

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_054

Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18-12-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører 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.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zytiga (abirateron). Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Zytiga i henhold til bestilling «ID 2017_054: Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Bakgrunn

Zytiga er et legemiddel til behandling av blant annet nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av høyrisiko mHSPC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Etablert førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis for denne pasientgruppen er tidsavgrenset off label-behandling med docetaxel i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT).

Den opprinnelige tittelen på bestillingen for denne metodevurderingen lød «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi*». Janssen-Cilag har levert en nettverksmetaanalyse (NMA) som muliggjør en indirekte sammenligning mellom Zytiga+ADT og docetaxel+ADT, som er etablert primærbehandling for den aktuelle pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener den innsendte NMAen ikke gir et godt dokumentasjonsgrunnlag for å trekke konklusjoner om at det foreligger effektforskjeller mellom Zytiga og docetaxel. Ettersom behandling med docetaxel er svært rimelig sammenlignet med Zytiga, vurderer Legemiddelverket derfor at behandling med Zytiga ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med docetaxel.

I den innsendte dokumentasjonen argumenterer imidlertid Janssen-Cilag for at Zytiga hovedsakelig vil være et aktuelt behandlingsalternativ for subgruppen av pasienter som ikke er egnet for off label-behandling med docetaxel, på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditeter. Janssen-Cilag bruker derfor behandling med ADT alene som komparator i sitt base case. Legemiddelverket er enige i at det kan være aktuelt å vurdere Zytiga for denne subgruppen av pasientpopulasjonen.

På bakgrunn av denne vurderingen ble tittelen til bestillingen endret av Bestillerforum til «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi*».

Legemiddelverket anslår at omtrent 100 nydiagnostiserte pasienter med høyrisiko mHSPC er uegnet for behandling med docetaxel, og er dermed aktuelle for behandling med Zytiga hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, dobbelblindete fase III-studien LATITUDE, hvor behandling med Zytiga i kombinasjon med prednison og androgensuppressiv behandling (ADT), bestående av luteiniserende hormonfrisettende hormon eller orkiektomi, ble sammenlignet med ADT alene. Resultater fra studien viste at behandling med Zytiga i kombinasjon med prednison og ADT ga signifikant lengre tid til både radiografisk sykdomsprogresjon og død enn ADT alene.

Legemiddelverket mener effekten er godt dokumentert for hele pasientpopulasjonen med høyrisiko nydiagnostisert mHSPC. Studien selekterte imidlertid ikke spesifikt pasienter som var uegnet for behandling med docetaxel, og denne subgruppen med pasienter er heller ikke identifisert og analysert blant totalpopulasjonen i studien i etterkant. Legemiddelverket mener derfor det er en vesentlig grad av usikkerhet når det gjelder overførbarhet av effekten som ble observert for totalpopulasjonen i studien til subgruppen med pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at høyrisiko mHSPC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at høyrisiko mHSPC for subgruppen som behandles med ADT alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Zytiga står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Det foreligger en LIS-pris for flere legemidler, inkludert Zytiga, som inngår i analysen. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnad for Zytiga sammenliknet med ADT for subgruppen som er uegnet for behandling med docetaxel ved bruk av rabatterte priser:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle subgruppen med pasienter som er uegnet for behandling med docetaxel med Zytiga (abirateron) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 98 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen beregnet med LIS-pris er ■ NOK.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zytiga (abirateron). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av abirateron i henhold til bestilling «ID 2017_054: Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Den opprinnelige tittelen på bestillingen for denne metodevurderingen lød «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi*». Janssen-Cilag har levert en nettverksmetaanalyse (NMA) som muliggjør en indirekte sammenligning mellom Zytiga+ADT og docetaxel+ADT. Legemiddelverket har vurdert den indirekte sammenligningen med docetaxel som komparator relevant for hele indikasjonen. Vi har konkludert med at abirateron ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for den totale pasientpopulasjonen med nydiagnostisert med høyrisiko mHSPC. Dette er fordi det ikke er dokumentert entydige effektforskjeller mellom abirateron og docetaxel, kombinert med at docetaxel er svært rimelig sammenlignet med abirateron. I den innsendte dokumentasjonen argumenterer Janssen-Cilag for at abirateron kun vil være et aktuelt behandlingsalternativ for subgruppen av pasienter som ikke er egnet for off label-behandling med docetaxel, på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditeter. Janssen-Cilag bruker derfor behandling med ADT alene som komparator i sitt base case. Legemiddelverket er enige i at det kan være aktuelt å vurdere Zytiga for denne subgruppen av pasientpopulasjonen.

Ordlyden i bestillingen ble derfor endret av Bestillerforum til «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi*», og Legemiddelverket har valgt å legge Janssen-Cilags base case til grunn, dvs. subgruppen med pasienter med nydiagnostisert, høyrisiko mHSPC som ikke er egnet for behandling med docetaxel og i dag behandles med ADT alene.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2016 ble det registrert 5118 nye tilfeller av prostatakraft i Norge. 7 % av disse ble registrert som nydiagnostisert med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC). Det er estimert at omtrent 25 % av disse har høyrisikosykdom og er uegnet for behandling med docetaxel på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditeter. Det totale pasientgrunnlaget av pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel, og dermed er aktuelle for førstelinjebehandling med abirateron anslås dermed å være omtrent 100 nye pasienter per år.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at nydiagnostisert høyrisiko mHSPC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at høyrisiko mHSPC for subgruppen som behandles med ADT alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Dersom allmenntilstand og komorbiditet tilsier at det er mulig og forsvarlig, er standardbehandling i norsk klinisk praksis i dag docetaxel i kombinasjon med androgensuppressiv terapi (ADT), gitt i en begrenset periode tidlig i behandlingsperioden. ADT består av enten medikamentell eller kirurgisk kastrasjon. For pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel, består behandlingen av kun ADT.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, dobbelblindete fase III-studien LATITUDE, hvor behandling med abirateron i kombinasjon med prednison (AAP) og ADT ble sammenlignet med behandling med ADT alene for pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC. Etter en median oppfølgingstid på 30,4 måneder, viste pasientene i AAP+ADT-gruppen forlenget tid til radiografisk sykdomsprogresjon (rPFS) sammenlignet pasientene placebo+ADT-gruppen (HR=0,47; 95 % KI, 0,39–0,55; P<0,001). Median rPFS var 33,0 måneder i AAP+ADT-gruppen og 14,8 måneder i placebo+ADT-gruppen. Det ble også demonstrert en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som mottok behandling med AAP+ADT sammenlignet med ADT alene (HR=0,62; 95 % KI, 0,51–0,76; P<0,001). Median overlevelse var ikke nådd i AAP+ADT-gruppen og var 34,7 måneder i placebo+ADT-gruppen.

Legemiddelverket mener rPFS ikke er det best egnede målet på sykdomsprogresjon for denne metodevurderingen. rPFS samsvarer ikke nødvendigvis direkte med verken avslutning av pågående behandling, iverksetting av ny behandling eller symptomer som fører til redusert helserelatert livskvalitet. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke «tid til påfølgende behandling» (TST) som mål på sykdomsprogresjon i sin hovedanalyse. I den innsendte dokumentasjonen argumenterer Janssen-Cilag for at det i denne saken vil være mest korrekt å tilpasse den parametriske framskriving av effektestimaterne felles for de to studiearmene i modellen, dvs. anta at det foreligger en proporsjonal hasard mellom behandlingene. I den helseøkonomiske modellen har likevel Janssen-Cilag valgt å tilpasse de ekstrapolerte kurvene separat til de to studiearmene. Legemiddelverket er imidlertid enige i Janssen-Cilags argumentasjon i den innsendte dokumentasjonen, og har derfor valgt å tilpasse de parametriske framskrevne kurvene for effektestimaterne felles for begge studiearmene i sin hovedanalyse.

Sikkerhet

Abirateron har vært på markedet i siden 2011, og har en godt etablert og kjent sikkerhetsprofil. Bivirkningene knyttet til behandling med abirateron som ble observert i LATITUDE-studien samsvarte generelt godt med den kjente bivirkningsprofilen til abirateron. Bivirkninger av grad 3 og 4 som forekom hyppigere i AAP-gruppen sammenlignet med placebogruppen var hovedsakelig relatert til overskudd av mineralkortikoid og inkluderte hypertensjon (20,3 % vs. 10,0 %) og hypokalemi (10,4 % vs. 1,3 %).

