

Hurtig metodevurdering

Abirateron (Zytiga) til 2.
linjebehandling av metastaserende
kastrasjonsresistent prostatakraft
(mCRPC)

10-09-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene. (<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>)

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av nye legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet av et legemiddel samt vurdering av eventuelle konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser men kan også omfatte organisatoriske konsekvenser eller ressursbruk.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuell legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger skal publiseres og rapportene blir tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Finansieringsansvaret for abirateron ble vedtatt overført til de Regionale helseforetakene (RHF) fra og med 1.1.2014. Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering (STA) av abirateron til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) i sitt møte 17-02-2014.

Legemiddelverket har allerede i 2012 vurdert kostnadseffektiviteten av Zytiga ved andrelinjebehandling av prostatakraft da det ble søkt om forhåndsgodkjent refusjon. Konklusjonen den gang var at Zytiga ikke var kostnadseffektivt, med en merkostnad pr vunnet godt leveår på inntil 994 000 kr. Analysen var utført med placebo og prednisolon som alternativ behandling til abirateron og prednisolon.

Det foreligger i dag flere alternative medikamenter til behandling av mCRPC hos pasienter som har progrediert etter docetaxel, eller ikke er egnet for docetaxel og bruken av placebo er ikke lenger relevant. I tillegg til abirateron (Zytiga), finnes kabazitaxel (Jevtana), Xtandi (enzalutamid) og Ra-223 (Xofigo). Basert på salgsstatistikk og innspill fra kliniske eksperter anser Legemiddelverket at enzalutamid er per i dag mest relevant behandlingsalternativ i 2. linje behandling (post docetaxel). Begge legemidler gis oralt og har lik indikasjon for 2. linjebehandling. Legemiddelverket har tidligere konkludert med at effekt og sikkerhet av de to legemidlene er tilnærmet lik.

Janssen- Cilag, innehaver av markedsføringstillatelse for Zytiga (abirateron), har sendt inn oppdatert dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering mottatt av Legemiddelverket i mai 2014.

Kostnadseffektivitetsanalyser

Janssen-Cilag har levert inn en oppdatert modell for kostnadsnytte analyse med placebo og prednisolon som behandlingsalternativ. I tillegg er det utført en kostnadsminimering analyse basert på resultater fra en indirekte sammenligning av effekt og sikkerhetsdata for enzalutamid og abirateron med placebo som felles komparator. Det finnes ikke studier med direkte sammenligning.

Legemiddelverket har tidligere i år (april 2014) publisert en analyse av kostnadseffektiviteten av Xtandi (enzalutamid) ved andrelinjebehandling av prostatakraft, med Zytiga som komparator/behandlingsalternativ. Legemiddelverket har allerede den gangen godtatt antagelse om tilsvarende effekt for abirateron og enzalutamid på totalt overlevelse og Zytiga og Xtandi ble i april 2014 vurdert som terapeutisk likeverdige alternativer for 2. linje behandling av mCRPC pasienter ved ellers like forhold. Dette bygget på resultater av en indirekte sammenligning av både effekt og sikkerhetsdata for enzalutamid og abirateron basert på resultater av de samme to placebokontrollerte studiene som nå også brukes av Janssen-Cilag. Dette dannet utgangspunkt for analyse av direkte

sammenligning av kostnader. Legemiddelkostnader for Xtandi var lavere enn for Zytiga basert på gjeldende priser i april 2014. I tillegg var antatte kostnader og ressursbruk ved oppfølging av pasienter på Xtandi lavere/ mindre tidkrevende enn på Zytiga. Legemiddelverket har konkludert med at enzalutamid (Xtandi) var kostnadsbesparende mot abirateron (Zytiga).

LIS anbudskonkurranse gjeldende fra 1. september 2014 har ikke endret innbyrdes relativ kostnadseffektivitet mellom de to legemidlene. Det absolutte nivået for merkostnad per vunnet leveår er fortsatt høy både for Zytiga og Xtandi.

Indirekte sammenligning - effekt av behandling

Effektgrunnlaget for abirateron er hentet hovedsakelig fra COU-AA-301 studien mens AFFIRM studien er grunnlag for enzalutamid. Studiene viste 3,9 måneder lengre median total overlevelse for pasienter som fikk abirateron (interim analyse) sammenlignet med placeboarmen. Oppdatert analyse viste 15,8 måneder for median total overlevelse i abirateronarmen vs. 11,2 måneder i placeboarmen. Begge grupper ble samtidig behandlet med prednisolon. Resultater av AFFIRM viste 3,2 måneder lengre median total overlevelse for pasienter som fikk enzalutamid.

