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Klinisk effekt av granisetron depotplaster vs oral granisetron

Kliniske effekt og sikkerhet av granisetron depotplaster sammenlignet med oral granisetron er dokumentert i to studier. En i fase II og en i fase III. Begge studiene var randomiserte, dobbelblinde, og benyttet en dobbeldummy modell. Fase III studien tok for seg pasienter som mottok kjemoterapi over flere dager (i henhold til indikasjonen), mens fase II studien undersøkte effekt på forsinket kvalme etter en enkelt administrasjon av kjemoterapi.

Tabell 1: Hovedstudier

	39MD/15/C (Boccia et al)(5)	392MD/8/C
Design	Fase III, randomisert, dobbeltblindet, double-dummy, internasjonal, multisenter	Fase II, randomisert double-dummy,
Pasientpopulasjon	641 voksne kvinner og menn som mottok moderat- eller høyemetogen kjemoterapi over flere dager Gjennomsnittsalder var 54/55 år, 48 % var menn og 78 % av pasientene var hvite. Om lag 61 % brukte kortikosteroider forebyggende.	179 voksne kvinner og menn som mottok endags moderat emetogen kjemoterapi. Gjennomsnittsalder var 60,6 år, 36,8 % var menn og 99,4 % av pasientene var hvite
Intervensjon	<ul style="list-style-type: none"> • Granisetron depotplaster (GTDS)- påført 24-48 timer før første kjemoterapidose og beholdt på i 7 dager • Placebokapsel peroralt en time før hver kjemoterapidose 	<ul style="list-style-type: none"> • Granisetron depotplaster (GTDS) (beholdt på i 5 dager) + placebokapsel
Komparator	2 mg granisetron peroralt (GPO) en time før hver kjemoterapidose <ul style="list-style-type: none"> • Placeboplaster - påført 24-48 timer før første kjemoterapidose og beholdt på i 7 dager 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg granisetron kapsel + placeboplaster (beholdt på i 5 dager)
Primært utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Andel pasienter med <i>komplett kontroll</i> (ingen emetiske episoder, ingen bruk av antiemetisk «rescue medisin» og ikke mer enn mild kvalme) fra første kjemoterapidose til 24 timer etter siste dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Andel pasienter med <i>total kontroll</i> (ingen emetiske episoder, ingen bruk av antiemetisk «rescue medisin» og ingen kvalme) i forsinket fase (24-120 timer)
Viktigste sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Andel pasienter med <i>komplett kontroll</i> totalt og dag for dag • Andel pasienter med komplett respons (ingen emetiske episoder, ingen bruk av antiemetisk «rescue medisin») totalt og dag for dag • Andel pasienter med total kontroll (ingen emetiske episoder, ingen bruk av antiemetisk «rescue medisin» og ingen kvalme) totalt og dag for dag 	<ul style="list-style-type: none"> • Andel pasienter med <i>total kontroll</i> (ingen emetiske episoder, ingen bruk av antiemetisk «rescue medisin» og ingen kvalme) i akutt fase (0-24 timer) og total fase (0-120 timer)

Resultat primært utfallsmål	Granisetron depotplaster ble vist å være non-inferior til oral granisetron (forskjell -4,89, 95 % KI -12,91- + 3,13 %)	Ingen signifikante forskjeller ble vist mellom granisetron depotplaster og oral granisetron
Resultat sekundære utfallsmål	Ingen signifikante forskjeller ble vist mellom granisetron depotplaster og oral granisetron	Ingen signifikante forskjeller ble vist mellom granisetron depotplaster og oral granisetron
Bivirkninger	Andelen bivirkninger som trengte behandling var sammenlignbar i de to behandlingsarmene. (41 % i GTDS mot 39 % i GPO). De færreste av disse var antatt relatert til kvalmebehandlingen. Forstoppelse ble hyppigere rapportert i GTDS-gruppen, mens GPO-gruppen meldte hyppigere om hodepine.	Bivirkningene var sammenlignbare i de to behandlingsarmene. Forstoppelse ble hyppigere rapportert i GTDS-gruppen, mens GPO-gruppen meldte hyppigere om hodepine.
SLV kommentar:	Studiepopulasjonen skiller seg fra omsøkt populasjon ved at de er i stand til å svelge vanlige tabletter.	Studiepopulasjonen skiller seg fra omsøkt populasjon ved at de er i stand til å svelge vanlige tabletter