Legemiddelverket mener effekt og sikkerhet for totalpopulasjonen nydiagnostisert med høyrisiko mHSPC er godt dokumentert. Studien selekterte imidlertid ikke spesifikt pasienter som var uegnet for behandling med docetaxel, og denne subgruppen med pasienter er heller ikke identifisert og analysert blant totalpopulasjonen i studien i etterkant. Legemiddelverket mener derfor det er en vesentlig grad av usikkerhet når det gjelder overførbarhet av effekten som ble observert for totalpopulasjonen i studien til subgruppen med pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. I sitt base case har Janssen-Cilag lagt til grunn en betydelig prisrabatt for abirateron etter ca. 4 år, som følge av forventet generisk konkurranse. Det er imidlertid vesentlig usikkerhet knyttet til om, og eventuelt når, det blir generisk konkurranse da det ikke foreligger noen generiske MT-søknader som Legemiddelverket er kjent med på dette tidspunktet. I tillegg er det usikkert hvor stor prisreduksjon en kan forvente seg siden prisreduksjon ikke er bestemt med trinnspris på samme måte som legemidler finansiert under folketrygden. Legemiddelverket har derfor valgt å se bort fra denne antatte prisbanen i sin hovedanalyse.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Gjennomsnittlig alder for pasienten er økt fra 67 til 75 år
- Endret fra uavhengig til avhengig tilpasning av kurver for PFS og OS
- Definisjon av progresjon endret fra rPFS til TST
- Nyttevektene fra regresjonsanalysene TST og TDCP byttet om på, dette er rettet opp i
- Kurvetilpasning for TTD endret fra Weibull til log logistisk funksjonsform
- Justert for at kostnader for prednisolon og BSC til 0 siden dette var lagt inn dobbelt i modellen
- Endret antatt vedvarende nyttevekt i off treatment for AAP+ADT til likt som ADT
- Antatt konstant pris
- Anvendt maksimal AUP eksl.mva for alle legemidler

Det er endringen av parametriseringen av PFS og OS, og anvendelse av maks AUP eksl.mva uten framtidig reduksjon i pris på abirateron som har mest innvirkning på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av abirateron står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse beregnet med maks. AUP ekskl mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	AAP+ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader	1 283 278	338 734	944 544
Totale QALYs	3, 20	2, 29	0, 91
Totale leveår	4, 11	3, 13	0, 98
Merkostnad per vunnet QALY			1 036 611
Merkostnad per vunnet leveår			965 385

Merkostnad for AAP+ADT sammenliknet med ADT ved å bruke legemiddelets maksimal AUP (eksl.mva) er:

1 036 611 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

965 385 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger en LIS-pris for flere legemidler, inkludert abirateron som inngår i analysen. Merkostnad for abirateron sammenliknet med ADT ved bruk av rabatterte priser er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████ NOK per vunnet leveår.

Janssen-Cilag base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Prisbane og antatte rabatter på legemidler. Diskonterte tall. Per pasient.

	AAP+ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader	██████	318 039	██████
Totale QALYs	3, 42	2, 22	1, 20
Totale leveår	4, 43	3, 04	1, 39
Merkostnad per vunnet QALY			██████
Merkostnad per vunnet leveår			██████

Janssen-Cilag har ikke levert analyse basert på maks. AUP ekskl. mva. Legemiddelverket har beregnet Janssen- Cilag sin innsendte analyse basert på maks. AUP ekskl. mva for å belyse dette. Merkostnad for AAP+ADT sammenliknet med ADT ved å bruke legemidlenes maksimal AUP (eksl.mva) er: **769 666 NOK**.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zytiga (abirateron) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 98 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen beregnet med LIS-pris er [REDACTED] NOK

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Totalt sett vurderer Legemiddelverket at det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Det største usikkerhetsmomentet er knyttet til pasientpopulasjonen, siden pasientene i LATITUDE-studien generelt var langt yngre og friskere enn pasientene som kan være aktuelle for førstelinjebehandling med abirateron i norsk klinisk praksis, dvs. de som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Dette fører til en vesentlig grad av usikkerhet både med hensyn til størrelsen på effektgevinsten ved behandling med abirateron, og i beregningene av absolutt prognosetap for den aktuelle subgruppen av pasienter. Modelleringen av nytte, bivirkninger og kostnader bidrar med ytterligere usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener det er vanskelig å vurdere hvilken innvirkning den samlede usikkerheten har for resultatet av analysen, og om det samlet sett bidrar til en høyere eller lavere merkostnad per vunnet QALY.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 AVANSERT PROSTATAKREFT	15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV NYDIAGNOSTISERT, METASTASERENDE, HORMONFØLSOM PROSTATAKREFT	16
1.4.1 <i>Behandling med abirateron</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
1.4.4 <i>Behandling med androgensuppressiv terapi</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	19
2.1.1 <i>Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon</i>	21
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL	30
3.4.1 <i>Effekt</i>	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	34
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	36
4 ØKONOMISK ANALYSE	41
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	41

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	42
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	43
4.2	RESULTATER.....	47
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	47
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	47
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	48
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	50
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	51
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	52
	REFERANSER.....	54
	APPENDIKS 1: VURDERING AV NETTVERKSMETAANALYSE	56
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	63
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	67
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	67
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	67
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	68
	<i>A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	69
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	70
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	74

LOGG

Bestilling:	IDnr 2017_054: Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.
Forslagstiller:	Spesialisthelsetjenesten ved St. Olavs Hospital HF og OUS, samt Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag
Preparat:	Zytiga
Virkestoff:	Abirateron
Indikasjon:	Indisert sammen med prednison eller prednisolon til: Behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT).
ATC-nr:	L02B X03
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-05-2018
Klinikere kontaktet for første gang	02-08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	27-09-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	04-10-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	20-11-2018
Rapport ferdigstilt:	18-12-2018
Saksbehandlingstid:	210 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 163 dager.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour Christina Sivertsen Anja Schiel Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Torgrim Tandstad
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AAP	Abirateronacetat+prednison
ADT	Androgensuppressiv behandling
AIC	Akaike informasjonskriteriet
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian informasjonskriteriet
DRG	Diagnoserelatert gruppe
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQuol 5 Dimensions
HVD	Høyvolumsykdom
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kamplan-Meier
KrI	Kredibilitetsintervall
LHRH	Luteiniserende hormonfrisettende hormon
LIS	Legemiddelinnkjøps samarbeidet
mHSPC	Metastaserende hormonfølsom prostatakraft
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator, utfall
PSA	Prostata spesifikt antigen
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RMME	Repeated mixed effect
rPFS	Radiografisk progresjonsfri overlevelse
SRE	Skjelettrelaterte hendelser
TST	Tid til påfølgende behandling
TTD	Tid til behandlingsavslutning

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av abirateron (Zytiga) i kombinasjon med androgensuppresiv behandling (ADT) og prednison eller prednisolon til behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi. Prioriteringskriteriene vurderes samlet og veies opp mot hverandre.

Abirateron fikk opprinnelig innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i 2011 til andrelinjebehandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft. Preparatet har siden fått utvidet indikasjonsområdet til å også inkludere førstelinjebehandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft hos pasienter hvor kjemoterapi ikke er klinisk indisert. Indikasjonen nydiagnostisert høyrisiko, mHSPC ble godkjent av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i desember 2017 (1). Det er sistnevnte indikasjon som omfattes av denne metodevurderingen.

Den opprinnelige tittelen på bestillingen for denne metodevurderingen lød «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi*». Janssen-Cilag leverte imidlertid en dokumentasjonspakke hvor de argumenterte for at Zytiga ikke vil være et aktuelt behandlingsalternativ for totalpopulasjonen av pasienter med nydiagnostisert, høyrisiko mHPSC, men heller vil være aktuelt for subgruppen av pasienter som ikke er egnet for førstelinjebehandling med docetaxsel, for eksempel på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditeter. Disse pasientene behandles i dag med ADT alene. Den innsendte helseøkonomiske hovedanalysen fra Janssen-Cilag benyttet derfor behandling med ADT alene som komparator, mens en indirekte sammenligning med docetaxsel som komparator ble sendt inn som en scenarioanalyse.

