

Refusjonsrapport

Histrelinacetat (Vantas) til behandling av prostatakreft.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

25-05-2011

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 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 histrelinacetat (Vantas) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Palliativ behandling av avansert prostatacancer

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

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

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

Bakgrunn

Prostatakreft

Prostatakreft forekomsten øker med økende alder, og er den hyppigste kreftformen hos norske menn over 65 år med en livsprevalens på 10-12 %. Det oppdages nesten 4000 nye tilfeller hvert år. Data fra Kreftregisteret viser at i 2007 døde 1090 menn av prostatakreft og at 19 % av kreftrelaterte dødsfall hos menn skyldes prostata kreft (1). Prostata kreft er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling og dermed fyller prioriteringskriterier meg hensyn til alvorlighet og behov for gjentatt behandling. I langkomne tilfeller av prostatakreft, enten når sykdommen har vokst utenfor prostatakjertelen eller når den har spredd seg til andre steder i kroppen brukes hormonbehandling. Denne form for behandling kan ikke helbrede prostatakreft, men kan bremse veksthastigheten og redusere kreftsvulstens størrelse.

Histrelinacetat

Histrelinacetat er en ny syntetisk analog til naturlig forekommende luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH). Vantas inneholder 50 mg histrelinacetat og er et implantat som appliseres subkutant på innersiden av overarmen. Vantas diffunderer histrelinacetat ut i vevet (50 µg /dag) og gir hemning av LH-sekresjon fra hypofysen. En måned etter implantasjon vil testosteronnivået være redusert til < 50 ng/dL og er vedvarende i inntil ett år ved innsetting. Oppfølging av pasienter i inntil 104 uker tyder på at effekten vedvarer etter innsetting av nytt implantat. Det er vist ved andre LHRH midler

at hemning av testosteron resulterer i prostatatumor regresjon og gir symptomatisk bedring hos de fleste pasientene.

Dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon for histrelinacetat bygger hovedsaklig på ikke kontrollerte studier. Søkeren gjør derfor en indirekte sammenligning av effektdata med goserelin og leuprorelin ved å se på graden av testosteron suppresjon. Det synes at både effektstørrelsen, varighet av testosteron suppresjon samt bivirkningsprofil er sammenlignbare med virkningen av goserelin eller leuprorelin. Med utgangspunkt i antatt lik effekt har søkeren utført en kostnadsminimeringsanalyse der effekten antas å være tilsvarende effekten til komparatoren, mens kostnadene av behandlingen er satt lik eller lavere enn komparatorens. Som komparator bruker søkeren dagens mest brukte LHRH-agonister, goserelin og leuprorelin. Analysen har et samfunnsperspektiv, dvs. at alle gevinster og kostnader er tatt med, uavhengig av hvem i samfunnet disse tilfaller. Siden helsegevinstene ved de forskjellige behandlingalternativer er antatt å være like, fokuserer man i analysen kun på kostnadssiden. Utført sensitivitetsanalyse tyder på at det er legemiddelkostnader som i størst grad er avgjørende for utfall.

Resultat

Resultatene viser at gitt dagens priser og behandlingopplegg, Vantas implantat er et kostnadsminimerende, og derfor kostnadseffektivt alternativ til goserelin og leuprorelin. Siden behandlingkostnader drives primært av legemiddelkostnader er det en viktig forutsetning at Vantas har lik eller lavere pris for 12 måneders behandling enn tilsvarende komparator behandling for å forbli et kostnadseffektivt alternativ.

Vedtak:

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

Refusjonsberettiget bruk: Palliativ behandling av voksne pasienter med avansert hormonavhengig prostatakreft med metastase hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
Y 77	Ondartet svulst prostata	9	C61	Ondartet svulst i blærehalskjertel	9

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

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
BAKGRUNN	3
SØKNADSLØGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 PROSTATA KREFT.....	7
BEHANDLING	7
1.1.1 Behandling med histrelinacetat (Vantas)	9
1.1.2 Behandling med komparator (LHRH agonister)	9
1.1.3 Vantas vs. andre LHRH preparater.....	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR HISTRELIN (VANTAS)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	13
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 Analyseperspektiv	15
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	15
3.1.3 Intervensjon	15
3.1.4 Komparator	15
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	15
3.1.6 Kostnader (input data).....	16
3.2 RESULTATER	18
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	19
4 DISKUSJON	21
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	21
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	22
REFERANSER	24

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Orion Pharma AS

Preparat: Vantas

Virkestoff: Histrelinacetat

Indikasjon: Palliativ behandling av avansert prostatacancer

ATC-nr: H01C A03

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-10-2010

Saksbehandling startet: 25-10-2011

Opphold i saksbehandlingen: 25 dager

Saken ferdigbehandlet 25-05-2011

Saksbehandlingstid: 186 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Prostata kreft

Prostatakreft opptrer sjelden hos menn under 50 år, men forekomsten øker med økende alder, og er den hyppigste kreftformen hos norske menn over 65 år med en livsprevalens på 10-12 %. Det oppdages nesten 4000 nye tilfeller hvert år. Årsakene til prostatakreft er ukjent. Veksten av kreftceller i prostata, på samme måte som veksten av normale celler i prostata, stimuleres av mannlige hormoner, spesielt testosteron. Sykdomsprogresjon er svært individuell. Enkelte kan leve i mange år med kreft i prostatakjertelen uten at det oppdages. En liten kreftsvulst inne i prostatakjertelen gir ofte ingen plager og kan være vanskelig for legen å kjenne ved en rutineundersøkelse. Etter hvert som kreften vokser, vil prostata kunne klemme av urinrøret og gi vannlatingsbesvær. Både hyppig vannlating og problemer med å tømme blæren er typiske symptomer. Andre symptomer kan være blod i urinen og impotens. Også smerter kan forekomme, spesielt hvis kreften har spredd seg. Men noen kan ha prostatakreft uten å merke noen ting.

