

Hurtig metodevurdering

Abirateron (Zytiga) til 1.
linjebehandling av metastaserende
kastrasjonsresistent prostatakreft
(mCRPC)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

23-04-2015
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.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt 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, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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 publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Denne metodevurdering av abirateron er avgrenset til bruk i 1. linje behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert. Om lag 6-800 pasienter er aktuelle for 1. linje behandling med enten abirateron eller enzalutamid per år i Norge. De regionale helseforetakene (RHF) har finansieringsansvar for behandling med både abirateron og enzalutamid og det er allerede tatt i bruk til pasienter med metastaserende prostatakrefte. Dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen av abirateron er innsendt av produsent Janssen- Cilag.

Alvorlighet og helsetap

Metastaserende kastrasjonsresistent prostatakrefte med spredning er en alvorlig fase av sykdommen uten kurativ behandling. Pasienter taper flere forventede leveår og har lavere livskvalitet.

Effekt

En studie (COU- AA-302) har vist (3. interimanalyse) at behandling med kombinasjonen abirateron og prednisolon kan forlenge overlevelsen (OS) med 5,2 måneder (median) og forsinke progresjonsfri overlevelse (PFS) med 8,3 måneder (median) sammenlignet med prednisolon alene («vente og se strategi»). Sluttanalysen viste forlenget totaloverlevelse på 4,4 måneder (median). Det finnes ikke studier med direkte sammenligning mot aktiv behandling med enzalutamid. Naiv indirekte sammenligning av effektdata fra samme tidspunkt (ca. 22 måneder oppfølging) tyder på sammenlignbar effektstørrelse på overlevelsedata i placebokontrollerte studier.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved å ta i bruk av abirateron pluss prednisolon i relevant pasientgruppe står i et rimelig forhold til den dokumenterte nytten behandlingen gir. Relevante sammenligningsalternativ er både enzalutamid og «vente og se»-strategien. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for abirateron, sammenlignet med «vente og se»-strategien er på 810 000 NOK med dagens pris for abirateron og kan være i øvre sjikt av det som vurderes som kostnadseffektiv behandling.

Basert på publiserte data har vi antatt at abirateron og enzalutamid har sammenlignbar effekt i relevant pasientpopulasjon. Kostnadene for enzalutamid er for tiden noe lavere enn for abirateron, og enzalutamid fremstår derfor som mer kostnadseffektivt enn abirateron basert på en naiv sammenligning av effektdata og gjeldende LIS anbudspriser. Resultatene er basert på gjeldende anbudspriser og kan endre seg ved nytt prisbud som kommer våren/sommeren 2015.

Budsjettvirkning

Antatt årlig budsjettvirkning hvis sykehusene tar i bruk av abirateron og enzalutamid i 1. linje behandling av mCRPC kan bli i størrelsesorden 160-260 millioner kroner i år 2019. Disse beregninger bygger på en rekke forutsetninger og er derfor usikre.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zytiga (abirateron). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av abirateron til behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgen suppresjon, og hvor kjemoterapi ikke er klinisk indisert (1. linje). Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten Janssen-Cilag.

Basert på innspill fra kliniske eksperter anser Legemiddelverket at enzalutamid er det mest relevante behandlingsalternativet til abirateron i 1. linje behandling (pre- kjemoterapi) da begge brukes i tumorrettet behandling. Begge legemidlene gis oralt, de har moderate bivirkninger, og har tilsvarende tolerabilitet til tross for noe ulik sikkerhetsprofil. Både enzalutamid og «vente og se»-strategien er brukt som alternativ terapi i analysen av kostnadseffektivitet. Abirateron/ enzalutamid vil på sikt kunne erstatte «vente og se» strategien som et behandlingsalternativ.

Pasientene

Pasientene har metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft og har ennå ikke vært behandlet med docetaxel (pre-kjemoterapi). Det antas at om lag 600 mCRPC pasienter er aktuelle for 1. linjebehandling med abirateron eller enzalutamid hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Generelt er prostatakraft med spredning en svært alvorlig diagnose. Pasientene taper 79 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen. Tapet tilsvarer 8,2 gode leveår ifølge våre beregninger. Pasientene har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft fra Helsedirektoratet gir anbefalinger for valg av behandling. Behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) har som mål å øke overlevelse og utsette sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling. I 1. linje til pasienter med lette eller ingen symptomer anbefales nå «vente og se»-strategien som innebærer ingen tumorrettet behandling så lenge pasienten er uten symptomer. Både abirateron og enzalutamid omtales som relevante alternativer i 1. linjebehandling for pasienter som ikke kan eller ikke ønsker å bruke cytostatika.

Effekt

Effektdokumentasjonen for abirateron er i hovedsak basert på en placebokontrollert fase 3-studie COU-AA-302. Pasientene (N= 1088) hadde metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og hadde tidligere fått androgen suppresjon. Pasientene ble randomisert (1:1) til kombinasjonen abirateron og prednisolon eller kombinasjonen placebo og prednisolon («vente og se» strategi). Primære endepunkter var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) målt av uavhengig komité, total overlevelse (OS) og bivirkninger. Abirateron med prednisolon viste en bedre progresjonsfri overlevelse på 8,2 (16,5 vs. 8,3 mnd.) måneder og en forlenget total overlevelse på 5,2 (35,3 vs. 30,1 mnd) måneder sammenlignet med placebo og prednisolon. Studien er

gjennomført med god metodologi og risiko for bias ble vurdert som liten så lenge studien var blindet og før cross-over av pasienter i placebogruppen var mulig.

Indirekte sammenligning - effekt av behandling for abirateron vs. enzalutamid

Effektgrunnlaget for abirateron i 1. linje behandling for aktuell pasientpopulasjon er hentet fra COU-AA-302 studien, mens data fra PREVAIL studien danner effektgrunnlag for enzalutamid.. Pasientpopulasjonene i de to studiene gjenspeiler relevant populasjon. Identifiserte forskjeller i prognostiske faktorer er forsøkt korrigert for via MAIC metoden. Pasienter i COU-AA-302 studien fikk prednisolon rutinemessig i begge armer, mens i PREVAIL studien var prednisolon tillatt ved behov.

Sikkerhet - abirateron

Bivirkningsdata viser at perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon og urinveisinfeksjon er de mest rapporterte bivirkningene. Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt. Levertoksiske reaksjoner var mest vanlig de 3 første måneder etter oppstart og krever regelmessig oppfølging av pasienter. Det er ikke rapportert om dødsfall som følge av levertoksisitet.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten av resultater fra COU-AA-302 studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. En svakhet ved den kliniske dokumentasjonen er at den i hovedsak er begrenset til studier mot placebo. Vi mangler studier med direkte sammenligning mot enzalutamid.

Kostnadseffektivitet

Janssen-Cilag sine analyser

Janssen-Cilag har levert flere ulike legemiddeløkonomiske analyser, hvor Legemiddelverket har fokusert på følgende:

1. Kostnadseffektivitetsanalyse abirateron + prednisolon vs. placebo + prednisolon («vente og se»-strategi).
2. Kostnadseffektivitetsanalyse abirateron + prednisolon vs. enzalutamid.
3. Effektdata for begge analysene er basert på en indirekte sammenlikning der data fra COU-AA-302 studien og PREVAIL studien inngår.

I kostnadseffektivitetsanalysen gjenspeiler pasientkarakteristika studiepopulasjonen i COU-302 studien.

Legemiddelverkets analyser

1. Abirateron + prednisolon vs prednisolon.

Legemiddelverket har gjort egen analyse ved bruk av 3 Health State-modell utarbeidet av Janssen-Cilag, men med følgende endringer i forutsetningene:

- Overlevelsedata (OS): OS-data for abirateron og prednisolon ble *direkte* basert på COU- AA-302. I Legemiddelverkets scenario valgte vi Kaplan Meier-data fram til 850 dager og deretter Weibull-funksjon. Dette fordi frem til ca. 850 dager var behandlingen gitt i COU-AA-302 skjult. Resultater er mindre utsatt for risiko for bias som følge av at blindingen ble åpnet.

- Kostnader til påfølgende behandlinger antas lik for de to armene og tilsvarer gjennomsnittet av kostnadsanslaget fra Janssen-Cilag etter hhv. avsluttet behandling med abirateron og prednisolon (satt = 245 435 kr.)

Resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell: **Kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår per pasient (abirateron + prednisolon vs. prednisolon)**. Diskonterte tall

	Abirateron + Prednisolon	Prednisolon («vente og se»)	Differanse
Totale kostnader,	905 500	450 400	455 100
- Hvorav kostnader til legemidlet	435 900	400	435 400
Leveår	3,63	3,01	0,62
Kvalitetsjusterte leveår	2,63	2,07	0,56
ICER LYG. Inkrementell kostnad per vunne leveår (LYG) [Abirateron vs "vente og se"]. Kr		728 500	
ICER_QALYs. Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) [Abirateron vs "vente og se"]. Kr		810 400	

Kostnaden per vunne kvalitetsjusterte leveår kan være i øvre sjikt av hva som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

Abirateron + prednisolon vs enzalutamid

For alle praktiske formål mener Legemiddelverket at det ikke er bevist, basert på publiserte data, at abirateron er overlegen enzalutamid i relevant pasientpopulasjon med hensyn på forlengelse av PFS og OS. På gruppenivå mener vi at effekten av abirateron og enzalutamid kan anses for sammenlignbar. Prisen for enzalutamid er for tiden noe lavere enn for abirateron, og enzalutamid fremstår derfor som mer kostnadseffektiv. Resultatene av analysene kan bli endret dersom nytt LIS prisbud våren/sommeren 2015 endrer på prisforholdene mellom abirateron og enzalutamid.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket anslår at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk abirateron og enzalutamid i 1. linje behandling vil være i størrelsesorden 160-260 millioner kroner i det femte budsjettåret, dvs i 2019. Anslaget er usikkert. Spennet i anslaget gjenspeiler usikkerheten knyttet til hva som blir typiske behandlingsslengde per pasient i praksis. Legemiddelverket antar at abirateron brukes allerede i 1. linje behandling, men omfanget er ukjent.