Legemiddelverket har vurdert den indirekte sammenligningen med docetaxsel som komparator relevant for hele indikasjonen. Vi har konkludert med at abirateron ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for den totale pasientpopulasjonen med nydiagnostisert med høyrisiko mHPSC. Dette er fordi det ikke er dokumentert entydige effektforskjeller mellom abirateron og docetaxsel, kombinert med at docetaxsel er svært rimelig sammenlignet med abirateron. Ordlyden i bestillingen ble derfor endret av Bestillerforum til «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi*», og Legemiddelverket har valgt å legge Janssen-Cilags base case til grunn, dvs. subgruppen med pasienter med nydiagnostisert, høyrisiko mHSPC som ikke er egnet for behandling med docetaxsel og i dag behandles med ADT alene.

Den innsendte dokumentasjonen sammenligner behandling med abirateron+ADT med ADT alene i en kostnad-per-QALY-analyse.

1.2 AVANSERT PROSTATAKREFT

Prostatakraft er den vanligste kreftformen i Norge, og står for omtrent 1 av 3 krefttilfeller blant menn. 5118 menn ble diagnostisert med prostatakraft i Norge i 2016 (2). Kreften vokser først lokalt i prostatakjertelen, og vil deretter infiltrere gjennom kjertelkapselen og ut i fettvevet rundt. Kreften kan metastasere, og spres til regionale lymfeknuter og videre til fjerne organer. Fjernmetastaser er oftest lokalisert til skjelettet. Utviklingen av sykdommen varierer, og det kan ta opptil 20 år fra celleforandringer starter til utvikling av klinisk kreft. Prognosen ved prostatakraft er påvirket av flere faktorer, inkludert prostataspesifikt antigen (PSA)-nivå, Gleason-skår¹ og tumorstadium (3).

De siste 10–20 årene har bruken av prostataspesifikt antigen (PSA)-testing ført til en vesentlig økning av antall diagnostiserte tilfeller av prostatakraft, og til at sykdommen ofte oppdages tidligere i sykdomsforløpet. Likevel vil en andel av pasientene allerede ha utviklet avansert (metastaserende) sykdom ved diagnosetidspunktet. Av de omtrent 5000 som fikk diagnosen hvert år i Norge i periode 2012–2016, hadde ca. 350 per år (7,0 %) metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet (2). Gjennomsnittlig overlevelse for disse pasientene er omtrent 3 år (3).

Basert på estimater fra tidligere kliniske studier av mHSPC, samt innspill fra klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår Legemiddelverket at omtrent 100 pasienter med nydagnostisert mHSPC hvert år har høyrisiko sykdom og er uegnet for behandling med kjemoterapi, og dermed aktuelle for førstelinjebehandling med abirateron.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (4).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY.

¹ Gleason-skår: et verktøy for å vurdere pasientens prognose ved hjelp av vevsprøver fra prostata. Gir en skår fra 2 (lav risiko) til 10 (høy risiko).

1.4 BEHANDLING AV NYDIAGNOSTISERT, METASTASERENDE, HORMONFØLSOM PROSTATAKREFT

1.4.1 Behandling med abirateron

- *Indikasjon*
Indisert sammen med prednison eller prednisolon til: Behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakreft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT).
- *Virkningsmekanisme*
Abirateron reduserer kroppens egenproduksjon av testosteron ved å hemme enzymet CYP17 som fins i testiklene og andre steder i kroppen. Siden prostatakreft er avhengig av testosteron for å vokse, vil redusert produksjon av testosteron redusere kreftens evne til vekst.
- *Dosering*
1000 mg som 1 daglig enkeltdose. Skal tas med en lav dose prednison eller prednisolon ved mHSPC (5 mg daglig). Medisinsk kastrasjon med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene ved bruk av abirateron inkluderer urinveisinfeksjoner, hypokalemi, høyt blodtrykk, perifert ødem og økte nivåer av leverenzymer. Sjeldne bivirkninger inkluderer hjerteproblemer, leverproblemer, skjelettbrudd i ben eller brusk og allergisk alveolitt.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil med abirateron, se preparatomtalen (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft (5), men dette er foreløpig ikke oppdatert med de nyeste behandlingalternativene ved metastatisk prostatakreft. Et utvalg av norske klinikere har derfor utarbeidet en oppdatert oversikt over de seneste behandlingmuligheter for denne pasientgruppen, med utgangspunkt i internasjonale retningslinjer (6).

Behandlingsmålet ved metastaserende prostatakreft er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde (antall/ beliggenhet, PSA-nivå), allmenntilstand og respons på behandling utover kastrasjon. Tumorvevet er vanligvis avhengig av testosteron for vekst og metastasering. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner i de fleste tilfeller med en kastrasjonsfølsom fase, som varer i gjennomsnitt i tre år. I denne fasen kan sykdomsutviklingen hemmes ved å redusere mengden testosteron i kroppen, enten via kjemisk eller kirurgisk kastrering (orkiektomi). Dette kalles gjerne hormonterapi eller androgensuppressiv behandling (ADT). Orkiektomi utføres nå forholdsvis sjelden i Norge, men vurderes som førstevalg for pasienter med truende tverrsnittlesjon, som ikke er tidligere behandlet med endokrin terapi. Kjemisk kastrasjon omfatter behandling med flere ulike legemiddelgrupper, inkludert luteiniserende hormon frigjørende hormon (LHRH)-agonister og LHRH-antagonister, antiandrogener og østrogener. Behandlingen er ikke

kurativ, men har som oftest god palliativ effekt. Det er usikre holdepunkter for økt langtidsoverlevelse ved ADT, men tumorvekst hemmes hos 85 % av pasientene, og skjelettsmerter og andre symptomer som følger av spredning vil lindres. På sikt vil kreftcellene likevel stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering, og gå over i kastrasjonsresistent fase. Dette kjennetegnes av en økning i PSA-nivå, eller radiologisk deteksjon av nye fjernmetastaser (5, 6).

I senere år har flere studier vist at tidlig *off-label*-bruk av kjemoterapi (docetaxel) sammen med ADT i kastrasjonsfølsom fase gir økt overlevelse hos pasienter med metastatisk prostatakreft sammenlignet med ADT alene (7, 8). Disse studiene viste en gjennomsnittlig overlevelsesgevinst på 14–15 måneder i gruppene som fikk docetaxel i tillegg til ADT. I begge studiene fant man størst effekt hos dem med mest avansert sykdom. Dersom allmenntilstand og komorbiditet tilsier at det mulig og forsvarlig, er standardbehandling i norsk klinisk praksis i dag docetaxel i tillegg til ADT i en begrenset periode tidlig i behandlingsperioden.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen i utgangspunktet er docetaxel+ADT (off label). I den innsendte dokumentasjonen argumenterer Janssen-Cilag for at abirateron hovedsakelig vil være et aktuelt behandlingsalternativ for subgruppen av pasienter som ikke er egnet for off label-behandling med docetaxel, på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditet. Janssen-Cilag har levert en nettverksmetaanalyse (NMA) som muliggjør en indirekte sammenligning mellom abirateron+ADT og docetaxel+ADT. Legemiddelverket mener den innsendte NMAen ikke gir et godt dokumentasjonsgrunnlag for å trekke konklusjoner om at det foreligger en relativ effektgevinst med behandling med abirateron sammenlignet med docetaxel. Ettersom behandling med docetaxel er svært rimelig sammenlignet med abirateron, vurderer Legemiddelverket derfor at behandling med abirateron ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med docetaxel.

Legemiddelverket er derfor enige med Janssen-Cilag i at behandling med abirateron vil kunne være mest aktuelt for pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel, og velger derfor å bruke ADT alene som komparator i den videre analysen, i tråd med Janssen-Cilags base case.

1.4.4 Behandling med androgensuppressiv terapi

Som nevnt over, omfatter ADT flere ulike legemiddelgrupper. LHRH-agonister ble benyttet som ADT for pasientene som ikke hadde gjennomført orkiektomi i den kliniske studien som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen. LHRH-agonister anses også som førstevalg ved behandling av prostatakreft med fjernmetastaser i norsk klinisk praksis (5). Gruppen LHRH-agonister omfatter leuprorelin (som injeksjon eller implantat), triptorelin (injeksjon) og goserelin (implantat).

