

Refusjonsrapport

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

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

23-11-2012

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Til behandling av pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter docetaxelbasert kjemoterapiregime.

Bakgrunn

Kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC) er en alvorlig sykdom med svært begrensede behandlingsmuligheter. Det antas at hvert år vil om lag 1500 nye pasienter utvikle CRPC i Norge. Behandling har som mål å øke overlevelse og utsette sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling. Kjemoterapi med docetaxel regnes som standard 1.linje terapi for pasienter som tåler behandlingen og inntil nylig var det eneste terapiform med dokumentert effekt på total overlevelse. To nye legemidler: kabazitaksel og abirateronacetat ble markedsført i 2011 i Norge til bruk som andrelinjebehandling av metastaserende CRPC hos pasienter som ikke lenger responderer på docetaxel. Både abirateronacetat og kabazitaksel er tatt i bruk ved flere norske sykehus, men disse nye legemidler er per i dag ikke inkludert i nasjonale behandlingsretningslinjer. Forbrukstall tyder på at abirateronacetat (Zytiga) er forskrevet til over 430 nye pasienter.

Behandling med abirateronacetat (Zytiga)

Abirateronacetat virker ved å hemme produksjon av testosteron som stimulerer veksten av prostatakraft og er det første legemiddelet som hemmer produksjon av testosteron både i testiklene, binyrene og i svulsten. Zytiga tabletter (1000 mg daglig) skal tas sammen med lavdose prednisolon. Behandling gis i sykluser på 28 dager så lenge pasienten viser respons. Det antas at 500-750 personer vil kunne behandles med Zytiga årlig i Norge.

Klinisk dokumentasjon

Det er gjennomført en klinisk fase III studie som dannet grunnlag for markedsføringstillatelsen (COU-AA-301). Studien omfattet 1 195 pasienter som fikk prednison 5 mg × 2 daglig og ble randomisert i forhold 2:1 til enten abirateronacetat 1000 mg eller placebo. Studien viste at median overlevelse for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft var signifikant lengre ved abirateronacetat enn ved placebobehandling, henholdsvis 14,8 vs. 10,9 måneder. Alle sekundære endepunkter gikk også i favør av abirateronacetat: tid til PSA-progresjon (10,2 md. versus 6,6 md.), progresjonsfri overlevelse (5,6 md. versus 3,6 md.) og PSA-responsrate (29 % versus 6 %). Overlevelsesgevinst i studien var uavhengig av pasientens alder eller tidligere behandlingsregimet med docetaxel eller andre cytostatika. Studien ble stanset tidlig, avblindet, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt abirateronacetat. De vanligste bivirkninger som er rapportert, er perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon og urinveisinfeksjoner. Det finnes ikke noen markør som kan forutsi hvilke pasienter som får nytte av abirateronacetat.

Kostnadseffektivitet

Søkeren utarbeidet en helseøkonomisk analyse for å vise at Zytiga i kombinasjon med prednisolon er kostnadseffektiv sammenlignet med dagens alternative behandling av mCRPC. Behandling med abirateronacetat vil trolig erstatte palliativ behandling med prednisolon alene. Dette bekreftes av norske klinikere og vises gjennom salgsutvikling av abirateronacetat og kabazitaxel. Relativ få pasienter behandles i dag med kabazitaxel, mens salget av abirateronacetat har passert 400 pasienter. Kabazitaxel har heller ikke vært vurdert med hensyn på kostnadseffektivitet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket kom frem til at prednisolon fortsatt er den mest relevante 2.linje alternativbehandling av mCRPC i en refusjonssammenheng per i dag. Søkeren utførte en oppdatert legemiddeløkonomisk analyse for norske forhold med prednisolon som hovedkomparator. Det ble brukt overlevelsesdata fra den pivotale studien COU-AA-301, mens overlevelse utover studieperioden er beregnet i modellen. Analysen bygger på en Markov-modell med 3 ulike helsetilstander: ”pre-progresjon”, ”post-progresjon” og død. I modellen starter alle pasientene etter tidligere behandling med et docetaxel. Modellen benytter en sykluslengde på 3 uker og har tidshorisont på 10 år (levetid).

Resultater

Resultatene fra søkerens analyse viser at behandling med Zytiga pluss prednisolon kan føre til en helsegevinst på 0,27 QALY sammenlignet med prednisolon alene. Dette er en økning i livskvalitetsjustert levetid med om lag 40 %. Merkostnadene forbundet med denne gevinsten i søkerens analyse (IKER) blir på ca. 800 000 kr/QALY. Alternative scenarier

for analysen, som Legemiddelverket har undersøkt, tyder på at IKER kan stige til ca. 900 000 kr/QALY.

Oppsummering

- Metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft er en meget alvorlig sykdom som krever livslang behandling og dermed tilfredsstillende prioriteringskriterier for alvorlighet og langvarighet.
- Effektdokumentasjonen bygger på en velgjennomført placebokontrollert, RCT studie med pasienter som i stor grad er representative for norsk klinisk praksis. Behandlingen har akseptabel bivirkningsprofil. Alle effektdata bygger kun på én studie.
- Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at abirateronacetat har en kostnad på 800-900 000 kroner for hvert vunnet leveår med god kvalitet (QALY) med tidshorisont på 10 år. Dette er en høyere merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår enn det som vanligvis ansees som kostnadseffektiv for legemidler som vurderes på opptak på forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften.
- Prisen for abirateronacetat og estimert effekt på overlevelse er de faktorene som påvirker resultatet av analysen mest. Behandlingslengde har også betydning for kostnadene. Manglende data fra norsk klinisk praksis bidrar til usikkerhet i anslagene på behandlingens kostnadene.

Konklusjon:

Legemiddelverket mener at det er ikke sannsynlighetsovervekt for at 2. linjebehandling med abirateronacetat (Zytiga) hos tidligere docetaxel behandlet pasienter med kastrasjonsresistent prostata kreft, gitt dagens priser, oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Kriterier for alvorlighet og dokumentert effekt i relevant pasientgruppe er oppfylt.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 METASTASERENDE PROSTATAKREFT	8
1.2 BEHANDLING	8
1.3 BEHANDLING	8
1.3.1 Behandling med abirateronacetat (Zytiga®).....	9
1.3.2 Behandling med komparator	10
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR ABIRATERONACETAT (ZYTIGA)	11
2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	18
2.2.2 Kvalitet av effektdokumentasjonen	21
2.2.3 Oppsummering	21
3 INNSENDE ØKONOMISK ANALYSE AV ABIRATERONACETAT (ZYTIGA)	22
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	22
3.1.1 Analyseperspektiv	23
3.1.2 Tidshorison.....	23
3.1.3 Effekt, bivirkninger og helsenytt	24
3.1.4 Kostnader (input data).....	28
3.1.5 Valg av diskonteringsrente	38
3.2 RESULTATER	38
3.2.1 Behandlingseffekt.....	38
3.2.2 Kostnader	39
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	40
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	40
3.3.1 Enveis sensitivitetsanalyser	40
3.3.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA).....	41
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDE ØKONOMISK ANALYSE	42
3.4.1 Relevans av analysen mht. søkt PICO	43
3.4.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen	43
3.4.3 Kostnadsdata	44
3.5 SCENARIOANALYSER	45
3.6 OPPSUMMERING	47
4 DISKUSJON	47
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	47
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	50
6 KONKLUSJON	52
REFERANSER	53
7 ENGLISH SUMMARY	56

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Janssen-Cilag AB

Preparat: Zytiga 250 mg tabletter

Virkestoff: Abirateronacetat

Indikasjon:

Samen med prednison eller prednisolon til behandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

ATC-nr: L02B X03

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-02-2012

Saksbehandling startet: 10-02-2012

Opphold i saksbehandlingen: 92 dager

Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 30-05-2012

Vedtak fattet: 23-11-2012

Saksbehandlingstid: 192 dager

Prisendring som følge av årlig prisrevurdering fra 1. januar 2013.

Ny AUP for 120 tabletter 250 mg: kr. 32 168 (en prisnedgang på 7 %).

Prisendringen har ingen betydning for Legemiddelverkets beslutning.

1 BAKGRUNN

1.1 Metastaserende prostatakraft

Kreft i prostata er den vanligste kreftformen hos menn i Norge. Høy alder, arvelig belastning, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. Om lag 90 prosent av tilfellene oppstår etter fylte 60 år og bare noen få menn under 45 år får sykdommen. Det var registrert 4299 nye tilfeller av prostatakraft i 2009. Ved årsskifte 2009-10 var det 29 800 menn diagnostisert med prostatakraft i Norge. Fem års relativ overlevelse hos pasienter med prostatakraft har økt fra 79 til 87 prosent i løpet av de siste ti årene. Det betyr at nesten ni av ti menn diagnostisert med prostatakraft lever fem år etter å ha fått diagnosen.

I tidlig fase er prostatakraft lokalisert i prostatakjertelen uten spredning til andre typer vev og organer. I denne fasen er behandlingsutsikter gode. Prostata spesifikt antigen (PSA) nivået i blodet er et indirekte mål på sykdomsaktivitet. I senere stadier kan sykdommen spre seg til lymfekjertler og andre organer, vanligvis også til skjelettet. Avansert prostatakraft har dårlig prognose og behandlingsmuligheter er begrenset til symptombehandling og livsforlengende behandling. Kastrasjonsresistent prostatakraft (castration resistant prostate cancer/ CRPC) defineres på bakgrunn av følgende: serum kastrasjonsnivå av testosteron ($< 1,7$ nmol/L), tre påfølgende stigninger av PSA, PSA progresjon til tross for andre linje hormonbehandling, progresjon av skjelettmetastaser. Det antas at omlag 1500 nye pasienter vil utvikle CRPC i Norge.

1.2 Behandling

I tidlig fase er prostatakraft lokalisert i prostatakjertelen uten spredning til andre typer vev og organer. I denne fasen er behandlingsutsikter gode. Prostata spesifikt antigen (PSA) nivået i blodet er et indirekte mål på sykdomsaktivitet. I senere stadier kan sykdommen spre seg til lymfekjertler og andre organer, vanligvis også til skjelettet. Avansert prostatakraft har dårlig prognose og behandlingsmuligheter er begrenset til symptombehandling og livsforlengende behandling. Kastrasjonsresistent prostatakraft (castration resistant prostate cancer/ CRPC) defineres på bakgrunn av følgende: serum kastrasjonsnivå av testosteron ($< 1,7$ nmol/L), tre påfølgende stigninger av PSA, PSA progresjon til tross for andre linje hormonbehandling, progresjon av skjelettmetastaser. Det antas at omlag 1500 nye pasienter årlig vil utvikle CRPC i Norge.

1.3 Behandling

Behandling av prostatakraft med eller uten metastaser er primært kirurgisk eller medisinsk kastrasjon. Målet med kirurgisk kastrasjon (fjerning av testikler) eller

medikamentell kastrasjon (hemming av testosteron) er å redusere testosteronnivået for å hemme utviklingen av kreftceller (testosteron nivåer < 50 ng/dL (1,7 nmol/L).

Ved lokalisert prostatakraft er kirurgisk behandling standard. Hormonbehandling benyttes når sykdommen har vokst utenfor prostatakjertelen eller har spredt seg. Hormonbehandling kan forlenge livet, men den er ikke helbredende. Prostatakraft er følsomt for kastrasjonsbehandling, men vil ofte utvikle seg til resistent sykdom i løpet av 3-4 år. Kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC) har dårlig prognose og få aktuelle behandlingsalternativer i dag. Kjemoterapi med docetaxel er standard 1.linje behandling. Behandlingen har vist å forlenge totaloverlevelse og bedring av symptomer hos de fleste pasienter og tilbys til om lag 50 % av pasientene. Behandlingen er ikke kurativ. Median overlevelse med docetaxel er på 19,2 måneder (1). Når kreften blir resistent for docetaxel inntreffer rask sykdomsprogresjon (mCRPC). Det er denne pasientgruppen med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft som er relevant for søknaden. Frem til nylig hadde disse pasientene få behandlingsalternativer (2.linje behandling) og medikamentell behandling var hovedsakelig symptomrettet og uten effekt på overlevelse. (2)

To nye legemidler ble markedsført i Norge i 2011 som andrelinje behandling hos mCRPC pasienter: kabazitaxel (Jevtana) og abirateronacetat (Zytiga). Begge legemidler har i studiene vist økt overlevelse hos mCRPC pasienter, sammenlignet med placebo, med median overlevelse på omlag 4 måneder (3, 4). Kabazitaxel er et sykehuspreparat og har vært prøvd ut i en såkalt «compassionate use» (CU) studie ved flere norske sykehus (5). På grunn av risiko for alvorlige bivirkninger vil bare en mindre pasientgruppe egne seg for kjemoterapibehandling med kabazitaxel (Jevtana). Abirateronacetat er tilgjengelig på individuell refusjon og siden september 2011 har over 430 norske pasienter fått Zytiga.

National Comprehensive Cancer Network/ NCCN og European Association of Urology/EAU har inkludert i sine anbefalinger både abirateronacetat og kabazitaxel som 2.linje behandling av CRPC pasienter (6). Norske nasjonale retningslinjer for behandling av pasienter med prostatakraft er under revurdering.(2) Begge legemidlene er tatt i bruk ved norske sykehus som 2.linje behandling.

1.3.1 Behandling med abirateronacetat (Zytiga®)

Abirateronacetat er en androgen syntese hemmer. Abirateron hemmer cytokrom P450 17A1 enzymet som er nødvendig for biosyntese av testosteron som stimulerer veksten av

prostatakraft. Testosteron produseres vanligvis i testiklene og i binyrene, men hos pasienter med metastaserende prostatakraft utskiller også svulsten testosteron. Zytiga (abirateronacetat) er det første legemiddelet som hemmer produksjon av testosteron både i testiklene, binyrene og i svulsten. Legemiddelet gis som oral behandling (250 mg tabletter) som kan administreres hjemme hos pasienten. Anbefalt dose er 1000 mg som en daglig enkeltdose. Behandlingen er syklisk med en syklus på 28 dager. Behandlingen skal avsluttes ved påvist progresjon (radiologisk, PSA økning, eller symptomatisk). De vanligst rapporterte bivirkninger (insidens > 20 %) er fatigue, væskeretensjon, ødemer, hypertensjon, kvalme og leddsmerter. Bivirkninger er generelt sett moderate.

En placebokontrollert, fase III studie, med 1095 mCRPC pasienter randomisert i forholdet 2:1 har vist at behandlingen med abirateronacetat kombinert med lavdose prednisolon kan forlenge total overlevelse (median 3,9 måneder) sammenlignet med placebo og lavdose prednisolon alene (COU-AA-301). (3) Alle pasienter var tidligere behandlet med hormonbehandling og 70 % har fått minst en kur med docetaxel. Resultater bekrefter at mCRPC fremdeles er hormonavhengig og at påvirkning av androgenreseptor bidrar til økt sykdomskontroll og bedre overlevelse. Klinisk effektdokumentasjon for abirateronacetat bygger på data fra denne pivotale studien og er nærmere beskrevet i kap 2.

Det søkes om følgende refusjonsberettiget bruk for Zytiga:

Til behandling av pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter docetaxelbasert kjemoterapiregime.

1.3.2 Behandling med komparator

Behandlingsmuligheter ved progresjon tross behandling med docetaxel.