Diagnostikk

Diagnose stilles ved at legen undersøker prostata ved å kjenne på kjertelen via endetarmen, eller at blodprøve viser forhøyet nivå av enzymet prostata-spesifikk antigen (PSA). PSA er ikke et fullkomment verktøy for å diagnostisere kreft, men det eneste vi har for tidlig oppdagelse. En forhøyelse av PSA verdien er imidlertid ikke ensbetydende med kreft.

De vanligste stedene kreften spres til er lymfeknutene, skjelettet og da særlig hoftene eller rygg. Dette kan gi smerter i skjelettet, anemi og brudd i ryggstilten, tap av førlighet - som igjen kan medføre problemer med å kontrollere vannlating og avføring. I verste fall kan man få lammelser. Spredning til lungene ses sjelden. Det vanligste symptomet på at prostatakreft har spredd seg er smerter i skjelettet. Data fra Kreftregisteret viser at i 2007 døde 1090 menn av prostatakreft og at 19 % av kreftrelaterte dødsfall hos menn skyldes prostata kreft (1).

Prostata kreft er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling og dermed fyller prioriteringskriterier med hensyn til alvorlighet og behov for gjentatt behandling.

Behandling

Behandlingsformen for prostatakreft er avhengig av hvor langt kreften har vokst, kreftens vekstmønster og pasientens alder og allmenntilstand. Behandlingsvalget må også ta hensyn til hvordan bivirkningene av behandlingen vil påvirke pasientens livssituasjon. I denne rapporten omtales behandlingsalternativer for pasienter med avansert prostatakreft der målet med behandlingen ikke lenger er kurativ, men symptomlindrende. For pasientgruppen søknaden omhandler finnes det flere behandlingsmuligheter. Mest

relevante behandlingsalternativer som ofte kombineres er: medisinsk kastrasjon (hormon behandling); kirurgisk kastrasjon (anbefales ved truende neurologiske komplikasjoner grunnet metastaser); strålebehandling; kjemoterapi. Hos pasienter med lokalavansert cancer prostata tenker man nå mer og mer i retning av en multimodal behandling som angriper kreftcellene på flere måter: stråling, hormonbehandling og cytostatika.

Ikke medikamentell behandling

Pasientene kan behandles med ulike typer strålebehandling i tillegg til radikal operasjon. Strålebehandling mot prostata kan kurere prostatakraft, men gis også som palliativ behandling for å stanse ytterligere vekst av kreftsvulsten og redusere størrelsen, og dermed bedre livskvaliteten og forlenge livet. Kombinasjon av kirurgi og tidlig hormonbehandling er også brukt.

Medikamentell behandling - Hormonbehandling

Hormonbehandling kan ikke helbrede prostatakraft, men kan bremse veksthastigheten og redusere kreftsvulstens størrelse. Denne form for behandling brukes ofte i langkomne tilfeller av prostatakraft, enten når sykdommen har vokst utenfor prostatakjertelen eller når den har spredd seg til andre steder i kroppen. Hormonbehandling kan hjelpe mange med å forlenge livet, forbedre livskvaliteten og lindre plagsomme symptomer. Hormonbehandling er forbundet med bivirkninger som kan redusere livskvaliteten til pasientene. Det er to hovedtyper av hormonbehandling som brukes i dag: antiandrogener og LHRH agonister.

Antiandrogener

Det er i hovedsak to typer antiandrogener som brukes i behandlingen av prostatakraft i dag, enten steroide antiandrogener (Casodex® (bicalutamid), Eulexin® (flutamid), Flutamid® (flutamid) eller ikke-steroid antiandrogener. Ikke-steroid antiandrogener senker ikke testosteronnivået i blodet. Steriodalt antiandrogen senker testosteronnivået, og potens og libido blir i større grad redusert.

LHRH behandling

En annen behandlingsmetode er å gi luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH analog) som bremser hormonproduksjonen i testikler. LHRH behandling vanligvis administreres som injeksjon og krever gjentatt behandling med 1-3 måneders intervaller avhengig av preparat. Disse preparatene finnes som 1, 3 og 6 måneders depotformuleringer. Denne behandlingen øker initielt nivåer av testosteron (*testosteron flare*) for deretter å blokkere testosteron produksjon like effektivt som kirurgisk kastrasjon. Hos noen pasienter kan denne behandling i oppstartsfasen føre derfor til en kortvarig økning av sykdomstegn og symptomer, spesielt hos pasienter med skjelettsmerter eller urinveisobstruksjon før testosteronnivået i blodet faller.

Flare-symptomer forekommer hos ca. 5 % av pasienter.

1.1.1 Behandling med histrelinacetat (Vantas)

Histrelinacetat er en syntetisk analog til naturlig forekommende luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH). Legemidlet Vantas inneholder 50 mg histrelinacetat og er et implantat som skal appliseres subkutant på innersiden av overarmen. Innsetting av et implantat er en kirurgisk prosedyre. Anbefalt dosering for Vantas er ett implantat i 12 måneder. Implantatet er utformet slik at den avgir i gjennomsnitt 50 microgram histrelin daglig.