LHRH-agonister administreres månedlig eller hver 3.–6. måned, avhengig av virkestoff og formulering. Legemidlene gir først en stigning av testosteronnivået (oppblussing – «flare reaction»), noe som kan gi akutt forverring av den kliniske tilstanden (9). Dette ses særlig ved utbredte skjelettmetastaser eller urinveisobstruksjon. Fall i serum-testosteron til kastrasjonsnivå (< 0,7–1,7 nmol/l) oppnås først etter 2–4 uker. I denne perioden bør man legge til antiandrogen behandling med bicalutamid eller flutamid for å

motvirke oppblussing. Under ADT skal PSA-nivået kontrolleres av fastlegen hver 3.–6. måned, og ved stigende nivå henvises pasienten tilbake til spesialist. Dersom man finner at testosteronverdiene ikke ligger på kastrasjonsnivå, kan det være aktuelt å bytte til en annen LHRH-agonist eller utføre orkiektomi (5).

ADT, inkludert orkiektomi og LHRH-agonister, har generelt sammenlignbare bivirkningsprofiler, som i hovedsak er relatert til lave testosteronnivåer. Dette inkluderer erektil dysfunksjon, hetetokter, benskjørhet, anemi, tap av muskelmasse, utmattethet, økte kolesterolnivåer, depresjon mm.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for LHRH-agonister, henvises det til preparatomtalene for leuprorelin (10), triptorelin (11) og goserelin (12).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen som ligger til grunn for Janssen-Cilags base case utgjøres av den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde, kliniske fase III-studien LATITUDE – den samme studien som lå til grunn for godkjenning av indikasjonen «behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling.» I tillegg brukes data fra studiene STAMPEDE, CHARTED og GETUG-AFU15 som eksterne kilder for å validere output-data fra den helseøkonomiske analysen.

Janssen-Cilag har i tillegg utført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å innhente dokumentasjon som kan muliggjøre en nettverksmetaanalyse (NMA) som sammenligner abirateron+ADT og docetaxel+ADT.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
LATITUDE (13)	Pasienter med nydiagnostisert (innenfor siste 3 måneder før randomisering) mHSPC og høyrisiko prognostiske faktorer. Høyrisikoprognose ble definert som å ha minst 2 av følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleasonscore ≥ 8 , (2) 3 eller flere lesjoner på skjelettscan, (3) målbar visceral (unntatt lymfeknutesykdom) metastase (n=1199).	Abirateron (1000 mg) i kombinasjon med prednison (5 mg daglig) og ADT (n=597).	Placebo+ADT (n=602).	Totaloverlevelse, radiografisk progresjonsfri overlevelse.	Tid til neste skjelettrelaterte hendelse, tid til PSA-progresjon, tid til påfølgende behandling, tid til oppstart av kjemoterapi, tid til smerteprogresjon.
STAMPEDE (14)	Prostatakreftpasienter med nydiagnostisert, høyrisiko ikke-metastatisk lymfeknutenegativ sykdom ELLER nydiagnostisert metastatisk eller lymfeknutepositiv sykdom ELLER tidligere behandlet sykdom med tilbakefall (n=estimert 11 200).	Mange ulike, inkludert: -ADT+docetaxsel+ Prednisolon -ADT+abirateron+ Prednisolon.	ADT+docetaxsel/ radioterapi/ abirateron.	Totaloverlevelse.	Sviktfri overlevelse, kostnadseffektivitet, skjelettrelaterte hendelser, biokjemisk svikt, progresjonsfri overlevelse, lymfeknuteprogresjon, fjernmetastaser.
CHAARTED (15)	Voksne menn med prostatakreft som er behandlet med ADT i mindre enn 120 dager (n=790).	ADT+docetaxsel.	ADT.	Totaloverlevelse.	Tid til klinisk progresjon, tid til kastrasjonsresistent prostatakreft, andel med komplett PSA-respons etter 6 og 12 mnd, livskvalitet
GETUG-AFU 15 (16)	Pasienter med metastatisk kastrasjonsfølsom prostatakreft (n=385).	ADT+docetaxsel.	ADT.	Totaloverlevelse.	Biokjemisk progresjonsfri overlevelse, radiografisk progresjonsfri overlevelse.

Pågående studier

Janssen-Cilag opplyser at følgende kliniske studier av abirateron er pågående:

- STAMPEDE-studien (se Tabell 3).
- PEACE-1-studien: Fase III-studie av ADT+/-docetaxel+/-lokal radioterapi+/-abirateron hos pasienter med metastatisk, hormon-naiv prostatakraft ([NCT01957436](#)).

2.1.1 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Nettverksmetaanalyse

Som beskrevet i kapittel 1.4.2 er docetaxel+ADT standardbehandling for pasienter med nydiagnostisert, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft i norsk klinisk praksis i dag. På nåværende tidspunkt foreligger det ingen direkte sammenlignende studier av abirateron+ADT og docetaxel+ADT. For å kunne vurdere relativ effekt av abirateron+ADT mot docetaxel+ADT har Janssen-Cilag gjort en indirekte sammenligning (ITC) ved hjelp av nettverks-metaanalyser (NMA) via ADT som felles komparator. Det systematiske litteratursøket som danner grunnlaget for NMAen er datert 24. september 2015 og ble oppdatert 10. juli 2017. Litteratursøket og NMA er beskrevet og vurdert Appendiks 1: Vurdering av nettverksmetaanalyse.

Som beskrevet i Appendiks 1, mener Legemiddelverket den innsendte NMAen har flere svakheter relatert til blant annet heterogenitet i studiepopulasjoner og utfallsmål, samt tilgjengelige behandlingsalternativer i senere linjer som følge av studienes alder. NMAen kunne heller ikke dokumentere noen statistisk signifikante effektforskjeller mhp. tid til sykdomsprogresjon eller død mellom abirateron og docetaxel. Legemiddelverket mener derfor den innsendte NMAen ikke gir grunnlag for å trekke konklusjoner vedrørende relativ effektgevinst med behandling med abirateron+ADT sammenlignet med docetaxel+ADT for totalpopulasjonen med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC. En annen NMA, utført av Wallis et al, undersøkte effekten av abirateron+ADT mot docetaxel+ADT mhp. overlevelse hos pasienter med hormon-naiv, høyrisiko, metastatisk prostatakraft. Også denne NMAen konkluderte med at ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene kunne identifiseres (17).

LATITUDE-studien

LATITUDE-studien var en multinasjonal, dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studie, som undersøkte effekten av abirateron+prednison (AAP) +ADT sammenlignet med ADT alene hos pasienter med nydiagnostisert (innenfor 3 måneder før randomisering), metastatisk, høyrisiko, hormonfølsom prostatakraft. Pasientene ble stratifiserte etter følgende kriterier:

- Tilstedeværelse av målbar visceral sykdom vs fravær av målbar visceral sykdom
- ECOG-status²: 0/1 vs 2

LATITUDE-studien danner grunnlaget for den innsendte helseøkonomiske modellen som utgjør Janssen-Cilags base case. Legemiddelverket vurderer at LATITUDE er egnet for denne metodevurderingen, men vil likevel påpeke følgende: dokumentasjonen fra studien som inngår i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra studiens første planlagte interimanalyse (cut off-dato 31.10.2016). Resultater fra den andre interimanalysen skal ha blitt presentert sommeren 2018, og det ville i utgangspunktet ha vært ønskelig at de mer modne dataene fra denne interimanalysen skulle ha dannet grunnlaget for den

² ECOG: Et mål på kreftpasienters funksjonsstatus. Angis på en skala fra 0 (asymptomatisk) til 5 (død).

helseøkonomiske modellen. Men etter den første interimanalysen ble det imidlertid besluttet at studien skulle avblindes, og at pasientene i placebogruppen skulle få mulighet til å krysse over til aktiv behandling. Legemiddelverket vurderer det derfor som tilstrekkelig at datagrunnlaget for modellen er basert på den første interimanalysen, ettersom data med nyere cut off-dato ville ført til stor grad av støy i effektestimatene som følge av cross over.

Videre vil Legemiddelverket påpeke at LATITUDE ikke selekterte spesifikt pasienter som var uegnet for behandling med docetaxel, og denne subgruppen med pasienter er heller ikke identifisert og analysert blant totalpopulasjonen i studien i etterkant. Dette vil medføre en vesentlig grad av usikkerhet når det gjelder overførbarhet av effekten som ble observert for totalpopulasjonen i studien til subgruppen av pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel.