Frem til nylig har den medikamentelle behandlingen bestått av annen cytostatika behandling og symptomlindrende behandling. Nye medikamenter med publiserte fase III studier har vist signifikant overlevelsesgevinst hos pasienter som har progresjon under eller etter docetaxel, eller som ikke egner seg for docetaxel behandling (abirateronacetat, kabazitaxel, MDV-3100). Høsten 2011 fikk kabazitaxel (Jevtana) og abirateronacetat (Zytiga) markedsføringstillatelse med indikasjon som 2. linje behandling av mCRPC pasienter. Salgstall fra Reseptregisteret tyder på at antall pasienter behandlet med abirateronacetat øker kraftig. Kun et mindre antall mCRPC pasienter behandles med kabazitaxel. Det er flere grunnleggende forskjeller mellom kabazitaxel og abirateronacetat til tross for lik medisinsk indikasjon:

- *Ulik virkemekanisme og sikkerhetsprofil.* Kabazitaxel er et cytostatikum og en videreutvikling av docetaxel med flere alvorlige og potensielt fatale bivirkninger.

Abirateronacetat er en biosyntese-hemmer av testosteron med mye bedre sikkerhetsprofil

- *Administrasjonsmåte.* Kabazitaksel administreres som infusjon og er et sykehuslegemiddel. Abirateronacetat er i tablettform og gis oralt som en daglig dose og er dermed betydelig lettere å administrere.

Det er ingen studier som direkte sammenligner abirateronacetat med kabazitaksel, men effekten på totaloverlevelse antas å være sammenlignbar. Siden det per i dag ikke finnes biologiske utvalgs-kriterier (markører) for disse legemidler er det sannsynlig at valg av preparat vil i stor grad baseres på dokumentert effekt og sikkerhetsprofil, brukervennlighet og pris.

Søkeren har opprinnelig angitt kabazitaksel som hovedkomparator til abirateronacetat i sin vedlagte kostnadseffektivitetsanalyse. Dette ble ikke godtatt av Legemiddelverket fordi kun en mindre andel norske pasienter behandles med kabazitaksel. Det er sannsynlig at kombinasjonsbehandling med abirateronacetat og prednisolon vil først og fremst erstatte monoterapi med prednisolon. Steroider har ikke effekt på total overlevelse hos denne pasientgruppen, men har dokumentert effekt på smerter og livskvalitet og reduksjon av serum PSA hos 20-30 % av pasientene.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR ABIRATERONACETAT (ZYTIGA)

2.1 Oversikt over innsendte studier

Relevante fase III- studier

Effektdata for abirateronacetat (Zytiga) bygger på en fase III- studie med 1195 CRPC-pasienter med avansert sykdom (3). Den pivotale studien COU-AA-301 var utført som en randomisert placebokontrollert, multisenter studie i 13 land: USA, Canada og i Europa. Samtlige menn var tidligere behandlet med hormonbehandling med LHRH agonist (kjemisk kastrasjon) eller med kirurgisk kastrasjon. Om lag 70 % av inkluderte pasienter har fått minst en docetaksel kur. Dokumentert sykdomsprogresjon under behandling med docetaksel (behandlingssvikt) var ikke et absolutt krav for å delta i studien. Se tabell 1. for detaljer om pasientkarakteristikk.

Pasienter ble randomisert til behandling ved blokkrandomisering i forholdet 1:2 til henholdsvis placebo + prednisolon eller abirateronacetat + prednisolon (N = 398/797). Zytiga ble gitt som en daglig engangsdose på 1000 mg (4 tabletter a 250 mg) i

kombinasjon med lavdose prednison eller prednisolon (5 mg to ganger daglig).
Komparatorbehandling besto av prednisolon /prednison (5 mg x 2) + 4 tabletter placebo.
Hver behandlingssyklus varte i 28 dager.

Randomiseringen var stratifisert med hensyn på pasientens funksjonsnivå (ECOG-status), smerter BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form), antall kjemoterapibehandlinger, og hvordan vurdering av progresjon var utført ved inntak til studien (enten som PSA progresjon eller som kombinasjon av både PSA progresjon + radiologisk progresjon).

Tabell 1: Pasientkarakteristika i studien COU-AA-301(3)

Pasient karakteristika	Abirateronacetat N= 797 (100 %)	Placebo N=398 (100%)
Alder Median ≥ 75 år/ antall pasienter/ %	69 (42-95) år 220/797/ (28 %)	69 (39-90) år 111/397/ (28 %)
Lokalisering av metastaser Ben Lever Lymfeknute	709/ (89%) 90/ (11 %) 361/ (45%)	357/ (90 %) 30/ (8 %) 164/ (41 %)
BPI-SF smerter Median skåre	N= 792 3,0 (0-10)	N = 394 3,0 (0-10)
Antall kjemoterapi behandlinger Om lag 30 % av pasienter har hatt to behandlinger med docetaxel i forkant av inklusjon til studien. 70 % var tidligere behandlet med docetaxel	1 syklus N=558 (70 %) 2 sykluser N =239 (30 %)	1 syklus N =275 (69 %) 2 sykluser N = 123 (31 %)
ECOG* status 0-1 2 *Eastern Cooperative Oncology Group	N = 715 (90 %) N = 239 (30 %)	N = 353 (89 %) N = 45 (11 %)
PSA nivå	N = 788 128, 8 (0,4-9253,0) ng/ml	N =393 137,7 (0,6- 10114,0) ng/ml
Eksklusjon	Pasienter som tidligere var behandlet med ketokonazol var ekskludert fra studien. Dette fordi responsen er lavere hos pasienter behandlet med ketokonazol.	

Behandlingen med abirateronacetat fortsatte frem til sykdomsprogresjon, eller uakseptabel toksisitet, manglende etterlevelse, eller frem til pasienten selv ønsker å avslutte. Siden endringer i enten radiografiske funn eller PSA-serumkonsentrasjon hver

for seg ikke alltid er relatert til kliniske endringer som er av betydning for pasienten, var det anbefalt at pasienter fortsatt med behandling inntil bekreftet endring i samtlig tre utfall: PSA progresjon definert som 25 % økning fra baseline, dokumentert radiologisk progresjon (*protocol defined radiographic progression*) og symptomatisk klinisk progresjon. Kriterier for behandlingsavbrudd er spesifisert i Appendix 1, se vedlegg.

Median behandlingstid ved interim analyse av resultater var på 8 måneder i gruppen som fikk abirateronacetat og på 4 måneder i placebogruppen. Sluttanalyse ble utført etter median behandlingstid på 10,1 måneder og 6,7 sykluser. Median oppfølgingstid av pasienter var på henholdsvis 12,8 måneder ved interim analysen og 20,2 måneder i sluttanalysen.

Utfallsmål i studien

Primær endepunkt:

Total overlevelse (overall survival) definert som tid fra randomiseringen til død uansett årsak.

Sekundære endepunkter:

Progresjonsfri overlevelse: definert som: tid til PSA progresjon, progresjonsfri overlevelse basert på radiologiske funn (bildediagnostikk) og PSA responsrate. Progresjonsfri overlevelse inkluderte død som utfall i tillegg til tid fram til progresjon. Dette for å identifisere eventuelle behandlingsrelaterte dødsfall. Progresjonsfri overlevelse ble evaluert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoder og log-rank-tester.

Resultater

Interim analyse var planlagt utført etter at 67 % av pasienter var døde (N =534 pasienter). Analysen ble utført etter at totalt 552 dødsfall var registrert, hvorav 333 (42 %) i gruppen med pasienter behandlet med Zytiga og 219 (55 %) pasientgruppen behandlet med placebo. Pasientene som fikk abirateronacetat hadde 3,9 måneder lengre median total overlevelse sammenlignet med placebogruppen (14,8 mnd. vs. 10,9 mnd, $p < 0,0001$). Dette gir HR 0,65 (KI 0,54-0,77; $p < 0,001$). Forskjellen i median overlevelse var statistisk signifikant. Justeringer for de stratifiserende faktorer som ble gjort under randomiseringen viste robust effekt av abirateronacetat: 34 % redusert risiko for dødsfall sammenlignet mot placebo; HR 0,66 (KI 0,55- 0,78; $p < 0,001$).

Sluttanalyse ble utført etter 775 rapporterte dødsfall (501 pasienter i Zytiga-armen vs. 274 i kontrollgruppen). Dette tilsvarer 97 % av det på forhånd definerte antallet dødsfall før planlagt terminering av studien (N = 797 dødsfall). (7)

Etter median oppfølgingstid på 20,2 måneder levde fortsatt 37 % av pasientene som fikk abirateronacetat og 31 % av pasienter som fikk placebo og prednisolon. Median total overlevelse var 4,6 måneder lengre for pasienter i abirateronacetat gruppen sammenlignet med kontroll (15,8 måneder for abirateronacetat vs. 11,2 måneder i placebogruppen). Dette tilsvarer 26 % redusert risiko for dødsfall ved HR = 0,74 (95 % KI: 0,64 – 0,86). Forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant. Resultater fra sluttanalysen var konsistente med resultater fra den tidligere utførte interim analysen. Hovedresultater fra studien er oppsummert i tabeller nedenfor: Tabell 2 viser median overlevelse (primær utfallsmål) og Tabell 3 viser progresjonsfri overlevelse (sekundære utfallsmål).

Tabell 2: Primære endepunkter: Totaloverlevelse i studien COU-AA-301 (3)

Totaloverlevelse	Abirateronacetat N = 797	Placebo N = 398
<i>Interimanalyse</i>		
Dødsfall	N = 333 / 42 %	N = 219 / 55 %
Median overlevelse	14,8 måneder 95 % KI (14,1-15,4)	10,9 måneder 95 % KI (10,2-12,0)
HR p-value	0,65 95% KI (0,54- 0,77) < 0,0001	
<i>Sluttanalyse</i>		
Dødsfall (N)	501 (63 %)	274 (69 %)
Median overlevelse	15,8 måneder 95 % KI (14,8-17,0)	11,2 måneder 95 % KI (10,4 -13,1)
HR p-value	0,74 95 % KI (0,64-0,86) Ikke oppgitt	

Tabell 3: Sekundære endepunkt i COU-AA-301) (3)

Endepunkter	Abirateronacetat	Placebo	Hazard ratio HR	p-value
Median Progresjonsfri overlevelse	5,6 måneder	3,6 måneder	0,67 95 % KI (0,58–0,78)	p< 0,001
Median Tid til PSA progresjon	10,2 måneder	6,6 måneder	0,58 95 % KI (0,46–0,73)	p< 0,001
Median PSA responsrate				
a. Total respons*:	38 %	10 %		p< 0,001
b. PSA konsentrasjon:				
c. Bildediagnostikk:	29 % 33 %	5,5 %	0,67 95 % KI 0,58-0,78	p< 0,001

*PSA respons = minst 50 % reduksjon av PSA nivåene fra baseline

- Median progresjonsfri overlevelse (radiologisk) i studien var 2 måneder lengre for pasienter randomisert til abirateronacetat (5,6 vs. 3,6 måneder i placebo). Basert på bildediagnostikk var risiko for sykdomsprogresjon redusert med 33 % (HR = 0,67).
- Median tid til PSA progresjon var 3,6 måneder lengre i abirateronacetat armen, og risiko for PSA progresjon ble redusert med 42 % (HR = 0,58) i abirateronacetat gruppen sammenlignet med placebo. Disse forskjellene var statistisk signifikante ($p < 0,001$).
- Andelen pasienter som fikk smertelindring av behandlingen, var signifikant høyere i abirateronacetat gruppen sammenlignet med placebo (44 % vs. 27 %; $p = 0,002$). Respons på smertebehandling var i studien definert som minimum 30 % reduksjon av BPI-SF fra baseline (≥ 4), av de mest intense smerter i løpet av de siste 24 timer, og uten økning i poeng for bruk av smertestillende legemidler. Smertelindring ble målt ved to påfølgende kontroller med 4 ukers mellomrom ($n = 512$).
- Tiltagende smerter (≥ 30 % økning fra baseline) ved 6 måneders oppfølging var rapportert hos 22 % i abirateronacetat gruppen sammenlignet med 28 % i placebogruppen.
- Færre pasienter i abirateronacetat gruppen opplevde skjelettrelaterte hendelser (fraktur, ryggmargskompresjon, skjelett kirurgi eller stråling) ved 6 måneder (18 % vs. 28 %) og ved 12 måneder (30 % vs. 40 %).

Det var generelt høy compliance i studien med 86 % compliance hos pasienter i Zytiga-armen og 83 % hos pasienter i placeboarm. Compliance var definert som etterlevelse av behandlingen på 95-100 %. Det betyr at 86 % av pasienter i Zytiga gruppen tok Zytiga i mer enn 95 % av behandlingsdagene.

Resultater fra interim- og sluttanalyse førte til at CAU-AA-301 studien ble ublindret etter en sterk anbefaling fra den uavhengige sikkerhets og monitoreringsgruppen for studien. Pasienter i kontrollgruppen med placebobehandling fikk tilbud om aktiv behandling med abirateronacetat.

Figur A og C viser total overlevelse og progresjonsfri overlevelse hos pasienter i COU-AA-301 studien. Figurene er hentet fra de Bono et al 2011 (3)

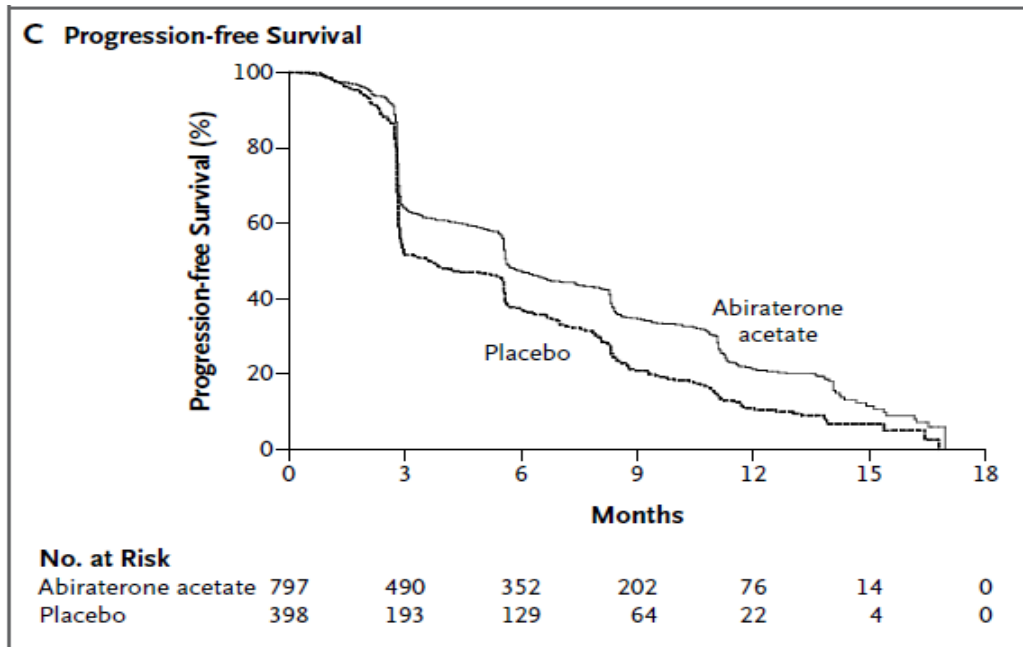
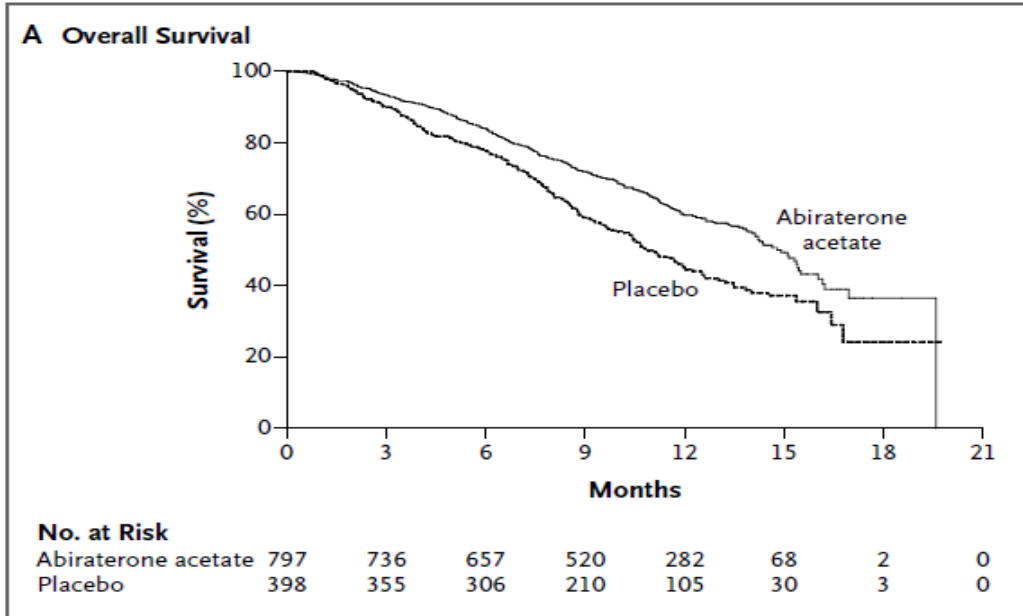


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival, Time to PSA Progression, and Progression-free Survival According to Radiographic Evidence in the Intention-to-Treat Population.