Virkning

Etter implantasjon av Vantas diffunderer histrelin ut i vevet og dette medfører at LH-sekresjon fra hypofysen hemmes. Dette fører til redusert serumkonsentrasjon av testosteron hos menn. En måned etter implantasjon vil testosteronnivået være redusert til nivået for kastrering (50 ng/dL). Denne hemningen er stabil så lenge histrelin er tilstedet. Hemning av testosteron resulterer i prostatatumorregresjon og gir symptomatisk bedring hos de fleste pasientene. Det foreligger ingen dokumentasjon om effekt og sikkerhet hos pediatriske pasienter. Om lag 90 % av pasienter fra kliniske studier var ≥ 65 år (2).

Bivirkninger

Sikkerheten av Vantas ble evaluert hos 171 personer med prostatakreft som fikk behandling i opptil 36 måneder. Behandlingen medførte forbigående økning i serumtestosteronnivå med en forverring av symptomene i første uker av behandlingen (*testosteron flare*). Reaksjoner rundt implantasjonsstedet oppstod hos om lag 14 % av pasientene. De vanligste rapporterte bivirkninger var som oftest forventede reaksjoner på hemning av testosteron: hetetokter (66 %), nedsatt libido, erektil dysfunksjon, testikkelatrofi, gynekomasti. Andre vanlige reaksjoner var leddsmerter, nedsatt nyrefunksjon og urinretensjon. Selv om hver fjerde pasient rapporterte om alvorlige bivirkninger avbrøt ingen studien på grunn av bivirkninger. Om lag 8 % av pasienter i kliniske studier opplevde frastøtting av implantat. I litteraturen er det rapportert om nedsatt beintetthet hos menn som har fått behandling med LHRH agonist analog. Dette er en bivirkning som er som mest sannsynlig også er relevant for histrelin siden den tilhører samme legemiddelgruppen.

Implantat som legemiddelform har den fordelen foran depotinjeksjon at behandlingen kan lettere avbrytes ved at implantatet fysisk fjernes. Data fra kliniske studier tyder på at tiden til stabilisering av testosteronnivå etter at Vantas implantat ble fjernet er på om lag to uker etter at konsentrasjonen av LH gikk tilbake til normalnivå. Dette indikerer at hemningen er reversibel. Det er ikke rapportert om brudd i behandling før tiden pga. bivirkninger. Søkeren oppgir at over 70 000 pasienter har brukt histrelinacetat på verdens basis. Histrelinacetat er et nytt virkestoff på det norske markedet.

1.1.2 Behandling med komparator (LHRH agonister)

Det er flere andre LHRH agonister som brukes i behandlingen av prostatakreft for å hemme testosteron produksjon. Mest brukt er goserelin og leuprorelin. Det finnes følgende

legemidler på markedet i dag: Eligard® (leuprorelin acetate), Enanton® (leuprorelin), Procren Depot® (leuprorelin), Suprefact® (buserelin-acetat) og Zoladex® (goserelin). Den mest brukte er Zoladex som har over 50 % av markedet. Preparatene administreres som injeksjon eller implantat. Noen sprøyter må settes hver 4. uke, andre hver 8. uke og noen kan settes hver 13. uke, avhengig av hvilket preparat som brukes.

1.1.3 Vantas vs. andre LHRH preparater

Vantas (histrelinacetat) er en ny LHRH agonist som er tilgjengelig på det norske markedet til behandling av pasienter med avansert prostata kreft. Eksisterende legemidler (goserelin eller leuprorelin) administreres som depot injeksjon/ implantat. Behandlingen må gjentas 2-4 ganger i året fordi depotformuleringer virker for 3-6 måneder ad gangen. Med Vantas kan pasienter få ett implantat som frigjør histrelin over en periode på 12 måneder. Behandlingen kan gjentas for en ny 12 mnd. periode ved behov. Det betyr at pasienter som tåler behandlingen med LHRH agonist og responderer på behandlingen har nå flere behandlingsalternativer når det gjelder administrasjonsform, effektvarighet og hyppighet av behandlinger. Flere publiserte systematiske oversikter tyder på at det er lite effektforskjell mellom de ulike legemidlene i gruppen LHRH agonister med hensyn til effekt på suppressjon av testosteron produksjon og sikkerhet.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR HISTRELIN (VANTAS)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 1: Innsendte studier

	Study: BAR-002-0591A USA (4)	Study 301 (5, 6)	Study 302 (2)
Design	Open-label, paralell grupper, fase II studie. Dosejusteringsstudie	Open-label, enkel arm, fase III studie. Sikkerhet og effekt studie (<i>pivotal efficacy study</i>)	Open-label, fase III studie, randomisert, paralell gruppe studie med aktiv kontroll. Sikkerhet og effekt av histrelin vs- goserelin.
Pasientpopulasjon: Pasienter diagnostisert med avansert prostatakreft med metastaser Alder > 65 år	Inkludert N = 42 Fullført N = 27	Inkludert (ITT) N = 138 Fullført N = 111 Fullstendig datasett ved uke 52 N = 72	Inkludert N = 59 Zoladex: ITTS = 25 IITE = 19 Vantas: ITTS = 33 IITE = 22 (25 pas. fullførte behandlingen)
Intervensjon	Dosering: Histrelin: 50 mg (1 implant) 100 mg (2 implantater) 200 mg (4 implantataer)	Dosering Histrelin: 50 mg (1 implant) for 12 mnd (52 uker) <u>Subgruppe I</u> + 1 ny 1x50 mg implant til pasienter som har fullført 52 ukers behandling N = 21	Dosering: Histrelin: 50 mg (1 implantat) Goserelin: 10,8 mg (1 implantat)
Komparator	Ingen	<u>Subgruppe II</u> Sammenligning med luproliid (22,5 mg) 3 mnd. depot implantat N = 16 <i>Inntaket av pasienter til denne armen ble avsluttet tidlig i studien.</i>	Zoladex (goserelin) 50 mg implant