I tillegg til LATITUDE, bruker Janssen-Cilag resultater fra STAMPEDE-studien som støttende dokumentasjon for effektestimatene fra LATITUDE, og resultater fra studiene CHARTED og GETUG-AFU5 er brukt som eksterne datakilder for å validere parametriserte effektestimater utover studieperioden.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Medianalderen ved diagnosetidspunktet for prostatakraft (uansett stadium) i Norge er stadig synkende, og var i perioden 2012-2016 på 69 år (2). En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at gjennomsnittsalderen for pasienter som diagnostiseres med metastaserende, hormonfølsom prostatakraft er noe høyere enn dette, og kan ligge i området 70-74 år.

Denne metodevurderingen er begrenset til å omfatte pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Ifølge kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med kjennetegnes pasientene i denne subgruppen av høy alder – 80 år eller eldre – eventuelt 75 år ved nedsatt allmenntilstand, ettersom eldre og skrøpeligere pasienter generelt antas å tåle behandling med kjemoterapi dårligere enn yngre og friskere pasienter. Denne subgruppen inkluderer også de som opplever toksisitet ved behandling med docetaxel, samt de med tidligere nevropati.

Den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen omfatter pasienter med høyrisiko mHSPC. Det foreligger imidlertid ingen entydig definisjon på hva høyrisiko prostatakraft er. Norske retningslinjer for behandling av prostatakraft bruker følgende definisjon på høyrisiko: cT⁴-stadium $\geq 3a$ eller PSA >20 ng/ml eller Gleason-skår 8-10 (5). Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med hevder likevel at alle pasienter med sykdom som har vist å kunne metastasere per definisjon kan klassifiseres som høyrisiko.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

LATITUDE-studien inkluderte menn ≥ 18 år, med nydiagnostisert (≤ 3 måneder innen randomisering), høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft. Høyrisiko ble i studien definert som å inneha minst to av tre følgende faktorer som er assosiert med dårlig prognose:

- Gleason-skår på 8 eller høyere
- Minst 3 lesjoner på skjelettet
- Tilstedeværelse av målbar visceral metastase

Pasientene måtte være naive for behandling av metastatisk prostatakraft, med unntak av 3 måneder eller mindre med LHRH-analoger, med eller uten tillegg av tillegg av antiandrogen, eller orkiektomi. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten AAP+ADT eller placebo+ADT. Baseline pasientkarakteristika er vist i Tabell 4.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

⁴ cT-stadium: klinisk stadiuminndeling av prostatakraft. Stadium 3a tilsvarer ekstrakapsulær tumorvekst (unilateralt eller bilateralt).

Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika i LATITUDE-studien (13)

	Abiraterone Group (n=597)	Placebo Group (n=602)
Age (yr), n (%)		
n	597	602
<65	221 (37)	233 (39)
65–69	112 (19)	134 (22)
70–74	141 (24)	115 (19)
≥75	123 (21)	120 (20)
Median	68.0	67.0
Range	38–89	33–92
Gleason score at initial diagnosis, n (%)		
n	597	602
<7	4 (0.7)	1 (0.2)
7	9 (2)	15 (2)
≥8	584 (98)	586 (97)
Baseline pain score (BPI-SF Item 3), n (%)		
n	570	579
0–1	284 (50)	288 (50)
2–3	123 (22)	137 (24)
≥4	163 (29)	154 (27)
Patients with ≥3 bone metastases at screening, n/N (%)	586/597 (98.2)	585/602 (97.2)
Patients with high risk at screening, n (%)		
n	597	601
Gleason score ≥8 + ≥3 bone lesions	573 (96)	569 (95)
Gleason score ≥8 + measurable visceral disease	82 (14)	87 (14)
≥3 bone lesions + measurable visceral disease	84 (14)	85 (14)
Gleason score ≥8 + ≥3 bone lesions + measurable visceral disease	71 (12)	70 (12)
Extent of disease, n (%)		
n	596	600
Bone	580 (97)	585 (98)
Liver	32 (5)	30 (5)
Lungs	73 (12)	72 (12)
Node	283 (47)	287 (48)
Prostate mass	151 (25)	154 (26)
Viscera	18 (3)	13 (2)
Soft tissue	9 (2)	15 (3)
Other	2 (0.3)	0
Patients with previous prostate cancer therapy, n (%)		
n	560	560
Radiotherapy [†]	19 (3)	26 (4)
Hormonal	501 (84)	501 (83)
GnRH agonists/antagonists	449 (75)	450 (75)
Orchiectomy	73 (12)	71 (12)
First-generation androgen receptor agonists	373 (62)	371 (62)
Other	7 (1)	10 (2)
Time from GnRH agonist/antagonist to first dose, (mo)		
n	445	449
Median	1.08	1.08
Range	0.1–3.0	0.1–3.5

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

LATITUDE-studien utført med pasientene i Tabell 4 danner grunnlaget for den helseøkonomiske modellen. Det er imidlertid kun studiepopulasjonens gjennomsnittsalder (67 år) som eksplisitt inkluderes som variabel i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener studiepopulasjonen i LATITUDE stort sett gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen med nydiagnostisert, metastaserende prostatakreft. Det er likevel mulig at definisjonen av høyrisikosykdom som ble anvendt i studien er noe strengere enn det som vil være tilfelle i norsk klinisk praksis. To av de tre kravene som ble stilt som kriterier for deltakelse i studien (målbar visceral metastase og benlesjoner) var i praksis bekreftelser på at det forelå metastatisk sykdom, og det siste kriteriet, Gleason-skår, omtales ikke som en relevant faktor for valg av behandling for pasienter med metastatisk prostatakreft i norske retningslinjer (5). Gleason-skår på 8-10 alene kvalifiserer imidlertid til høyrisikosykdom i retningslinjene. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at de ulike definisjonene av høyrisikosykdom kan føre til at abirateron kan bli brukt til behandling av en litt bredere pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis enn populasjonen i LATITUDE-studien. Legemiddelverket vurderer likevel at de ulike definisjonene av høyrisikosykdom ikke vil ha vesentlig innvirkning på overførbarheten av resultatene fra studien til norsk klinisk praksis.

LATITUDE-studien selekterte ikke spesifikt pasienter som ikke var egnet for kjemoterapi, og disse pasientene er heller ikke identifisert og analysert fra studiepopulasjonen i ettertid. Klinikeren Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at det ikke er grunn til å forvente en annen relativ effektstørrelse mellom totalpopulasjonen som observert i LATITUDE og subgruppen som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Legemiddelverket mener likevel at dette er et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.

Gjennomsnittsalderen på pasientene i LATITUDE (67 år) var vesentlig lavere enn pasientene som kan være aktuelle for behandling med abirateron i norsk klinisk praksis, dvs. de som er uegnet for behandling med docetaxel. Disse pasientene er minst 75 år ved nedsatt allmenntilstand, eller minst 80 år ved god allmenntilstand. Legemiddelverket mener gjennomsnittsalderen til den aktuelle subgruppen sannsynligvis ligger et sted i det nedre sjiktet i intervallet 75–80 år, ettersom også pasienter med tidligere nevropati eller toksisitet ved eksponering for docetaxel også er aktuelle for behandling med abirateron, og disse pasientene kan være godt under 75 år. Legemiddelverket velger derfor å bruke gjennomsnittsalderen 75 år for å beregne alvorlighet (absolutt prognosetap) ved tilstanden.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale skal abirateron (1000mg) administreres i kombinasjon med prednison eller prednisolon (5mg) som 1 daglig enkeltdose. Medisinsk kastrasjon med LHRH-analog bør fortsettes under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert (1). Preparatomtalen omtaler ikke behandlingens lengde spesifikt, men en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at behandlingens lengde i klinisk praksis vil være avhengig av legens vurdering av klinikk, progresjon i henhold til RECIST-kriterier og PSA-verdier for den enkelte pasient.