Klinisk effekt av granisetron depotplaster vs ondansetron (IV og smeltetabletter)

Det er ikke gjort direkte sammenlignende studier mellom GTDS og ondansetron. Søker utførte derfor et litteratursøk for å finne bakgrunn for en indirekte sammenligning. Randomiserte, kontrollerte sammenligninger av en rekke antiemetiske behandlingsalternativer med enten aktiv komparator eller placebo i voksne pasienter med CINV assosiert med MEC eller HEC ble inkludert uavhengig av design. Pasientene og utfallsmålene ble valgt ut for å passe de kliniske nøkkelstudiene utført med GTDS.

Totalt ble det funnet 13 relevante studier som tok for seg antiemetisk behandling ved flerdags-kjemoterapi. Ingen av de inkluderte imidlertid GTDS eller oral granisetron, og det var dermed ikke mulig å knytte et lukket nettverk som er forutsetningen for en nettverksmetaanalyse.

Ved å anta at samtidig bruk av kortikosteroider var uten betydning for effekten var det mulig å lukke nettverket, men dette alternativet ble forkastet da det er god dokumentasjon for at denne antakelsen ikke holder mål. Løsningen ble i stedet å gjøre et nytt bredere søk og en påfølgende justert indirekte sammenligning. I denne runden ble det tatt utgangspunkt i kontrollarmen i registreringsstudiene for GTDS (oral granisetron). Tre randomiserte, kontrollerte studier med oral granisetron ble identifisert..

Tabell 2: Oversikt over studier som inkluderte granisetron tabletter (ProStrakan)

Table 6. Key characteristics of active comparator studies included in adjusted indirect comparison					
Study	Design	Drug + dose	N	Primary outcome	Patient demographics
Feng <i>et al</i> , 2002 ²⁸	RCT Single-blind Crossover	Oral ramosetron 0.1 mg Oral granisetron 2 mg	Total study pop: 73	CR: no emetic episodes	Mean age: 49.6 Male %: 63.0 Race: Chinese
Gralla <i>et al</i> , 1998 ²⁹	RCT Double-blind Parallel group	IV ondansetron 32 mg	520	TC: no emesis, no nausea; no use of rescue med	Mean age: 61.9 Male %: 66.3 Race: NR
		Oral granisetron 2 mg	534		Mean age: 61.5 Male %: 64.8 Race: NR
Perez <i>et al</i> , 1998 ³⁰	RCT Double-blind Parallel group	IV ondansetron 32 mg	543	TC: no emesis, no nausea; no use of rescue med	Mean age: 56.4 Male %: 80.3 Race: NR
		Oral granisetron 2 mg	542		Mean age: 54.9 Male %: 79.3 Race: NR

Key: CR = complete response; IV = intravenous; NR = not reported; RCT = randomised controlled trial; TC = total control

Disse studiene skilte seg fra fase III registreringsstudien ved at de inkluderte pasienter som mottok endags kjemoterapi i motsetning til flerdags-kurer. Det var også en høyere andel menn. Studien av Feng *et al* med ramosetron er ikke et relevant sammenligningsalternativ for norske forhold, så denne ble ekskludert fra analysen.

Det ble benyttet en fixed-effect metaanalyse for å oppnå en samlet odds ratio for effektendepunktet i de to studiene med IV ondansetron (6, 7) i forkant av den justerte indirekte sammenligningen. Ingen signifikant forskjell ble funnet mellom behandlingene GSTD og iv ondansetron med hensyn til klinisk effekt målt i andel med total kontroll.

Samlet ble det beregnet en indirekte odds ratio (GTDS vs IV ondansetron) på 0,83 (95 % KI: 0,57-1,20), tilsvarende ingen signifikant effektforskjell. Resultatene i enkeltstudiene understøtter det samlede estimatet.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Søker har gjennom en justert indirekte sammenligning vist at granisetron depotplaster har en sammenlignbar effekt og sikkerhetsprofil med ondansetron injeksjonsvæske. En indirekte sammenligning er generelt beheftet med mer usikkerhet enn en direkte sammenligning, men i dette tilfellet anses bevisene for non-inferiority som tilstrekkelige da resultatet fra den indirekte sammenligningen understøttes i stor grad av enkeltstudiene. Legemiddelverket påpeker at ondansetronregimet i studiene avviker fra søkers scenario, godkjent preparatomtale og klinisk praksis ved at det gis en enkelt høyere dose mot flere lavere doser.