Kostnadseffektivitet

Siden det ikke er tilkommet nye kliniske opplysninger av vesentlig betydning for utfallet av analysen har vi bestemt oss for å gjøre kun en oppdatering av tidligere analyser/modeller med nye priser. I denne rapporten har vi lagt til grunn relative og absolutte priser, gjeldende fra 1.9.2014, på både Zytiga og Xtandi i henhold til LIS-anbudskonkurranse høsten 2014. Med disse anbudspriser fremstår Zytiga som et dyrere alternativ enn Xtandi for andrelinjebehandling etter docetaxel. Legemiddelkostnader for Zytiga er om lag 15 000 kr høyere enn for Xtandi for en antatt gjennomsnittlig behandlingsperiode på 8,4 måneder .

Monitoreringskostnadene i samme tidsperiode kan anslagsvis også bli høyere for Zytiga enn for Xtandi pga. ulik bivirkningsprofil. Med dagens priser er dermed Xtandi mer kostnadseffektiv enn Zytiga pga. av lavere behandlingskostnader for relevant pasientgruppe.

LOGG

Bestilling: *ID-nr 2013_036/019/014: Zytiga (abirateron) hurtig metodevurdering med kost-nytte- vurdering*

Forslagsstiller: Helsedirektoratet

Legemiddelfirma: Janssen- Cilag OY

Preparat: Zytiga

Virkestoff: Abirateron

Indikasjon:

1. behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert
2. *behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel*

Denne hurtigmetodevurdering er avgrenset til 2.linje behandling (kursiv)

ATC-nr: L02BX03

Søknadsprosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 05-05-2014
Rapport ferdigstilt: 10-09-2014
Saksbehandlingstid: 123 dager

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.

Kliniske eksperter har ikke vært involvert ved utarbeidelse av denne rapporten fordi det nylig var gjennomført en hurtig metodevurdering av enzalutamid med abirateron som komparator i relevant pasientpopulasjon. Legemiddelverket antar at resultater av våre diskusjoner om relevant komparator, antall potensielle pasienter, gjeldende behandlingspraksis, samt anbefalinger gitt fra kliniske eksperter er fortsatt gjeldende gitt at det ikke er publisert nye studier med direkte sammenligning av enzalutamid og abirateron.

1 BAKGRUNN

1.1 Metastaserende prostatakraft

Om lag 1500 nye pasienter vil hvert år utvikle kastrasjonsresistent, avansert prostatakraft i Norge. Tidligere var dette regnet som en preterminal fase i sykdomsutviklingen, men i dag vil de fleste av disse pasientene være kandidater for en eller flere linjer med behandlingstilbud som kan gi klinisk signifikant forlengelse av levetid og bedret livskvalitet. For mer informasjon om sykdommen og behandling henvises det til Nasjonal handlingsplan for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft: Behandling av pasienter med kastrasjonsresistent sykdom (CRPC) (1) samt Legemiddelverkets tidligere rapporter (2, 3).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Metastaserende prostatakraft er en svært alvorlig sykdom som rammer mange. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy, er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå. Legemiddelverket har beregnet, basert på effektdata fra Affirm studien at en 69 år gammel mann med mCRPC mister om lag 90 % av antallet forventede gode leveår. Metastaserende prostatakraft karakteriseres som en svært alvorlig sykdom. (4)

1.2.1 Behandling med abirateron (Zytiga)- post docetaksel

Abirateron (Zytiga) er indisert til behandling av voksne menn med metastaserende prostatakraft med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaksel. Anbefalt dose er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose sammen med en lav dose prednison eller prednisolon 10 mg daglig. ZYTIGA bør tas minst to timer etter matinntak, og ingen mat bør inntas før minst én time etter inntak. Det henvises til SPC for mer informasjon om legemidlet.(5)

1.2.2 Alternative behandling til abirateron

I retningslinjene publisert av European Association of Urology (EAU) er både, abirateron, kabazitaksel (Jevtana), Radium-223 (Xofigo) og enzalutamid anbefalt som behandling for pasienter som progredierer på docetaksel. (6)