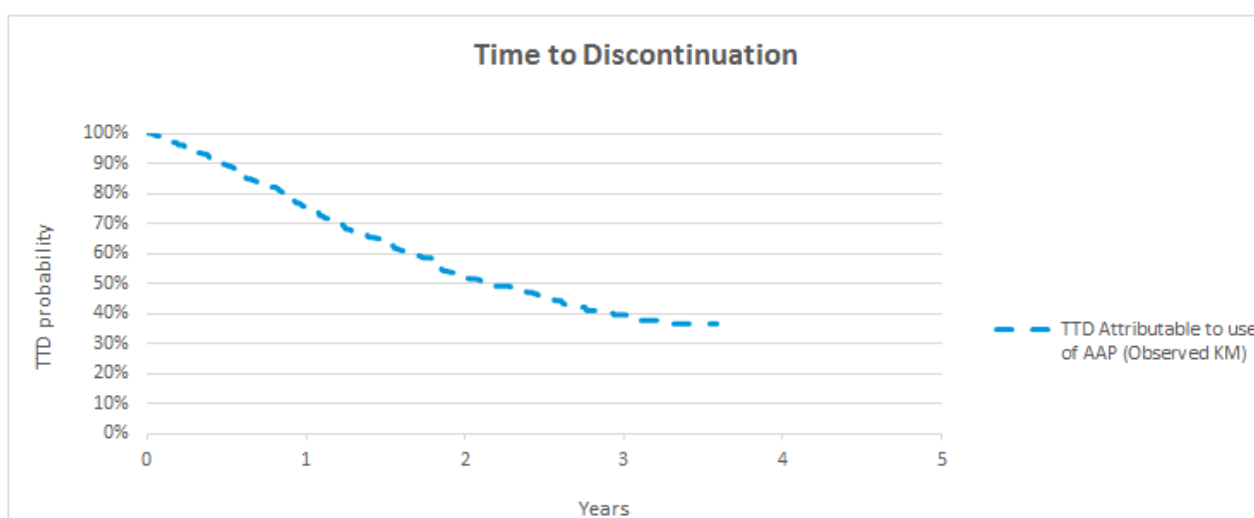
Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I LATITUDE-studien fikk pasientene i intervensjonsarmen administrert abirateron i henhold til godkjent preparatomtale. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon, tilbaketrukket samtykke, uakseptabel toksisitet eller død. Median behandlingens lengde for pasientene i AAP+ADT-armen i studien var 24 måneder.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Behandling med abirateron er inkludert i den helseøkonomiske modellen i henhold til godkjent preparatomtale og LATITUDE-studie, dvs. i kombinasjon med prednison og ADT. For detaljert beskrivelse av hvordan ADT er inkludert i modellen, se kapittel 3.3.

Behandlingens lengde (TTD) i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra LATITUDE-studien (Figur 1). Det er kun behandlingens lengde med abirateron og prednison i modellen som følger kurven i Figur 1, mens behandlingen med ADT fortsetter frem til sykdomsprogresjon (se kapittel 3.3).



Figur 1: Observert behandlingens lengde (TTD) i LATITUDE-studien.

For å modellere andel pasienter som står på behandling utover studieperioden, er Kaplan-Meier (KM)-dataene parametrisk framskrevet. I sitt base case har Janssen-Cilag valgt å framskrive TTD med Weibull-

funksjonen, og oppgir at dette valget er gjort basert på god matematisk tilpasning, god visuell tilpasning og klinisk troverdighet, uten at disse argumentene er dypere begrunnet. Denne funksjonsformen for framskriving av TTD resulterer i en modellert median behandlingstid på 27,1 måneder. I tillegg til Weibull, inneholder modellen muligheten til å framskrive TTD med funksjonsformene LogNormal, eksponentiell, Gompertz, log-logistisk og Gamma.

TTD-kurven i modellen er hindret fra å kunne krysse kurven for progresjonsfri overlevelse (PFS), siden dette ville ført til at pasienter i modellen fortsetter behandlingen etter sykdomsprogresjon.

Legemiddelverkets vurdering

I LATITUDE-studien fikk pasientene administrert abirateron frem til sykdomsprogresjon i henhold til RECIST-kriteriet eller uakseptabel toksisitet. Godkjent preparatomtale angir imidlertid ingen spesifikk behandlingstid, og innspill fra kliniker tyder på at behandlingstiden i klinisk praksis vil avhenge av flere faktorer, inkludert klinisk nytte, RECIST-kriterier og PSA-verdier. Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at behandlingstiden i klinisk praksis kan være noe lengre enn i LATITUDE. Om lengre behandlingstid fører til økt effekt av behandlingen, for eksempel forlenget tid til død, er ikke kjent. Siden vi kjenner forholdet mellom behandlingstid og effekt som ble observert i LATITUDE-studien, mener Legemiddelverket at de observerte studiedata må legges til grunn i den helseøkonomiske analysen.

I den helseøkonomiske modellen fortsetter behandlingen med ADT frem til sykdomsprogresjon for pasientene i abirateron+ADT-armen. Norske retningslinjer angir imidlertid at hormonbehandling i prinsippet bør være livslang, og således bør fortsette også inn i hormonresistent fase av sykdommen. Modellering av ADT for begge armer i modellen omtales nærmere i kapittel 3.3.

For å ekstrapolere behandlingstiden for abirateron utover studieperioden har Janssen-Cilag valgt å bruke funksjonsformen Weibull. Legemiddelverket mener dette valget var svært tynt begrunnet i den innsendte dokumentasjonen, og ba om en grundigere redegjørelse fra Janssen-Cilag for dette valget, men ingen argumenter ble presentert. Dette gjør det svært problematisk for Legemiddelverket å vurdere Janssen-Cilags valg av funksjonsform for parametrisk framskriving av behandlingstiden. Legemiddelverket velger derfor å endre funksjonsform for framskriving av behandlingstiden i AAP-armen i modellen fra Weibull til log-logistisk i sin hovedanalyse, siden log-logistisk har best matematisk tilpasning til den observerte TTD-kurven i LATITUDE basert på Akaike informasjonskriteriet (AIC) og Bayesian informasjonskriteriet (BIC), samt at log-logistisk estimerer en noe lengre behandlingstid for en andel av pasientene, noe Legemiddelverket mener samsvarer bedre med behandlingstiden i norsk klinisk praksis. TTD-kurven i modellen er begrenset til å aldri krysse PFS-kurven, slik at ingen pasienter vil motta behandling med abirateron etter sykdomsprogresjon i modellen, i henhold til kriteriet for behandlingstopp i LATITUDE. Log-logistisk gir i tillegg en median behandlingstid i modellen på 26,7 måneder, som ligger noe nærmere den observerte medianen i LATITUDE enn det TTD-kurven framskrevet med Weibull gjør.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge norske retningslinjer er LHRH-agonister vanligvis førstelinjebehandling som ADT ved behandling av pasienter med metastaserende prostatakraft. Dette bekreftes av kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med. På grunn av risiko for oppblussing av sykdom ved oppstart av behandling med LHRH-agonist, anbefales det å gi antiandrogen (flutamid eller bicalutamid) fra 1 uke før behandlingsstart til 2-3 uker etter oppstart hos pasienter med utbredte skjelettmetastaser eller truende ureterobstruksjon. Orkiektomi utføres nå sjelden i Norge, men bør vurderes som førstevalg for pasienter med truende tverrsnittlesjon som ikke er tidligere behandlet endokrint. Enkelte pasienter vil også ønske orkiektomi fremfor regelmessige injeksjoner med LHRH-agonister (5).

ADT i kombinasjon med docetaxel er i utgangspunktet førstelinjebehandling for pasienter med nydiagnostisert, hormonfølsom, metastaserende prostatakraft. Docetaxel administreres da hver tredje uke i totalt seks behandlingssykluser. Som beskrevet tidligere i rapporten, velger Legemiddelverket i denne metodevurderingen å fokusere på behandling av subgruppen av pasientene som av ulike grunner ikke er egnet for behandling med kjemoterapi, og i dag behandles med ADT alene.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I LATITUDE-studien fikk deltakerne i begge studiearmene behandling med ADT. Kun LHRH-agonister (med eller uten tillegg av antiandrogen) eller orkiektomi var tillatt som ADT. 12 % av pasientene i hver studiearm hadde gjennomført orkiektomi, mens de øvrige pasientene fikk LHRH-agonister. Pasientene fikk behandling med LHRH-agonister i henhold til relevante preparatomtaler, og behandlingen ble kun justert/endret hvis de ikke nådde målet på testosteronnivå under 50 ng/dl. Den eksakte fordelingen av LHRH-agonister som ble brukt i studien er ikke rapportert. Median rPFS i komparatorarmen i studien var 14,8 mnd.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

ADT inkluderes likt i begge behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen. Janssen-Cilag antar at alle får behandling med LHRH-agonist, som medfører at ingen mottar orkiektomi. Fordelingen av LHRH-agonistregime i modellen er vist i Tabell 5. Det antas også at 50 % av pasientene i begge armer får tilleggsbehandling med antiandrogen (bicalutamid).