Utfallsmål	Primær endepunkt: Testosteronnivå tilsvarende kastrasjon (< 2 nmol/L)	Primær endepunkt: Testosteronnivå tilsvarende kastrasjon (≤ 1,75 nmol/L)	Primær endepunkt: Testosteronnivå tilsvarende kastrasjon (≤ 1,75 nmol/L)
Resultat	Resultater etter 1. og 4. måned viste at 93 % og 95 % av pasientene hadde testosteronnivå < 2 nmol/L. det var ingen forskjeller i effekt mellom gruppene som fikk 1-4 implantater.	Alle 111 pasienter oppnådde testosteteronsuprsjon tilsvarende kastrasjonsnivå i løpet av 4 uker og gjennom studieperiode på 52 uker. Både PSA og LH nivåer ble redusert. Resultater fra extension studien viste at testosteron suppresjon ble oppretthold etter innsetting av ett nytt implantat.	Alle pasienter oppnådde testosteteron suppresjon til kastrasjonsnivå (≤ 1,75 nmol/L) i løpet av første fire uker bortsett fra to pasienter i histrelin gruppe. Effekten var vedvarende for 52 uker i begge grupper bortsett fra en pasient i histrelin gruppe (uke 16) og en pasient i Zoladex (uke 12)
SLV kommentar	<i>Studien viste at 1 Vantas implantat (50 mg) var tilstrekkelig for å hemme serum testosteron til kastrasjonsnivå hos 92 % av pasientene (12 av 13) etter 1 og 4 måneder. Resultater var sammenlignbare med 2 og 4 implantater og derfor ble anbefalt dosering satt til 1 Vantas implantat (50 mg) i 12 måneder.</i>	<i>Fullstendige data finnes for 52,2 % (N = 72) pasienter i uke 52. Totalt 81, 2 % pasienter (N = 112) fullførte studien til uke 60.</i>	<i>Studien var opprinnelig planlagt for 135 pasienter. Etter inkluderte 59 pasienter ble videre inntak stoppet. I samråd med FDA ble studien betraktet kun som tilleggsstudie (supportive study). Det er utført analyse av kombinerte pasientdata fra histrelin arm fra studie 301 og 302.</i>

Kombinerte effektdata av histrelin fra studie 301 og 302 ble analysert i en ITT populasjon med til sammen 133 pasienter (111 pasienter fra 301 studien + 22 pasienter fra 302 studien). I uke fire har 131 av de 132 pasienter oppnådd kjemisk kastrasjon slik definert i studien med testosteron nivå under 50 ng/dL. Effekten på testosteron suppresjon vedvarte hos alle 133 pasienter ut uke 52.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

Pasientene som deltok i kliniske studier var diagnostisert med avansert prostatakreft og de fleste hadde metastaser. Pasienter i fase III studien hadde histologisk bekreftet prostata adenocarcinom stage III eller IV (American Joint Committee on Cancer staging system) eller PSA nivåer ≥ 5 ng/mL (50 %) med økende PSA nivåer (12,3 %). Pasienter i fase II studien hadde verifisert prostatakreft stage B (29 %), C (21 %) eller D (50 %). Pasientene hadde serumtestosteronnivå på ≥ 150 ng/dL og forventet levetid ≥ 12 måneder. Gjennomsnitt alder var 74 år (4) eller 75 år (6) med flest pasienter ≥ 65 år (89 %).

Studiepopulasjonen gjenspeiler pasientgruppen som er relevant for palliativ behandling.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Pasientene ble behandlet med histrelin acetat (Vantas) gitt som subkutan implantat. Behandlingen med LHRH agonist regnes som standard behandling av pasienter med avansert prostatakreft for å hemme testosteronproduksjon (kjemisk kastrasjon). (3) Lav serum testosteron hemmer veksten av tumor som er hormonavhengig. Dette gir bedring av symptomer hos pasienter som responderer på behandlingen. Behandlingen har kun palliativ hensikt.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Histrelinacetat tilhører legemiddelgruppen LHRH agonister og det er rimelig at effekten sammenlignes med legemidler i samme klasse. De mest brukte LHRH agonister i Norge er goserelin og leuprorelin. Det foreligger ingen studier med direkte sammenligning mellom histrelin og goserelin eller leuprorelin.

Innsendt dokumentasjon for histrelin bygger på ikke kontrollerte studier selv om studie 302 var opprinnelig designet som randomisert kontrollert studie med goserelin som komparator. Studien ble dessverre ikke fullført og resultater fra de første 59 inkluderte pasienter ses på kun som supplerende data. Søkeren gjør derfor en indirekte sammenligning av effekt ved å se på graden av testosteron suppresjon ved bruk av enten histrelin eller goserelin eller leuprorelin i placebokontrollerte studier.