Andre relevante utredninger

Legemiddelverket arbeider nå med hurtig metodevurdering av enzalutamid til 1. linjebehandling av mCRPC. Nasjonalt kunnskapssenteret har fått i oppdrag å utarbeide fullstendig metodevurdering av alle legemidler som brukes i behandling av mCRPC. Rapporten ventes høsten 2015.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	11
1.1 KASTRASJONSRESISTENT METASTASERENDE PROSTATAKREFT.....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.3 BEHANDLING AV MCRPC.....	12
1.3.1 <i>Behandlingsretningslinjer/ anbefalinger</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsalternativer</i>	12
1.3.3 <i>Behandling med abirateron (Zytiga)</i>	13
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag i Norge</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1.1 <i>Beskrivelse av inkluderte kliniske studier</i>	15
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	17
2.1.3 <i>Helserelatert livskvalitet</i>	17
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING	17
3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON 18	
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)	18
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	20
3.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING (ITC)	21
4 INNSENDTE ØKONOMISKE ANALYSER	22
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	23
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	24
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	24
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	24
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	25
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	25
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	26
4.2 RESULTATER.....	27
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	27
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	28
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	28
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht klinisk praksis (PICO)</i>	28
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	29
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i produsentens analyse</i>	29
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	30
4.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	30
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	30
6 LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON/KONKLUSJON	33
7 BUDSJETTKONSEKVENSER	35

VEDLEGG:	37
REFERANSELISTE	38

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2013_036/019/014: Zytiga (abirateron) hurtig metodevurdering med kost-nytte- vurdering	
Forslagstiller:	St. Olavs Hospital HF, Helse Midt-Norge RHF. Mottatt: 20.12.2013 Bestillerforum RHF ber om hurtig metodevurdering av abirateron som omfatter både 1. og 2. linjebehandling av mCRPC	
Legemiddelfirma:	Janssen- Cilag OY	
Preparat:	Zytiga 250 mg tabletter	
Virkestoff:	Abirateron	
Indikasjon:	<ol style="list-style-type: none"> 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 docetaxsel. <p>Denne hurtigmetodevurdering er avgrenset til 1.linje behandling (pre-docetaxsel)</p>	
ATC-nr:	L02BX03	
Prosess		
	Saksbehandlingstid totalt:	218 dager
	Saksbehandlingstid med fratrekk for tid brukt at MT-innehaveren for å besvare spørsmål	127 dager
	Rapport ferdigstilt:	23-04-2015
	Utredere:	<i>Morten Aaserud, Krystyna Hviding, Anja Schiel, Randi Krontveit</i>
	Kliniske eksperter: Følgende eksperter ble kontaktet	Arne Solberg; Gustav Lehne, Andreas Stensvold
Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

ADT	Andogen Deprivation Therapy
AIC	Akaike Informasjonskriterium
ALP	Alkalisk fosfatase
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BPI SF-3	Brief Pain Inventory Short Form question 3
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance status
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
HR	Hazard Ratio
ITC	Indirekte behandlings sammenligning
ITT	Intention – to – treat
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeid
LYG	Vunne leveår
MAIC	Matchende justerte indirekte sammenligning
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

1 BAKGRUNN

1.1 Kastrasjonsresistent metastaserende prostatakrefte

Prostatakrefte er den vanligste kreftformen blant menn i Norge og utgjør rundt 30 prosent av all kreft blant menn. Denne metodevurdering er avgrenset til 1. linje behandling med abirateron av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller kun lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert. Beslutningsforum har tidligere vurdert bruk av abirateron i 2. linje behandling, dvs. etter kjemoterapi (docetaxel). Målet med behandling av pasienter med mCRPC er både livsforlengelse og symptomlindring. For mer informasjon om sykdommen og behandling henvises til Nasjonal handlingsplan for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakrefte: Behandling av pasienter med kastrasjonsresistent sykdom (CRPC) (1).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Metastaserende kastrasjonsresistent prostatakrefte med spredning er en alvorlig fase av sykdommen uten kurativ behandling. Pasienter taper flere forventede leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Pasienter med påvist fjernspredning har en median overlevelse på 2-3 år, mens 5 og 10 års overlevelse er på henholdsvis 20 % og 10%. (1) Relevant pasientgruppe består av menn med asymptomatisk sykdom som ikke var behandlet med docetaxel. At mCRPC er en alvorlig tilstand underbygges av følgende tentative, anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarer forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 1 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder (median) i klinisk hovedstudie	71 år
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	10,5
Forventet QALE med sykdom (udiskontert). Prognose	2,0
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	8,5
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	81 %

*Beregnet med 3 Health state modell (Janssen Cilag)

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode kan mCRPC for denne populasjonen karakteriseres som alvorlig da sykdommen medfører relativt prognosetap på 79 % og absolutt prognosetap på 8,3 QALYs. Tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft resulterte i et relativt prognosetap på 88 % og et absolutt prognosetap på 19 QALYs (2). Årsaken til forskjellene er at pasientene med metastatisk brystkreft er yngre enn pasientene med metastatisk prostatakrefte og dermed har mye

lengre forventet levetid. Om en derimot måler alvorlighet som prognose synes mCRPC å være om lag like alvorlig som metastatisk brystkreft med prognose på om lag 2-3 QALYs i begge populasjoner.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis henvises til (3).

Prioriteringskriterie 1: Alvorlighetsgrad

Kastrasjonsresistent metastaserende prostatakraft er en type sykdom som tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet. Relevant pasientgruppe består av pasienter med asymptomatisk sykdom eller med kun milde symptomer, men mCRPC har dårlig prognose og det finnes ikke kurativ behandling.

1.3 Behandling av mCRPC

1.3.1 *Behandlingsretningslinjer/ anbefalinger*

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft ble sist oppdatert i januar 2015 og er veiledende for norsk praksis. Trenden går i retning av tidligere og mer aktiv terapeutisk holdning ved metastatisk / avansert prostatakraft. Abirateron, enzalutamid og Sipuleucel-T er omtalt som mulige tumorrettet behandlingsalternativer for mCRPC pasienter med dokumentert effekt på totaloverlevelse før oppstart av docetaxel.(1)

1.3.2 *Behandlingsalternativer*

Følgende behandlingsalternativer til abirateron er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. (1)

- Avventende strategi: «vente og se» (ikke tumorrettet)
Ved langsomt stigende PSA og liten metastaseutbredelse kan det vurderes å avvente aktiv behandling frem til manifesterte / truende symptomer eller kort (mindre enn 3 – 6 måneder) doblingstid for PSA nivå. Pasientene må følges opp meget nøye (minst ca hver 3-4 mnd) med tanke på overgang til aktiv behandling. Ved oppfølgingen skal utvikling av PSA, ALP og symptomer monitoreres.
- Enzalutamid
Er godkjent til behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter mislykket androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert. Dette er den samme pasientgruppen som også er relevant for abirateron. Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én enkelt oral dose daglig. Medisinsk kastrasjon med en LHRH-analog skal fortsettes under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert. De vanligste bivirkningene er asteni/fatigue, hetetokter, hodepine og hypertensjon. Andre betydelige bivirkninger omfatter fall, ikke-patologiske frakturer, kognitiv forstyrrelse og nøytropeni. Epilepsianfall forekom hos 0,4 % av pasienter behandlet med enzalutamid og hos 0,1 % av pasienter behandlet med placebo.

- Immunterapi med Sipuleucel-T (Provenge) har vist en moderat overlevelsesgevinst (3.3 – 4.5 måneder) i fase III studier gitt som førstelinje immunoterapi hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Effekten synes å være størst hos kjemoterapinaive pasienter i god allmenntilstand og forventet levetid =>12 måneder med tidligere god respons på hormonterapi og minimal eller asymptomatisk CRPC. Sipuleucel-T har fått markedsføringstillatelse i Europa (EMA) og USA men er ikke markedsført i Norge.
- Cytostatikabehandling med Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke kombinert med Prednisolon 5 mg x 2 har vært standard førstelinje behandling ved progredierende, metastatisk hormonresistent prostatakraft. Docetaxel er ikke relevant som alternativ til abirateron i 1. linje gitt godkjent indikasjon.

1.3.3 Behandling med abirateron (Zytiga)

Zytiga er godkjent for behandling av metastasert kastrasjonsresistent prostatakraft både forpasienter som ikke var tidligere behandlet med kjemoterapi og etter terapivikt med docetaxel (1+2. linje). Abirateron blokkerer enzymet cytokrom P450 c17 (CYP17) og hemmer selektivt den androgene biosyntesen som er sentral i danningen av det mannlige kjønnshormonet testosteron, som stimulerer veksten av prostatakraft. Testosteron produseres i testiklene og binyrene, men utskilles også fra selve svulsten hos pasienter med fremskreden prostatakraft. Abirateron hemmer produksjonen av testosteron på alle tre stedene. Anbefalt dose er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose sammen med en lav dose prednison eller prednisolon 10 mg daglig. Medisinsk kastrasjon med LHRH-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret. Det henvises til SPC for mer informasjon om legemidlet.(3)

- Bivirkninger av abirateron

ZYTIGA kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som følge av økte nivåer av mineralkortikoid grunnet CYP17-hemming. Følgende bivirkninger ble sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateron enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi (21 % mot 11 %), hypertensjon (16 % mot 11 %) og væskeretensjon/perifert ødem (26 % mot 20 %). Levertoksisitet med økt ALT, aspartantransaminase (AST) og total bilirubin er rapportert hos pasienter behandlet med abirateron. I studie 302 ble det observert grad 3 eller 4 ALT eller AST-økninger hos 35 (6,5 %) pasienter behandlet med abirateron. Levertoksisitet (økt ALT, aspartattransaminase (AST) og totalbilirubin) er vanligst de første 3 månedene etter behandlingsstart. Det ble ikke rapportert noen dødsfall som følge av levertoksisitet.

- Krav til oppfølging av pasienter pga. bivirkninger

Serumtransaminaser bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes hver måned. Det henvises til SPC for mer informasjon om legemidlet.(3)

1.3.4 Pasientgrunnlag i Norge

Kastrasjonsresistent sykdom defineres som:

Serum kastrasjonsnivå av testosteron (< 1,7 nmol/l). Tre påfølgende stigninger av serum PSA målt med over 1 ukes mellomrom, hvorav to av målingene har 50 % stigning over nadir av PSA-nivået, PSA økningen skal være > 2 ng/ml). PSA progresjon tross andre linje hormonbehandling (enten antiandrogen og seponering eller annen sekundær hormonbehandling). Progresjon av skjelettmetastaser (progresjon eller nytilkomne 2 eller flere lesjoner ved skjelettscann eller av bløtdelsmetastaser i henhold til RECIST kriterier).(4)

Det ble tidligere antatt, basert på forekomst og klinisk erfaring, at om lag 1500 nye pasienter vil hvert år utvikle kastrasjonsresistent, avansert prostatakreft i Norge. De fleste av disse pasientene vil være kandidater for en eller flere linjer med behandlingstilbud som kan gi klinisk signifikant forlengelse av levetid og bedret livskvalitet. Behandlingen er ikke kurativ. Janssen-Cilag antar at om lag 6-800 mCRPC pasienter per år vil kunne behandles i 1. linje med abirateron eller med enzalutamid i henhold til godkjent indikasjon i preparatomtale.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Janssen-Cilag har utført systematisk litteratursøk for perioden frem til 15. juni 2014. Søkestrategi var presentert for Legemiddelverket. Inklusjons- og eksklusjonskriterier var spesifisert på forhånd. Det er gjort avgrensning til engelskspråklig litteratur. I tillegg til søk i elektroniske databaser (Medline, EMBASE, Cochrane) er det utført søk i konferanse abstrakter (ASCO, ASCO-GU, AUA, EAU, ESMO). Fem publikasjoner basert på 4 studier ble identifisert, hvorav bare tre publikasjoner er tatt med i den videre analysen, se oversikt under. (5-7) Ekskluderte studier var små og uten kontroll arm.