Søker har fremlagt dokumentasjon som støtter antagelsen om likeverdig effekt mellom GTDS og ondansetron injeksjonsvæske. Legemiddelverket savner imidlertid dokumentasjon som sammenlikner GTDS mot andre relevante legemiddelformer av ondansetron (smeltetabletter og stikkpiller) og også mot palonosetron iv.

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Studiepopulasjonen består av en bred gruppe pasienter med hensyn til underliggende kreftdiagnose. Dette vil også være tilfellet i klinisk praksis og den gjennomgående effekten på tvers av subgrupper er en stor fordel med hensyn til overførbarhet av resultatene. En svakhet er at legemidlet ikke er undersøkt spesielt i den omsøkte pasientpopulasjonen, men det er ikke grunn til å tro at disse skiller seg vesentlig fra andre kreftpasienter utover sine svelgeproblemer..

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosering benyttet i studiene som inkluderer GTDS er iht preparatomtale (SPC) og antatt dosering i norsk klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Søker har valgt ondansetron som komparator i analysen. Det antas at den første forebyggende dosen gis intravenøst, mens vedlikeholdsbehandlingen gis som smeltetabletter. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med brukes ondansetron injeksjonsvæske til den første forebyggende dosen, i tråd med søkers modell. I forsinket fase tyder svarene vi har fått på at det er ondansetron stikkpiller som brukes. Et alternativt regime er palonosetron injeksjonsvæske som engangsinfusjon før første kjemoterapidose. Søker legger kun frem effektdokumentasjon for intravenøs behandling med ondansetron. Likeverdig effekt anses tilstrekkelig dokumentert mellom ondansetron IV og GTDS, men avvik i doseringsregimene i studiene versus analysen gir usikkerhet i overførbarheten av effektstørrelser og forutsetningen om likeverdig effekt.

Resultater/utfallsmål

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene. Studiene har ulike primære utfallsmål (komplett kontroll versus total kontroll) hvor det ene innebærer at pasienten er plaget med kun mild kvalme, mens det andre forutsetter fravær av kvalme. Inkluderes sekundære utfallsmål er man imidlertid i stand til å sammenligne andeler av pasienter med total kontroll og dette viser høy grad av samsvar mellom studiene.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

- 39MD/15/C og 392MD/8/C er nøkkelstudiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen for granisetron depotplaster. Behandlingsarmene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Valg av utfallsmål var i tråd med gjeldende regulatoriske retningslinjer for dokumentasjon av forebyggende antiemetisk behandling ved CINV.
- Fremgangsmåten i den systematiske oversikten er tilstrekkelig gjort rede for. En justert indirekte sammenligning (ITC) ble valgt, da dokumentasjonen var utilstrekkelig i forhold til en mixed treatment comparison (MTC).

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

- Det er usikkerhet i overførbarhet av effekt til norsk klinisk praksis i studiene med IV ondansetron grunnet avvikende doseringsregime.
- Legemiddelverket savner dokumentasjon der GTDS er sammenliknet med andre relevante legemiddelformer av ondansetron (smeltetabletter og stikkpiller) og mot palonosetron iv.

2.2.3 Oppsummering

Granisetron depotplaster er vist effektivt mot kjemoterapiindusert kvalme hos pasienter som mottar moderat- til høyemetogen kjemoterapi over 3-5 dager. Samlet sett vurderer Legemiddelverket at dokumentasjonen som fremlegges som bevis for likeverdig effekt mellom granisetron depotplaster og ondansetron er tilstrekkelig til å forsvare en kostnadsminimeringsstrategi.