Resultater/utfallsmål (O)

Primær utfallsmål i studiene 301 og 302 var suppresjon av serum testosteron. I tillegg ble det målt nivåer av PSA og LH i studien 302. Begge studiene viste at i inntil 4 uker etter innsetting av histrelin implantat (50 mg) ble serumtestosteron hemmet til ≤ 50 ng/dL som tilsvarer nivåer etter kastrasjon. Hemningen vedvarte i 52 uker etter innsetting hos de aller fleste pasienter som fikk histrelin (99 %). Effekten synes uavhengig av pasientens alder,

¹ PICO = Patients, Intervention, Comparator, Outcome

rase eller sykdomsstadiet. De fleste bivirkninger var relatert til lave testosteron suppresjon eller var lokale reaksjoner på implantat. Forhøyede testosteron nivå i oppstarten av behandlingen (testosteron surge) var målt hos 44 % av pasienter (n = 17). Ingen pasienter avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. Studie 302 manglet statistisk styrke på grunn på grunn av lav antall inkluderte pasienter. Oppfølgingsdata fra studien tyder på at histrelin og goserelin har tilsvarende effekt på hemning av serum testosteron i inntil ett år og har lignende bivirkningsprofil.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjonsgrunnlaget for histrelin bygger hovedsakelig på en fase II studie (open-label, dosejusteringsstudie) med 42 pasienter og en ikke kontrollert fase III studie med 138 inkluderte pasienter. Det foreligger oppfølgingsdata i inntil 60 uker. Det er ikke utført studier med direkte sammenligning med andre LHRH agonister bortsett fra 302 studien hvor pasienter ble i oppstarten randomisert til histrelin og goserelin. Studien 302 med goserelin som kontrollarm ble ikke fullført slik planlagt fordi inntaket ble stoppet etter inklusjon av 59 pasienter. Det betyr at resultater fra studien ikke har statistisk styrke for å vise mulige forskjeller eller styrke påstanden om effektivitet mellom histrelin og goserelin. Resultatene i 302 studien peker i samme retning som resultater av ikke kontrollerte studier. Datagrunnlaget er for dårlig for å foreta en analyse av direkte sammenligning. Søker opplyser at på verdensbasis er histrelin brukt hos over 70 000 pasienter og observasjonsdata skiller seg ikke fra funn i kliniske studier.

Oppsummering

Legemiddelverket mener at det kan anses som tilstrekkelig dokumentert at histrelin gir hemning av serum testosteron på lik nivå med det som er vist for goserelin og leuprorelin i placebokontrollerte studier. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for sammenligning av andre effekter av histrelin vs. goserelin eller leuprorelin på grunn av mangel på studier med direkte sammenligning og sparsomme data i studier med histrelin. Det kan derfor ikke utelukkes at det er forskjeller i utfall som: PSA og LH respons, forekomst av forhøyede testosteron nivåer i oppstarten av behandlingen, eller i overlevelsedata mellom histrelin og andre LHRH agonister.

Det er testosteronhemning som er hovedvirkningen av LHRH agonister og derfor synes det rimelig at presentert dokumentasjon i tilstrekkelig grad viser at histrelin har sammenlignbar effekt med andre legemidler i klassen LHRH agonister.

Behandlingen med Vantas gir suppresjon av testosteron på nivå med kastrasjon (testosteron nivå ≤ 50 ng/dL). Effektstørrelsen og varighet av effekten var sammenlignbar med virkningen av goserelin og leuprorelin. Sikkerhetsdata tyder på at også bivirkningsprofil er sammenlignbar med andre legemidler i denne gruppen basert på tilgjengelige data fra kliniske studier og observasjonsdata. Det finnes ingen gode studier med direkte sammenligning av histrelin med andre LHRH agonister.

Histrelin har en vitenskapelig dokumentert og klinisk relevant virkning med hensyn på testosteron suppresjon i palliativ behandling av pasienter med avansert prostata kreft med metastaser. Det ikke er utført studier med utfallsmål relatert til tumorprogresjon og overlevelse.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

For å bevise at Vantas er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for den aktuelle pasientgruppen har søkeren sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som er en forenklet kostnadseffektivitetsanalyse der effekten antas å være tilsvarende effekten til komparatoren, mens kostnadene forbundet behandlingen er lik eller lavere enn komparatorens.

Som komparator bruker søkeren dagens mest brukte LHRH-agonister, goserelin og leuprorelin. Søkeren har allerede i avsnittene ovenfor vist at Vantas har lignende effekt og sikkerhet som de andre LHRH-agonister på refusjonslisten (2, 4, 6). Det som gjenstår da er å bevise at behandlingstkostnader forbundet med Vantas er lik eller lavere behandlingstkostnader forbundet med andre LHRH agonister.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et samfunnsperspektiv, dvs. at alle gevinster og kostnader er tatt med, uavhengig av hvem i samfunnet disse tilfaller. Siden helsegevinstene ved de forskjellige behandlingsalternativer er antatt å være like, fokuserer man i analysen på kostnadssiden.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasienter under palliativ behandling av avansert prostatacancer.

3.1.3 Intervensjon

Vantas (histrelinacetat), implantat (50 mg) gitt 1 gang per 12 måneder.