Oversikt over relevante, innsendte studier som danner datagrunnlag i analyser.

Studie	Type design	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Studie 1:	Clinical registry no: NCT-00887198 Jansen-Cilag COU-AA-302 RCT	Ryan et al 2014; Ryan et al 2015 (7, 8)Rathkopf et al.2014(6)	mCRPC diagnose etter ADT, uten symptomer eller med milde symptomer og ECOG PS score 0 – 1. Kjemoterapi er fortsatt ikke indisert.	Abirateron 1000 mg+ 10 mg prednisolon daglig	Placebo + 10 mg prednisolon
Studie 2:	Clinical registry no: NCT-01212991 Astellas PREVAIL RCT	Beer et al., 2014 (5)	mCRPC diagnose, etter ADT uten symptomer eller med milde symptomer og ECOG PS score 0 – 1. Ikke tidligere behandlet med kjemoterapi	Enzalutamid 160 mg daglig	Placebo

I tillegg ble det søkt etter helseøkonomiske evalueringer av abirateron. Følgende publikasjoner ble identifisert: Gong & Hay 2014 (abirateron vs. prednisolon) (9) og en helseøkonomisk vurdering fra Sosialstyrelsen i Sverige.(10)

2.1.1 Beskrivelse av inkluderte kliniske studier

Tabell 2: Beskrivelse av inkluderte studier

Studie	COU-AA-302 (6-8)	PREVAIL (5)
Design	Fase III, multinasjonal (USA, Australia, Europa), multisenter RCT, dobbelt blind, placebokontrollert. Randomisering 1:1	Fase III, multinasjonal (USA, Australia, Europa, Asia), multisenter RCT, dobbelt blind, placebokontrollert. Randomisering 1:1
Pasientpopulasjon N = 1088 (ITT)	Kjemoterapinaive mCRPC menn ≥ 18 år asymptotiske eller med milde symptomer og hvor kjemoterapi er fortsatt ikke indisert; god funksjonsstatus ECOG 0-1;	Kjemoterapinaive mCRPC menn ≥ 18 år, asymptotiske eller med milde symptomer; god funksjonsstatus ECOG 0-1;
Intervensjon	N = 542 1000 mg abirateron (4 tabletter a 250 mg) daglig som en dose 5 mg x 2 prednisolon 28 dagers syklus ADT behandling	N = 872 160 mg enzalutamid (4 tabletter a 40 mg daglig som en dose) ADT behandling
Komparator	N = 546 Placebo (4 tabletter som en dose) 5 mg x 2 prednisolon	N = 845 Placebo (4 tabletter som en dose)
Primære utfallsmål	rPFS Uavhengig radiografisk vurdering. PFS er definert som 3 ulike hendelser: radiografisk bekreftet skjelettmetastase, eller bløtvevsmetastaser (RECIST kriterier), eller død uansett årsak.	rPFS Tid fra randomisering til radiografisk sykdomsprogresjon (uavhengig radiografisk vurdering) eller død uansett årsak hvis hendelsen inntreffer innen 168 dager etter seponering av behandlingen, det som hender først.
	OS Tid fra randomisering til studien frem til død uansett årsak	OS Tid fra randomisering til studien frem til død uansett årsak
Viktige sekundære utfallsmål	Tumorrespons (RECIST kriterier), PSA progresjon (PCWG2 kriterier) tid til opiat bruk, tid til forverring i ECOG status med ≥ 1 grad, tid til oppstart av docetaxel Sikkerhet Livskvalitet (FACT-P) score	Tumorrespons (RECIST kriterier), PSA progresjon, PSA respons > 50 % Tid til første skjellrelatert hendelse, tid til oppstart av docetaxel Sikkerhet Livskvalitet (FACT-P) score
Tumor respons (independent radiographic assessment)	CT eller MRI, benskanning ved screening og dag 1 av syklus 3, 5, 7 og 10. Deretter hver 3 syklus og ved behandlingsslut.	CT eller MRI, benskanning ved screening og ved uke 9,17, 25 og deretter hver 12 uke.
Follow-up tid Median	Hovedanalyse: 22,2 mnd (interim) 27, 1 mnd. Interim analyse OS 49,2 mnd. Slutt analyse	22 mnd (interim)*

*Det er publisert oppdaterte data fra PREVAIL studien etter at vi har mottatt dokumentasjonspakken. (11)

Tabell 3: Oppsummering av effektresultater fra COU-AA-302 og PREVAIL studien

Studier	COU-AA-302		PREVAIL	
	ITT populasjon (Ryan 2013) interim analyse, median follow-up 22,2 mnd		ITT populasjon (Beer 2014) interim analyse, median follow-up 22,2 mnd	
	Abirateron+ prednisolon N = 542	Placebo + prednisolon N = 546	Enzalutamid N = 872	Placebo N = 845
Primære effektestimater				
r PFS Median (alle pasienter) rPFs rate	16,5 mnd	8,3 mnd	Median ved 12 mnd analyse NR (15-18 mnd) 65 % (PFS rate)	Median ved 12 mnd. analyse 3,9 mnd 14 % (PFS rate)
HR	0.53 (95 % CI 0.45-0.62)		0,19 (95 % CI 0.15-0.23), p < 0.001 (rPFS rate)	
OS Median Antall døde	Median OS ikke nådd 147/546 (27%)	27,2 mnd (95 % CI 26,0 –NR) 186/542 (34 %)	Median OS ikke nådd 241/872 (28 %) Estimert OS 32,4 mnd	Median OS ikke nådd 299/845 (35 %) Estimert OS 30,2 mnd
HR	0,75 (95 % CI 0.61-0.93)		0.71 (95 % CI 0.60-0.84) p < 0.001	
Sekundære effektestimater				
Median tid til oppstart av kjemoterapi	25,2 mnd	16,8 mnd	28,0 mnd	10,8 mnd
HR	0.58 (95 % CI 0.49-0.69) p < 0.001		0.35 (95 % CI 0.30-0.40) p < 0.001	
PSA responsrate > 50 %	62 %	24 %	78 %	37 %
Tid til PSA progresjon	11,2 mnd	5,6 mnd	11,1 mnd	2,8 mnd
Tid til skjelett metastaser	Ikke rapportert	Ikke rapportert	31,1 mnd	31,3 mnd
HR			0.72 (95 % CI 0.61-0.84) p < 0.001	
Objektiv respons	36 %	16 %	233 (59 %)	19 (5 %)
Complett respons			78 (20 %)	4 (1 %)
Partiell respons			155 (39 %)	15 (4 %)
Tid til økt smerte	26,7 mnd	18,4 mnd	Ikke rapportert	Ikke rapportert
Tid til redusert FACT-P skåre (median)	12,7 mnd	8,3 mnd	11,3 mnd	5,6 mnd

Andre identifiserte studier (brukes ikke i analyser)

To tidligere fase II studier COU-AA-001 og COU-AA-002 uten kontroll gruppe ble ikke brukt i videre i de helseøkonomiske analysene. Disse studiene er dermed ikke omtalt nærmere i

rapporten. Studiene demonstrerte effekt og sikkerhet av abirateron og etablerte utgangspunkt for videre forskning i fase III.

2.1.2 Pågående studier

Janssen-Cilag har sendt inn oversikt med pågående nye studier med abirateron. Det er satt i gang flere nye studier med abirateron i kombinasjon med andre aktive substanser, blant annet studie med abirateron og docetaxel, cabazitaxel eller radium 223.

For oppdatert informasjon henvises til www.clinicaltrials.gov

2.1.3 Helserelatert livskvalitet

Livskvaliteten til pasientene under og etter selve behandlingen er et viktig aspekt av behandlingen. Livskvalitet i COU-AA-302 studien ble målt med det sykdomsspesifikke instrumentet FACT-P (Total Score) som omfatter 5 områder: fysisk, sosial og emosjonell velbefinnende samt fysisk funksjon og spørsmål relatert til prostatakreft-spesifikke problemer. For mer informasjon se <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. Responsrate i studien var på 95 % på alle tidspunkter i begge armer. Resultatet, basert på ITT populasjon, tyder på at behandling med abirateron kan utsette forverring målt med FACT-P (Total score) i observasjonsperioden. Median tid til forverring var på 12,7 måneder (95% CI 11,1–14,0) vs 8,3 mnd. (95 % CI 7,4–10,6) i placeboarmen. Resultater målt med Prostate-cancer-specific subscale var tilsvarende (11,1 mnd. (8,6–13,8) vs 5,8 mnd. (5,5–8,3); HR 0·70, 95% CI 0·60–0·83; p<0·0001) (12)

PREVAIL studien brukte også FACT-P (Total Score) for å måle pasientens livskvalitet. Pasienter behandlet med enzalutamid opprettholdt lengre median score av livskvalitet enn pasienter i placeboarmen. (11,3 mnd. vs. 5,6 mnd) (5)

QALY-vekter (nyttevekter) som brukes i den helseøkonomiske modellen for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike behandlingsfaser og helsestadier er hentet fra eksterne litteraturkilder. For videre detaljer henvises til kap. 4.1.5

2.2 Indirekte sammenligning

Bruk av indirekte sammenligning (ITC-analyse) som metode forutsetter at studiene som inkluderes i analysen er sammenlignbare og at data fra de inkluderte studiene er homogene og konsistente på tvers av de inkluderte studiene. En justert indirekte sammenligning forutsetter også lik komparatorarm i studiene for å kunne sammenligne effekt og sikkerhet av de to legemidlene.

Janssen-Cilag utførte en indirekte sammenligning av gjennomsnittlig total overlevelse (OS) og radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) for abirateron og enzalutamid i behandling av kjemoterapinaive mCRPC pasienter i post-ADT setting. Analysen bygger på systematisk litteratursøk utført i juni 2014 som identifiserte kun to relevante studier COU-AA-302 og PREVAIL (5-8). Begge studiene brukte ikke tumorrettet behandling som komparator arm (placebokontrollerte). Med bare to studier var det ikke mulig å utføre en metaanalyse. Janssen-Cilag har derfor valgt en indirekte sammenligning av abirateron og enzalutamid, mediert via en felles komparator – placebo (kontrollarmen), i begge studiene. I studien COU-AA-302 ble

prednisolon gitt rutinemessig også i kontrollarmen (abirateron brukes alltid sammen med prednisolon eller prednisolon i følge SPC), mens i PREVAIL var bruk av prednisolon tillatt men ikke påkrevd. Andelen pasienter som fikk prednisolon er ikke oppgitt.