I de norske retningslinjene utgitt av Helsedirektoratet, Nasjonalt handlingsplan med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft, skrives følgende «Helsedirektoratet har foretatt en samlet vurdering av effekter og kostnader ved bruk av abirateronacetate som andrelinjebehandling til pasienter med kastrasjonsresistent prostatakraft. Helsedirektoratets vurdering er at selv om medikamentet har dokumenterte virkninger og begrensede bivirkninger, er det ikke funnet kostnadseffektivt hos pasienter med hormonresistent prostatakraft. Helsedirektoratet anbefaler derfor ikke generell bruk av aberateronacetate. «(1)

Kabazitaksel ble vurdert i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og Beslutningsforum vedtok den 19.05.14 og ikke innføre Kabazitaksel (Jevtana). På bakgrunn av denne beslutningen anbefaler ikke Helsedirektoratet bruk av Kabazitaksel ved prostatakraft.

RHF Bestiller forum bestilte en hurtig metodevurdering av abirateron 1 og 2. linje behandling, enzalutamid (1.og 2.linje) og radium-223 til behandling av mCRPC. Finansieringsansvaret for disse medikamenter er fra 2014 overført fra Folketrygden til helseforetakenes budsjetter.

Legemiddelverkets vurdering av kostnadseffektivitet av enzalutamid (2.linje) er allerede sendt til beslutterforum RHF. Vurdering av kostnadseffektivitet til abirateron (1.linje) og radium-223 er under utredning hos Legemiddelverket.

Den nasjonale Faggruppen konkluderer med at «Med bakgrunn i det foreliggende evidensgrunnlag kan det ikke gis entydige anbefalinger om behandlingsrekkefølge og eventuell sekvensiell behandling etter progresjon på docetaksel.»(1)

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med tidligere støttet valget av abirateron som relevant komparator for enzalutamid. Legemiddelverket mener derfor at enzalutamid er mest relevant komparator for abirateron i dagens praksis. Den tidligere kostnadseffektivitetsanalysen bygget på sammenligning av abirateron kun mot placebo.

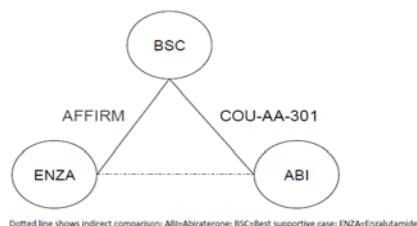
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ABIRATERON (ZYTIGA)

2.1 Kliniske studier med abirateron

Effektdata bygger på COU-AA-301 studien som dannet grunnlag for markedsføringstillatelsen og vår tidligere vurdering i 2012. Det er ikke publisert resultater av andre kliniske studier med abirateron for relevant indikasjon.

2.2 Indirekte sammenligning mellom abirateron og enzalutamid

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av abirateron og enzalutamid. Det er derfor utført en indirekte sammenligning (ITC) basert på figuren under.



Figur 1: Nettverket benyttet i den indirekte sammenligningen

Firmaet har utarbeidet en systematisk oversikt basert på et litteratursøk over studier som evaluerer effekt og sikkerhet av abirateron og enzalutamid og andre relevante komparatorer for behandling av mCRPC for pasienter som har progrediert under eller etter behandling med docetaxel. Litteratursøket identifiserte kun 2 studier som rapporterte data for effekt og/eller sikkerhet av relevante intervensjoner og disse ble inkludert i ITC analysen:

- AFFIRM (enzalutamid versus placebo) (7)
- COU-AA-301 (abirateron + prednisolon versus placebo + prednisolon) (6, 8)

2.2.1 Resultat fra den indirekte sammenligningen

En indirekte sammenligning forutsetter lik komparatorarm i studiene for å kunne sammenligne effekt og sikkerhet av de to legemidlene. Den indirekte sammenligningen av abirateron og enzalutamid var mediert via placebo som en felles komparator i begge studiene. Total overlevelse var hoved utfallsmål for sammenligningen.