3.1.4 Komparator

Dagens mest brukte LHRH-agonister goserelin og leuprorelin som administreres hver 3. og hver 6. måned. Søkeren antar at bare 3 og 6 måneders LHRH-agonister er relevante fordi det er disse man antar vil i større grad fortrenkes av Vantas. Tabell 2 i avsnitt 3.1.6.1 viser hvilke legemidler dette gjelder.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

I modellen brukes effektdata fra studier BAR-002-0591A, 301, 301E og 302. For flere detaljer om dem, vennligst se avsnitt 2.1

3.1.6 Kostnader (input data)

Analysen ser på forskjeller mellom behandlingsalternativer når det gjelder:

- legemiddelkostnader, og
- kostnader ved legebesøk

3.1.6.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene avhenger av legemiddelprisene og -bruk. Følgende tabell viser de årlige kostnadene forbundet med behandling med hvert av preparatene:

Tabell 2: Legemiddelpriser* (i kr), -bruk og årlige kostnader.

Behandlings- lengde	mg	Pakninger per år	AIP / pakning, kr	Årlig kostnad, kr AIP	AUP/ pakning, kr	Årlig kostnad, kr AUP
Enanton						
1 mnd	3,75	12	839,50	10074,00	1126,30	13 515,60
3 mnd	11,25	4	2518,00	10072,00	3309,00	13 236,00
6 mnd	30	2	4988,00	9976,00	6519,50	13 039,00
Procren						
1 mnd	3,75	12	839,50	10074,00	1126,30	13 515,60
3 mnd	11,25	4	2518,50	10074,00	3309,00	13 236,00
6 mnd	30	2	5036,90	10073,80	6583,00	13 166,00
Eligard						
1 mnd	7,5	12	756,26	9075,12	1018,10	12 217,20
3 mnd	22,5	4	2268,80	9075,20	2984,40	11 937,60
6 mnd	45	2	4424,00	8848,00	5786,20	11 572,40
Zoladex						
1 mnd	3,6	12	836,50	10038,00	1122,40	13 468,80
3 mnd	10,8	4	2419,40	9677,60	3180,20	12 720,80
Suprefact						
2 mnd	6,3	6	2183,36	13100,16	2873,40	17 240,40
Vantas						
12 mnd	50 mg	1	8874,6	8874,6	11572	11 572

* Priser gjeldende fra 1. juni 2011.

Vantas og Eligard (leuprorelinacetat) 45 mg er de billigste behandlingsalternativene over en periode på 12 måneder (11 572 kr/år). Markedets ledende preparat, Zoladex (goserelinacetat) 10,8 mg er 1 148 kr dyrere per år enn disse to (12 720 kr). Suprefact (buserelin) 6,3 mg er det alles dyreste alternativ med en årlig kostnad på 17 240 kr/år.

3.1.6.2 Legebesøk

Behandling med LHRH-agonister administreres av en urolog, selv om også sykepleiere i urologi kan gjøre dette. Fastlegen er involvert i behandlingen ved å følge pasienten opp mellom hver injeksjon/implantasjon.

Kostnaden forbundet med besøk hos urologen, fastlegen og sykepleieren er anslått å være følgende:

Tabell 3: Kostnader per legebesøk

Tjeneste	Kostnad per besøk (kr)
Urolog	700
Fastlege	500
Sykepleier	400

Kostnadsanslagene er basert på ekspertuttalelse fra Arve Gustavsen, urolog ved Haugesund sykehus, og kostnadstall fra Johansen og Istad 2007 (7). Legemiddelverket aksepterer bruken av to ganger verdien av takster som input i helseøkonomiske modeller med samfunnsperspektiv, slik det er tilfelle her. Nedenfor ser man hvilke takstkombinasjoner kunne være aktuelle for Vantas-pasienter:

Tabell 4: Potensielle takster per legebesøk

Takst	Tekst	Honorar (kr)
2ad	Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege	136,-
2cd	Tillegg for tidsbruk ved konsultasjonsvarighet utover 20 min. per påbegynt 15 min.	143,-
3ad	Konsultasjon hos spesialist	307,-
3bd	Tillegg for tidsbruk ved konsultasjon hos spesialist utover 20 min. per påbegynt 15 min.	75,-

(2ad) og (2cd) vil være aktuelle for besøket hos fastlegen. Til sammen blir det 279 kr, eller 558 kr i kostnader (279 kr ganger to), litt over det søkeren har brukt i modellen.

(3ad) og (3bd) vil være aktuelle kostnader for besøket hos urologen. Til sammen blir det 382 kr, eller 764 kr (382 kr ganger to) i kostnader, også noe over det som ble anslått av søkeren.

Legemiddelverket brukte disse alternative verdier til kostnader i modellen og fant at base case resultatene ikke endret seg noe vesentlig. Derfor godtas søkerens anslag for kostnader ved legebesøk.

Antall besøk hos legen/spesialisten/sykepleier er avhengig av styrken på LHRH-agonisten pasienter får. I søknaden har man valgt å se kun på kostnadene ved LHRH-agonister som administreres hver 3. og hver 6. måned, siden det er disse man antar vil fortrenses i større grad av Vantas, slik dette ble omtalt ovenfor.

I tilfellet hvor pasienten får behandling hver 3. måned (dvs. fire ganger i året) antar søkeren at en gjennomsnittlig LHRH-agonister-pasient besøker urologen og fastlegen én gang i året hver, og en sykepleier spesialisert innen urologi to ganger i året. Totalt fire besøk knyttet til administrasjon og oppfølging.