2.2.1 Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

For å kontrollere for potensielle forskjeller i baseline karakteristikkk mellom de to inkluderte studiene ble det brukt Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) metode. (9) Metoden er relativt ny og erfaringer er begrenset. Bruk av MAIC kan minske de identifiserte ulikheter mellom studiene ved at det trekkes ut individuelle pasientdata (IPD) fra en studie med publiserte data på overordnet studiepopulasjonsnivå. Deretter justeres for forskjeller i baseline pasientkarakteristikk. Resultater fra COU-AA-302 studien ble regnet om ved bruk av kalkulerte studievekter fra PREVAIL. Følgende faktorer ble justert for i den innsendte analysen: PSA, ECOG, Gleason score, LDH, metastaser, alder, rase.

Siden antagelse om proporsjonal hazard ikke var valid valgte Janssen-Cilag å anvende absolutt overlevelsesrate som mål for effekt og ikke relativ hazard ratio.

- Resultater av ITC-analysen

Resultater fra innsendt ITC analyse kan, i følge Janssen-Cilag, tyde på at behandling med abirateron pluss prednisolon har bedre effekt på både OS og rPFS enn enzalutamid.

OS (mean) ble estimert til 38,66 mnd (95 % KI: 36,4-40,7) for abirateron pluss prednisolonarm og til 34,63 mnd.(95 % KI: 31,8-37,8) for enzalutamid. Resultater for rPFS (mean) ble estimert til 23,89 mnd.(96 % KI:21,7-26,2) for abirateron pluss prednisolonarm og 19,56 md. (95 % KI:16,1-23,6) for enzalutamid.

3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Tabell 3 viser baseline karakteristikkk for pasienter fra studiepopulasjoner i COU-AA-302 og PREVAIL studiene.

Tabell 3: Baseline karakteristikkk fra studiepopulasjoner i COU-AA-302 og PREVAIL (5, 8)

Studie	Intervensjon arm		Komparator arm	
	COU-AA-302	PREVAIL	COU-AA-302	PREVAIL
	Abirateron N =546	Enzalutamid N = 872	Prednisolon + placebo N = 542	Placebo N = 845
Alder (år)				
< 65	25 %	21 %	29 %	21 %
65-74	41 %	43 %	41 %	44 %

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

75-84	29 %	31 %	25 %	28 %
>85	5 %	5 %	5 %	6 %
PSA (median)	42,01	54,10	37,74	44,0
ECOG= 0	76 %	67 %	75 %	69 %
ECOG = 1	24%	33%	25 %	31 %
Gleason \geq 8	48 %	51 %	47 %	52 %
Benmetastaser	83%	85%	80%	81%
Bløtvevmetastaser	49 %	50 %	50 %	51%
LDH	187,00	185,00	184,00	185,00

Majoriteten av pasientene var i alderen 65- 84 år som godt gjenspeiler relevant populasjon. Alle pasienter hadde bra funksjonsstatus med ECOG 0-1. PSA verdier var noe høyere hos pasienter i PREVAIL studien og flere hadde Gleason score $>$ 8, dette kan tyde på at flere av pasientene i PREVAIL har noe mer fremskredet sykdom. Alt i alt er studiepopulasjonen i begge studiene representativ for pasienter som er relevante for behandling i henhold til godkjent indikasjon.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Anbefalt dosering for abirateron og enzalutamid er basert på henholdsvis COU-AA-302 studien og PREVAIL studien og det er rimelig å tro at det er denne doseringen som vil brukes i klinisk praksis. Abirateron skal alltid gis sammen med prednisolon.

Median behandlingstid i COU-AA-302 studien var: 13,8 måneder og 16,6 måneder i PREVAIL studien. Pasienter ble behandlet med tilleggsterapi i løpet av studieperioden. Tabell 4 viser andelen av pasienter som fikk annet aktiv behandling i oppfølgingen. I denne tabellen sammenlignes slutt analyse fra COU-AA-302 studien med data basert på interim analyse fra PREVAIL.

Tabell 4: Oppfølgende aktiv behandling gitt i studiene COU-AA-302 og PREVAIL (hentet fra søknaden)

	COU-AA-302		PREVAIL	
	ZYTIGA plus Prednisone n = 546	Prednisone n = 542	Enzalutamide n=872	Placebo n=845
Patients with selected subsequent therapy for mCRPC (%)	50	64	40	70
Docetaxel (%)	44	56	33	57
Cabazitaxel (%)	11	13	6	13
Ketoconazole (%)	7	12	-	-
Abiraterone ^a (%)	7	14	21	46
Enzalutamide (%)	-	-	1	4
Sipuleucel-T (%)	6	5	1	1

^a In COU-AA-302 study prior to unblinding and cross over from the prednisone arm to the abiraterone arm.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Abirateron pluss prednisolon var sammenlignet med placebo pluss prednisolon i COU-AA-302 studien. Dette fordi abirateron alltid skal gis sammen med prednisolon eller prednison for å redusere bivirkninger som skyldes virkemekanismen til abirateron.

Enzalutamid var sammenlignet med placebo i PREVAIL studien. I begge studiene var det tillatt med annen støtte behandling og pasienter i PREVAIL studien kunne bruke prednisolon ved behov. Andel pasienter som brukte prednisolon er dessverre ikke oppgitt.

Legemiddelverket antar at begge kontrollarmene er like representative for 'vente og se'-strategien siden det ikke er dokumentert at prednisolon har effekt på overlevelse.

I analysen sammenlignes abirateron mot enzalutamid. Begge legemidler har indikasjon for bruk i relevant pasientgruppe i pre-docetaksel stadiet og det er rimelig å anta at disse legemidlene vil konkurrere om de samme pasientene ved oppstarten av 1. linje behandling av mCRPC.

Effektmål (O)

Primære effektmål i COU-AA-302 og PREVAIL

Progresjonsfri overlevelse (radiografisk) vurdert av en utprøver-uavhengig ekspertgruppe.

Total overlevelse

Sekundære effektmål var noe ulike i studiene:

PREVAIL: Tid til først skjelett metastase, tid til oppstart av docetaksel, tid til PSA progresjon, PSA respons, FACT-P skåre

COU-AA-302: tid til oppstart av docetaksel, tid til oppstart av opiater (smertebehandling), PSA respons, funksjonsstatus, FACT-P skåre

Resultater presentert tidligere i tabell 3 viser data rapportert fra interimanalyse etter om lag 22 måneder oppfølgingstid i begge studiene. På dette tidspunktet i studiene var pasientene fortsatt randomisert til sine opprinnelige grupper og studiene var blindet. Vi anser derfor at rapporterte resultater for hver av studiene for seg ikke er beheftet med bias utover det faktum at effektdata for hvert legemiddel bygger kun på en enkel RCT studie. I begge studiene brukes placebo som kontrollarm og i begge studiene var det tillatt med støtteterapi.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjonen for effektdata for hhv. abirateron og enzalutamid bygger på to gode randomiserte placebokontrollerte studier. Begge er dobbeltblindet og rapporterte primære utfallsmål ble vurdert av uavhengig ekspertgruppe (på definert tidspunkt). Resultater er rapportert for ITT populasjon. I utgangspunktet vurderes kvaliteten av studiene hver for seg som høy.

Prioriteringskriterie 2: dokumentert effekt i relevant pasientgruppe er tilfredsstillt.

Dokumentasjon for effekt av abirateron mot enzalutamid bygger på indirekte sammenligning av kun to enkeltstående studier og har som sådan lav kvalitet samlet sett. Det betyr at resultater fra fremtidig forskning kan endre konklusjonene.

3.3 Indirekte sammenligning (ITC)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er en del usikkerhet ved ITC analysen av abirateron vs. enzalutamid. Dette er drøftet i punktene under.

- *Heterogenitet i baseline karakteristika* mellom COU-AA-302 og PREVAIL studiene er ikke så omfattende at disse bør kontrolleres for med MAIC metoden for å utføre en indirekte sammenligning. Legemiddelverket synes at basert på baseline karakteristika i de to studiene, kan det antas at de to pasientpopulasjonene er relativt like med hensyn på fordeling av prognostiske faktorer og sykdomsstadium.
- Den største ulempen med MAIC er mulig tilstedeværelse av andre konfunderende faktorer som man ikke kan justere for.
- *Antagelse om proportional hazard* som forutsetning for en metaanalyse er ikke bekreftet i følge Janssen-Cilag. Legemiddelverket er ikke enig i denne vurderingen fordi ved visuell inspeksjon av kurvene ser det ut som at det foreligger proportional hazards, dvs. at antagelsen om proportional hazard ikke uten videre kan forkastes. Janssen-Cilag har ikke redegjort nærmere for hva slags statistisk test som er anvendt for å teste antagelsen om proportional hazard.

Resultater fra de to placebokontrollerte studiene COU-AA-302 og PREVAIL tyder på at abirateron og enzalutamid har sammenlignbar effekt på rPFS og OS mot placebo gitt at vi kan anta at pasientpopulasjon i begge studiene er tilstrekkelig like (tabell 3). Begge studiene inkluderte pasientpopulasjoner som er representative for den populasjonen behandlingen er indisert for. Legemiddelverket antar videre at begge kontrollarmene er like representative for 'vente og se' (placebo) strategien siden behandlingen som gis ikke er tumorrettet og det er ikke dokumentert at prednisolon har effekt på overlevelse. Dette siste synspunktet støttes også av Janssen- Cilag Advisory Board med tre toneangivende spesialister innenfor behandling av mCRPC i Norge (intern kommunikasjon basert på undersøkelse som Janssen-Cilag gjennomførte i april 2014).

Resultatet fra ITC analysen utført av Janssen-Cilag favoriserer abirateron og indikerer at valg av abirateron som førstelinjebehandling fremfor enzalutamid kan gi større overlevelsesgevinst. Imidlertid overlapper konfidensintervallene for både gjennomsnittlig OS og gjennomsnittlig rPFS hverandre, og forskjellen i gjennomsnitt OS og rPFS kan således ikke betraktes som signifikant. Legemiddelverket anser dermed at resultatet fra den indirekte sammenligningen og fremskrivningen av ITC studiedataene som brukes i den helseøkonomiske analysen (se kap.4 og 5) fremstår som lite troverdig fordi den gir en urealistisk framstilling av effektstørrelse på forskjellen i klinisk effekt av abirateron versus enzalutamid. Analysen overestimerer effekten av abirateron på OS og rPFS over tid sammenlignet med enzalutamid. I Janssen-Cilags helseøkonomiske analyse er det minimal forskjell på oppnådde leveår med behandling med hhv enzalutamid og prednisolon, se kap. 4.2.1.