Bivirkningsprofil

Bivirkningsprofil i studien tyder på at toleranse for abirateronacetat er akseptabel. Fordeling av bivirkningsreaksjoner i abirateronacetat og i placeboarmen var ganske lik. Alvorlige bivirkningsreaksjoner av grad 3 eller 4 var rapportert hos 55 % av pasientene i Zytiga gruppen vs. 58 % i kontrollgruppen. De hyppigst rapporterte bivirkninger var hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon og væskeretensjon. Andre ofte rapporterte bivirkninger var forhøyede leverenzymmer, hypertriglyseridemi, hjertesvikt, angina pectoris, arytmier, tachykardi og tretthet. På grunn av risiko for leverskade anbefales det at behandling med abirateronacetat avbrytes ved verdier av alaninaminotransferase (ALAT) som er >5 ganger øvre grensen for normalverdi.

Fase II studier med abirateronacetat (8, 9)

Det er lagt ved søknaden resultater fra to fase II studier (COU-AA-003 og COU-AA-004). Dette var ikke kontrollerte studier med åpen design. Pasientene fikk enten kombinasjonsterapi med Zytiga og lavdose prednison (5 mg x 2), eller Zytiga som monoterapi. Alle pasienter var tidligere behandlet med GnRH analoger. (8, 9)

Et sammendrag av studiene med kommentarer er også presentert i den nylig publiserte metodevarsel fra Kunnskapssenteret om abirateronacetat (10). Resultater fra disse studiene ikke er benyttet i den vedlagte helseøkonomiske analysen.

Effektdata for abirateronacetat vs. kabazitaksel- MTC analyse

(mixed treatment comparison)

Der finnes ingen studier med direkte sammenligning av abirateronacetat mot kabazitaksel eller mot docetaksel som alternativ 2. linjebehandling. Søkeren har derfor utført en metaanalyse av seks ulike studier (indirekte sammenligninger). Resultater av denne analysen, under gitte forutsetninger, kan tyde på at abirateronacetat har effekt på total overlevelse (HR) som er i samme størrelsesorden som cabazitaksel. Felles komparator i de inkluderte studiene var prednisolon. Primærutfallsmål progresjonsfri overlevelse (PFS) var rapportert ulikt i inkluderte studier. Dette var årsaken til at forfattere har valgt å bruke *tid til behandlingsslutt* som proxy for *tid til progresjon/PFS*. Dette er en pragmatisk tilnærming til data som er begrunnet og drøftet av forfattere, men som allikevel bidrar til usikkerhet i sluttresultater. Inklusjons og eksklusjonskriterier i studiene var ikke like og det er gjort antagelser om lik effekt av mitoksantron og prednisolon uten at dette er dokumentert i studier med direkte sammenligning. Da Zytiga var behandlet på møte i Blåreseptnemnda ble det anbefalt at Legemiddelverket undersøker årsaken til at så få studier ble inkludert i MTC analysen. Kliniske eksperter etterlyste norske studier med prednisolon. Fordi Legemiddelverket ikke anser

kabazitaksel som riktig komparator for en helseøkonomisk analyse har vi ikke fulgt opp anbefalinger fra Nemnda vedrørende innhenting av supplerende data for MCT analysen.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at registreringsstudien COU-AA- 301 er mest relevant i vurderingen av kostnadseffektiviteten av abirateronacetat. Det er denne studien som ligger til grunn for den den godkjente preparatomtalen til abirateronacetat. Effektdata fra denne studien brukes i den innsendte legemiddeløkonomiske analysen.

Legemiddelverket anser effektdokumentasjon mot kabazitaksel som ikke relevant i denne sammenhengen da vi har vurdert at kabazitaksel ikke er gyldig komparator for norsk klinisk praksis i dag.

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Pasientpopulasjon i COU-AA-301 studien vs. norske pasienter

Pasientene i studien bestod av i all hovedsak av eldre, hvite menn (93 %) med median alder på 69 år. Om lag 28 % av pasientene var 75 år eller eldre. Alle pasienter var behandlet med hormonterapi og 70 % har blitt tidligere behandlet med docetaksel. Majoriteten av pasientene var i god helsetilstand (ECOG = 0-1). Pasienter med *performance status ECOG = 2*, utgjorde bare 10 % av studiepopulasjonen.

Norske klinikere kommenterte i møtet i Blåreseptnemnda (30.mai 2012) at normalt ville ikke disse pasientene blitt behandlet med abirateronacetat i norsk praksis. Om lag 70 % av pasienter i hadde radiologisk progresjon med eller uten PSA progresjon og om lag 90 % i begge grupper hadde benmetastaser ved inklusjon til studien.

Studiepopulasjon i COU-AA-301studien i forhold til omsøkt pasientgruppe (P) var diskutert på møte i Blåreseptnemnda med tanke på overførbarhet av data fra studien til norske forhold (11). I en felles diskusjon med kliniske eksperter og nemnda var det enighet om at pasienter (P) i 301studien for en stor del er representative for norske CRPC pasienter som potensielt vil behandles med abirateronacetat. Dette til tross for at bare 70 % av pasientene var tidligere behandlet med docetaksel.

Studiepopulasjonen anses å være representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med abirateronacetat i norsk klinisk praksis. Pasienter som var tidligere

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

behandlet med ketokonazol var ekskluderte fra studien. Ikke alle pasienter var tidligere behandlet med docetaxel.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Zytiga er indisert sammen med prednisolon eller prednison til behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel basert terapiregime. Det er også denne indikasjonen som det søkes om som refusjonsberettiget bruk ved generell refusjon. Behandlingen med Zytiga i den pivotale studien var gitt i henhold til gjeldende anbefalinger for dosering og er innenfor godkjent indikasjon. Om lag 70 % av pasientene var behandlet med docetaxel før opptak til studien. Dette avviker fra godkjent indikasjon og søkt berettiget bruk for abirateronacetat i Norge som er avgrenset til 2. linjeterapi hos pasienter tidligere behandlet med docetaxel. Analysene var utført med data basert på en subgruppe av pasienter som var behandlet med docetaxel.

Behandlingen med abirateronacetat skal gis i sykluser på 28 dager og kan fortsettes uten pause frem til progresjon. Potensielle utfordringer knyttet til seponering av abirateronacetat i klinisk praksis er drøftet nedenfor.

Behandlingens lengde (seponering)

I studien skulle behandlingen seponeres ved sykdomsprogresjon, ved alvorlige bivirkninger eller hvis pasienten selv ønsket dette. Progresjon i studieprotokollen var definert som endringer i PSA, kliniske symptomer og radiologiske funn. Begrunnelse for så bred definisjon var at PSA økning alene ikke alltid gir kliniske symptomer. I klinisk praksis vil regelmessig testing av PSA verdier være sentral med tanke på oppfølging av behandlingseffekt. Om lag 13 % av pasienter avbrøt behandling i abiraterongruppen pga. bivirkninger.

Gjennomsnittlig antall sykluser i studien ved sluttanalysen var 8 (fra 1- 28 sykluser) og gjennomsnittlig behandlingstid med abirateronacetat var på 7,4 måneder (fra 0,2-25,6 mnd.). Ved studiens slutt var 125 pasienter (16 %) i abirateron gruppen fortsatt i live. Etter 30 måneder fra studiens start var alle pasienter døde. Dette illustrerer at abirateronacetat har livsforlengende effekt, men at sykdommen progredierer etter en viss tid, se figur 1-2 som illustrerer dette. Antagelig vil behandlingen av enkelte pasienter fortsette også en tid etter progresjon av sykdommen.

Det er foreløpig ikke utarbeidet nasjonale retningslinjer for behandling med abirateronacetat. Mest sannsynlig må avgjørelsen om behandlingsslutt baseres på en individuell vurdering av den enkelte pasient. Det er for øyeblikket ikke mulig å si noe om

behandlingslengde med abirateronacetat i norsk klinisk praksis fordi erfaringer er begrenset. I modellen antas at gjennomsnitt behandlingslengde tilsvarer data fra studien COU-AA-301. Ved individuell refusjon utleveres abirateronacetat for 3 måneders bruk. Tilgjengelige data på utlevering tyder på at norske pasienter i gjennomsnitt har stått på behandling med Zytiga i 6 måneder. Oppfølgingstid i vanlig klinisk praksis er for kort for å si noe om dette er en generell trend. Behandlingslengde har betydning for behandlingskostnader og for kostnadseffektiviteten. Det er ikke dokumentert at behandling etter progresjon har lindrende effekt på symptomer.

Søkeren har innhentet opplysninger om behandlingslengde i klinisk praksis fra onkologiske avdelinger i Finland og Sverige. (taushetsbelagte opplysninger)

XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX
XX

Siden det ikke finnes norske retningslinjer for behandling med abirateronacetat må vi inntil videre anta at de samme forutsetninger for behandlingsslutt vil være gjeldende i klinisk praksis som i registerstudien studien (Apendix 1). Det er usikkert hvordan seponering av abirateronacetat vil bli håndtert i klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Komparator i studien COU-AA-301 er placebobehandling fordi begge grupper fikk prednisolon. Behandling med prednisolon er fortsatt den vanligste formen for palliativ støtteterapi som tilbys pasienter med mCRPC som ikke responderer på docetaxsel. Prednisolon reduserer PSA nivå, og har palliativ effekt (smertelindring) hos kjemoterapinaive pasienter med CRPC og har vist effekt på utsatt tid til progresjon, men det er ikke vist overlevelsesgevinst ved prednisolon. (12-14)

Komparator i den opprinnelige helseøkonomiske analysen var kabazitaxsel (hovedkomparator) eller prednisolon (tilleggsanalyse). Valg av kabazitaxsel som hovedkomparator ble vurdert på møte i Blåreseptnemnda som mindre relevant fordi

kabazitaksel gis til en mindre andel av pasientene pga. dårligere bivirkningsprofil og toleranse. De aller fleste norske mCPRP pasienter som er resistente for docetaksel behandles i dag med prednisolon (15). Det syntes derfor rimelig å anta at behandling med abirateronacetat og prednisolon vil i all hovedsak fortrenge monoterapi med prednisolon.

Dette er årsaken til at Legemiddelverket ikke kunne godta kabazitaksel som hovedalternativ til abirateronacetat i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor bedt søkeren om en helseøkonomisk analyse med prednisolon som hovedkomparator. Det er denne analysen som er utgangspunkt for vurdering av kostnadseffektivitet.

Utfallsmål i studiene (O)

Det er valgt utfallsmål som er i tråd med anbefalinger i retningslinjer fra EMA (EPAR) for rapportering av effektdata i kliniske studier med CRPC pasienter. (16)

Utfallsmål i studiene og i analysen er vurdert som relevante.

2.2.2 Kvalitet av effektdokumentasjonen

Effektdata for abirateronacetat er hentet fra studien COU-AA-301.

Legemiddelverket har vurdert studien til å være av god metodisk kvalitet med hensyn til randomiseringsprosedyre, fordeling av pasienter, gjennomføring av intervensjonen og oppfølging av pasienter samt valg av utfallsmål. Inkluderte pasienter synes representative for norsk pasientpopulasjon og doseringen i studien var lik anbefalt dosering.

Kvaliteten av den samlede dokumentasjonen for definerte utfall ved bruk av abirateronacetat i relevant populasjon ble nylig vurdert som middels ved bruk av GRADE fordi effektdata bygger kun på en studie.(10)

2.2.3 Oppsummering

Abirateronacetat (Zytiga) har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

Pågående kliniske studier med abirateronacetat til behandling av prostata kreft.

Det er registrert flere pågående kliniske studier og studieprotokoller med abirateronacetat til behandling av prostatakreft. Vanligst alternativ behandling til abirateronacetat er placebo pluss prednisolon. <http://clinicaltrials.gov/show>

Det er nylig publisert preliminare data fra COU-AA-302 studien med lik design som 301 studie, men hvor pasientpopulasjonen består av kjemoterapinaive pasienter. (17)

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ABIRATERONACETAT (ZYTIGA)

Refusjonssøknaden inkluderte en legemiddeløkonomisk analyse som siktet på å bevise at Zytiga er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ til kabazitaksel hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Valget av sammenligningsalternativ ble tatt opp på møte i Blåreseptnemnda den 30. mai 2012. Legemiddelverket ble oppfordret til ikke å godta kabazitaksel som hovedkomparator, men å be søkeren om å benytte prednisolon alene. (15) Dette er diskutert i kap.2.

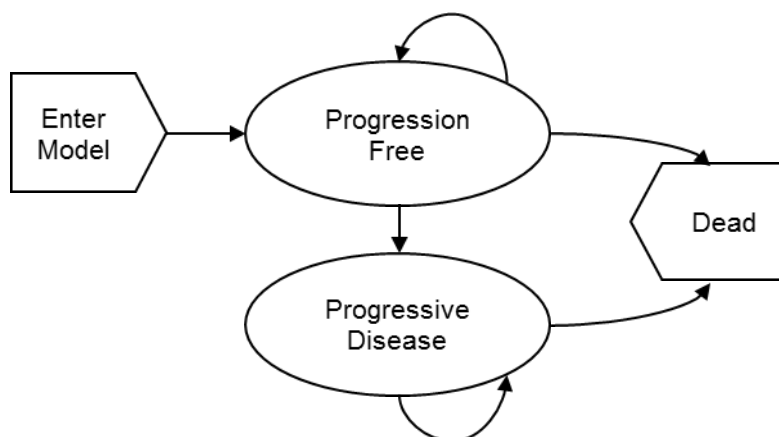
Nemndas anbefaling er grunnen til at Legemiddelverket har valgt å se bort fra resultater i helseøkonomisk analyse mot kabazitaksel, men har fokusert på den oppdaterte analysen firmaet sendte til Legemiddelverket den 3. oktober 2012, der prednisolon alene er hovedkomparatoren.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den legemiddeløkonomiske analysen er utført som en kostnad-per-QALY analyse (CUA) som består av en Markovmodell med tre ulike helsetilstander:

1. Progresjonsfri sykdom.
2. Sykdom med progresjon.
3. Død.

Følgende figur viser strukturen til Markovmodellen:



Hver helsetilstand er tilknyttet en behandlingskostnad og en livskvalitetsvekt som justerer for kvalitet levetiden pasienten opplever i denne tilstanden.