I modellen antas at en Vantas-pasient vil besøke urolog 1,2 ganger per år for å ta høyde for at det å implantere Vantas kan være mer tidskrevende. Vantas-pasientene har ellers behov for å besøke legen/sykepleieren 1-2 ganger i året. Sammenlignet med pasienter som behandles med LHRH agonist administrert hver 3. måned så medfører dette en potensiell besparelse i oppfølgingskostnader på 660 kr årlig. Resultatet blir det samme om man antar at pasienten ikke besøker fastlegen i det hele tatt men besøker sykepleieren tre ganger isteden for to.

I tilfellet hvor pasienten får behandling med LHRH-agonister hver 6. måned (dvs. to ganger i året) antar søkeren fortsatt at en gjennomsnittlig pasient besøker urologen og fastlegen kun én gang i året hver. Besøkene til sykepleieren spesialisert innen urologi faller bort pga. av lavere injeksjonsfrekvensen enn ved 3 måneders behandlingen.

Pasienter som behandles med Vantas vil ha behov for 1,2 besøk hos urolog og én hos legen. Dette betyr at behandlingen med Vantas medfører en merkostnad på 140 kr årlig sammenlignet med andre LHRH-agonister som gis hver 6 måned. Resultatet endrer seg ikke om man antar at pasienten erstattet besøket til fastlegen med et besøk til sykepleieren.

3.2 Resultater

Tabell 2 viste at legemiddelprisen for 12 måneders behandling med Vantas implantat er lavere enn for alle de andre LHRH preparater, bortsett fra prisen for Eligard 45 mg hvor prisen er satt lik.

Når det gjelder kostnadene ved legebesøk, er Vantas ressursbesparende sammenlignet med de andre LHRH agonistene som gis hver 3. måned, men mer ressurskrevende enn for LHRH agonistene gitt hver 6. måned (140 kr ekstra per år).

Søkeren antar at Vantas inntog i markedet ikke vil øke antallet pasienter som vil behandles med legemidler. Det betyr at Vantas kun vil fortrenge eksisterende preparater. Størrelsen av de potensielle kostnadsbesparelsene ved bruk av Vantas avhenger derfor av hvilke LHRH-agonister som vil fortrenkes, 3 måneders eller 6 måneders.

Følgende tabell viser søkerens antagelser om salgsutvikling i de kommende årene:

...
(forretningshemmelighet)

Total endring i kostnader forbundet med opptaket av Vantas på blåresept er som følger:

Tabell 7: Endring i totale LHRH-behandlingskostnader (kroner)

År	2010	2011	2012	2013	2014	2015
LHRH agonister	-7 464	-66 345	-144 249	-269 627	-399 828	-521 059
Legebesøk	1 400	5 100	-21 000	-85 000	-147 000	-207 000
Total	-6 064	-61 245	-165 249	-354 627	-546 828	-728 059

Resultatene viser at besparelsene vil være positive allerede fra første året etterinnvilget refusjon og at i det 6. året oppnås det en besparelse på ca.728 060. kr.

Så ser vi at økningen i kostnadene ved legebesøk på det 1. og 2. året kompenseres av fallet i legemiddelkostnader. F.o.m. det tredje året oppnås det besparelser på begge kostnadsposter.

Resultatene i base case i analysen tyder på at opptak av Vantas på refusjonslisten vil medføre besparelser for samfunnet. Besparelsene er mulig fordi søkeren antar at Vantas vil fortrenge tre og seks måneders LHRH agonister som per i dag er på refusjonslisten og er mer kostnadskrevende enn Vantas.

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søkeren har gjennomført en sensitivitetsanalyse der det antas at Vantas kun vil anvendes hos pasienter som bruker LHRH-agonister hver 6. måned. Dette kan anses som et worst case scenario for Vantas, siden kostnader for Vantas-pasienter forbundet med legebesøk i dette tilfellet var høyere enn for LHRH-agonistene, slik det ble omtalt i avsnitt 3.1.6.2.

Sensitivitetsanalyse viser følgende resultater:

Tabell 8: Sensitivitetsanalyse, endring i total LHRH behandlingskostnader, inkl. legebesøk (kroner)

År	2010	2011	2012	2013	2014	2015
LHRH-agonister	-7 464	-61 861	-120 749	-203 775	-319 083	-367 231
Legebesøk	1 400	11 900	21 000	35 000	49 000	63 000
Totale kostnader	-6 064	-49 961	-99 749	-168 775	-270 083	-304 231

De totale besparelsene mer enn halveres sammenlignet med base case-scenarioet. De er på litt over 304 000 kr i 2015, mot 728 000 kr i base case-scenarioet.

Denne reduksjonen i besparelsene skyldes både at besparelsene i legemiddelkostnadene faller fra 521 000 kr i 2015 base case til 367 000, og Vantas medfører merkostnader ved besøk hos urologen hvert år i motsetning med antatte besparelser f.o.m. 2012 i base case.

Til tross for at besparelsene ved bruk av Vantas vs. LHRH behandling to ganger årlig er mindre sammenlignet med base case scenarioet, fremstår Vantas fortsatt som kostnadsminimerende, og dermed kostnadseffektivt, ved palliativ behandling av avansert prostatacancer.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Avansert prostatakreft er en alvorlig tilstand som krever gjentatt behandling. Det er godt dokumentert at behandling med LHRH agonister hemmer testosteronproduksjon til kastrasjonsnivå (kjemisk kastrasjon). Behandlingen brukes hos pasienter med avansert prostatakreft og har palliativ formål. Histrelin er et nytt virkestoff klassifisert som LHRH agonist.