Tabell 1. Total overlevelse i studier inkludert i ITC

Studie	Resultat (vs. kontroll)	Hazard Ratio (HR)	p-value
COU-AA-301 (Abirateronee)	14.8 months vs. 10.9 months	HR = 0.65, 95% CI: 0.54 - 0.77	<0.001
AFFIRM * (Enzalutamidee)	12.8 months vs. 9.6 months	HR = 0.685, 95% CI: 0.546 - 0.859	<0.001

*data for subgruppen

I tabell 1 vises data for total overlevelse (OS) som ligger til grunn for den indirekte sammenligningen utført av Janssen-Cilag for abirateron og enzalutamid. OS data fra COU-AA-301 er fra interim analysen gjennomført etter 552 dødsfall av predefinert 797 dødsfall og en median follow-up på 12,8. Data cut-off benyttet for AFFIRM er september 2011 og representerer subgruppe av pasienter som har fått prednisolon (median follow-up 14,4 måneder). (7)

Mens det i COU-AA-301 ble det gitt prednisolon som standard behandling i begge armene var det bare 44,6 % av AFFIRM pasientene i placeboarmen som brukte prednisolon. Dette fordi samtidig behandling med prednisolon/prednison i tillegg til enzalutamid ikke er påkrevd, men var tillatt i studien ved behov. Janssen har valgt i sin hoved analyse å avgrense pasientpopulasjonen i ITC til pasienter som har fått behandling med prednisolon. Det betyr at om lag 50 % av AFFIRM pasienter ikke var inkludert i denne ITC analysen. Resultater presenteres i tabeller under.

Tabell 2 viser estimert behandlingseffekt (OS) basert på ITC-analysen for sammenligningen av abirateron og enzalutamid avgrenset til pasienter behandlet med prednisolon (< 50 % i AFFIRM og hele populasjonen i COU-AA-301).

Tabell 2. Resultater for estimert OS fra ITC

COU-AA-3011 vs. AFFIRM subgruppe (pasienter behandlet med kortikosteroider)	ITC Result for Abiraterone vs. Enzalutamide
Bucher metode	HR = 0.949, 95% CI: 0.712-1.265
Bayesian Statistics	HR = 0.948, 95% CI: 0.711-1.263

Tabell 3 viser estimert behandlingseffekt (OS) basert på ITC-analysen for sammenligningen av abirateron og enzalutamid for hele studiepopulasjon.

Tabell 3: Resultat for estimert OS fra ITC for hele populasjonen (Bucher metode)

COU-AA-301 trial vs. AFFIRM trial	ITC Result for Abiraterone vs. Enzalutamide
Overall Survival (OS)	HR = 1.032, 95% CI: 0.805-1.322

Total overlevelse – resultat

- Resultater for estimert total overlevelse (subgruppe) viste kun numerisk forskjell som var i favør av abirateron, men som ikke var statistisk signifikant. (HR = 0.95, 95% CI: 0.71-1.26). ITC analysen viste konsistente resultater uavhengig av valg av statistisk metode (Bucher eller Bayesiansk statistikk).
- Sensitivitetsanalyse analyse (Bucher) utført for hele populasjonen i begge studiene viste heller ingen forskjell for OS: HR = 1.032, 95% CI: 0.805-1.322

Siden det ikke er dokumentert at behandling med prednisolon/prednison har effekt på totaloverlevelse ble det tidligere antatt i tilsvarende ITC analyser at studiepopulasjonen i begge placeboarmene var sammenlignbare med hensyn på effektdata på total overlevelse (OS). Vedlagt analyse basert på subgruppe av pasienter som har fått kortikosteroid behandling viser sammenfallende resultat med HR rund 1 og ikke signifikant forskjell på forlengelse av OS. Disse analysene gir støtte for vår tidligere vurdering at abirateron og enzalutamid har tilsvarende effekt på OS i behandlingen av mCRPC pasienter (2. linje) ved ellers like forhold.

2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.3.1 Relevans for norsk klinisk praksis (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasientene i de to inkluderte studiene som danner grunnlag for ITC analyse gjenspeiler relevant pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Studiepopulasjonen i den indirekte sammenligningen er forskjellig fra tidligere analyser som Legemiddelverket har vurdert. Dette fordi Janssen har valgt å bruke data fra en

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

subgruppe av pasienter fra AFFIRM studien. Bare de pasientene som har fått prednisolon sammen med enzalutamid ble inkludert.

Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis

Dosering av både enzalutamid og abirateron var gitt i henhold til gjeldende anbefalinger for dosering og er innenfor godkjent preparatomtale. Tilleggsbehandling med kortikosteroider er også i henhold til norsk praksis.