Alle pasienter i denne modellen starter i progresjonsfri-tilstand. I løpet av en syklus, definert av søkeren som en periode på 3 uker, kan pasienten enten forbli progresjonsfri, oppleve progresjon eller dø. Hvis pasienten opplever progresjon, kan han enten forbli i denne tilstanden eller dø. Modellen åpner ikke for at pasienten vender tilbake fra alvorlige til mindre alvorlige sykdomstilstander. Dette reflekterer godt sykdomsutviklingen siden CRPC er progredierende sykdom med dårlig prognose og behandlingen er ikke kurativ. Ubehandlet metastaserende kastrasjonsresistent prostatacancer (mCRPC) har en median overlevelse på omkring 9 måneder.

Hvilken tilstand pasienten befinner seg i hver syklus i modellen bestemmes av overgangssannsynlighetene, som er estimert med data hentet fra ulike kilder. Dette er beskrevet nærmere i avsnitt 3.1.3.

Pasientene i enhver syklus opplever bivirkninger og/eller akutte sykdomsforverring som vil kreve spesiell pleie. Dette vil avhenge av behandlingen og progresjonsstatusen til pasienten.

Markovmodellen egner seg godt til å modellere sykdomsutvikling over tid.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er utført med begrenset samfunnsperspektiv, dvs. at det tas hensyn til alle helseeffekter og kostnader forbundet med de inkluderte tiltakene, uansett hvem de tilfaller, med unntak av følgende:

Kostnader i vunne leveår.

Skattekostnader ved offentlig finansieringsbehov

Dette er i overensstemmelse med Legemiddelverkets reviderte retningslinjer.

3.1.2 Tidshorisont

Søkeren estimerer kostnader og helseeffekter over en tidsperiode på 10 år. Siden oppfølgingstiden i effektstudien søkeren benyttet er kortere enn tidshorisonten i modellen (median oppfølgingstid ved sluttanalyse er 20,2 måneder), benytter søkeren statistiske metoder for å ekstrapolere dataene i over 8 år. (se avsnitt 3.1.3).

Denne perioden anses som tilstrekkelig da data fra COU-AA-301-studien tyder på at alle pasientene med stor sannsynlighet vil ha gått bort lenge før den tid. I løpet av median oppfølgingstid på 20 måneder fra studiens start var kun 16 % av pasienter i abiraterongruppen fortsatt i live (n = 125/ 797).

3.1.3 Effekt, bivirkninger og helsenytt

For hver behandlingsgruppe beregnes det i Markovmodellen livskvaliteten til den gjennomsnittlige pasienten i løpet av en 10 års periode. Dette bestemmes av: Livskvalitetsvektene som tildeles hver av tilstandene, tiden pasientene i gjennomsnitt opplever i hver av helsetilstandene, som igjen bestemmes av sannsynlighetene for å oppleve overgang mellom de ulike helsetilstandene i modellen; og om pasienten opplever bivirkninger, eller ikke.

I følgende avsnitt presenteres hvilke kilder og metoder som benyttes til å beregne disse overgangssannsynlighetene og livskvalitetsvektene.

- **Effektdata i modellen**

Total overlevelse (OS)

Søkeren estimerte en parametrisk overlevelsesfunksjon for hver av behandlingsgruppene basert på dataene fra COU-AA-301-studien. Dette gjøres for både å kunne beregne sannsynligheter som gjelder for tidsperioder like lange som syklusene i modellen (3 uker) og for å kunne ekstrapolere resultater til en tidshorisont på 10 år, langt over studiens median oppfølgingstid (på 20,2 måneder).

For å kunne velge parametriske overlevelsesfordelingene ble det undersøkt hvilken av disse passet dataene best. Tilpasningen til dataene ble vurdert gjennom:

- visuell inspeksjon (grad av overlapping av Kaplan-Meier-kurven og den estimerte overlevelseskurve); og
- Akaike's Information Criterion (AIC)², en anerkjent statistisk metode (18) der modellen forbundet den laveste AIC-verdien er den som gir best tilpasning.

² (AIC = $\alpha q + -2\ln \hat{L}$), hvor « α » er et gitt tall, « q » er antall forklaringsvariabler og « $\ln \hat{L}$ » er den naturlige logaritmen av den maksimale verdien til rimelighetsfunksjonen (likelihood) når man antar en gitt fordeling.

Den beste tilpasningen for både Zytiga-armen og placeboarmen ble oppnådd ved bruk av en Weibull-funksjon, med følgende parameterverdier:

Tabell 1: Estimerte parametre: OS for Zytiga og prednisolon

Behandling	Konstantledd	Skalaparameter	Formparameter
Placebo	3,03	0,66	1,51
Zytiga	3,3	0,65	1,52

I begge funksjoner er formparameteren større enn én, noe som betyr at hasardfunksjonene er tiltakende over tid (18), slik at sannsynligheten for at pasienten dør øker over tiden.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Data om progresjonsfriooverlevelse (PFS) for den relevante pasientgruppen ble også tatt fra COU-AA-301-studien. De ble benyttet i estimering av 3 ukers-sannsynlighetene for at sykdom progredierer og for å kunne ekstrapolere utover oppfølgingsperioden i studien. I dette tilfelle ble det imidlertid benyttet en ikke-parametrisk tilnærming, nemlig Kaplan-Meier-metoden med konstant hasardrate (fra tidspunktet der man startet å ekstrapolere dataene fra studien) da søkeren anså denne som mer hensiktsmessig ved ekstrapolering enn en parametrisk metode. Legemiddelverket drøfter dette emne nærmere i avsnitt 3.4.

Bivirkninger

I COU-AA-301-studien ble det registrert data for en lang rekke bivirkninger. Søkeren har i søknaden fokusert på de alvorligste bivirkningene, definert som bivirkninger av grad 3 eller 4. Tabellen nedenfor viser hvilke bivirkninger, hvor stor andel av pasientene i hver gruppe opplevde disse i COU-AA-301-studien samt forskjellene i frekvens mellom gruppene:

Tabell 2: Frekvensratene i COU-AA-301-studien, forekomst i løpet av studien

Bivirkning	Sannsynlighet/Frekvens		Forskjell
	Zytiga + prednisolon	Prednisolon alene	
Neuropati	0,25%	0,51%	-0,26%
Neutropeni	0,13%	0,25%	-0,12%
Febrilsk neutropeni	0,38%	0,00%	0,38%
Trombocytopeni	1,39%	0,51%	0,88%
Anemi	7,84%	8,12%	-0,28%
Ødema (Periferisk)	1,77%	0,76%	1,01%
Hypokalemi	4,42%	0,76%	3,66%
Høyt blodtrykk	1,26%	0,25%	1,01%
Artralgi (Leddsmerter)	5,06%	4,31%	0,75%
Asteni (tretthet)	3,29%	2,03%	1,26%

Diarea	1,14%	1,27%	-0,13%
Dyspne (pustevansker)	1,77%	2,28%	-0,51%
Utmattelse	9,10%	10,41%	-1,31%
Kvalme	2,15%	2,79%	-0,64%
Oppkast	2,65%	3,05%	-0,39%

Forskjellene mellom gruppene er generelt små med unntak for hypokalemi som Zytiga-pasientene i større grad opplevde enn pasientene i den andre gruppen (4, 42 mot 0,768 %). De mest frekvente bivirkningsreaksjoner var generelt mindre alvorlige og behandlingen har god toleranse. Kostnader for behandling av bivirkningsreaksjoner er omtalt senere i rapporten.

Behandlingslengde

Det antas i modellen at alle pasientene får prednisolon livet ut som palliativ behandling, mens Zytiga kun vil gis så lenge pasienten ikke opplever progresjon. I modellen skal behandlingen med Zytiga seponeres ved sykdomsprogresjon bekreftet ved endringer i følgende parametre: økning i PSA, kliniske symptomer på progresjon og radiologisk undersøkelse. Dette er lik forutsetning som i den pivotale studien COU-AA-301 som danner grunnlag for alle effektdata i modellen. Dette er diskutert separat i kap.2.2.1

- **Helsenytte**

Livskvalitet

Søkeren gjennomførte et systematisk litteratursøk i EMBASE, Cochrane library og Medline for å identifisere studier med livskvalitetsdata for den relevante pasientgruppen. Søkestrategi er oppgitt. Alle inkluderte studier ble gjennomgått i henhold til predefinerte inklusjons og eksklusjonskriterier. Alle bortsett fra COU-AA-301-studien (19) og Sandblom et al. (20) gjaldt pasientgrupper der noen fikk kjemoterapi og/eller der progresjonsstatusen ikke var tydelig anført, slik at de ikke kunne benyttes i oppbyggingen av modellen. Derfor ble alle livskvalitetsvektene i modellen utledet fra FACT-P-svarene til pasientene i COU-AA-301-studien, bortsett fra vekten for sykdommen etter progresjon, som utledes fra Sandblom.

FACT-P står for Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate og er et spørsmålsskjema laget for å måle livskvaliteten til prostatakreftpasienter. Det er et sykdomsspesifikt instrument basert på FACT-General, som kan brukes av alle kreftpasienter. FACT-P består av 27 dimensjoner delt i fire hovedgrupper (Fysisk, Samfunns-, emosjonell og funksjonell velvære), pluss 12 dimensjoner tilknyttet prostatakraft. Hver dimensjon kan gis en skår av pasienten lik 0, 1, 2, 3 eller 4. Skåringene

summeres på tvers av dimensjonene, for å lage en summarisk skår for hver av de fire hovedgruppene, og på tvers av hovedgrupper, for å lage en summarisk skår for hver pasient. Livskvaliteten til pasienten er høyere jo høyere skåren er.

Søkeren overførte FACT-P-svarene over til EQ-5D vha. et selvutviklet instrument som er delvis basert på metoden i Wu et al. (21). Instrumentutviklingen tok utgangspunkt i pasientdata fra DSP (Disease Specific Programme) for prostatakreft (22), som hadde tilgjengelig data for både EQ-5D og FACT-P for den samme pasientgruppen (n = 291). Resultatene fra dette selvutviklede instrumentet ble publisert som en abstract i *Value in Health* men har ikke ennå blitt publisert i et tidsskrift med fagfelle vurdering.

Ved å bruke denne metoden på COU-AA-301-dataene kan søkeren beregne EQ-5D-vekten for tilstanden «progresjonsfri sykdom» (0,78) og for to ulike livskvalitetskorrigeringsfaktorer:

- En faktor på 0,046 som øker livskvaliteten til pasienten under pågående Zytiga-behandling, og
- en negativ faktor som trekker 0,078 fra livskvaliteten til pasienten som opplever en bivirkning (det antas at alle bivirkninger har den samme negative effekten på livskvaliteten).

For pasientene som hadde progrediert var det imidlertid ikke tilgjengelige FACT-P-svar i COU-AA-301-studien, slik at søkeren måtte benytte tall fra Sandblom et al., en svensk studie som vha. ulike instrumenter undersøkte livskvaliteten til pasienter med prostatakreft i livets siste måneder. Baser på dataene fra denne studien beregnet søkeren en livskvalitetsvekt på 0,5 for progrediert sykdom, atskillig lavere enn for progresjonsfri sykdom.

Tabell 3: Livskvalitetsvektene i modellen

Tilstand	Livskvalitetsvekt	Kilde
Før progresjon	0,78	COU-AA-301
Etter progresjon	0,5	Sandblom et al.
Utfall	Livskvalitetsendring	
Pågående Zytiga-behandling	+ 0,046	COU-AA-301
Neuropati	- 0,078	COU-AA-301
Neutropeni	- 0,078	COU-AA-301
Febrilsk neutropeni	- 0,078	COU-AA-301
Trombocytopeni	- 0,078	COU-AA-301
Anemi	- 0,078	COU-AA-301
Ødema (Periferisk)	- 0,078	COU-AA-301

Hypokalemi	- 0,078	COU-AA-301
Høyt blodtrykk	- 0,078	COU-AA-301
Artralgi (Leddsmerter)	- 0,078	COU-AA-301
Asteni (tretthet)	- 0,078	COU-AA-301
Diaré	- 0,078	COU-AA-301
Dyspne (pustevansker)	- 0,078	COU-AA-301
Utmattelse	- 0,078	COU-AA-301
Kvalme	- 0,078	COU-AA-301
Oppkast	- 0,078	COU-AA-301

3.1.4 Kostnader (input data)

Hver tilstand i Markovmodellen er tilknyttet en gjennomsnittlig kostnad som avhenger av både hvor mange ressurser som brukes i tilstanden og de samfunnsøkonomiske riktige prisene på disse. Søkeren fikk innspill fra to norske spesialister Olbjørn Klepp (onkolog ved Ålesund sykehus) og Sofie Fosså (tidligere onkolog ved OUS, nå pensjonert) til estimering av tjenesteforbruket i de ulike pasientgruppene og de ulike sykdomsfaser. Hovedkostnadsgruppene i modellen er:

- Legemiddelkostnader,
- oppfølgingskostnader,
- kostnader ved behandling av bivirkninger,
- tids- og reisekostnader til pasientene, og
- produksjonsvirkninger

• Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene bestemmes av: lengden på behandlingen, legemiddeldose, og pris (AUP uten MVA) per dose. Legemiddeldoseringene og -prisene presenteres i tabellen nedenfor:

Tabell 4: Legemiddelkostnader

Legemiddel	Dose	AUP m/ MVA pr pakning	AUP u/ MVA pr pakning	Doser pr. pakning	AUP u/ MVA per dose
Zytiga	1000 mg/dag	34 449,3	27 559,44	30	918,65
Prednisolon*	10 mg/dag	77,50	62	50	1,24

* Prednisolon Nycomed, 5 mg, 100 stk.

Pasientene i begge grupper behandles med en like høy dose av prednisolon. I tillegg antas det at pasientene med benmetastase vil få behandling med bisfosfonater i form av én 4 mg

infusjon Zometa hver fjerde uke. Søkeren estimerer at disse pasientene utgjør omtrent 40 % av alle pasientene før progresjon og 45 % etter progresjon, uavhengig av gruppe. Disse estimatene diskuteres i avsnitt 3.4.3

• **Oppfølgingskostnader**

Modellen inkluderer også oppfølgingskostnader i forbindelse med behandling med Zytiga eller prednisolon. Her inkluderes det besøk hos helsepersonell (onkolog, urolog, fastlegen og/eller sykepleier) og testtaking (diverse skann, blodprøver, røntgenbilder, osv).