Granisetron depotplaster tilfredsstillter legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV GRANISETRON DEPOTPLASTER (SANCUSO)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker legger frem en kostnadsminimeringsanalyse (CMA) som bygger på antakelse om likeverdig effekt mellom granisetron depotplaster og komparator (se kapittel 2 for klinisk effektdokumentasjon). Kun forskjell i kostnader blir da relevante.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjennomført med et begrenset samfunnsperspektiv og inkluderer kostnader både for helsetjenesten, pasienten og samfunnet.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Omsøkt populasjon er voksne pasienter (> 18 år) som gjennomgår moderat- eller høyemetogen kjemoterapi med planlagt varighet på 3-5 dager, hvor oral administrasjon av antiemetika kompliseres av faktorer som gir svelgevansker.

3.1.3 Intervensjon

Granisetron depotplaster settes på 24-48 timer før første kjemoterapidose og beholdes frem til 24 timer etter siste kjemoterapidose (maksimalt 7 dager).

3.1.4 Komparator

Søker har valgt ondansetron som komparator i analysen. Det antas at den første forebyggende dosen gis intravenøst, mens vedlikeholdsbehandlingen gis som smeltetabletter. I søkers basecase antas følgende doseringsregime for behandlingene:

Tabell 3: Doseringsregimer i søkers basecase (ProStrakan)

		Ondansetron			
Dag	Sancuso	3-dags regimer		5-dags regimer	
		MEC	HEC	MEC	HEC
0	Plaster påføres 24-48 timer før kjemoterapi	-	-	-	-
1	-	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg IV 4 timer senere - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg IV 4 timer senere - 8 mg smeltetablett ^b
2	-	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b
3	-	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b
4	-	-	-	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b
5	-	-	-	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b	- 8 mg IV ^a - 8 mg smeltetablett ^b

^a 15 minutter før kjemoterapi

^b 12 timer etter IV ondansetron

MEC = moderat emetogen kjemoterapi

HEC = høyemetogen kjemoterapi

Kontakt med norske kliniske eksperter antyder at ondansetron injeksjonsvæske brukes i akutt fase hos disse pasientene, mens ondansetron stikkpiller en gang daglig benyttes i forsinket fase. Et alternativ til dette er palonosetron injeksjonsvæske som engangsinfusjon før første kjemoterapidose.

3.1.5 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene for ondansetron er beregnet med utgangspunkt i priser fra Legemiddelverkets prisdatabase og ved innhenting fra LIS, mens prisen for Sancuso er et resultat av et rabatttilbud fra søker i etterkant av innsending av søknaden. For komparator er det antatt at pasientene får ondansetron intravenøst til LIS-pris, mens smeltetablettene i forsinket fase finansieres 20 % til LIS-pris og 80 % til trinnpris iht salgsstatistikk. Det antas i modellen at like mange pasienter får 3 og 5 dagers kjemoterapi og at 69 % av regimene er moderat emetogene.

Administrasjonskostnader

Søker forutsetter at initialbehandling med ondansetron er intravenøs injeksjon eller infusjon. Kostnaden for denne behandlingen beregnes ut fra en antakelse om at sykepleier bruker 7,5 minutter på tilrettelegging, administrering og monitorering til en pris på 309,9 kroner per time.

Det antas videre at behandlingsoppholdet forlenges med 45 minutter for en halvparten av pasientene fordi de må møte opp tidligere enn ærend for å motta antiemetika. Ut fra SSBs gjennomsnittlige nettolønn har søker beregnet en verdi på denne tiden. Verdien som fremkommer inkluderer både tapt arbeidstid og fritid og fremkommer både for pasient og pårørende. For pasientene som uansett kommer tidlig på sykehuset for å ta blodprøver tilkommer ikke disse kostnadene.

Følgende ligger til grunn for beregning av administrasjonskostnader*:

- 50 % av pasientene tar blodprøver på et annet tidspunkt enn på kjemoterapidagen og får forlenget sitt behandlingsopphold som følge av tidlig oppmøte for antiemetisk behandling (antakelse fra søker på bakgrunn av kontakt med klinisk ekspert)
- 50 % av pasientene har med seg en pårørende (antakelse)
- 50 % av de pårørende er i arbeid (antakelse)
- 32 % av pasientene er i arbeid (levetårsundersøkelse)
- 69 % av pasientene mottar moderat emetogen kjemoterapi (MEC), mens 31 % mottar høyemetogen kjemoterapi (HEC) (tall fra litteraturen)
- 50 % av pasientene mottar henholdsvis 3 vs 5 dagers kjemoterapi kur (antakelse)