Samlet sett ansees dermed anvendt metode for ITC samt fremskrivningen av studiedataene i ITC analysen som lite robust. Legemiddelverket har valgt ikke å bruke resultater fra denne indirekte sammenligningen i modellanalysene av kostnadseffektivitet.

3.4 Oppsummering

Legemiddelverkets vurdering av effekt.

Abirateron har dokumentert bedre effekt på PFS og OS sammenlignet med placeboarmen som gjenspeiler «vente og se» strategien (ikke tumorrettet behandling).

Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av abiraterone mot enzalutamid i relevant pasientpopulasjon. Publiserte resultater tyder på at abirateron og enzalutamid har sammenlignbar effekt på utsettelse av radiografisk progresjon og reduksjon av risiko for død samt estimert total overlevelse. (6) Også disse data synes sammenlignbare.

Indirekte sammenligning av abirateron og enzalutamid bygger på antagelser som er usikre siden det bare finnes en studie for hvert av legemidlene og det ikke er mulig å utføre en metaanalyse. For alle praktiske formål mener vi at det ikke er bevist, basert på publiserte data, at abirateron er overlegen enzalutamid i relevant pasientpopulasjon med hensyn på forlengelse av PFS og OS.

Legemidlene har ulike virkemekanisme og delvis ulike sikkerhetsprofil og dette vil ha betydning i klinisk praksis for valg av legemidler til den enkelte pasient. På gruppenivå mener vi derimot at effekten av abirateron og enzalutamid på PFS og OS mot placebo kan anses for sammenlignbar.

4 INNSENDE ØKONOMISKE ANALYSER

Janssen-Cilag har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på to ulike økonomiske modeller: Discrete Event Simulation (DES)-modell og «3 Health State»-modell. I begge modellene beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved ulike behandlinger.

1. DES-modellanalyser:

Følgende sekvenser med behandling er modellert:

- a. abirateron - kjemoterapi - prednisolon
- b. abirateron - kjemoterapi - enzalutamid
- c. enzalutamid - kjemoterapi - prednisolon
- d. enzalutamid - kjemoterapi - abirateron
- e. prednisolon – kjemoterapi – abirateron
- f. prednisolon – kjemoterapi – enzalutamid

Abirateron gis sammen med prednisolon i alle sekvensene, og kjemoterapi er docetaxel.

2. «3 Health State»-modellanalyser:

Behandlingene er ikke modellert sekvensielt. Følgende behandlinger pre-kjemoterapi er modellert:

- a. abirateron + prednisolon

- b. enzalutamid
- c. prednisolon alene
- d. placebo (fra PREVAIL-studien av enzalatumid vs placebo)

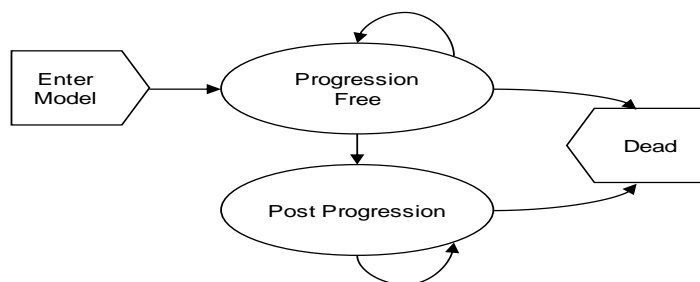
Legemiddelverkets avgrensning

Legemiddelverket vil i det følgende fokusere på analysene med «3 Health State»-modellen. Vi har valgt ikke å gå nærmere inn på DES-modellen. Følgende vurderinger ligger til grunn for dette:

- Denne rapporten og alle vurderingene er avgrenset til indikasjonen: behandling med abirateron før kjemoterapi, dvs. «første linje». Derfor ønsker vi å fokusere på effekt og kostnader på dette trinnet i behandlingen. SLV ønsker også å være konsistent i vurderingsgrunnlaget for alle 1. linje produkter innen samme pasientgruppe.
- Dataene for effekt og kostnader i påfølgende sekvenser etter første linje er meget usikre. Data er hentet fra ulike studier, noe som medfører fare for systematiske skjevheter. Der sekvensdata er hentet fra samme studie (COU-AA-302-dataene for abirateron og prednisolon) er pasientene ikke lenger randomiserte for påfølgende behandling etter førstelinjebehandlingen. Dette svekker resultater.
- I følge klinikere vil mange ulike sekvenser være aktuelle med de behandlingsmulighetene som finnes per i dag. Dette inkluderer også radium 223 (Xofigo). Ny kunnskap kommer stadig til. Valg av behandlingssekvensen vil i stor grad gjøres på individuell grunnlag ut fra pasientens helsetilstand. Det er derfor vanskelig å gjøre gode antagelser om hvilke behandlingssekvenser vil utgjøre standard behandling i fremtiden. Denne usikkerheten svekker vår tiltro til resultater fra DES-modellen da den bygger på antagelser om fremtidig pasientforløp i mangel på data fra klinisk praksis på nåværende tidspunkt.
- DES-modellen er i tillegg meget kompleks og lite transparent og dermed vanskelig å etterprøve sammenlignet med «3 Health State modell»
- «3 Health State»-modell er en modell som ligger nært opp til Markov modeller. Dette gjør det lettere å sammenlikne med andre analyser, da Markov-modellering er den mest brukte.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Janssen-Cilag's «3 Health State»-modell har tre helsetilstander – progresjonsfri, post progresjon og død – og følgende struktur:



Sykluslengden er 1 uke det første året, og deretter 4 uker de neste årene.

I analysen har Janssen-Cilag benyttet det vi oppfatter som en såkalt arealet-under-kurven (AUC)-modell. Figuren over viser modellstrukturen. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: «PFS» (progresjonsfri), «Post progresjon» og «Død». Alle pasienter starter i en progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus.

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge. (www.legemiddelverket.no)

På grunn av strukturen i en slik «arealet-under-kurven-modell» flytter ikke pasientene seg eksplisitt mellom helsestadiene i modellen. I stedet angis for hver syklus andelen pasienter i hvert helsestadium basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. I søkers modell er disse kurvene parametriserte. Andelen pasienter i progresjon angis i hver syklus som differansen mellom OS- og PFS-kurvene.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Livskvalitetsvektene for hhv. progresjonsfri og post progresjon tilstand
- Legemiddelkostnaden for hhv. abirateron og enzalatumid (pris)
- Kostnadene ved påfølgende behandling etter behandlingen i førstelinje, dvs pre kjemoterapi.

I tillegg er effektdataene, dvs lengden for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) viktige.

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på disse parameterne som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 *Analyseperspektiv*

Analysene er gjort i hhv et begrenset samfunnsperspektiv og et helsetjenesteperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Tidsperspektivet er 20 år i hovedanalysen fra Janssen-Cilag

4.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Pasientene i modellanalysen gjenspeiler pasientpopulasjonen fra COU-AA-302 studien. (8) Kjemoterapinaive mCRPC menn ≥ 18 år menn med ingen eller milde symptomer etter manglende effekt av androgen suppresjon og hvor kjemoterapi er fortsatt ikke indisert; god funksjonsstatus ECOG 0-1.

4.1.3 *Intervensjon*

Intervensjonen er abirateron 1000 mg daglig (4 tabletter a 250 mg), gitt sammen med prednisolon 10 mg daglig som i COU-AA-302 studien.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

Enzalatumid er gitt 160 mg daglig, som i PREVAIL studie.

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt- og bivirkningsdata i Janssen-Cilag's «3 Health State»-modell er hentet fra resultater i abirateron-studiene COU-AA-302 og COU-AA-301 og enzalatumid-studien PREVAIL

For detaljert beskrivelse se kap. 2.

Janssen-Cilag utførte en indirekte sammenligning av gjennomsnittlig total overlevelse (OS) og radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) for abirateron og enzalutamid i behandling av kjemoterapinaive mCRPC pasienter i post-ADT setting. For å kontrollere for potensielle forskjeller i baseline karakteristikker mellom de to inkluderte studiene ble det brukt Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) metode. Se kap 2.2 og 3.3 for vår nærmere beskrivelser og vurderinger.

Parametriske funksjoner for rPFS og OS

Progresjonsfri overlevelse (rPFS) og total overlevelse (OS) ble parametrisert intrapolert utover studieperioden og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden, med følgende valg av funksjoner, basert på ITC omtalt i kap. 2.2

Dette er modellen Janssen-Cilag sendte Legemiddelverket i januar 2015.

Option for Modeling OS Data

Abiraterone	Weibull
Prednisone	Weibull
Placebo PREVAIL	Weibull
Enzalutamide	Weibull

Option for Modeling PFS Data

Abiraterone	KM+Constant Hazard
Prednisone	KM+Constant Hazard
Placebo PREVAIL	Extrapolation based on PREVAIL trial
Enzalutamide	Extrapolation based on PREVAIL trial

Nyttevekter/ QALY-vekter

Livskvaliteten til pasientene under og etter selve behandlingen er et viktig aspekt av behandlingen. Søkeren bruker QALY-vekter (nyttevekter) for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike behandlingsfaser og helsestadier.

Vektene for hhv progresjonsfri og post-progresjon tilstand er basert på den engelske studien, UK mCRPC Utility Study. Utvalget i denne studien besto av 163 menn fra Storbritannia med mCRPC i ulike post ADT-faser og -helsetilstander. Nyttetillegg for behandling ved abirateron var basert på data for helserelatert livskvalitet fra COU-AA-302-studien. Dataene fra studien var basert på instrumentet FACT-P og ble mappet til EQ-5D. I studien UK mCRPC Utility Study ble ikke behandling rapportert, slik at eventuell nyttevirkning av ulike behandlinger ikke ble fanget opp (innen hver helsetilstand). Nyttetillegget forsvares med at pasientene i progresjonsfri tilstand har mindre smerte og tretthet med abirateron+prednisolon-behandling enn med kun prednisolon-behandling. Janssen-Cilag har antatt at nytte tillegget ved behandling med enzalatumid er det samme som nytte tillegget ved behandling med abirateron.

Bivirkningsforskjeller mellom behandlingene ligger innebakt i de behandlingsspesifikke nyttevekttilleggene.

Tabell 5: Nyttvekter knyttet til definerte helsetilstander og behandlinger

Helsetadium	QALY-vekt	Kilde
Progresjonsfri – mCRPC	0,830	EQ-5D from mCRPC patients who are asymptomatic /mildly symptomatic before chemotherapy Janssen/Oxford Outcomes, Jul 2013, Utility measurement study in metastatic castrate resistant prostate cancer.
Post- progresjon, pre kjemo	0,625	
Nyttetillegg ved behandling med...		Applied in all cycles that patient is on treatment. COU-AA-302 FACT P data mapped to EQ-5D
...abirateron	0,021	
...prednisolon	0,000	
...placebo PREVAIL	0,000	
...enzalatumid	0,021	

4.1.6 Kostnader (input data)

Tabellen under viser legemiddelkostnadene brukt i modellen.