Disse kostnadene deles igjen i to grupper:

- Planlagte kostnader, og
- Ikke planlagte kostnader

De planlagte kostnader er forbundet med tjenester i behandlingsforløpet legen på forhånd har bestemt for pasienten, mens de ikke-planlagte kostnader er forbundet med behandling av episoder hvor pasienten opplever en akutt forverring i sin tilstand, og der det er uklart om forverringen skyldes prostatakreftsymptomer eller behandlingsbivirkninger.

Planlagte oppfølgingskostnader

Disse kostnadene brytes ned i oppfølgingskostnader før og etter progresjon. Kostnadene før progresjon er ulike for Zytiga- og prednisolonarmen i modellen, mens kostnadene etter progresjon er like.

Kostnader før progresjon

Kostnadene for Zytiga er høyere for de første tre måneder av behandling enn for resten av behandlingstiden før sykdomsprogresjon. Dette skyldes en tettere oppfølging med både hyppigere besøk hos onkologen og sykepleieren, samt hyppigere tester, for å bedre overvåke pasientenes initial respons på behandling. Nedenfor vises hvilke tjenester som utløser disse oppfølgingskostnadene, hvor ofte tjenestene gis, hvilke honorar som tjenestetilbyderen får, estimatene på enhetskostnader, estimatet på total kostnad per syklus og til slutt kilden for dataene benyttet i estimeringen av kostnadene. Merk at tabellen viser kostnader for perioder på 4 uker, en uke lengre enn en syklus på 3 uker, men at denne forskjellen justeres for i søkerens modell:

Tabell 5: Behandlingskostnader for Zytiga i de tre første månedene. Søkerens beregninger.

Tjeneste	Frekvens	Frekvens per fire ukers periode	Honorar (kr)	Enhets-kostnad (kr) ¹	Kostnad per fire ukers periode (kr) ²	Kilder
Onkolog	1 besøk hver 8. uke	0,5	1 223	1 223	612	Helsedirektoratet, 2012,

						NordDRG: 912A
Sykepleier	1 besøk hver 4. uke	1	357	357	357	SSB 2011; Kunnskapssenteret 2009
CT-skanning	50 % av pasienter, 1 besøk hver 18. Uke	0,11	2 323	4 646	511	HELFO 2010
MRI-skanning	1 besøk hver 18. Uke	0,22	2 489	4 978	1 095	HELFO 2010
Ben-scintigrafi	75 % av pasientene 1 besøk hver 18. uke	0,17	2 323	4 646	790	HELFO 2010 (antas at enhetskostnaden er den same som for CT-skan)
Røntgen av brystkassen	50 % av pasientene 1 hver 18. uke	0,11	363	726	80	HELFO 2010
Tak og tyding av EKG	1 besøk hver 18. uke	0,22	120	240	53	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 707
Hematologisk analyse med celleteller	1 besøk hver 4. uke	1	63	126	126	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, code:706f
PSA	1 besøk hver 5. uke	0,8	106	106	85	Rikshospitalet prisliste (2012) for lab tester
Lipidtest (Totalkolesterol)	1 besøk hver 12. uke	0,33	21	42	14	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 708c
Lever-funksjonstest (Analyse av ALAT og GT)	1 besøk hver 12. uke	0,33	27	54	18	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, code: 708b
Nyre-funksjonstest (Analyse av kreatinin)	1 besøk hver 9. uke	0,44	27	54	24	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, code: 708d
Total kostnad hver fjerde uke (kr)	3 763					

¹ (Enhetskostnaden = Honorar x 2), i henhold til Legemiddelverkets reviderte retningslinjer. Dette gjelder ikke besøk hos onkolog, urinolog og sykepleier samt PSA-test da disse er enten DRG-takster eller basert på DRG-takster.

² Kostnad per syklus = Enhetskostnad x Frekvens

Kostnadene i Zytiga-armen etter de tre første månedene er lavere siden oppfølgingen av pasienten blir mindre intensiv, og på samme nivå som kostnadene forbundet med prednisolon:

Tabell 6: Behandlingskostnader for Zytiga etter de tre første månedene og for prednisolon - før progresjon

Tjeneste	Frekvens	Frekvens per fire ukers periode	Honorar (kr)	Enhets-kostnad (kr)	Kostnad per fire ukers periode (kr)	Kilder
Onkolog	1 besøk hver 17. uke	0,24	1 223	1 223	294	NordDRG 912A, Helsedirektoratet, 2012,
Urolog	1 besøk hver 25. uke	0,16	1223	1 223	196	NordDRG 912A, Helsedirektoratet, 2012,
Fastlege	1 besøk hver 10. uke	0,4	286	572	229	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 2ad + 2cd + 2dd
Sykepleier	1 besøk hver 25. uke	0,16	357	357	57	SSB 2011; Kunnskapssenteret 2009
CT-skanning	50% av pasienter, 1 besøk hver 25. Uke	0,04	2 323	4646	186	HELFO 2010
MRI-skanning	1 besøk hver 52. uke	0,08	2 489	4978	398	HELFO 2010
Ben-scintigrafi	1 besøk hver 52. uke	0,08	2 323	4646	372	HELFO 2010
Røntgen av brystkassen	50% av pasientene 1 hver 52. Uke	0,04	363	726	29	HELFO 2010
Tak og tyding av EKG	50% av pasientene, 1 besøk hver 52. uke	0,04	120	240	10	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 707
Hematologisk analyse med celledeller	1 besøk hver 6. uke	0,67	63	126	84	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode:706f
PSA	1 besøk hver 8. uke	0,5	106	106	53	Rikshospitalet prisliste (2012) for lab tester
Lipidtest (Totalkolesterol)	1 besøk hver 24. uke	0,17	21	42	7	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 708c
Lever-funksjonstest (Analyse av ALAT og GT)	1 besøk hver 18. uke	0,22	27	54	12	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 708b
Nyre-funksjonstest (Analyse av kreatinin)	1 besøk hver 18. uke	0,22	27	54	12	Legeforeningen, Normaltariffen

						2011-2012, kode: 708d
Total kostnad hver fjerde uke (kr)	1 938					

Oppfølgingskostnader etter progresjon

Når pasienten opplever progresjon følges han tettere opp gjennom hyppigere innkallinger til fastlegen/spesialisten og/eller gjennom hyppigere prøve- og testtaking. Dette medfører høyere kostnader enn i perioden før progresjon³, ca. 3 100 kr. per syklus mot 1 940 kr.

Tabell 7: Behandlingskostnader etter sykdomsprogresjon. Begge pasientgrupper.

Tjeneste	Frekvens	Frekvens per fire ukers periode	Honorar (kr)	Enhets-kostnad (kr)	Kostnad per fire ukers periode (kr)	Kilder
Onkolog	1 besøk hver 4. uke	1	1 223	1 223	1 223	NordDRG 912A, Helsedirektoratet, 2012,
Urolog	1 besøk hver 25. uke	0,16	1 223	1 223	196	NordDRG 912A, Helsedirektoratet, 2012,
Fastlege	1 besøk hver 5. uke	0,8	286	572	458	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 2ad + 2cd + 2dd
Sykepleier	1 besøk hver 18. uke	0,22	357	357	79	SSB 2011; Kunnskapssenteret 2009
CT-skanning	50% av pasienter, 1 besøk hver 25. Uke	0,04	2 323	4 646	186	HELFO 2010
MRI-skanning	1 besøk hver 52. uke	0,08	2 489	4 978	398	HELFO 2010
Ben-scintigrafi	1 besøk hver 52. uke	0,08	2 323	4 646	372	HELFO 2010
Røntgen av brystkassen	1 hver 52. Uke	0,08	363	726	58	HELFO 2010

³ Men etter de tre første behandlingsmånedene når det gjelder Zytiga-pasientene.

Tak og tyding av EKG	50% av pasientene, 1 besøk hver 52. uke	0,04	120	240	10	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 707
Hematologisk analyse med celledteller	1 besøk hver 18. uke	0,22	63	126	28	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode:706f
PSA	1 besøk hver 8. uke	0,5	106	106	53	Rikshospitalet prisliste (2012) for lab tester
Lipidtest (Totalkolesterol)	1 besøk hver 52. uke	0,08	21	42	3	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 708c
Lever-funksjonstest (Analyse av ALAT og GT)	1 besøk hver 18. uke	0,22	27	54	12	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 708b
Nyre-funksjonstest (Analyse av kreatinin)	1 besøk hver 8. uke	0,5	27	54	27	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 708d
Total kostnad hver fjerde uke (kr)	3 101					

Ikke-planlagte oppfølgingskostnader før og etter sykdomsprogresjon.

I modellen tas det høyde for at alle pasientene, uansett gruppe, kan oppleve akutte sykdomsforverring som krever umiddelbar oppfølging av helsepersonell eller i verste fall sykehusinnleggelse. Begge pasientgrupper kan oppleve slike episoder, men størrelsen på disse avhenger av hvilken behandling pasienten får og hvorvidt sykdommen har progrediert eller ikke. I tabellen nedenfor (tabell 8) vises det kostnadsestimatene før progresjon for Zytiga:

Tabell 8: Ikke-planlagte behandlingskostnader for sykdomsprogresjon for Zytiga-pasienter.

Tjeneste	Frekvens	Forventet antall tjenester pr pasient	Honorar (kr)	Enhets-kostnad (kr)	Kostnader (kr)	Kilder
Sykehusinnleggelse	10% av pasientene, 6 dager i gjennomsnitt	0,6	12 571	12 571	7 543	Helsedirektoratet 2009

Onkolog	50% av pasientene, et besøk	0,5	1 223	1 223	612	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering 2012, NordDRG: 912A
Urolog	10% av pasientene, et besøk	0,1	1 223	1 223	122	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering 2012, NordDRG: 912A
Fastlege	50% av pasientene, to besøk	1	285	570	570	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 2ad+2cd+2dd
Sykepleier	40% av pasientene, to besøk	0,8	357	357	286	SSB 2011; Kunnskapssenteret 2009 (23)
Total engangskostnad per episode (kr)	9 132					

Søkeren estimerer at de ikke-planlagte behandlingstkostnadene for Zytiga-pasientene vil være omtrent det dobbelte av tilsvarende kostnadene for prednisolon-pasientene (9 100 kr. mot 4 500 kr.). Søkeren anførte at grunnen til dette er at i disse episodene er det uklart om forverringen skyldes prostatakreftsymptomer eller bivirkninger ved behandling. Siden Zytiga-pasientene opplever både oftere og alvorligere bivirkninger enn prednisolon-pasienter vil behovet for ikke-planlagt behandling sannsynligvis være større hos Zytiga-pasienter. Tabell 9 viser de ikke-planlagte behandlingstkostnader før progresjon.

Tabell 9: Ikke-planlagte behandlingstkostnader før sykdomsprogresjon. Prednisolon alene.

Tjeneste	Frekvens	Forventet antall tjenester pr pasient	Honorar (kr)	Enhets-kostnad (kr)	Kostnader (kr)	Kilder
Sykehusinnleggelse	5 % av pasientene, i gjennomsnitt 6 dager	0,3	12 571	12 571	3 771	Helsedirektoratet 2009
Ønkolog	15 % av pasientene, to besøk	0,3	1 223	1 223	367	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering 2012, NordDRG: 912A
Urolog	5 % av pasientene, et besøk	0,05	1 223	1 223	61	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering 2012, NordDRG: 912A

Fastlege	20 % av pasientene, to besøk	0,4	285	570	228	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 2ad+2cd+2dd
Sykepleier	10 % av pasientene, to besøk	0,2	357	357	71	SSB 2011; Kunnskapssenteret 2009
Total engangskostnad per episode (kr)	4 500					

Søkeren antar at pasienten vil slutte med Zytiga etter å ha fått progresjon, slik at de ikke-planlagte behandlingskostnader vil være like for alle pasientene etter progresjon.

Videre beregnes det ikke lenger en kostnad per episode, men en kostnad per modellsyklus på ca. 1 300 kr. Se tabell 10.

Tabell 10: Ikke-planlagte behandlingskostnader etter sykdomsprogresjon.

Tjeneste	Forventet antall tjenester pr. pasient pr. syklus	Honorar (kr)	Enhets-kostnad (kr)	Kostnader per syklus (kr)	Kilder
Sykehusinnleggelse	0,09	12 571	12 571	1 131	Helsedirektoratet 2009
Onkolog	0,06	1 223	1 223	73	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering 2012, NordDRG: 912A
Urolog	0,015	1 223	1 223	18	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering 2012, NordDRG: 912A
Fastlege	0,12	285	570	68	Legeforeningen, Normaltariffen 2011-2012, kode: 2ad+2cd+2dd
Sykepleier	0,06	357	357	21	SSB 2011; Kunnskapssenteret 2009
Total engangskostnad per episode (kr)	1 313				

- ***Kostnader ved behandling av bivirkninger***

Behandling med prednisolon og Zytiga medfører risiko for ulike type bivirkninger. Tabellen nedenfor viser forskjellene i frekvensen mellom gruppene, den gjennomsnittlige behandlingskostnad per bivirkningstilfelle og til slutt den forventede forskjellen i kostnader forbundet med behandling av disse:

Tabell 11: Frekvens av bivirkninger i COU-AA-301 studien

Bivirkning	Frekvens		Forskjell	Gjennomsnittlig behandlingskostnad
	Zytiga + prednisolon	Prednisolon alene		
Neuropati	0,3%	0,5%	-0,3%	26 899
Neutropeni	0,1%	0,3%	-0,1%	30 758
Febrilsk neutropeni	0,4%	0,0%	0,4%	30 758
Trombocytopeni	1,4%	0,5%	0,9%	28 924
Anemi	7,8%	8,1%	-0,3%	24 416
Ødema (Periferisk)	1,8%	0,8%	1,0%	23 116
Hypokalemi	4,4%	0,8%	3,7%	17 996
Høyt blodtrykk	1,3%	0,3%	1,0%	25 294
Artralgi (Leddsmerter)	5,1%	4,3%	0,7%	17 385
Asteni (tretthet)	3,3%	2,0%	1,3%	23 116
Diarea	1,1%	1,3%	-0,1%	15 857
Dyspne (pustevansker)	1,8%	2,3%	-0,5%	13 870
Utmatteelse	9,1%	10,4%	-1,3%	23 116
Kvalme	2,1%	2,8%	-0,6%	15 857
Oppkast	2,7%	3,0%	-0,4%	15 857
Total kostnadsforskjell over hele tidshorizonten				1 205

Zytiga-behandlingen medfører noe høyere bivirkningskostnader enn prednisolonbehandlingen. Denne kostnadsforskjell er på 1 200 kr, og tas i modellen som en engangskostnad i den første syklusen, en beskjeden forskjell med lite innvirkning på modellens resultater.

- **Tids- og reisekostnader til pasienten**

Avsnittene over viser at mCRPC-pasienter hyppig besøker helsepersonell og/eller gjennomgår prøvetaking, noe som i de fleste tilfellene krever at pasienten, alene eller sammen med følger, må reise frem til og tilbake fra behandlingsstedet. Dette vil medføre kostnader i form av tapt arbeidstid/fritid og bruk av transporttjenester.

Når det gjelder tapt tid tar søkeren kun hensyn til tapt arbeidstid for pasienten, ikke til tapt fritid. Det antas at kun 29,4 % av pasientene er arbeidsføre og at de jobber i 100 % - stillinger. Videre antas det at tapet er på 3,5 timer per besøk hos helsepersonell (2,5 timers reise frem og tilbake og en time venting/behandling) og at den gjennomsnittlige timelønn er på 250 kr, noe som gir et tap per besøk på 875 kr.