* se kapittel 3.3 for nærmere beskrivelse av kilder og Legemiddelverkets vurdering

Tabell 4: Administrasjonskostnader per syklus

Kostnader til sykepleier	158 kroner
Pasientens tapte arbeidstid og fritid	430 kroner
Pårørendes tapte arbeidstid og fritid	259 kroner
Totale administrasjonskostnader	847 kroner

I et scenario hvor man tenker seg at pasienten ikke er i stand til å bruke ondansetron smeltetabletter er det i tillegg regnet i en reisekostnad på 150 kroner per behandlingsreise.

3.2 Resultater

Ondansetron er i dag, med generisk konkurranse (trinnpris) og LIS-pris, et vesentlig billigere legemiddel enn granisetron depotplaster for de fleste legemiddelformer. Søker viser imidlertid til frigjorte sykepleierressurser og reduksjon i tapt arbeidstid og fritid for pasienter og pårørende som tyder på en innsparing totalt sett ved bruk av Sancuso hos disse pasientene.

Tabell 5: Resultater søkers basecase

Kostnad per kjemoterapisyklus	Sancuso	Ondansetron
Legemiddelkostnad	kr 703,60	kr 96
Total administrasjonskostnader	kr 0	kr 847
Total	kr 703,60	kr 943
Kostnad per år antatt 6 kjemoterapisykler	kr 4221,60	kr 5658

Også på subgruppenivå (inndelt etter varighet av kjemoterapiregime og emetogenitet) blir det vist besparelser ved bruk av granisetron depotplaster. Det eneste unntaket er ved tredagers moderat emetogen kjemoterapi hvor ondansetron kommer gunstigere ut med hensyn til kostnader.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Søker antar, på bakgrunn av data fra en levekårsundersøkelse blant kreftpasienter i Norge, at 32 % av pasientene er i jobb mens de mottar antiemetisk behandling i forbindelse med sin kjemoterapi. Denne undersøkelsen sier ingenting om hvor pasientene er i sykdomsforløpet (nydiagnostisert, under behandling eller på vedlikeholdsbehandling) eller spesielt om pasienter med svelgevansker. Anslaget er derfor beheftet med usikkerhet, men i fravær av bedre kilder akseptabelt. Når det gjelder de pårørende baserer søker seg utelukkende på antakelser. Legemiddelverket har bedt søker om å begrunne påstandene, men dette var de ikke i stand til. Legemiddelverket anser det sannsynlig at en andel av pasientene har med seg en pårørende, men vurderer samtidig at denne andelen vil være lik uavhengig av antiemetisk behandling da det ikke er denne som utløser pasientens behov for bistand.

Antakelsene om ressursbruk hos sykepleier er basert på uttalelser fra klinisk fagmiljø og anses akseptable. Det samme gjelder tiden det antas at behandlingsoppholdet forlenges med. Legemiddelverket påpekte at en del pasienter møter opp tidlig for å ta blodprøver i forkant av kjemoterapien slik at de likevel ville vært på behandlingsstedet i tiden de mottar antiemetisk infusjon. I et slikt tilfelle ville det ikke være rimelig å regne tidstap for pasientene som innsatsfaktor i den kvalmeforebyggende behandlingen. På bakgrunn av dette justerte søker

andelen det beregnes tidstap for til 50 %. Denne antakelsen har stor betydning for utfallet, men lar seg ikke bekrefte i publisert litteratur.

Fordelingen mellom moderat- og høyemetogene kurer og 3 vs. 5-dagers regimer er basert på henholdsvis litteratur og antakelse. Legemiddelverket godtar dette.