Tabell 6 : Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader				Kostnader per 30 dager			
	Pris (kr)	Pakningsstørrelse	Svinn	Legemiddelkostnad per dose (kr)	Compliance	Doser	Kostnader (kr)
Abirateron	23120,00	Per 30 dager	N/A	770,67	98 %*	30,00	22657,60
Prednisolon	0,12	Per mg	N/A	1,21	100 %	30,00	36,30
Placebo PREVAIL	9,37	Per 28 dager	N/A	0,33	98 %	30,00	9,84
Enzalutamid	20242,70	Per 28 dager	N/A	722,95	100 %	30,00	21688,61

Prisene er beregnede LIS AUP-priser (eks mva). *Basert på COU-AA-302 studien

Modellen inneholder også kostnader knyttet til oppfølging, kontroll, behandling bivirkninger, påfølgende behandling (etter førstelinjehandlingen), kostnader til palliativ behandling samt indirekte kostnader knyttet til at noen pasienter er borte fra jobb idet de får kjemoterapi. Det er særlig kostnadene til påfølgende behandling som har en viss betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen. Disse kostnadene er modellert som en engangskostnad og er som følger:

Tabell 7: Kostnader for påfølgende behandling

Kostnader for påfølgende behandling etter behandling med...	Kr
...abiraterone	227 959
...prednisone	262 910
...placebo	252 955
...enzalutamide	126 328

Kostnadene er basert på følgende forutsetninger, hentet fra data fra COU-AA-302:

Tabell 8: Påfølgende behandling (andel pasienter)

Percentage of patients receiving subsequent treatment by comparator							
	Doce-taxel	Cabazi-taxel	Ketoco-nazole	Abira-terone	Sipule-ucel-T	Mitoxan-trone	Enzalu-tamide
Abiraterone	57 %	18 %	0 %	13 %	8 %	0 %	16 %
Prednisone	61 %	19 %	0 %	30 %	6 %	0 %	10 %
Placebo PREVAIL	57 %	13 %	0 %	46 %	1 %	0 %	4 %
Sipuleucel-T	33 %	6 %	0 %	21 %	1 %	0 %	1 %
Enzalutamide	33 %	6 %	0 %	21 %	1 %	0 %	1 %
Duration of Subsequent treatment (weeks)							
	Doce-taxel	Cabazi-taxel	Ketoco-nazole	Abira-terone	Sipule-ucel-T	Mitoxan-trone	Enzalu-tamide
Abiraterone	28,70	17,80	37,40	34,80	4,00	12,20	36,10
Prednisone	28,70	17,80	37,40	34,80	4,00	12,20	36,10
Placebo PREVAIL	28,70	17,80	37,40	34,80	4,00	12,20	36,10
Sipuleucel-T	28,70	17,80	37,40	34,80	4,00	12,20	36,10
Enzalutamide	28,70	17,80	37,40	34,80	4,00	12,20	36,10

4.2 Resultater

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell under viser resultatene i Janssen-Cilag sin base case med «3 Health State»-modellen. Analysen er med indirekte kostnader, som dog betyr svært lite. Modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4 % per år.

Tabell 9 : Kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene

	Abirateron + prednisolon	Prednisolon	Placebo PREVAIL	Enzalatumid
Totale kostnader, hvorav	858 408	447 714	451 193	761 109
kostnader til legemidlet	442 800	402	65	466 966
kostnader til påfølgende behandling	213 152	253 336	251 532	117 914
Leveår	2,93	2,63	2,55	2,65
Kvalitetsjusterte leveår	2,20	1,83	1,71	2,06

De inkrementelle resultatene i analysen er som følger:

Tabell 10: Inkrementelle resultatene i analysen

	Abirateron + prednisolon vs			
	Abirateron + prednisolon	Prednisolon	Placebo PREVAIL	Enzalutamid
Incrementelle kostnader (kr)	-	410 694	407 215	97 299
Incrementelle leveår	-	0,30	0,38	0,28
Incrementelle QALYs	-	0,36	0,49	0,14
ICER_LYGs. Inkrementell kostnad per vunnet leveår [Abirateron vs komparator]. Kr	-	1 384 797	1 081 380	352 164
ICER_QALYs. Inkrementell kostnad per vunnet QALY [Abirateron vs komparator]. Kr	-	1 134 340	835 238	717 065

4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Janssen-Cilag har gjort både enveis og probabilistiske sensitivitetsanalyser, samt analyser der parametriseringen av overlevelseskurver (OS og PFS) varieres. De enveis sensitivitetsanalysene er kort omtalt i kapittel 4.1.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Relevans av analysen mht klinisk praksis (PICO)

Pasientgruppen i modellanalysen er relevant.

Intervensjon – abirateron – og doseringen av denne er relevant.

Komparatorene

- «Vente og se»

Legemiddelverket vurderer at «Vente og se» er den mest relevante komparatoren for situasjonen ved «innføring» av abirateron i første linje (pre kjemoterapi). Placebo/prednisolon kan tolkes som «Vente og se» fordi pasienter ikke mottar tumorrettet behandling. Legemiddelverket velger prednisolon som komparator for situasjonen ved «innføring» av abirateron i første linje (pre kjemoterapi). For det første har ikke prednisolon dokumentert effekt på OS sammenliknet med placebo.(13) For det andre har en data fra en direkte sammenlikning av abirateron+prednisolon vs prednisolon.

- Enzalatumid

Enzalatumid har fått markedsføringstillatelse for indikasjon pre kjemoterapi først i desember 2014. Enzalatumid er per i dag et alternativ til abirateron for pasientgruppen som dekkes av denne indikasjonen.

Utfallsmålene i modellen, kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår og per vunne leveår, er relevante.

4.4.2 Modellstruktur

Janssen-Cilag har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på to ulike økonomiske modeller – hhv. Discrete Event Simulation (DES)-modell og «3 Health State»-modell. Legemiddelverket har valgt å fokusere på den sistnevnte modellen. Vi har begrunnet dette i kapittel 4.

«3 Health State»-modellen har sin styrke ved at den er transparent og standard i slike saker. Overlevelsedataene fra de kliniske studiene kan brukes direkte i modellen. Modellen inneholder kun behandling og effekt pre kjemoterapi, dvs. kun et ledd i en mulig behandlingssekvens.

4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i produsentens analyse

Sammenlikning abirateron vs prednisolon

Janssen-Cilag har valgt *ikke å* anvende de tilgjengelige dataene direkte fra head-to-head studien COU-AA-302, men anvender i stedet data fra den indirekte behandlingssammenlikningen (ITC – Indirect Treatment Comparison) der alle behandlingene abirateron, prednisolon og enzalatumid inngår. I ITC-analysen brukes resultater fra flere studier, deriblant studien COU-AA-302 som sammenlikner abirateron og prednisolon direkte. Legemiddelverket mener at effektdataene som Janssen-Cilag har brukt i modellen for sammenlikningen mellom abirateron og prednisolon ikke er optimale. Det er hovedsakelig to grunner til det. For det første er det bedre og mindre usikkert å bruke dataene fra COU-AA-302 direkte. For det andre er parametriseringen av PFS og OS i hovedanalysen kontaminert med crossover-data i prednisolon-armen, selv om noe i en viss grad er justert for ved en statistisk korrigerings.

Sammenlikning abirateron vs placebo PREVAIL

Som drøftet i kapittel 4.4.1 vurderer Legemiddelverket prednisolon og ikke placebo PREVAIL som «Vente og se»-komparator for situasjonen ved «innføring» av abirateron i første linje (pre kjemoterapi).

Sammenlikning abirateron vs enzalatumid

Dataene er hentet fra en ITC av abirateronstudien COU-AA-302 og enzalutamidstudien PREVAIL. Legemiddelverket kan ikke se at Janssen-Cilag har dokumentert effektforskjell mellom abirateron og enzalatumid mht. rPFS og OS, se kap.3. Effekt av enzalutamid er modellert til å være på nivå med placebo i fremskrivningen av dataene og dette fremstår som lite realistisk. I produsentens analyse er det minimal forskjell på oppnådde leveår med behandling med hhv enzalatumid og prednisolon, se kap. 4.2.1. Kaplan-Meier data gir grunn til å tro at denne fremskrivningen er forurenset av cross-over. Vi vil derfor ikke legge vekt på Janssen-Cilags resultater basert på den indirekte sammenlikningen mellom abirateron og enzalatumid. I stedet har Legemiddelverket gjort egne beregninger med en kostnadsminimeringstilnærming, se kapittel 5.

Nytte-/livskvalitetsdata

Det er usikkerhet knyttet til nytteedataene i modellen. Nyttevekten for progresjonsfri tilstand er relativt høy, men kan muligens gjenspeile at pasientgruppen på dette stadiet i sykdommen har høyere helserelatert livskvalitet enn andre pasienter med metastatisk kreft. Nyttetillegget ved behandling er basert på mapping, noe som introduserer usikkerhet i estimatene.

4.4.4 *Kostnadsdata*

Kostnadsdata i modellen er plausible.

4.4.5 *Resultater av analysen*

Som poengtert over vurderer Legemiddelverket effektdataene (på PFS og OS) brukt i Janssen-Cilags analyse for usikre, med stor risiko for bias. En viktig grunn er at dataene er basert på en indirekte sammenlikning (ITC), med vesentlige mangler. Derfor fester ikke Legemiddelverket lit til resultatene fra analysen.

Legemiddelverket har gjort to egne analyser – en for hver av sammenlikningene abirateron+prednisolon vs prednisolon og abirateron vs enzalatumid. Disse analysene er presentert i kapittel 5.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

5.1 Sammenlikning: abirateron + prednisolon vs. prednisolon

Basert på våre kritiske vurderinger i kapittel 4.4. har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Janssen-Cilags analyse med «3 Health state»- modellen, bortsett fra følgende:

1. **OS:** Vi ba Janssen-Cilag modellere OS-data for abirateron og prednisolon direkte basert på COU- AA-302, som det var gjort for rPFS. Videre ba vi om at OS kunne modelleres med Kaplan-Meier (KM) data + Weibull-parametrisk fremskrivning, med mulighet for å kunne velge tidspunkt for når den parametriske fremskrivningen av OS begynner.