Og når det gjelder bruk av transporttjenester, har søkeren estimert at hver reise (tur og retur) i gjennomsnitt vil medføre reisekostnader på 400 kr, en nedjustering av Kunnskapssenterets estimater i to av sine rapporter (24, 25).

- **Produksjonsvirkninger**

Søkeren inkluderte ikke i sin opprinnelige søknad produksjonsvirkninger. Grunnen til dette var at tall fra COU-AA-301-studien og NORDCAN (et samarbeidsprosjekt mellom alle de nordiske kreftregistre) viste til at mCRPC-pasientene i gjennomsnitt er mellom 69 og 70 år, og at tilstanden til mange pasienter er så dårlig at mange av dem er arbeidsuføre.

Blåreseptnemnda ba om å inkludere de eventuelle produksjonsvirkninger ved å behandle disse pasientene. Firmaet antok da at alle pasienter under 67 år (29,4 % av pasientene) ville kunne fortsette å jobbe 100 % så lenge de ikke opplevde progresjon. Ekspertene som firmaet konsulterte mente at antagelsen var for optimistisk, da minst 30 % av disse pasientene ikke er i stand til å jobbe pga. sykdommens symptomer. Legemiddelverket diskuterer disse antagelsene i avsnitt 3.4.3

Modellens resultater, etter å ha tatt hensyn til produksjonsvirkningene, viser at Zytiga-pasientene kunne ha jobbet og produsert for en verdi av 148 712 kr, mot 94 887 kr for prednisolon alene-pasientene. Dvs. at behandlingen med Zytiga potensielt kan gi produksjonsgevinster for en verdi av 53 825 kr., takket være at pasientene lever lenger uten å oppleve progresjon.

- **Kostnader ved livets slutt**

I modellen tas det også hensyn til kostnadene som påløpes ved livets slutt, definert som kostnadene i de siste tre levemånedene. Søkeren antar at kostnadene er like på tvers av gruppene. I tabellen nedenfor (tabell 12) vises det hvilke tjenester som vil tilbys pasientene, hvilken andel av pasientene som vil få tilbud om disse tjenestene og til slutt de gjennomsnittlige kostnadene ved livets slutt:

Tabell 12: Behandlingskostnader ved livets slutt (tre siste levemånedene)

Tjeneste	Mengde	Andel pasienten som tilbys tjenesten	Enhetskostnad	Forventet kostnad (kr) ¹
Hjemmebesøk - sykepleier	20 timer	40 %	357 kr/time	2 856
Hjemmebesøk - lege	5 timer	30 %	285 kr/time	428

Sykehjemsopphold	5 uker	50 %	16 221 kr/uke	40 554
Behandling ved palliativenhet	Siste to uker i livet	80 %	13 619 kr/uke	21 792
Totalkostnad	65 630 kr			

¹Forventet kostnad = Mengde x Andel x Enhetskostnad

De totale kostnadene per pasient ved livets slutfase er høye, 65 630 kr. Dette skyldes antagelsen (basert på tilbakemelding fra onkologer: Fosså og Klepp) om at 50 % av prostatakreftpasientene vil måtte legges inn på sykehus og få behandling der i fem uker (40 554 kr. per opphold), og at de fleste pasientene vil få behandling ved en palliativenhet i livets to siste uker (21 792 kr. per opphold).

3.1.5 Valg av diskonteringsrente

Søkeren benytter en diskonteringsrate på 4 % per år for både kostnader og helseeffekter, i henhold med Finansdepartementets bestemmelse.

3.2 Resultater

3.2.1 Behandlingseffekt

Behandlingseffekten målt i (diskonterte) antall vunne leveår (LYG) er 1,3734 for Zytiga mot 1,0398 for prednisolon alene i søkerens hovedanalyse. Dette innebærer en forskjell på 0,3336 LYG, dvs. en økning på 32 % ⁴.

Når antallet vunne leveår blir justert for livskvalitet, gir analysen en effekt på 0,9271 (diskonterte) QALY hos Zytiga-pasientene mot 0,6536 hos prednisolon-pasientene. Dette er en økning på 0,2735 QALY, dvs. en økning på 41,85 %. Tabellen nedenfor viser hvordan pasientenes livskvalitetsjusterte levetid målt i antall QALY fordeles mellom før progresjon- og etter progresjonstilstandene:

Tabell 13: Fordelingen av QALY-gevinster, før og etter progresjon. Søkerens hovedanalyse.

Helsetilstand	Zytiga	Prednisolon
Før progresjon	0,6091 (65 %)	0,3689 (56 %)
Etter progresjon	0,3180 (35 %)	0,2846 (44 %)
<i>Totalt</i>	<i>0,9271 (100 %)</i>	<i>0,6536 (100 %)</i>

⁴ = (1,3734-1,0398)/1,0398

QALY-gevinsten for Zytiga-pasientene skyldes dels at de opplever 32 % lengre levetid enn prednisolon-pasientene og at de i tillegg tilbringer lengre tid i progresjonsfri-tilstanden, hvor livskvaliteten er høyere.

3.2.2 Kostnader

Tabellen nedenfor stiller opp alle (diskonterte) kostnadene for hver behandlingsarm før og etter progresjon, samt alle endringene i tidsbruken til pasientene.

Tabell 14: Diskonterte kostnader per tilstand i begge behandlingsgrupper (i kroner og som prosent av de totale).

	Zytiga (kr)	Prednisolon (kr)
Progresjonsfri tilstand	285 612 71,2 %	20022 11 %
Legemiddelbehandling	247 430	213
Andre legemidler	7 572	4 619
Bivirkninger	9 134	4 500
Standard oppfølging	21 475	10 691
Progresdiert sykdom	96 597 24,1 %	94 008 51,5 %
Legemiddelbehandling	0	0
Andre legemidler	7 311	6 544
Bivirkninger	3 341	2 990
Standard oppfølging	23 374	20 921
Kostnader ved livets slutt	62 572	63 552
Tidsbruk (før og etter progresjon)	18 851 4,7 %	68 339 37,5 %
Reisekostnader	11 465	8 827
Tidsbruk ved behandling	7 385	5 686
Produksjonsgevinst ved Zytigabehandling	- 53 826	0
Total (kr)	347 234	128 543

Kostnadene i Zytiga-armen er til sammen på ca. 350 000 kr mot om lag 130 000 kroner i prednisolon-armen. dvs. Kostnadsforskjellen er størst før sykdommen progredierer og skyldes betydelig forskjell i legemiddelkostnadene for Zytiga vs. prednisolon. (247 430 kr mot 213 kr årlig). De andre kostnadene ved Zytiga er klart lavere enn legemiddelkostnadene, men fortsatt mellom 60 % og 100 % høyere enn for prednisolon.

Kostnadene etter progresjon er relativt like (ca. 96 600 kr for Zytiga mot ca. 94 000 for prednisolon), mens kostnadene forbundet med endringer i pasientenes tidsbruk er lavere for Zytiga-pasientene, til tross for at Zytiga-pasientene må reise mer og bruke mer av sin tid for å få behandling. Dette skyldes at i utgangspunkt arbeidsføre pasienter forblir

progresjonsfrie over lengre tid med Zytiga og dermed kan fortsette å jobbe, noe som gir en gevinst på 53 826 kr, som kompenserer for noe høyere tids- og reisekostnader (18 851 kr mot 14 513 kr).

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Nedenfor sammenstilles effektene og kostnadene til begge behandlinger:

Tabell 15: Kostnadseffektivitetsresultater i søkerens hovedanalyse (diskonterte tall). Inkludert reise, tidskostnader og produksjonsgevinster

	Abiraterone	Prednisolone	Forskjell
Totale kostnader (kr)	347 234	128 543	218 691
Total LYG	1,3734	1,0398	0,3336
Total QALY	0,9271	0,6536	0,2735
IKER (kr/LYG)	655 495		
IKER (kr/QALY)	799 528		

I søkerens hovedanalyse gir Zytiga + prednisolon en LYG-gevinst på 0,3336, en QALY-gevinst på 0,2735 QALY og merkostnader på ca. 219 000 sammenlignet med prednisolon alene. Dette innebærer en inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) på ca. 660 000 kr./LYG, eller ca. 800 000 kr./QALY. Dette er adskillig høyere enn det Legemiddelverket pleier å anse som kostnadseffektivt i refusjonssammenheng. I neste avsnittet presenteres søkerens analyser av hvor følsomme disse resultatene er for endringer i viktige variabler i modellen.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Resultatene av en helseøkonomisk analyse er som regel basert på mange forutsetninger og variabler. En del av disse vil være usikre. Derfor er det viktig å teste hvordan og i hvilken grad endrede forutsetninger og endrede variabelverdier påvirker resultatet.

Søker har i denne forbindelse foretatt både enveis og probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA).

3.3.1 Enveis sensitivitetsanalyser

I en enveis sensitivitetsanalyse ser man på hvordan modellens resultater og IKER påvirkes av endringer i en enkel variabel, som oftest når variabelen tar en lav og høy verdi. Disse verdiene pleier å være den nedre og øvre grensen i 95% - konfidensintervallet når dette er tilgjengelig.

Søkeren har gjennomført slike enveis sensitivitetsanalyser for en rekke variabler i modellen (kliniske effekter, livskvalitetsvektorer, kostnader, osv.) og presentert resultatene i et Tornadodiagram, der konsekvensene av å endre variablene vises uttrykt i form av endring på IKER.

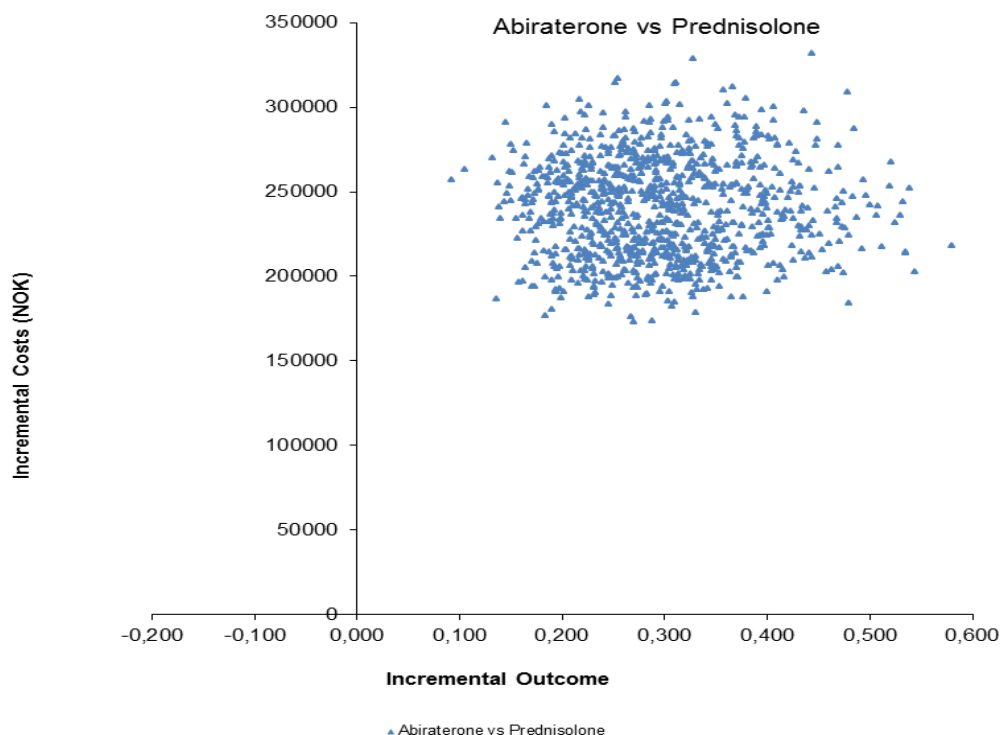
Resultatene viser at de fleste variablene søkeren inkluderte i analysen har minimal individuell innvirkning på IKER i base case. Bare lengden på tidshorisonen klarte å endre IKER-verdien noe nevneverdig da det ble antatt at den reduseres fra 10 til 1 år. Da økte IKER betraktelig fra 804 000 kr/QALY til ca. 1 575 000 kr./QALY. Legemiddelverket anser en så kort tidshorison som urimelig da 16 % av pasienter i Zytiga-gruppen var fortsatt i live etter 2 år.

Resultatene fra disse en veis sensitivitetsanalyser ser ut til å styrke troverdigheten til funnene i søkerens hovedanalyse. Deterministiske, univariate sensitivitetsanalyser som beskrevet kan imidlertid gi et ufullstendig bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker resultatene, f. eks. når det finnes et stort antall parametere med usikker verdi. I slike tilfeller vil enveis endringer i disse variablene ikke være hensiktsmessige fordi man ikke vil fange den samlede usikkerheten til parametrene.

3.3.2 Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)

Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA) kan være en løsning til disse problemene ved bruk av simulering. Slike analyser kan også gi viktig informasjon om hvilke kombinasjoner av kostnader og effekter som er mest sannsynlige.

Søker utførte Monte Carlo-simulering ved å estimere modellens resultater 1 000 ganger. I hver estimering tildeles hver av de usikre variablene én verdi som avhenger av variabelens egen sannsynlighetsfordeling. Resultatene fra de 1 000 simuleringene vises i diagrammet nedenfor. Figuren er hentet fra søknaden.



Verdien på QALY-gevinst ved Zytiga (i x-aksen) spenner mellom ca. 0,1 og 0,6 mens merkostnadene (i y-aksen) spenner mellom ca. 170 000 kr. og 330 000 kr. Videre ser det ikke det ut som om det er noen tydelig samvariasjon mellom QALY-gevinst (i x-aksen) og merkostnader (i y-aksen).

Monte Carlo-simuleringene ble ellers benyttet til å lage en såkalt cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), som angir andel simuleringer hvor IKER ble lik eller mindre enn en hypotetisk terskelverdi. CEAC for Zytiga viser til at i 0 % av simuleringene var IKER lik eller lavere enn 400 000 kr./QALY, 14 % lik eller lavere enn 600 000 kr./QALY, 44 % lik eller lavere enn 800 000 kr./QALY og 71 % lik eller lavere enn 1 000 000 kr./QALY.

Dette bekrefter av kostnadseffektivitetsratio for Zytiga er adskillig høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling i refusjonssammenheng.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverket drøfter nede enkelte momenter, antagelser, beregninger og resultater fra søkerens søknad.

3.4.1 Relevans av analysen mht. søkt PICO

Populasjon

Pasientene i modellen er fra CAU-AA-301 registerstudien. Legemiddelverket vurderer disse som representative for pasienter som vil være aktuelle for behandling med abirateronacetat i norsk klinisk praksis (2.linjebehandling).