3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

På bakgrunn av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter har Legemiddelverket laget to scenarioer. Disse skiller seg fra søkers basecase ved at pasientene får enten ondansetron injeksjonsvæske som akuttbehandling og ondansetron stikkpiller x 1 daglig fra dag 1 og ut kuren som vedlikeholdsbehandling (scenario 1) eller palonosetron injeksjonsvæske som engangsinfusjon (scenario 2). Enhetskostnader for arbeidstid, fritid og sykepleietid er dessuten oppdatert med verdier fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Med hensyn til de indirekte kostnadene forbundet med tiden pasienter og pårørende taper har Legemiddelverket gjort følgende vurdering:

Pasienter

Den tapte tiden utgjør 22,5 minutter per pasient (45 minutter for annenhver pasient). Dette er en relativt beskjeden andel av det totale behandlingsoppholdet. Med 3 timer kjemoterapi og reisetid til og fra behandlingsstedet anser ikke Legemiddelverket det rimelig at pasientene vil kunne jobbe på behandlingsdagen uavhengig av type antiemetisk behandling. Vi har derfor valgt å regne på tapt fritid for alle pasientene.

Pårørende

Søker legger til grunn at 50 % av pasientene har med seg en pårørende. Dette har stor betydning for utfallet og det ble derfor bedt om at denne påstanden ble sannsynliggjort. Dette var ikke søker i stand til. Legemiddelverket besluttet på bakgrunn av dette å trekke fra denne kostnaden ved behandlingsalternativet i vår justerte analyse. At ingen av pasientene har med seg pårørende er imidlertid usannsynlig, og vårt anslag for indirekte kostnader kan således sies å være konservativt.

Legemiddelverkets scenario 1: Ondansetron IV + stikkpiller som komparator

Scenarioet antas å forløpe likt som søkers basecase, men legemiddelkostnader for ondansetron smeltetabletter er erstattet med ondansetron stikkpiller.

Tabell 6: Legemiddelverkets scenario 1

Kostnad per kjemoterapisyklus	Sancuso	Ondansetron (IV + stikkpiller)
Legemiddelkostnad	kr 703,60	kr 380
Administrasjonskostnad (Sykepleier)	kr 0	kr 191
Fritidstap pasient	kr 0	kr 360
Total inkludert fritidstap	kr 703,60	kr 931
Total uten fritidstap	kr 703,60	kr 571

Legemiddelverkets scenario 2: Palonosetron IV som komparator

I Legemiddelverkets scenario 2 antas det at palonosetron iv (engangsdose) har tilsvarende effekt/bivirkningsprofil som granisetron depotplaster.

Det foreligger ikke studier der palonosetron iv er sammenliknet med granisetron depotplaster. Det er utført studier der palonosetron IV er sammenliknet med hhv iv og subcutan depotformulering av granisetron hvor pasientene mottok endags moderat- eller høyemetogen kjemoterapi. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller i behandlingseffekten av palonosetron iv sammenlignet med en depotformulering av granisetron (8). I studien der palonosetron IV er sammenliknet med granisetron IV ble de vist å ha likeverdig effekt i akutt fase, mens palonosetron viste bedre effekt enn granisetron i forsinket fase (9). Effektdata fra denne studien er etter Legemiddelverkets syn mindre overførbare til aktuelt regime med depotplaster, da en av egenskapene til Sancuso er frigivelse av legemiddel over tid slik at beskyttelsen mot CINV opprettholdes også i den forsinkede fasen.

Legemiddelverket understreker at antakelsen om likeverdig effekt er beheftet med usikkerhet da studiene ikke er gjort for flerdags-kjemoterapiregimer, og ikke involverte depotplasterformuleringen av granisetron.

Det antas videre at pasientene mottar palonosetron IV som engangsinfusjon på dag 1. I administrasjonskostnaden som er beregnet inkluderes 7,5 minutter sykepleietid og 22,5 minutter fritidstap, tilsvarende som for ondansetron IV. Satsene for fritid og sykepleietid er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Tabell 7: Legemiddelverkets scenario 2

Kostnad per kjemoterapisyklus	Sancuso	Palonosetron IV
Legemiddelkostnad	kr 703,60	kr 584,60
Administrasjonskostnad (Sykepleier)	kr 0	kr 47
Fritidstap pasient	kr 0	kr 72
Total inkludert fritidstap	kr 703,60	kr 703,60
Total uten fritidstap	kr 703,60	Kr 631,60

3.5 Oppsummering

Kostnadene ved bruk av Sancuso er ut fra Legemiddelverkets beregninger henholdsvis lavere eller tilsvarende dagens behandling i scenario 1 og 2 når tap av fritid inkluderes.