Felles komparator i den indirekte sammenligningen er placebo. I COU-AA-301 studien fikk alle pasienter i placeboarmen også prednison/prednisolon. I AFFIRM studien var bruken av prednisolon tillatt, men ikke gitt rutinemessig. Dette resulterte i at om lag halvparten av pasientene i både placebo (44,6 %) og i enzalutamid-armen (47,6 %) fikk prednisolon. Janssen-Cilag argumenterer derfor at prednisolon-armen i COU-AA-301 ikke kan sammenlignes mht. effekt på total overlevelse (OS) med placebo-armen i AFFIRM fordi bare 44,6 % av pasientene var behandlet samtidig med prednisolon. Dette er grunnen til at i ICT analysen av OS er effektdata for enzalutamid avgrenset til pasientpopulasjonen fra AFFIRM studien som fikk prednisolon (N= 389 enzalutamid + prednisolon) og N =178 pasienter i placebo + prednisolon).

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Effekt på total overlevelse er eneste endepunktet som sammenlignes i den innsendte ITC analysen. Dette begrunnes med at alle de sekundære endepunkter var ulik definert i de to inkluderte studiene og dermed er ikke resultatene sammenlignbare. Legemiddelverket aksepterer begrunnelse for valg av dette endepunktet. Sekundære endepunkter er tidligere vurdert i hurtigmatodevurdering av enzalutamid og i en publisert analyse. (3, 9)

COU-AA-301 studien har publiserte data fra oppfølgingsanalyse etter 20,2 måneder, mens AFFIRM studien har resultater etter 14,5 måneder. Behandlingseffektene i aktuell pasientgruppe er tidsavhengige og derfor har Janssen valgt å bruke effektdata for abirateron fra interim analysen etter 12,8 måneders oppfølging og ikke data fra oppdatert analyse. (8)

2.3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Det oppgis søketermer for litteratursøk i PubMed samt inklusjonskriterier for identifiserte studier. Søket var avsluttet i juni 2013. Identifiserte studier er godt beskrevet. Det er identifisert tre forskjeller av potensiell betydning for resultat:

- COU-AA-301 studien hadde flere pasienter > 75 år enn AFFIRM (27,5% vs. 25,3%) og med ECOG status 2 (10,6% vs. 8,5 %)
- Sekundære endepunkter var ulik definert (PSA respons, tid til PSA progresjon, rPFS)
- Ulik bruk av prednisolon i komparatorarmen

Janssen har valgt å bruke bare data fra den subgruppen av studiepopulasjonen i AFFIRM studien som også var behandlet med prednisolon/prednison. Dette for å tilstrebe størst likhet mellom studiepopulasjoner som er inkludert i ITC analyse da de antar at bruk av

kortikosteroider kan ha betydning for resultater. Legemiddelverket vurderer metoden for den indirekte sammenligningen som tilfredsstillende.

I forbindelse med utarbeidelse av hurtig metodevurdering av enzalutamid har Legemiddelverket undersøkt om bruken av kortikosteroider i COU-AA-301 kan ha effekt på relevante endepunkter med norske klinikere. Klinikerne mente da at prednisolon ikke har vist noen overlevelsesgevinst alene i kliniske studier. En sensitivitetsanalyse ved å tillegge kortikosteroider noe påvirkning på overlevelse (HR 0,95 vs placebo) utført av Astellas viste sammenlignbare resultater med analysen hvor effekten av prednisolon ble likestilt med placebo.

Nylig publisert analyse av Tan et al. 2014 (9) hvor grunnlaget for analysen bygger på hele pasientpopulasjonen i placeboarmen for AFFIRM studien og COU-AA-301 viser lignende resultat og konkluderer med at overlevelsesgevinst for mCRPC pasienter som behandles etter docetaxel er i samme størrelsesorden for både enzalutamid og abirateron. I denne analysen tillegges ikke noe vekt på potensiell effekt av prednisolon. Resultatet fra Tan et. Al 2014 tyder på at det kan være effektforskjeller på flere sekundære endepunkter og dette kan ha betydning ved valg mellom abirateron og enzalutamid.(9)

2.3.3 Oppsummering

Denne sammenligningen av effektdata gjelder for behandling av pasienter som har progrediert under eller etter behandling med docetaxel (2. linje).