2. I Legemiddelverkets scenario valgte vi KM-data fram til 850 dager og deretter Weibull. Dette fordi 850 dager representerer tidspunktet for at behandlingen i COU-AA-302 ble ublindet, med mulig påfølgende behandlingsskifte. På denne måten ville vi få renere OS-data modellen. Også for PFS valgte Legemiddelverket KM+Weibull-framskrivning basert på det opprinnelige valget i søknaden (Janssen –Cilag). Legemiddelverket har også sett på andre parametriske framskrivings modeller for PFS men dette hadde svært liten virkning på resultatene sammenliknet med Janssen-Cilags analyse. Selv om Legemiddelverket har akseptert valg av parametriske modeller (Weibull) for OS og rPFS så savner vi en mer utvidet diskusjon rundt valg av parametriske framskrivning basert på antagelsen om fravær av proportional hazards.
3. **Påfølgende behandling:** I og med endringen i OS-modelleringen nevnt over, vil OS-dataene i liten grad inneholde effekt av påfølgende behandling. Da blir det etter Legemiddelverkets vurdering feil å inkludere forskjeller i kostnader knyttet til påfølgende behandling avhengig av om det ble brukt abirateron eller prednisolon i første linje. Vi har derfor satt kostnadene til påfølgende behandling lik for de to armene. Kostnaden er satt lik snittet av Janssen-Cilags anslåtte kostnader etter hhv. abirateron og prednisolon, dvs. 245 435 kr.

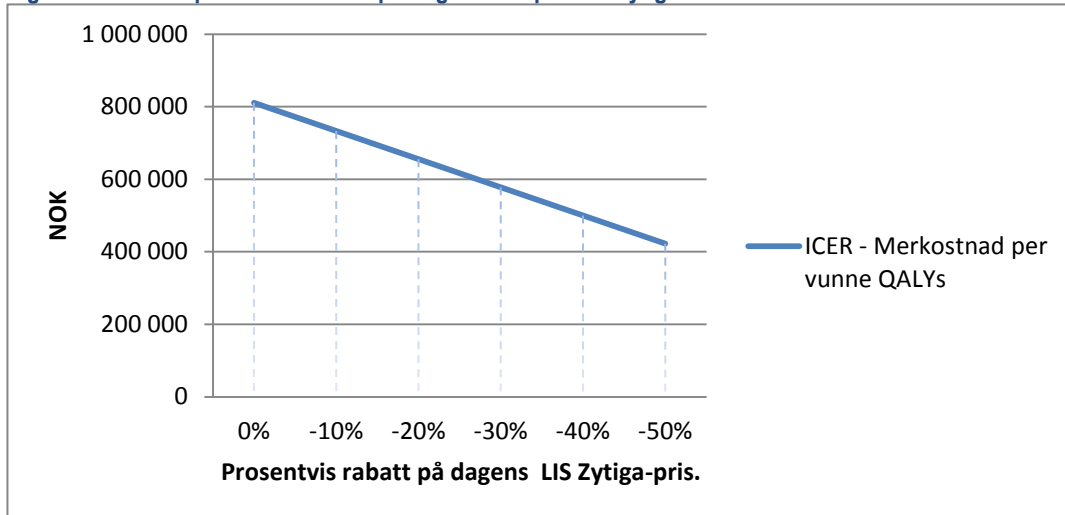
Resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 11: Kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår per pasient ved de ulike behandlingene. Diskonterte tall			
	Abirateron + Prednisolon	Prednisolon	Differanse
Totale kostnader, hvorav	905 500	450 400	455 100
- kostnader til legemidlet	435 900	400	435 400
Leveår	3,63	3,01	0,62
Kvalitetsjusterte leveår	2,63	2,07	0,56
ICER_LYG Inkrementell kostnad per vunnet LYG [Abirateron vs komparator]. Kr	728 500		
ICER_QALYs. Inkrementell kostnad per vunnet QALY [Abirateron vs komparator]. Kr	810 400		

Kostnaden per vunne kvalitetsjusterte leveår synes å være i øvre sjikt av hva som vanligvis regnes som kostnadseffektivt for denne type sykdom.

Figuren under illustrer hvordan estimerte endinger i pris, angitt som rabatt andel fra gjeldende LIS- pris for abirateron påvirker beregninger av kostnadseffektivitet gitt alt annet uendret. Se figur 1.

Figur 1. ICER ved prosentvis rabatt på dagens LIS-pris for Zytiga



5.2 Sammenlikning: abirateron + prednisolon vs. enzalutamid

Det finnes ikke direkte sammenliknende effektstudier med abirateron og enzalutamid. Basert på vår vurdering av indirekte sammenlikning i kapittel 3.3 er det ikke dokumentert effektforskjeller mellom abirateron og enzalutamid. Basert på den indirekte sammenlikningen og vurdering fra klinikere vil Legemiddelverket ha som utgangspunkt at de to legemidlene har sammenliknbar effekt. Det synes at både abirateron og enzalutamid tolereres godt. 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.

Legemiddelinnkjøpssamarbeidet LIS gjennomførte i 2014 anbudskonkurranse for kreftlegemidler, der både Zytiga og Xtandi har levert tilbud. Tabellen under viser legemiddelkostnader med LIS-prisene som gjelder fra 1. september 2014. Vi har ikke tatt med kostnadene til prednisolon i abirateron-armen, da disse er svært små sammenliknet med kostnadene til abirateron og enzalutamid.

Tabell 12: Legemiddelpriser med 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	32 656
LIS AUP	28 946	25 341
Døgnpris (LIS AUP) Basert på pakningspris LIS AUP inkl mva	964,87	905,04

Kilde: LIS/Legemiddelverket

I våre beregninger av legemiddelkostnader 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 det i klinisk praksis ikke er forskjell i gjennomsnittlig behandlingstid mellom legemidlene. Dette fordi behandlingstid i en RCT reflekterer ikke nødvendigvis behandling i klinisk praksis. Det er rapportert variasjon i behandlingstid i begge studiene. Median behandlingstid var på 13,8 måneder i COU-AAA-302 studien (abirateron) og 16,6 måneder i PREVAIL (enzalutamid). Behandlingstid påvirkes først og fremst av responsen som er avhengig av helsetilstanden til den enkelte pasient og mindre grad av type behandling.

Prisene gjenspeiler de prisene som spesialisthelsetjenesten betaler i dag etter tilbud mottatt av LIS. Eventuelle kostnader for oppfølging og monitorering er ikke tatt med. Enzalutamid er dermed noe rimeligere enn abirateron 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 (14).

Basert på dette vil vi konkludere med at enzalutamid er billigere og dermed kostnadseffektiv sammenlignet med abirateron, ved ellers like forhold, i førstelinjebehandling av mCRPC pasienter. Dette forholdet kan endre seg ved eventuell prisendring for en eller begge legemidlene som følge av at det ventes ny anbudskonkurranse fra LIS i mai 2015.

6 LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON- PRIORITERINGSKRITERIER

Metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft er en *alvorlig sykdom*. Pasienter opplever redusert livskvalitet og forventet levetid og det finnes ingen kurativ behandling.

Behandling med abirateron 1000 mg daglig med tillegg av prednisolon 10 mg daglig har *dokumentert effekt* på forlengelse av radiografisk progresjonsfri overlevelse (gjennomsnittlig) og total overlevelse sammenlignet med bare prednisolon 10 mg daglig («vente og se»-strategi) hos pasienter med mCRPC som er uten symptomer eller med milde symptomer og derfor ennå ikke er aktuelle for kjemoterapi. Pasienter behandlet med abirateron og prednisolon beholder høyere livskvalitet over lengre perioder sammenlignet med pasienter behandlet med bare prednisolon.

Kostnadseffektivitet av abirateron er vurdert mot gjeldende behandling- «vente og se» strategien, og mot potensielt konkurrerende ny behandling med enzalutamid. Det å ta i bruk abirateron eller enzalutamid til 1. linje behandling av denne pasientgruppen innebærer økte behandlingstid sammenlignet med «vente og se»-strategien og må veies opp mot den dokumenterte kliniske effekten. Legemiddelverkets kostnadseffektivitetsanalyser utført mot «vente og se» (prednisolon)

viser at behandling med abirateron medfører en kostnad på 810 000 kroner per vunnet QALY. Dette kan være i øvre sjikt av hva som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Enzalutamid er et alternativt legemiddel med tilsvarende indikasjon som abirateron i relevant pasientgruppe. Legemiddelverket støtter derfor valg av enzalutamid som behandlingsalternativ i hovedanalysen utført av Janssen-Cilag. Det er vanskelig å etablere effektforskjell mellom abirateron og enzalutamid basert på tilgjengelig data, da det ikke finnes studier med direkte sammenligning. Anvendt metode for ITC samt framskrivningen av studiedataene i ITC analysen utført av Janssen-Cilag er i følge vår vurdering lite robust. Legemiddelverket har valgt ikke å bruke resultater fra denne indirekte sammenligningen i modellanalysene av kostnadseffektivitet.

For alle praktiske formål mener Legemiddelverket at det ikke er bevist, basert på publiserte data, at abirateron er overlegen enzalutamid i relevant pasientpopulasjon med hensyn på forlengelse av PFS og OS. Basert på naiv sammenligning av effektdata fra begge studiene, og med de begrensninger og forenklinger som dette innebærer, mener vi at effekten av abirateron kan likestilles med enzalutamid mht. dokumentert effekt på PFS og OS i relevant pasientgruppe. Antagelsen om tilsvarende effekt i relevant pasientgruppe støttes av klinikere som vi har vært i kontakt med samt i litteraturen. (15)

Kostnadsminimeringsanalysen utført av Legemiddelverket viser at med utgangspunkt i de prisene som spesialisthelsetjenesten betaler i dag (anbud til LIS) er prisen for Xtandi (160 mg enzalutamid) noe lavere enn for Zytiga (1000 mg abirateron) ved sammenligning av rene legemiddelkostnader. Abirateron fremstår derfor som mindre kostnadseffektiv.

I en slik sammenligning har vi ikke tatt hensyn til potensielle forskjeller i kostnader for oppfølging og monitorering pga. ulik bivirkningsprofil av abirateron og enzalutamid. Videre har vi antatt lik behandlingstid for abirateron og enzalutamid i beregning av kostnader for behandling fordi vi foreløpig mangler pålitelige data fra norsk klinisk praksis. Pasienter behandlet med abirateron har i oppstarten større behov for oppfølging av status for nyre og leverfunksjon. Hvis vi legger til kostnader for ressursbruk i forbindelse med slik oppfølging vil det øke ytterligere kostnadsforskjellen i favør av enzalutamid.

Dette forholdet kan endre seg ved eventuell prisendring for en eller begge legemidlene som følge av at det ventes ny anbudskonkurranse fra LIS i mai 2015.

I klinisk praksis vil pasientenes helsetilstand og videre behov for oppfølging avgjøre valget mellom de to legemidlene. Ved ellers like forhold, bør kostnader for behandling vektlegges i større grad.