Legemiddelverket anser på bakgrunn av dette at forskriftens krav om at kostnadene skal stå i rimelig forhold til behandlingsmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling er oppfylt.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Granisetron depotplaster brukes til å forebygge kvalme og oppkast i forbindelse med moderat- og høyemetogen kjemoterapi. Andre antiemetiske legemidler med samme bruksområde har forhåndsgodkjent refusjon i blåreseptordningen under refusjonskoden «Kvalme, forstoppelse eller diare ved kreftsykdom», og forskriftens krav om alvorlig og langvarig sykdom anses oppfylt.

Generelt anbefales peroral behandling med 5HT-3 antagonister i forkant av, og som vedlikeholdsbehandling etter administrasjon av cytostatika. Ondansetron tabletter er det mest brukte i Norge ifølge tall fra reseptregisteret og uttalelser fra klinikere. Til omsøkt pasientgruppe, som lider av svelgeproblemer, er imidlertid ikke dette noe alternativ.

Søker har valgt ondansetron som komparator i analysen. Det antas at den første forebyggende dosen gis intravenøst, mens vedlikeholdsbehandlingen gis som smeltetabletter. Dette bygger på en antakelse om at noen av pasientene er i stand til å innta spesialiserte perorale formuleringer. Legemiddelverket har i sitt scenario, på bakgrunn av uttalelser fra kliniske eksperter, antatt at behandlingen i dag består av enten ondansetron IV + stikkpiller eller kun palonosetron IV. Pasientpopulasjonen begrenses iht. godkjent indikasjon dvs. til pasienter som ikke er i stand til å motta peroral behandling.

I Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser beskrives det i kapittel 2.5 at kostnader og helseeffekter ved et legemiddel som vurderes skal sammenlignes med

de(t) alternativene som vil bli helt eller delvis erstattet dersom det nye legemidlet tas i bruk. I norsk klinisk praksis, for denne pasientgruppen er dette ondansetron injeksjonsvæske og stikkpiller, og palonosetron injeksjonsvæske.

Sancuso har i en direkte sammenlignende studie blitt vist å være like effektiv som oral granisetron med hensyn til komplett kontroll, definert som ingen emetiske episoder (oppkast eller brekninger), ikke mer enn mild kvalme og fravær av behov for akuttmedisin i det første døgnet etter kjemoterapi. Søker antar på bakgrunn av en indirekte sammenligning at Sancuso depotplaster er minst like effektiv som intravenøs ondansetron. En svakhet er at legemidlet ikke er undersøkt spesielt i den omsøkte pasientpopulasjonen, men det er ikke grunn til å tro at disse skiller seg vesentlig fra andre kreftpasienter utover sine svelgeproblemer. Det foreligger imidlertid ingen kliniske studier som kan dokumentere eventuell effektivitet mellom granisetron depotplaster og ondansetron stikkpiller eller palonosetron injeksjonsvæske.

Søker legger til grunn at pasientene får redusert sitt behandlingsopphold ved å bytte til Sancuso. Dette verdsettes ved beregning av kostnaden av tapt arbeidstid og fritid for pasienter og pårørende, og er av avgjørende betydning for Sancusos kostnadseffektivitet.

I Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser angis det at forskjell i tidsbruk skal estimeres i tilfeller hvor et tiltak sparer tid sammenlignet med et annet. Analysens resultater skal imidlertid presenteres både med og uten disse kostnadene. Søker har ikke vist dette i sine analyser, men Legemiddelverkets egne beregninger presenteres i tabell 6 og 7 ovenfor.

Dersom tidsvirkningene tas ut av regnestykket er behandlingsalternativene billigere enn Sancuso i begge scenarier, og hvorvidt kravet om kostnadseffektivitet er oppfylt avhenger dermed av hvordan tidsbesparelsen Sancuso innebærer vektlegges.

Pasienter

For pasientene antas det at 32 % er i arbeid og taper arbeidstid, mens de øvrige 68 % taper fritid. Den tapte tiden utgjør en relativt beskjeden andel av det totale behandlingsoppholdet, og Legemiddelverket anser det ikke rimelig at pasientene vil kunne jobbe på behandlingsdagen uavhengig av antiemetisk behandling. Med bakgrunn i dette brukes satsen for fritidstap for alle pasientene.