Intervensjon

Dosering og behandlingstidspunkt gjenspeiler intervensjonen i registerstudien. Doseringsregimet er i tråd med godkjent preparatomtale og gjenspeiler klinisk praksis. Behandlingstidspunkt og kriterier for seponering av behandlingen er diskutert i kap. 2.2

Komparator

I andrelinjebehandling av mCRPC finnes det i dag kun kabazitaksel som alternativ aktiv behandling med dokumentert effekt på total overlevelse. Frem til nylig var det prednisolon som ble brukt i andrelinjebehandling som palliativ støttebehandling. Legemiddelverket antar at det er primært prednisolon alene som vil fortrenge av abirateron pluss prednisolon for palliativ behandling siden kabazitaksel har dårligere bivirkningsprofil og er mer ressurskrevende i bruk. I den oppdaterte analysen har søkeren brukt prednisolon som hovedkomparator. Valg av komparator er diskutert i kap.2

Utfallsmål

De viktigste helsemessige og økonomiske utfallene er tatt med i den legemiddeløkonomiske analysen. Se også kap.2.2

3.4.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Estimering av OS og PFS

Effektdataene fra COU-AA-301-studien kunne ikke uten videre benyttes i modellen da det var behov for ekstrapolering av resultatene (median tid i studien var kortere enn modellens tidshorisont, hhv. 20,2 mnd. mot 120 mnd.).

Søkeren estimerte da flere parametriske funksjoner for å modellere OS-dataene, hvorav Weibull-fordelingen ga den beste tilpasningen til dataene til hver arm. Legemiddelverket anser denne systematiske fremgangsmåte som godt egnet for problemstillingen og godtar firmaets valg av parametrisk funksjon.

Den samme fremgangsmåten ble benyttet for PFS-dataene. I dette tilfellet viste estimeringsresultatene at en log-logistisk-funksjon var den som ga den beste tilpasningen

til dataene. Søkeren benyttet imidlertid ikke log-logistisk-kurven videre i modellen, men en ikke-parametrisk tilnærming i stedet, nemlig Kaplan-Meier (KM) metoden. For perioden man hadde data for, ble datapunktene fra KM-kurven brukt direkte i modellen for å beregne PFS i begge grupper; mens for perioden utover det, ekstrapolerte man ved å benytte en fast hasard rate beregnet med utgangspunkt i de to siste observasjonene i hovedstudien. Begrunnelsen fra firmaet var at log-logistisk kurvene ga veldig lange «haler», altså at andelen pasienter som ikke opplever PFS i begge armer, faller veldig sakte sammenlignet med det som ble vist i hovedstudien, hvor fallet i PFS er markant på slutten av oppfølgingsperioden.

Legemiddelverket godtar firmaets begrunnelse for å benytte KM-kurven for PFS, men ba firmaet om også å presentere modellens resultater når man bruker log-logistisk-kurven for PFS. Dette pga. to forhold:

For det første så tilpasningen til dataene med en log-logistisk funksjon ut til å være veldig god, både basert på en visuell undersøkelse av de empiriske og estimerte PFS-kurvene og ved en vurdering av AIC-verdiene.

Og for det andre, kan det markante fallet som vises i PFS-dataene ved slutten av oppfølgingstiden skyldes at antallet pasienter i PFS-tilstanden var lav, bare rundt 10 %, noe som øker usikkerhet rundt PFS-estimerer ved oppfølgingslutt. Dette fraråder ekstrapolering fra de to siste observasjonene.

Modellens resultater etter å ha benyttet en parametrisk funksjon for å estimere PFS viser at Zytiga fremsto som mindre kostnadseffektivt: IKER per LYG økte fra ca. 655 000 kr til ca. 762 000 kr, mens IKER per QALY økte fra ca. 800 000 kr. til ca. 858 000 kr.

3.4.3 Kostnadsdata

Legemiddelkostnader

Legemiddelverket ba på møtet i Blåreseptnemnda om tilbakemelding fra Wolfgang Lilleby om de ekstra legemiddelkostnadene for behandling av benmetastase. W. Lilleby anførte at søkeren hadde underestimerte kostnadene ved Zometa behandling, i den forstand at alle pasienter som starter opp med Zometa også må først ha vært hos tannlege for en undersøkelse og at det bør tas panoramarøntgen (OPG). I tillegg bør alle pasienter som starter opp med Zometa, og som ikke har forhøyet serumcalcium, bruke Calcigran forte 500 mg/400IE daglig. Til slutt mente Lilleby at tallene på 40 % / 45 % for behandlingen med Zometa var for lavt, og spesielt når pasienten brukte denosumab 120 mg sc. hver 4. uke istedenfor Zometa.

Da Zytiga-pasienter opplever lengre tid (målt i antall LYG og QALY) i sykdomsprogresjonstilstanden, er det rimelig å anta at merkostnadene v/ Zytiga er noe undervurdert og dermed at IKER er høyere enn i søkerens hovedanalyse.

Tidskostnader

Legemiddelverket har i tidligere refusjonsvurderinger akseptert en gjennomsnittlig kostnad på rundt 400 kr per reise til spesialisthelsetjenesten. Derfor godkjennes også søkerens estimat på 400 kr. Når det gjelder tapt tid, aksepterer Legemiddelverket søkerens estimat for tapt arbeidstid, men savner en vurdering av pasientenes tapte fritid ved behandling/oppfølging og reiser til dette.

Produksjonsvirkninger

Legemiddelverket godtar søkerens estimat om at 29,4 % av pasientene vil kunne jobbe så lenge de ikke opplever progresjon. Imidlertid er tilbakemeldingen fra spesialistene søkeren spurte klar: Estimateret er med stor sannsynlighet for optimist da sykdomsutviklingen har en veldig negativ innvirkning på pasientenes arbeidsevne. For å ta hensyn til dette undersøkte Legemiddelverket et alternativt scenario der man så bort fra produksjonsvirkningene. Effekten av denne endringen på modellens resultater vises i avsnitt 3.5.

Et moment til ved beregning av produksjonsgevinsten er at denne er avhengig av hvilke metode som brukes for å estimere PFS, da arbeidsføre pasientene antas å kunne jobbe kun før de opplever progresjon. Ved bruk av en log-logistisk fordeling for PFS i stedet for Kaplan-Meier-metoden minsker forskjellene mellom pasientgrupper, noe som med stor sannsynlighet vil medføre lavere produksjonsgevinster ved Zytiga-behandling.

3.5 Scenarioanalyser

Firmaet presenterte under saksbehandlingen et alternativt scenario til sin base case hvor enkelte av de opprinnelige antagelsene ble endret:

- Estimering og ekstrapolering av både OS og PFS med utgangspunkt i Kaplan-Meier-dataene fra COU-AA-301-studien.
- Behandlingslengden ble antatt til å være kortere, 7 mnd.
- Behandlingseffekten målt i LYG anses som mer relevant enn målt som QALY.

Resultatene til denne scenarioanalysen er følgende:

Tabell 16: Kostnadseffektivitetsresultater i firmaets alternative scenario

IKER, kr. per QALY	471 466
IKER, kr. per LYG	320 439

Både IKER per LYG og per QALY faller betraktelig ned til nivåer Legemiddelverket pleier å anse som kostnadseffektive. Legemiddelverket deler imidlertid ikke firmaets alternative antagelser om:

1. Legemiddelverket deler ikke søkerens standpunkt om at det ville være best å bruke Kaplan-Meier-dataene direkte i modellen i stedet for å benytte parametriske estimering. Weibull-funksjonene omtalt i avsnitt 3.1.3 så ut til å gi en god tilpasning til OS-dataene fra COU-AA-301-studien og det var behov for ekstrapolering for en periode atskillig lengre enn oppfølgingstiden (10 år mot 20,2 mnd.)
2. Gitt mangel på data om behandlingens lengde med Zytiga i norsk klinisk praksis antar Legemiddelverket at den vil gjenspeile den registrerte behandlingens lengde i COU-AA-301-studien.
3. Søkeren argumenterte for bruken av LYG i stedet for QALY ved vurdering av Zytigas kostnadseffektivitet fordi behandlingen gis i livets slutfase. Søkerens argumenter for bruk av LYG er følgende:
 - Det er mulig at ikke alle gevinstene ved behandling i livets slutfase er tatt med i QALY-effekt mål. Eksempler på dette er omsorgseksternaliteter ved behandling av en pasient ved livets slutt (dvs. gevinster for andre enn pasienten selv) og gevinsten av å vite at du vil få den behandlingen ved livets slutt du trenger, selv om den er kostbar.
 - *Ikke-additivitet* av helsegevinster på tvers av individer i ulike sammenhenger, i den forstand at livsforlengende tiltak burde være mer verdt enn livskvalitetsøkende tiltak, og at livskvalitetsgevinster ved livets slutt burde være mer verdt enn ellers.

Legemiddelverket merker seg at både NICE i UK og TLV i Sverige godtar i sine anbefalinger IKER som i andre sammenheng ville anses som for høye når det gjelder behandlingstiltak ved livets slutt. Det vil si at de har høyere betalingsvilje per vunne QALYs ved livets slutt enn ved tiltak rettet mot pasienter med lengre forventet levetid. Legemiddelverket i sine retningslinjer anbefaler generelt bruk av QALYs. Valg av QALY som felles utfallsmål for helsegevinst bygger på ønske om å kunne sammenligne helsegevinster og kostnader på tvers av ulike pasientgrupper. Dette er viktig i refusjonssammenheng for å sikre lik behandling.

Legemiddelverket satt opp en alternativ scenarioanalyse basert på antagelsene vi anså som best begrunnede.

- Ekstrapolering av OS vha. parametriske metode (Weibull).
- Ekstrapolering av PFS basert på ekstrapolering fra Kaplan Meier-kurven.
- Behandlingslengde på 8,4 mnd.

- Bruk av QALY i stedet for LYG.
- Ingen produksjonsvirkninger.

Resultater av analysen vises i tabell 17.

Tabell 17: Kostnadseffektivitetsresultater i Legemiddelverkets alternative scenario. Uten produksjonsvirkninger

	Abiraterone	Prednisolone	Forskjell
Totale kostnader (kr)	393 674	121 652	272 022
Total LYG	1,3734	1,0398	0,3336
Total QALY	0,9271	0,6536	0,2735
IKER (kr/LYG)	815 348		
IKER (kr/QALY)	994 505		

Resultatene i tabell 17 viser at ved endrede forutsetninger blir merkostnadene (IKER) noe høyere enn i søkerens analyse. Siden dette er de forutsetningene som Legemiddelverket har mest tro på, så trekker dette i retning av at Zytiga pluss prednisolon ikke er en kostnadseffektiv behandling av mCRPC-pasienter sammenlignet med prednisolon alene.

3.6 Oppsummering

Resultatene fra søkerens hoved- og scenarioanalyse, samt Legemiddelverkets egne beregninger viser at behandling med Zytiga kan føre til gevinster i form av 0,27 QALY som tilsvarer ca. 42 % økning i livskvalitetsjustert levetid for en pasientgruppe som tidligere kun hadde tilbud om palliativ behandling. Merkostnadene forbundet med denne gevinsten er imidlertid betydelige (de totale kostnadene i søkerens analyse øker med ca. 170 %). En konsekvens av dette er at kostnadseffektivitetsratio blir mye høyere enn det som vanligvis antas som kostnadseffektiv behandling i refusjonssammenheng. Beregninger tyder på at merkostnader kan beløpe seg til om lag 900 000 kr per QALY. Diskusjon

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Vilkåret om alvorlighet og forventet nytte

Metastaserende kastrasjonsresistent prostata kreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy mortalitet. Abirateronacetat (Zytiga) har godt dokumentert økt overlevelse i en relevant pasientpopulasjon, hovedsakelig gjennom COU-AA-301 studien. Behandlingen har en kortvarig livsforlengende effekt i en pasientpopulasjon bestående av alvorlig syke menn. Legemiddelverket har vurdert at både pasientpopulasjonen i analysen

og gitt intervensjon i studien gjenspeiler i stor grad norsk klinisk praksis. Studien viste at median overlevelse for mCRPC pasienter var signifikant lengre ved abirateronacetat (14,8 måneder) enn ved placebobehandling (10,9 måneder). Begge gruppene fikk i tillegg lavdose prednisolon. Vilkåret om alvorlighet og effekt/ nytte er dermed dokumentert. Det er allikevel en begrensning at all effektdokumentasjon bygger på kun én relevant klinisk studie.

Vilkåret om kostnadseffektivitet

Valg av riktig sammenligningsalternativ for abirateronacetat har vært diskutert med søkeren og var tatt opp på møte i Blåreseptnemnda. Utfordringen ligger i at det er bare to legemidler: kabazitaksel og abirateronacetat som er godkjent som 2. linje behandling som har dokumentert effekt på forlenget total overlevelse. Det finnes ingen studier som sammenligner disse mot hverandre. Legemidlene har dokumentert sammenlignbar effektdata og tilsvarende pris. Dette skulle tilsi at disse to legemidlene representerer alternative behandlingsvalg i relevant pasientgruppe. En rekke faktorer gjør bildet mer komplisert:

- Legemidlene har ulik virkningsmekanisme. Kabazitaksel er et cytostatikum som gis som infusjon på sykehus. Dette er årsaken til at bare mindre andel av relevante mCRPC pasienter egner seg til denne behandlingen på grunn av risiko for bivirkninger og i tillegg er behandlingen ressurskrevende. Abirateronacetat er en peroral androgen syntesehemmer med generelt akseptable bivirkninger og god toleranse.
- Forbrukstall fra Reseptregisteret tyder på at omsetningen av kabazitaksel i kroner utgjør 15 % av omsetningen til abirateronacetat.
- Kabazitaksel er ikke vurdert mht. kostnadseffektivitet for norske forhold i relevant pasientgruppe.

Det synes rimelig å anta at abirateronacetat vil fortrenge flest pasienter fra gruppen som per i dag behandles med prednisolon pluss *best supportive care* (BSC). Dermed bør abirateronacetat terapi kunne sammenlignes med prednisolon pluss BSC. Det som gjør denne sammenligningen problematisk er at prednisolon i motsetning til abirateronacetat ikke har effekt på total overlevelse hos pasienter med mCRPC og behandlingen er bare palliativ. Prisen for en måneds behandling med prednisolon utgjør om lag 0,2 % av prisen for behandling med Zytiga. Etter en samlet vurdering har Legemiddelverket kommet frem til at prednisolon er i dag fortsatt det mest relevante alternativet til abirateronacetat i en helseøkonomisk analyse for norske forhold. Dette fordi vi antar at det er denne behandlingen som vil bli erstattet med abirateronacetat.

Hva som er riktig utfallsmål i den helseøkonomiske analysen for Zytiga kan også diskuteres. Søkeren har presentert resultater både som vunnet leveår (LYG) og som

kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Den helseøkonomiske analysen med prednisolon som komparator resulterte i en helsegevinst uttrykt som antall vunne leveår (LYG) på 0,33 og i kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 0,27. Merkostnader for årlig behandling med abirateronacetat sammenlignet med placebo og prednisolon var på 219 000 norske kroner (uten produksjonsvirkninger). Dette gir en inkrementell kostnadseffekt ratio (IKER) på henholdsvis 655 000 kroner/LYG og 800 000 kroner/QALY. Legemiddelverket anbefaler bruk av kvalitetsjusterte leveår (QALY) som mål for effekt siden QALY er et felles utfallsmål på effekt av ulike tiltak og kan settes opp mot behandlingskostnader. Bruk av QALY som effektmål i refusjonssammenheng er begrunnet med at effekten av ulike tiltak i helsetjenesten kan da sammenlignes på tvers av pasientpopulasjoner.

Kostnadseffektivitetsdata viser at IKER, uansett valg av utfallsmål, er langt over det som vanligvis oppfattes som akseptabel terskel for kostnadseffektiv behandling i refusjonssammenheng. Det er behov for videre diskusjon om livsforlengende tiltak i palliativ fase bør verdsettes annerledes enn tiltak som har potensiell kurativ eller sykdomsmodifiserende mål.