Kostnadseffektivitet av enzalutamid i 1. linje behandling er også under vurdering av Legemiddelverket. Nasjonalt kunnskapssenteret for helsetjenesten arbeider med fullstendig metodevurdering av alle legemidler til behandling av metastaserende prostatakreft.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring av et nytt legemiddel er basert på antagelsen om at produkt vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Abirateron blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Abirateron blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Janssen-Cilag sendte inn to budsjettvirkningsanalyser. Legemiddelverket hadde en rekke spørsmål til analysen som firmaet sendte inn først. Firmaet sendte derfor inn en ny analyse, som etter Legemiddelverkets ønske inkluderer både abirateron og enzalatumid i førstelinjebehandling. Legemiddelverket vurderer denne analysen som godt strukturert og med i hovedsak plausible forutsetninger, gitt hva som er tilgjengelig av data. Det er imidlertid vesentlig usikkerhet knyttet til analysen, som det vanligvis er for budsjettvirkningsanalyser. En viktig usikkerhet er knyttet til behandlingsslengde, og Legemiddelverket har derfor gjort alternative beregninger basert på alternative forutsetninger om behandlingsslengde. For de andre forutsetningene har ikke Legemiddelverket alternative, plausible verdier, og vi bruker derfor Janssen-Cilags forutsetninger i våre egne analyser. I dette kapitlet vil vi kun presentere hovedforutsetninger og – resultater.

Estimat for antall pasienter som er aktuelle for behandling

To «konkurrerende» legemidler, abirateron og enzalatumid, har i løpet av det siste, snaue året fått indikasjon for behandling i 1. linje. Legemiddelverket ønsker derfor å beregne budsjettvirkninger for disse legemidlene samlet. Virkningene er i liten grad avhengig av markedsandelen som hvert av disse legemidlene vil få – gitt dagens priser.

Bruken av abirateron og enzalatumid i førstelinjebehandling påvirker videre behandlingssløp med bruk av de samme legemidlene etter kjemoterapi. Da bør budsjettberegningen ta hensyn til den totale omsetning av abirateron og enzalatumid i både første- og annenlinje, altså før og etter kjemoterapi. I budsjettberegningene er det også inkludert 3.linjebruk av abirateron og enzalatumid. Dette gjelder pasienter som ikke har fått disse legemidlene i førstelinje, dvs. pre kjemoterapi. Da kan en tenke seg at de får abirateron (eller enzalatumid) i annenlinje – pre kjemoterapi – og deretter bytter til enzalatumid (eller abirateron) i tredjelinje.

Hvert år vil om lag 1500 nye pasienter utvikle kastrasjonsrefraktær, avansert prostatakreft i Norge. I beregningene fordeles disse pasientene på ulike behandlinger og sekvenser. Det er stor usikkerhet knyttet til dette – blant annet fordi nye behandlinger og studier er kommet til de senere årene, slik at behandlingsskemaer er under stadig utvikling. Det mangler dessuten data på bruk av legemidlene i de ulike stadiene av behandlingen.

Basert på antakelsene framkommer antall pasienter som er forventet å bli behandlet med hhv. abirateron og enzalatumid i de første fem årene som presentert i Tabell 13 og 14.

Tabell 13: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med abirateron eller enzalatumid i hhv. 1. linje og senere linjer over den neste femårs-perioden – dersom disse legemidlene anbefales brukt i 1.linje

	2015	2016	2017	2018	2019
1. linje	600	648	700	756	816
Senere linjer	495	495	495	495	495

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med abirateron eller enzalatumid i hhv. 1. linje og senere linjer over den neste femårs-perioden – dersom disse legemidlene IKKE anbefales brukt i 1.linje

	2015	2016	2017	2018	2019
1. linje	600	420	294	206	144
Senere linjer	495	502	509	516	524

Budsjettvirkninger

Janssen-Cilag har antatt at behandlingstidslengden er lik for abirateron og enzalatumid:

- 1.linje: 9 mndr
- 2.linje: 6 mndr
- 3.linje: 4 mndr

Dette er basert på en norsk spørreundersøkelse blant 11 klinikere (for 1.linje) og en svensk journalundersøkelse (2.linje).

Legemiddelkostnadene for en måneds behandling med hhv. abirateron og enzalatumid er basert på LIS-priser. Kostnader til oppfølging er ikke inkludert, de betyr lite sammenliknet med legemiddelkostnadene. Med alle forutsetningene nevnt foran blir anslåtte budsjettvirkninger som i tabell 15 under.

Tabell 15. Budsjettimplikasjon. Janssen-Cilags analyse. Millioner kroner

	2015	2016	2017	2018	2019
Legemidlene anbefalt tatt i bruk	237	249	262	276	291
Legemidlene ikke anbefalt	237	191	159	138	123
Budsjettvirkning av anbefaling	0	58	103	138	168

Legemiddelverket har gjort en alternativ analyse der behandlingstidslengdene er justert opp – til median behandlingstidslengde for abirateron i den kliniske effektstudien for 1. linje og gjennomsnittlig behandlingstidslengde for abirateron i den kliniske effektstudien for 2. linjebehandling.

I det alternative scenariet setter derfor Legemiddelverket behandlingstid for abirateron og enzalatumid slik:

- 1.linje: 13,8 mndr
- 2.linje: 7,3 mndr
- 3.linje: 4 mndr

Med alle forutsetningene nevnt foran blir anslåtte budsjettvirkninger som vist i tabell 16 under.

Tabell 16: Budsjettimplikasjon. Legemiddelverkets alternative analyse. Millioner kroner

	2015	2016	2017	2018	2019
Legemidlene anbefalt tatt i bruk	337	355	375	396	419
Legemidlene ikke anbefalt	337	266	217	183	160
Budsjettvirkning av anbefaling	0	89	158	213	259

Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med abirateron og enzalatumid i 1. linje / pre kjemoterapi vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 160-260 millioner kroner inkl mva i det femte budsjettåret.

Anslaget er usikkert. Spennet i anslaget gjenspeiler usikkerheten knyttet til hva som blir typiske behandlingstid per pasient i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket antar at abirateron brukes allerede i 1. linje behandling, men omfanget er ukjent.

Dokumentet er godkjent elektronisk.

Statens legemiddelverk, 23 -04-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

VEDLEGG:

1. Kort om helseøkonomi og begreper i rapporten
2. Kommentar fra Janssen-Cilag

REFERANSELISTE

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. 2015 [updated desember 2014]; 5:[Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-prostatakraft/Sider/default.aspx>
2. Statens Legemiddelverk; Hurtig metodevurdering: Perjeta til behandling av HER-2 positiv brystkreft. 2014.
http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Perjeta_brystkreft_oppdaterert_2014.pdf
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from:
<https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):467-79. Epub 2013/12/11.
5. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(18):1755-6. Epub 2014/10/30.
6. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *European urology*. 2014. Epub 2014/03/22.
7. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015. Epub 2015/01/21.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):138-48. Epub 2012/12/12.
9. Gong CL, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of abiraterone and sipuleucel-T in asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(10):1417-25. Epub 2014/10/15.

10. Sosialstyrelsen. Hälsoekonomiskt underlag. Nationella riktlinjer för prostatacancer 2014. Sverige. 2014.
11. Merseburger AS, Haas GP, von Klot CA. An update on enzalutamide in the treatment of prostate cancer. *Therapeutic advances in urology*. 2015;7(1):9-21. Epub 2015/02/03.
12. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1193-9. Epub 2013/10/01.
13. Montgomery B, Kheoh T, Molina A, Li J, Bellmunt J, Tran N, et al. Impact of Baseline Corticosteroids on Survival and Steroid Androgens in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis from COU-AA-301. *European urology*. 2014. Epub 2014/07/16.
14. 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.
15. Zhang T, Zhu J, George DJ, Armstrong AJ. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(4):473-85. Epub 2014/12/24.

Vedlegg 1

OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.(blåreseptforskriften)”.

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for «incremental cost-effect ratio», og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for ”time trade off”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

Credible intervals (CrI) eller kredibilitetsintervaller gir sannsynligheten (95% oftest) for at den sanne verdien er i dette intervallet, punktestimatet representerer oftest gjennomsnittet eller median. Kredibilitetsintervaller finner man ved å bruke en bayesiansk statistisk metode istedenfor en frekventist metode (der konfidensintervaller brukes). Når man anvender CrI er det viktig å bemerke at disse skal ikke tolkes som frekventistiske intervaller, for eksempel når intervallet krysser verdien 1 i log-skalaen betyr ikke dette nødvendigvis at resultatet ikke viser forskjell i effekt.

Vedlegg 2:

Kommentar til rapport fra Legemiddelverket: Hurtig metodevurdering. Abirateron (Zytiga) til 1. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)

I rapporten antar SLV at kontrollarmene i COU-AA-302 (prednisolon) og PREVAIL (placebo) er like representative for «vent og se» -strategien siden bruk av prednisolon ikke er tumorrettet og det er ikke dokumentert at prednisolon har effekt på overlevelse. Denne antagelsen og innvirkningen på beregning av ICER for de respektive legemidlene abirateron og enzalutamid bør belyses og nyanseres noe mer.

Det er riktig at prednisolon ikke har vist noen effekt på overlevelse i denne pasientgruppen. På den annen side har glukokortikoider som dexametason og prednisolon i tidligere studier vist effekt i form av PSA respons (20-50%), tid til PSA progresjon (4-12 mnd) og radiologisk respons (6-17%). Videre har vi i vår metodevurdering vist en klar effekt av prednisolon på radiografisk progresjonsfri overlevelse gjennom en indirekte sammenlikning (ITC) av placeboarmen i PREVAIL og prednisolonarmen i COU-AA-302. En naiv sammenlikning av de to kontrollarmene, slik SLV gjør for de aktive armene i de to studiene, viser også til dels betydelige numeriske forskjeller i favør av prednisolon i det ko-primære endepunktet median radiografisk progresjonsfri overlevelse (8,3 mnd vs 4,6 mnd) samt en rekke felles sekundære endepunkter og kliniske manifestasjoner som median tid til PSA progresjon (5,6 mnd vs 2,8 mnd), andel pasienter med PSA reduksjon $\geq 50\%$ (29% vs 3,5%) tid til initiering av kjemoterapi (16,8 mnd vs 10,8 mnd) og tid til reduksjon av livskvalitet i form av FACT-P (8,3 mnd vs 5,6 mnd). Alle disse dataene er referert i vår metodevurdering og indikerer en relevant tumorrettet aktivitet og respons på behandling med prednisolon som også manifesterer seg på klinisk nivå. Tilsvarende additiv effekt i kombinasjon med abirateron kan ikke forventes ettersom prednisolon her brukes som substitusjon for kortisol-suppresjon ved abiraterones blokkering av CYP 17-enzymet.

Selv om det er flere forskjeller mellom de to studiene som vanskeliggjør en naiv og direkte sammenlikning (inklusionskriterier, pasientkarakteristika, definisjon og stoppkriterier for endepunkter) fremstår forskjellen i kontrollarmene likevel som den viktigste og mest betydelige. Dette er viktig å ta i betraktning ved en eventuell vurdering av hazard ratios og ICER for de to legemidlene sammenliknet med de respektive kontrollarmer.