Tabell 5: Fordeling av ADT (begge armer) i den helseøkonomiske modellen.

LHRH-regime	Fordeling, mHSPC
Goserelin	33,3%
Leuprorelin	33,3%
Triptorelin	33,3%
Totalt	100 %
Andel pasienter som får tillegg av antiandrogen	50,0%

Behandlingsvarighet av ADT er ikke modellert spesifikt i modellen – det antas at ADT (pluss eventuelt tillegg av antiandrogen) fortsetter frem til sykdomsprogresjon. Median rPFS i komparatorarmen i modellen er 17,71 mnd i Janssen-Cilags base case. Etter sykdomsprogresjon, dvs. ved kastrasjonsresistent sykdomsfase, får ingen pasienter i begge armer behandling med ADT i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Ettersom LHRH-agonister er det foretrukne behandlingsalternativet i norske retningslinjer, mener Legemiddelverket at ADT i LATITUDE-studien generelt gjenspeiler ADT i norsk klinisk praksis. Måten ADT er modellert på er nok noe forenklet sammenlignet med klinisk praksis, ettersom det antas at ingen får orkiektomi, bruken av de tre LHRH-agonistene er likt fordelt mellom de tre preparatene, og behandlingen stopper ved sykdomsprogresjon. Vedrørende sistnevnte poeng, så anbefaler retningslinjene at hormonbehandling bør være livslang, som medfører at behandlingen fortsetter også i hormonresistent fase av sykdommen (5). Det er ikke rapportert om pasientene i LATITUDE fortsatte behandling med ADT etter progresjon til hormonresistent sykdomsfase. Modellen antar også at 50 % av pasientene får tillegg av antiandrogen (bicalutamid) under hele behandlingen med ADT i begge armer, dvs. frem til sykdomsprogresjon, mens retningslinjene anbefaler dette kun i en tidsbegrenset periode ved oppstart av ADT-behandling.

Justeringer av forutsetningene knyttet til ADT i modellen har imidlertid ingen vesentlig innvirkning på resultatet av analysen, hovedsakelig som følge av at ADT er modellert likt for begge behandlingsgrupper, og kostnadene knyttet til ADT er relativt lave. Legemiddelverket har gjort sensitivitetsanalyser av innvirkningen av å forlenge kostnader for behandling med ADT frem til død i begge armer som viser at dette har liten innvirkning på resultatet.

Legemiddelverket godtar måten ADT er inkludert på i begge behandlingsarmer i den helseøkonomiske modellen.

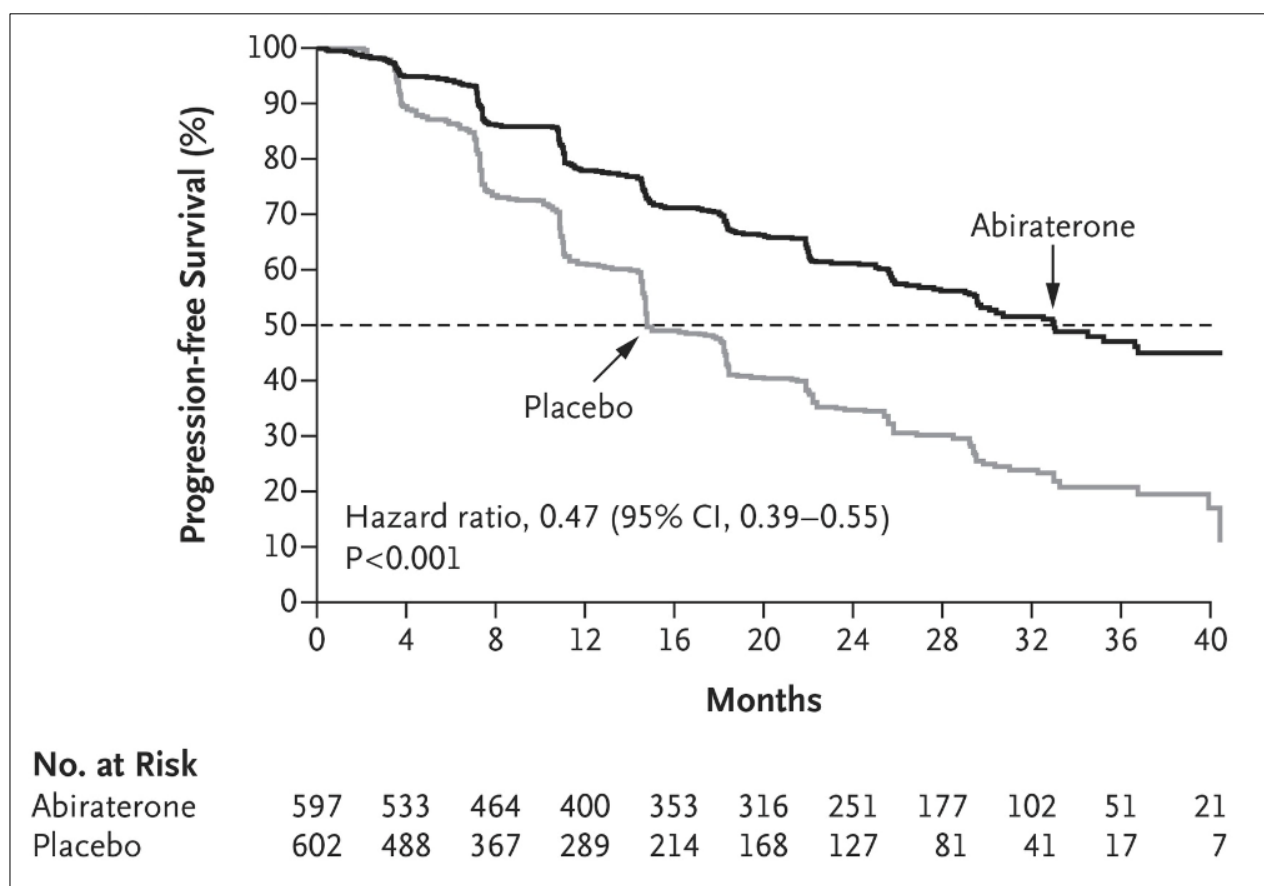
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt: radiografisk progresjonsfri overlevelse

Et av de primære endepunktene i LATITUDE-studien var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) i henhold til RECIST⁵ versjon 1.1-kriteriene, hvor sykdomsprogresjon er definert som deteksjon vha. CT eller MRI av to eller flere nye benlesjoner, eller død (uansett årsak). Etter en median oppfølgingstid på 30,4 måneder, viste pasientene i AAP+ADT-gruppen forbedret rPFS sammenlignet pasientene i ADT-gruppen (HR=0,47; 95 % KI, 0,39–0,55; P<0,001). Median rPFS var 33,0 måneder i AAP+ADT-gruppen og 14,8 måneder i placebo+ADT-gruppen (Figur 2).