Pårørende

Pårørendes tap av arbeidstid og fritid kan være av relevans i helseøkonomiske analyser for tilstander hvor pårørende må bruke sin tid for å følge pasienten til behandling. I denne saken vil behovet for å ha med en pårørende være uavhengig av hvilken type antiemetisk behandling som velges, men bruk av Sancuso vil redusere behandlingsoppholdet noe. Søker kunne ikke dokumentere hvor stor andel av pasientene som har med seg en pårørende, og Legemiddelverket har valgt å trekke fra denne kostnaden. Dette kan sies å være konservativt sammenlignet med den kliniske virkeligheten hvor det forventes at en andel av pasienten følges til behandlingen av noen.

Tillagt endrede forutsetninger hva angår alternative behandlingsregimer og indirekte kostnader, kommer granisetron depotplaster ut med lavere kostnader sammenlignet med ondansetron IV + stikkpiller, mens det er kostnadsnøytralt sammenlignet med palonosetron IV (forutsatt likeverdig effekt).

Oppsummering

Omsøkt legemiddel er et nytt alternativ til en pasientgruppe som har tilgang til effektiv behandling i dag. Å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Sancuso innebærer derfor ingen helsegevinst. Imidlertid kan det bety en forenkling av nåværende behandling for involverte pasienter og besparelser i form av tid for pasientene og redusert ressursbruk for sykehusene. Legemiddelkostnadene er høyere for Sancuso enn for ondansetron og palonosetron, men medregnet et antatt konservativt anslag for indirekte kostnader er kostnadene ved behandlingen med Sancuso henholdsvis lavere eller tilsvarende behandlingalternativene. Resultatet er beheftet med usikkerhet da det foreligger begrenset dokumentasjon for at effekten av behandlingalternativene er likeverdige..

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med granisetron depotplaster (Sancuso) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Til tross for at Sancuso innebærer uendrede eller lavere kostnader for samfunnet som helhet sammenlignet med alternativene, vil dens fortrenging av dagens regimer medføre økte legemiddelkostnader for folketrygdens budsjett.

Søker anslår følgende:

Tabell 8: Forventet salg

	Year 1 (2015)	Year 2 (2016)	Year 3 (2017)	Year 4 (2018)	Year 5 (2019)
Sancuso Anticipated Sales (patches)	534	901	1022	1139	1158
Sancuso Anticipated Sales AUP	469 653	792 430	898 849	1 001 750	1 018 461

Dersom Sancuso fortrenger palonosetron (Legemiddelverkets scenario 2) og søkers estimer stemmer vil tabell 8 være et bilde på budsjettkonsekvensene. Dette fordi palonosetron i dag finansieres via sykehus. Hvis Sancuso derimot helt eller delvis fortrenger ondansetron (Legemiddelverkets scenario 1) vil legemiddelkostnader for ondansetron suppositorier som i dag finansieres av folketrygden komme til fratrekk.

Tilbakemeldinger fra klinikere tyder på at pasientgruppen er svært liten, og mindre enn antydnet av søker i tabell 8. Dette vil i så fall innebære lavere budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket anser det usannsynlig at budsjettkonsekvensene uansett scenario vil overstige bagatellgrensen på 25 millioner i år 5.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med granisetron (Sancuso) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 13-02-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Rita Hvalbye
Saksbehandler

REFERANSER

1. Oncolex. Behandling av cytostatikainduisert kvalme og oppkast. 2010.
2. Norsk Legemiddelhandbok. Kreftsykdommer, Profylakse og behandling av kvalme og brekninger 2013.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Sancuso. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002296/WC500127128.pdf.
4. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC/ESMO Antiemetic guideline 2013. 2013; Available from: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_english_2014.pdf.
5. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, Howell JD, Grunberg SM. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2011;19(10):1609-17. Epub 2010/09/14.
6. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W, Strupp J, Noy J, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(4):1568-73. Epub 1998/04/29.
7. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(2):754-60. Epub 1998/02/20.
8. Raftopoulos H, Cooper W, O'Boyle E, Gabrail N, Boccia R, Gralla RJ. Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2015;23(3):723-32. Epub 2014/09/03.
9. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. The Lancet Oncology. 2009;10(2):115-24. Epub 2009/01/13.