Klinisk effekt av histrelin – testosteron hemning er hovedsakelig dokumentert gjennom ikke kontrollerte kliniske studier (studie 301 + 302). Dette er en svakhet i dokumentasjonen, tatt i betraktning at det finnes to veletablerte produkter på marked (goserelin og leuprorelin) med effektdata på både testosteronsuppresjon, overlevelse og sykdomsprogresjon.. Analyse av indirekte sammenligninger blir vanskelig fordi publiserte studiene mangler felles komparator. På den andre siden er det godt dokumentert at testosteronsuppresjon hos pasienter med hormonavhengig prostatakreft kan gi bedring av symptomer og tumorreduksjon. Resultatene fra innsendte studier med histrelin viser at histrelin hemmer testosteronproduksjon til kastrasjonsnivå innen tilsvarende tid som goserelin eller leuprorelin, og at denne effekten er vedvarende så lenge pasienten er under aktiv behandling. Sikkerhetsdata tyder på at histrelin har lignende bivirkningsprofil som goserelin og leuprorelin. Søkeren argumenterer derfor for at histrelin har tilsvarende terapeutisk effekt som goserelin og leuprorelin. Vurderinger av terapeutisk likhet bygger kun på lignende resultater på testosteron suppresjon ved bruk av goserelin, leuprorelin eller histrelin. Median total overlevelse hos pasienter med avansert prostatakreft som behandles med LHRH agonister (goserelin, leuprorelin) er mellom 28-53 måneder. Selv om lignende data ikke er tilgjengelig for histrelin er det grunn til å tro at dette er en klasseeffekt som hovedsakelig skyldes testosteronhemning. Det er støtte i litteraturen for at alle LHRH agonister har tilnærmet lik / tilsvarende effekt på testosteron suppresjon (3).

Hovedforskjellen mellom de tilgjengelige LHRH preparater og Vantas synes å være administrasjonsform og mindre behov for gjentatte doseringer over tid. Mens Vantas administreres som subkutan implantat en gang hver 12 måned, så gis de andre preparater som depot injeksjoner (implantat) med behov for gjentatt administrasjon hver 3-6 måned. Det synes at de eksisterende månedlige injeksjoner gis kun i oppstarten, og at det hovedsakelig brukes depotinjeksjoner med 3-6 måneders varighet til vedlikeholdsbehandling av pasienter som responderer på behandlingen. Det er derfor disse formuleringer som brukes som komparator for histrelin implantat i vedlagt analyse.

Forutsetninger for at Vantas er kostnadseffektiv bygger på følgende:

- lik effekt som de andre LHRH agonister på reduksjon av testosteron nivå
- lik sikkerhetsprofil (antagelse om klasseeffekt)
- lavere/like totale kostnader per 12 mnd. forbruk enn de andre LHRH agonister

Resultatene i søkerens analysemodell tyder på at Vantas er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ gitt dagens prisbilde og estimering av fremtidig bruk av andre

konkurrerende LHRH agonister. Legemiddelprisen er avgjørende for dette regnestykke og det er viktig at Vantas forblir blant de billigste LHRH agonistene i markedet for å være kostnadseffektivt alternativ.

Legemiddelverket har registrert at Sandoz har MT for salg av generisk leuprorelin implantat (3,6 og 5 mg) og i tillegg at det er søkt om MT for generisk goserelin implantat (3,6 mg og 10,8 mg). Det er dermed mulig at generisk goserelin eller/og leuprorelin i løpet av få år vil komme inn på markedet og trigge prisreduksjoner. Om og når denne generiske konkurranse vil finne sted er imidlertid vanskelig å anslå. Legemiddelverket valgte derfor å ikke ta hensyn til dette på det nåværende tidspunktet. Problemstillingen kan imidlertid tas opp igjen når generiske LHRH-agonister kommer på det norske markedet eller ved endringer i prisnivået.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

...
(Forretningshemmelighet)

...

Konklusjon

Det er sannsynlighetsovervekt for at (histrelin acetat) Vantas oppfyller faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til palliativ behandling av avansert prostatakraft under gitte forutsetninger. Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er histrelin (Vantas) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Palliativ behandling av voksne pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft med metastase hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
Y 77	Ondartet svulst prostata	9	C 61	Ondartet svulst i blærehalskjertel	9

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

Statens legemiddelverk, 26-05-2011

Lars Granum (e.f.)
fung. seksjonssjef

Krystyna Hviding
seniorrådgiver

Enrique Jiménez
forsker

REFERANSER

1. Cancer Registry of Norway [database on the Internet]. 2009 [cited. Available from: [http://:www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no)
2. Deeks ED. Histrelin: in advanced prostate cancer. *Drugs*. 70(5):623-30.
3. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol*. 59(1):61-71.
4. Schlegel PN, Kuzma P, Frick J, Farkas A, Gomahr A, Spitz I, et al. Effective long-term androgen suppression in men with prostate cancer using a hydrogel implant with the GnRH agonist histrelin. *Urology*. 2001;58(4):578-82.
5. Djavan B, Schlegel P, Salomon G, Eckersberger E, Sadri H, Graefen M. Analysis of testosterone suppression in men receiving histrelin, a novel GnRH agonist for the treatment of prostate cancer. *Can J Urol*. 17(4):5265-71.
6. Schlegel PN. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in patients with advanced prostate cancer. *J Urol*. 2006;175(4):1353-8.
7. Johansen TE, Istad JA. Long-term cost analysis of treatment options for benign prostatic hyperplasia in Norway. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(2):124-31.