Den indirekte sammenligningen av abirateron og enzalutamid basert på data fra studiene COU-AA-301 og AFFIRM viser ingen statistisk signifikant forskjell i OS mellom abirateron og enzalutamid hos pasienter som har progrediert under eller etter behandling med docetaxel. Tilsvarende resultat vises både i analyser som er basert på hele studiepopulasjonen fra AFFIRM studien og ved aktuell subgruppeanalyse avgrenset til pasienter som har fått samtidig behandling med prednisolon/prednison.

Legemiddelverket har godtatt ITC analysen levert av Janssen-Cilag som grunnlag for å kunne hevde effektivitet på total overlevelse hos mCRPC pasienter som behandles med abirateron eller enzalutamid ved ellers like forhold. Forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse er dermed oppfylt.

Generelt er det slik at hvis to legemidler anses som likeverdige, vil kostnadssiden avgjøre hvilket som bør foretrekkes. I de fleste tilfeller vil prisen være en viktig faktor for resultatet av en slik kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelinnkjøps samarbeidet LIS har nylig gjennomført anbuds konkurranse for kreftlegemidler, der både Zytiga og Xtandi har levert tilbud. Tabellen under viser legemiddelkostnader med de nye LIS prisene som gjelder fra 1. september 2014.

	Janssen-Cilag	Astellas
	Abirateronacetat Zytiga L02BX03	Enzalutamide Xtandi L02BB04
	Prostatakreft med spredning	Prostatakreft med spredning
	Den anbefalte dosen er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose	Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én daglig enkelt dose
Pakning	250 mg x 120 stk	40 mg x 112 stk
Maks AUP	33 502	31 291
LIS AUP	28 946	25 341
Døgnpris (LIS AUP) Basert på pakningspris LIS AUP inkl mva	964,87	905,04
Årskostnad LIS AUP	352 180	330 332
Kostnad LIS AUP 8,4 mnd behandling	246 526	231 232

Kilde: LIS/Legemiddelverket

I våre beregninger av legemiddelkostnader over en definert tidsperiode er det ikke tatt hensyn til mulige forskjeller i behov for dosereduksjon over tid og frekvenser av dette, eller potensielle forskjeller i behandlingsvarighet. Vi har antatt at alle pasientene står i gjennomsnitt på behandlingen i 8,4 måned uavhengig av valgt legemiddel. Dette er basert på rapportert behandlingstid i COU-AA-301 studien.

Prisene gjenspeiler de prisene som spesialisthelsetjenesten betaler i dag etter tilbud mottatt av LIS. Hvis en tar utgangspunkt i at pasientene behandles i gjennomsnitt i 8,4 måneder (2) så innebærer dette en legemiddelkostnad på 231 232 kr ved bruk av enzalutamid vs. 246 526 kr hvis en bruker abirateron. Det betyr en merkostnad for legemiddelkostnader på 15 314kr ved bruk av abirateron for samme behandlingsperiode. Eventuelle kostnader for oppfølging og monitorering er ikke tatt med.

Xtandi er dermed fortsatt noe rimeligere enn Zytiga ved sammenligning av rene legemiddelkostnader. De kliniske ekspertene har påpekt at det er mindre behov for oppfølging av pasienter som behandles med enzalutamid enn med abirateron pga. ulik bivirkningsprofil. Spesielt kan dette gjelde monitorering og prøvetaking knyttet til status for nyre og lever (3).

De nye LIS-prisene endrer dermed ikke vår tidligere vurdering at Xtandi er billigere og dermed kostnadseffektiv sammenlignet med Zytiga, ved ellers like forhold, i behandling av mCRPC pasienter som progredierer under eller etter docetaxel. (3)

3 Helseøkonomisk analyse av Zytiga basert på nye priser

Legemiddelverket har valgt å bruke samme modell som da vi gjennomførte kostnadsnytte analyse av Zytiga i 2012, og like forutsetninger, men med ny pris på Zytiga (LIS anbud 1. september 2014).

I analysen fra 2012 kom vi frem til at merkostnad per vunnet godt leveår var 994 000 kr. Dette er høyere enn det som vanligvis anses kostnadseffektivt. Det ble ikke tatt hensyn til potensielle samfunnsmessige positive effekter av at enkelte pasienter kan ha økt arbeidsdeltakelse som en konsekvens av behandlingen. Dette ble ikke gjort fordi yrkesdeltagelse ble antatt som meget lav pga. pasientenes høy alder (gjennomsnitt i studien 69 år) samt at pasientene er i palliativ fase. Zytiga ble ikke innvilget forhåndsgodkjent refusjon i 2012 i henhold til daværende finansieringsordning.