Høy IKER er et resultat av høy pris for et legemiddel som ikke har kurativ effekt, men som kan forlenge livet for pasienter som tidligere bare hadde tilbud om palliativ behandling. Behandlingen resulterte i 42 % økning i livskvalitetsjustert levetid sammenlignet med prednisolon alene, men disse pasientene har fortsatt sterk nedsatt helsetilstand og begrenset levetid. Ekstrapolering av overlevelsesdata og tid til progresjon utover data fra studien har betydning for kostnadseffektivitet. Behandlingen med abirateronacetat reduserer ikke kostnader av behandling ved livets slutt, men utsetter disse med noen måneder.

Fortsatt behandling, til tross for progresjon av sykdommen, vil bidra til enda høyere totale kostnader og har ikke dokumentert effekt. Behandlingslengden er derfor et viktig moment i modellen og kommer til å påvirke helsegevinstene og behandlingskostnadene. Det er ikke utarbeidet retningslinjer for bruk av abirateron i norsk klinisk praksis.

Oppsummering

Samlett vurdering av alle vilkårene

Vilkårene om alvorlighet og dokumentert forventet nytte anses for oppfylt. Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at abirateronacetat har en merkostnad på om lag 900 000 per QALY gitt dagens pris på Zytiga og prednisolon. Dette er med en tidshorisont på 10 år. Produksjonsvirkninger er ikke inkludert. Legemiddelverket understreker at anslagene på kostnadene per QALY i stor grad er avhengig av prisen på abirateronacetat. Reduseres prisen tilstrekkelig, kan abirateronacetat vurderes som kostnadseffektivt under gitte forutsetninger.

Alle vilkårene må være oppfylt for at et legemiddel skal kunne tas opp på generell refusjon. En kostnad på 800-900 000 kroner for hvert vunnet leveår med god livskvalitet (QALY) er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt for legemidler som vurderes på opptak på forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søkeren estimerte at 100 pasienter ville få Zytiga på individuell refusjon i 2012, deretter 250 pasienter i 2013 og at tallet ville stabilisere seg på 310 pasienter fra år 2014. Videre antas at utgiftene per pasient per år vil være på 310 000 kr. Dette vil kunne medføre en samlet utgift på 396,5 millioner kr. fra 2012 til 2016.

Tabell 18: Søkerens opprinnelige budsjettestimater

	2012	2013	2014	2015	2016
Antall pasienter	100	250	310	310	310
Forventet salg (kr)	31 000 000	77 500 000	96 000 000	96 000 000	96 000 000

I møte med Blåreseptnemnda (30. mai 2012) ble det antydnet at inntil 750 pasienter årlig kan egne seg til behandling med abirateronacetat. Kliniske eksperter mente at flere pasienter i Norge får tilbud om aktiv behandling sammenlignet med UK. Dette kan være årsaken til at beregninger utført i UK ikke er direkte overførbare til norske forhold. Legemiddelfirma (Janssen) har regnet ut fra forbrukstall (Reseptregisterdata) at om lag 450-500 pasienter behandles årlig med docetaxel. Dette er basert på salg i DDD per år og beregnet standardisert dose med docetaxel. Det antas at om lag 60 % av disse pasientene vil kunne behandles med abirateronacetat (270-300 pasienter). Tallet på om lag 300 pasienter forutsetter at alle pasienter som får abirateronacetat skal ha prøvd docetaxel først. Hvis dette kravet bortfaller kan antall pasienter bli mye høyere (40-60 % av alle med CRPC).

Tall fra reseptregisteret og HELFO viser at allerede per 1. oktober 2012 har 431 pasienter fått utlevert Zytiga etter søknad om individuell refusjon. Tall fra Farmastat viser at det samlede salget av Zytiga fra 1. november 2011 til 31. oktober 2012 ligger på ca. 88 mill. kr. i AUP-verdi. Dette er mer en dobling av søkers estimat for 2012 på 32 millioner kr i utgifter. Hvis man antar at hele salget av Zytiga er blitt dekket av Folketrygden gjennom individuell refusjon, betyr det at firmaets estimat for 2012 (100 pasienter og 32 mill. kr i utgifter) er betydelig overskredet.

Samtidig viser beregninger at Zytiga-utgifter per pasient per år foreløpig er mye lavere enn det søkeren antok, ca. 205 000 mot 310 000 kr. Dette kan tyde på at gjennomsnitt behandlingstid med abirateronacetat i norsk praksis er noe kortere enn i studien COU-AA-301. Disse data er beheftet med usikkerhet fordi abirateronacetat har vært tilgjengelig for norske pasienter bare i 12 måneder. Det betyr at antall utleverte Zytiga pakninger per pasient ikke gjenspeiler antallet ferdig behandlede pasienter. Det er rimelig å anta at flere av de identifiserte pasientene vil fortsette behandlingen i tiden fremover. Oppdaterte tall for forbruk kan derfor endre på gjennomsnittlige utgiften per pasient. Varighet av behandlingstid har stor betydning for kostnadene.

Legemiddelverket har estimert budsjettvirkninger av å ta Zytiga opp på blåreseptordningen. Forutsetningene for disse estimatene er følgende:

- Den gjennomsnittlige utgiften per pasient holder seg stabil på 205 000 kr. Dette er en konservativ antagelse sammenlignet med søkerens 310 000 kr. Antagelsen er basert på registerdata fra Reseptregisteret for en begrenset tidsperiode.
- Antallet pasienter som får Zytiga på individuell refusjon økes fra dagens 431 pasienter til 480 pasienter. Basert på den raske salgsutviklingen av Zytiga siste 12 mnd. Mulig at også dette er en konservativ antagelse.
- Antallet pasienter som får Zytiga på generell refusjon økes fra dagens 431 til 530 pasienter. Basert på den raske salgsutviklingen av Zytiga siste 12 mnd. Også denne antagelsen er usikker.

Gitt disse forutsetninger, blir virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett av at Zytiga innvilges forhåndsgodkjent refusjon følgende:

Tabell 19: Virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett. Legemiddelverkets budsjettestimater.

Årstall	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Antall pasienter Zytiga ikke på forhåndsgodkjent refusjon	431	440	450	460	470	480
Forventet salg (kr) ¹	88 000 000	90 200 000	92 250 000	94 300 000	96 350 000	98 400 000
Antall pasienter Zytiga på forhåndsgodkjent refusjon	431	450	470	490	510	530
Forventet salg (kr)	88 000 000	92 250 000	96 350 000	100 450 000	104 550 000	108 650 000
Merutgifter ved opptak på blåresept	0	2 050 000	4 100 000	6 150 000	8 200 000	10 250 000

¹For 2012 antar Legemiddelverket at omsetning (i kr) vil ligge på samme nivå som for perioden 1. nov 2011-31.okt 2012, som i følge tall fra Farmastat er på ca. 88 mill. kr.

De estimerte utgifter, gitt en rekke usikre forutsetninger om vekst i antall behandlede pasienter i begge scenarioer, tyder på at merutgiftene kommer til å overskride bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at det er ikke sannsynlighetsovervekt for at 2. linjebehandling med abirateronacetat (Zytiga) hos tidligere docetaxel behandlet pasienter med kastrasjonsresistent prostata kreft, gitt dagens priser, oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Abirateronacetat har dokumentert effekt på total overlevelse i relevant pasientgruppe.

Statens legemiddelverk, 23-11-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Saksbehandler
Krystyna Hviding

Enrique Jimenez

REFERANSER

1. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AI. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(9):2763-7. Epub 2008/05/03.
2. Johannessen DC, KO, Berge V. Nasjonalt handlingsprogram med reviderte retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakrefte. Helsedirektoratet; 2009.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005. Epub 2011/05/27.
4. Improved survival in second-line advanced prostate cancer treated with cabazitaxel. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010;7(12):671. Epub 2011/05/05.
5. Agarwal N, Sonpavde G, Sartor O. Cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011;7(1):15-24. Epub 2010/12/23.
6. Yang LP. Abiraterone Acetate: In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*. 2011. Epub 2011/10/07.
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2012;13(10):983-92. Epub 2012/09/22.
8. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1489-95. Epub 2010/02/18.
9. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1496-501. Epub 2010/02/18.
10. Juvet LK HV, Ringerike T, Klemp M. Vurdering av abirateronacetat som andrelinjebehandling av metastatisk prostatakrefte. 2012. Available from: www.mednytt.no.
11. Legemiddelverket. Møte i Blåreseptnemnda 30.mai 2012. Referat. www.legemiddelverket.no/refusjon: Legemiddelverket; 2012.
12. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with

asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2439-43. Epub 2002/11/21.

13. Winqvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC cancer*. 2006;6:112. Epub 2006/05/04.
14. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):62-71. Epub 2001/01/03.
15. Referat fra møte i Blåreseptnemnda 30.mai 2012. Sak: Zytiga. www.legemiddelverket.no: Legemiddelverket; 2012.
16. Public Assessment Report for Zytiga (abiraterone acetate). European Medicines Agency. 2011.
17. Ryan C. Interim analysis results of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate in chemotherapy naive patients with mCRPC. ASCO Annual meeting; USA2012.
18. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. second edition ed: Chapman & Hall/CRC; 2003.
19. De Bono JSL, CJ.; Fizazi, K . et al. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisolone (P) improved overall survival (OS) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy. Results of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Abstract LBA5. ESMO Congress; Milan, oktober 2010.
20. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(6):1163-8. Epub 2004/03/18.
21. Wu EQ, Mulani P, Farrell MH, Sleep D. Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measured by EQ-5D in metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(5):408-14. Epub 2007/09/25.
22. Anderson P, Benford M, Harris N, Karavali M, Piercy J. Real-world physician and patient behaviour across countries: Disease-Specific Programmes - a means to understand. *Current medical research and opinion*. 2008;24(11):3063-72. Epub 2008/10/02.
23. Kunnskapssenteret. Helseøkonomisk analyse av bevacizumab+paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene som førstelinjebehandling ved metastatisk brystkreft. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2009.
24. Kunnskapssenteret. Identifisering av personer med behov for psykiatrisk hjelp blant asylsøkere. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2004.
25. Kunnskapssenteret. Ny medikamentell behandling av brystkreft - Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft - en helseøkonomisk analyse. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006.

Appendix 1

Kriteria for seponering av abirateronacetat

1. PSA progresjon (25 % økning over baseline) med minimum PSA økning 5 ng/mL
2. Radiologisk progresjon definert ved bildediagnostikk:
 - $2 \geq$ nye benlesjoner ikke forenelig med tumor flare, bekreftet etter ny undersøkelse ≥ 6 uker som viser ≥ 1 ny lesjon
 - Spredning til vev (soft tissue disease progression) i henhold til RECIST kriteria
3. Symptomatisk eller klinisk progresjon definert som
 - Smerte (≥ 30 % økning i de verste smerter siste døgn på BPI-ST skala observert ved 2 påfølgende undersøkelser om med 4 uker mellomrom og uten ekt forbruk av analgetika, eller som
 - Økning i forbruk av analgetika ≥ 30 % observert ved 2 påfølgende undersøkelser med 4 ukers mellomrom. Dette forutsetter at pasienten har BPI-SF skåre ≥ 4
 - Skjelett relaterte hendelser (SRE) definert som patologiske benbrudd, spinal kompresjon, palliativ stråling eller ortopedisk kirurgi
 - Økning i prednisolon dose eller bytte til mer potent glukokortikosteroid slik som deksametason for å behandle smerter eller andre symptomer relatert til prostata kreft er å anse som progresjonsrelatert hendelse
 - Behandlende lege skal vurdere behovet for initiering av ny behandling

Tabell: ECOG* funksjonsstatus poengskala

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50 % waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50 % of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

7 ENGLISH SUMMARY

Abiraterone acetate (Zytiga) plus prednisolone is associated with significantly improved overall survival compared with placebo plus prednisolone in patients with mCRPC previously treated with docetaxel. Abiraterone offers an alternative, orally administered hormonal treatment option to intravenous chemotherapy regimes and is better tolerated with a different safety profile.

Zytiga was appraised for general reimbursement in patient with mCRPC whose disease has progressed under or after the treatment with docetaxel based on submitted reimbursement application from Janssen & Cilag AS Norway.

The manufacturer submitted evidence for the clinical effectiveness and cost-effectiveness of abiraterone. The clinical evidence was based on one multicentre randomised controlled trial, COU-AA-301, in which abiraterone plus prednisolone (n=797) was compared with placebo plus prednisolone (n=398) in patients whose disease had progressed during or after docetaxel treatment. In the primary analysis (median follow-up 12·8 months), median overall survival was 14·8 months in the abiraterone group and 10·9 months in the prednisolone group (p<0·0001). The difference remained significant in a subsequent updated analysis (median follow-up 20·2 months). Secondary endpoints, including a decline in prostate-specific antigen PSA concentration and progression-free survival, favoured abiraterone. The frequency of individual grade 3 or 4 adverse events: hypertension, hypokalaemia, fluid retention or oedema, cardiac disorders, and hepatotoxicity, was less than 4% in both treatment groups.

The manufacturer submitted an economic model to estimate the relative cost-effectiveness of abiraterone plus prednisolone compared with cabazitaxel, and a second analysis against prednisolone alone. (treatment-options for patients in Norway after progression on docetaxel). Norwegian Medicines Agency did not accepted cabazitaxel as a relevant comparator since the drug has approximately 15 % share of the market share of abiraterone, based on sales data from Farmastat. Cost-effectiveness of kabazitaxel in Norwegian setting has been never assessed. There are no comparative data on the relative efficacy of abiraterone and cabazitaxel.

The manufacturer was asked to update the provided cost-utility analysis comparing abiraterone pluss prdnisoslone to prednisolone alone (best supportive care). For its base-

case analysis, the manufacturer chose estimates of effectiveness from the updated analyses of the subgroup in COU-AA-301 who had received one chemotherapy with docetaxel. The health states in the model were *pre-progression*, *postprogression*, and *dead*, with time to discontinuation of treatment as a proxy for progression-free survival. Progression-free survival and overall survival was modeled from Kaplan-Meier curves and Weibull distribution from COU-AA-301. The analysis adopted social services perspective and included the costs of drug administration, disease monitoring, adverse events, and follow-up costs. To establish quality of life in the pre-progression state, the manufacturer developed a mapping algorithm to convert Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P) data collected in the trial into European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire (EQ-5D) utility values. Utility values (EQ-5D) for the pre-progression and post-progression health states were identified by manufacturer from different studies. Treatment duration estimates were based on treatment discontinuation rates from the COU-AA-301 study. The analyses had a 10 years time horizon.

The manufacturer's base-case results showed that comparing abiraterone and prednisolone to prednisolone alone treatment resulted in an ICER of NOK 800 000 per quality-adjusted life-year (QALY) gained. This ICER was particularly sensitive to the utility values chosen for pre-progression and post-progression. Price level for abiraterone acetat is important factor which affects ICER. Norwegian Medicines Agency has performed additional sensitivities analyses which resulted in a probable ICER of 900 000 NOK.

Conclusion

Abirateron acetat is associated with significant improvements in overall survival in relevant population with mCRPC. The treatment costs with abiraterone acetate are far too high in relation to its health benefits. Abiraterone acetate is therefore not recommended for general reimbursement in Norway.