Resultatet av ny modellkjøring med oppdaterte priser viser nå at merkostnad pr vunnet godt leveår for Zytiga i andre linje (etter docetaxel) er 850 002 kr med tilsvarende forutsetninger som i 2012, dvs. uten produksjonsvirkninger. Dette er om lag 150 000 kr lavere enn i 2012.

Korrespondanse med sykehusenes utnevnte kliniske eksperter, som kjenner pasientgruppen godt, tyder på at det til tross for høy gjennomsnittsalder, alvorlighetsgrad og sykdomsfase er det noen av pasientene som fortsetter å arbeide. Dette skyldes stor aldersspredning i mCRPC pasientgruppen, fra ca. 40 til ≥ 90 år. Hvis vi antar at 10 % av pasientene var i arbeid og legger inn dette i den oppdaterte analysen, faller merkostnaden pr vunnet godt leveår for Zytiga ytterligere til 785 181 kr.

4 BUDSJETTEFFEKT

I Xtandi-rapporten la vi til grunn at total omsetningen for legemidlene til behandling av kastrasjonsresistent prostatakraft etter docetaxel var anslagsvis 250 mill. kr. Etter det Legemiddelverket er kjent med er det relativt mange av pasientene post docetaxel som i dag får behandling med disse legemidlene. Det er derfor usikkert om det er et stort potensiale for økte totale kostnader for denne pasientgruppen (2. linje behandling)

Zytiga har nå fått indikasjon for førstelinjebehandling, og Xtandi forventes å få tilsvarende godkjenning høsten 2014. Også Xofigo er lansert med indikasjon pre- og post docetaxel. Brukstiden for disse legemidlene vil økes vesentlig hvis de også systematisk tas i bruk før kjemoterapi/docetaxel (1. linje behandling). Dette vil ha betydelig effekt på budsjett.

Legemiddelverket arbeider med hurtigmetodevurdering for både Zytiga og Xtandi for denne indikasjonen (1.linje).

Oppsummering helseøkonomi

I en situasjon der den relevante diskusjonen ikke er om denne type behandling skal tilbys, men hvilken behandling som skal tilbys, og i hvilken rekkefølge er følgende elementer relevante for den helseøkonomiske analysen:

- Abirateron og enzalutamid anses å ha tilsvarende effekt på total overlevelse ved 2. linje behandling av mCRPC
- Abirateron er et dyrere alternativ enn enzalutamid ved ellers like forhold. Anslaget er om lag 15 000 kr høyere legemiddelkostnad per pasient gitt en behandlingsperiode på 8,4 mnd med anbefalt dosering i hele perioden.
- Oppfølgingskostnadene for abirateron kan potensielt også være høyere enn for enzalutamid grunnet bivirkninger
- Totalt sett vil bruk av enzalutamid fremfor abirateron være kostnadsbesparende, slik prisbildet er i april 2014.

Abirateron har per i dag også indikasjon som førstelinjebehandling, og denne omsetningen er ikke tatt med i budsjettberegningene ovenfor.

Det er stor usikkerhet om prisutviklingen fremover fordi det vil komme flere nye legemidler til behandling av mCRPC og vi antar at det vil gjennomføres anbudskonkurranse i regi av LIS. Både det relative prisnivået legemidlene imellom samt prisnivået generelt kan dermed endres.

Retningslinjer for behandling av mCRPC er under oppdatering med hensyn på anbefalt sekvensiell behandling. Vurderingene fremover av foretrukket legemiddel på gruppenivå bør ta hensyn til dette.

Dette dokumentet er godkjent elektronisk

Statens legemiddelverk, 10-09-2014

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. 2013; Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-prostatakreft/Sider/default.aspx>.
2. Statens Legemiddelverk. Refusjonsrapport for abirateronacetat (Zytiga). 2012; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Zytiga_prostatakreft_2012.pdf.
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av enzalutamid til behandling av mCRPC pasienter som progredierer etter docetaxel. 2014; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Xtandi_prostatakreft_2014.pdf.
4. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>.
5. Statens Legemiddelverk. SPC Zytiga. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
6. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92. doi: 10.1016/S1473-0236(12)70379-0. Epub 2012 Sep 18.
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15.
8. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
9. Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Kyriakopoulos CE, Lopes G. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:29-36.(doi):10.4137/CMO.S13671. eCollection 2014.