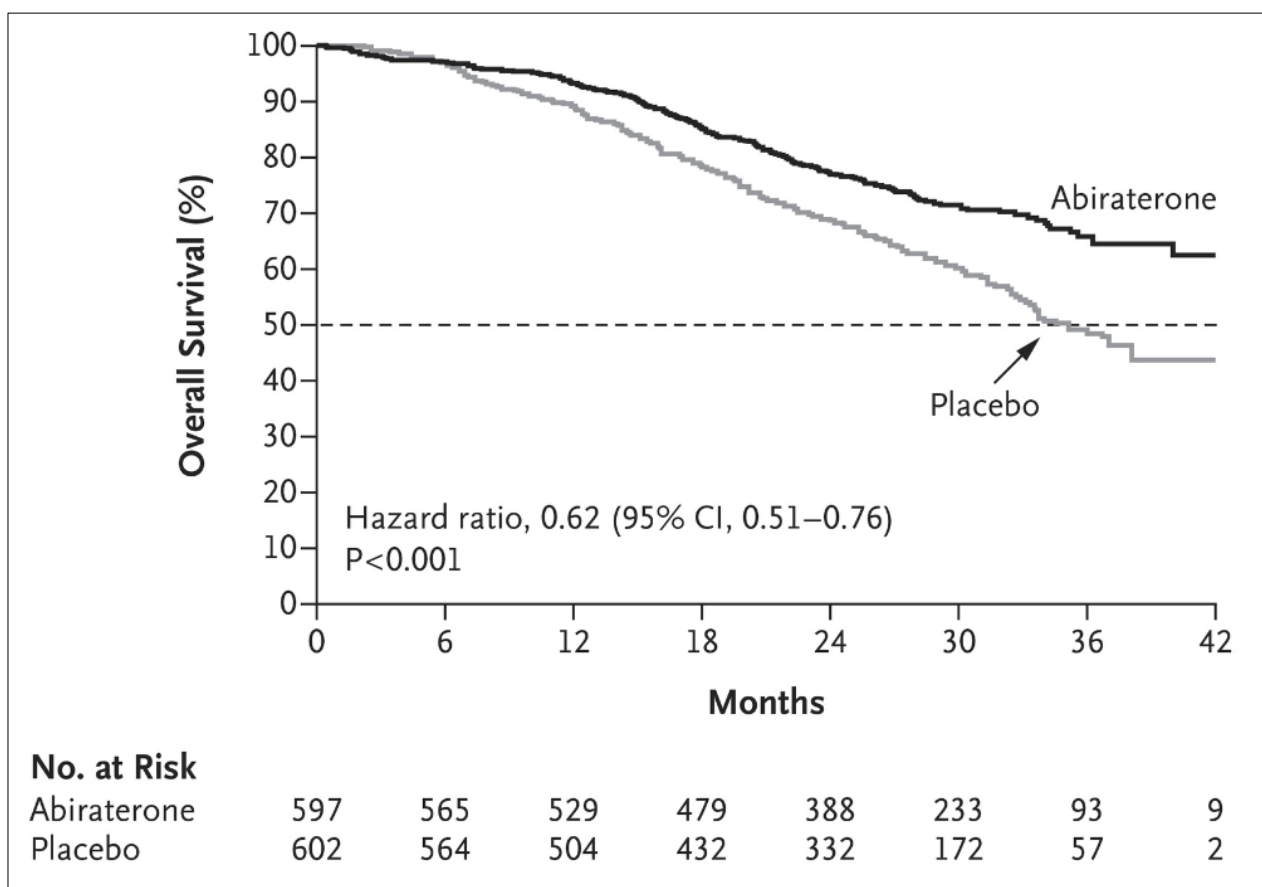


Figur 2: Radiografisk progresjonsfri overlevelse i LATITUDE-studien (13).

⁵ Responsevurderingskriterier i solide tumorer

Primært endepunkt: Totaloverlevelse

Etter en median oppfølgingstid på 30,4 måneder, var det en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som fikk behandling med AAP+ADT sammenlignet med placebo+ADT (HR=0,62; 95 % KI, 0,51–0,76; P<0,001). Median overlevelse var ikke nådd i AAP+ADT-gruppen og var 34,7 måneder i placebo-ADT-gruppen (Figur 3).



Figur 3: Totaloverlevelse i LATITUDE-studien (13).

Innsendt modell.

Resultater fra LATITUDE-studien utgjør grunnlaget for den relative effekten av behandling med AAP+ADT sammenlignet med ADT alene i den helseøkonomiske modellen. Datasettet som inngår i modellen er basert på studiens første interimanalyse (data cut off 31. oktober, 2016), dvs. før pasientene i placeboarmen fikk anledning til å krysse over til aktiv behandling.

Endepunkt for PFS i modellen

Den helseøkonomiske modellen inneholder tre alternativer for valg av PFS-basert endepunkt, altså tiden pasienten tilbringer i sykdomsstadiet «preprogresjon». De tre mulige alternativene er:

- Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), som observert i LATITUDE-studien

- Behandlingslengden med AAP+ADT (se kapittel 3.2)
- Tid til påfølgende behandling (TST), som observert i LATITUDE-studien

I sin base case har Janssen-Cilag lagt til grunn at PFS i modellen samsvarer med rPFS som observert i LATITUDE, men de poengterer likevel at TST som endepunkt potensielt gir et estimat som i større grad gjenspeiler tid til progresjon i klinisk praksis sammenlignet med rPFS, som er et mer klinisk mål på sykdomsprogresjon.

Parametrisering av time-to-event-data

For å ekstrapolere studieresultatene for PFS og OS utover de observerte resultater i LATITUDE-studien, har Janssen-Cilag parametrisert framskrevet Kaplan-Meier-data for PFS og OS i den helseøkonomiske modellen. I den innsendte dokumentasjonen argumenterer Janssen-Cilag for at diagnostiske plot og formen av de parametriserte kurvene indikerer at det vil være mest passende å tilpasse de parametriserte funksjonene samlet for de to studiearmene i modellen, dvs. anta at det foreligger en proporsjonal hasard. I den helseøkonomiske modellen har imidlertid Janssen-Cilag valgt å parametrisere kurvene for de to studiearmene separat, altså ikke anta proporsjonal hasard. Janssen-Cilag har valgt funksjonsformen Weibull for parametrisering av både PFS- og OS-kurvene i sitt base case. For OS-kurvene argumenterer de med at Weibull-funksjonen gir både god matematisk og visuell tilpasning, samt troverdige effektestimater som samsvarer med de observerte OS-resultatene fra studiene CHARTED og GETUG-AFU15. For PFS-kurvene hevder Janssen-Cilag at Weibull-funksjonen gir langtidsestimater som virker mest klinisk troverdig, selv om denne funksjonsformen har relativt dårlig matematisk tilpasning sammenlignet med de andre aktuelle funksjonsformene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener rPFS som endepunkt ikke nødvendigvis er veldig relevant mht. klinisk praksis. Norske retningslinjer angir at man bør avvente oppstart med aktiv behandling av pasienter med kastrasjonsrefraktær sykdom med påviste metastaser inntil manifeste/truende symptomer eller kort doblingstid av PSA foreligger (5). Dette vil si at radiografisk påvisning av skjelettlæsjoner i henhold til RECIST-kriteriet i seg selv ikke trenger å medføre verken påbegynnelse av neste behandlingslinje eller at pasienten opplever symptomer som fører til redusert helserelatert livskvalitet. Resultater fra det sekundære endepunktet TST er tilgjengelig som PFS-kriterium i modellen. I dette tilfellet mener Legemiddelverket TST vil være mer relevant og bruke som endepunkt for PFS, siden dette vil bidra til et mer korrekt bilde av både kostnadene forbundet med behandling av kastrasjonsrefraktær sykdom, og av nytten som genereres etter sykdomsprogresjon i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket mener det er bemerkelsesverdig at Janssen-Cilag i den innsendte dokumentasjonen argumenterer for at det foreligger en proporsjonal hasard mellom de to studiearmene, og at PFS- og OS-kurvene for hver arm derfor burde tilpasses samlet, men likevel velger separat tilpasning for PFS- og OS-kurvene i sitt base case i den helseøkonomiske modellen. Ifølge Janssen-Cilag skyldes dette at den helseøkonomiske modellen utvikles globalt og det deretter gjøres en tilpasning for innsendelse til hvert enkelt land, og det under denne tilpasningen til innsendingen til Norge oppstod en feil som førte til at den globalt utviklede dokumentasjonen ikke ble tilpasset den norske modellen. Legemiddelverket ser ingen

grunn til at en antagelse om det foreligger proporsjonal hasard mellom to studiearmene skulle variere mellom land, da en slik antagelse skal drives av studiedata. Legemiddelverket etterspurte de diagnostiske plottene Janssen-Cilag refererte til i den innsendte dokumentasjonen, og fikk tilsendt log kumulativ hasard plot for PFS og OS. I begge plottene krysser kurvene for studiearmene hverandre tidlig i forløpet, for deretter å følge hverandre parallelt. Legemiddelverket vurderer at disse kurvene i seg selv verken bekrefter eller avkrefter at antagelsen om proporsjonal hasard er holdbar. Det hadde vært ønskelig med Schoenfeld residual plots for PFS OS for å kunne vurdere proporsjonal hasard-antagelsen ytterligere, men ifølge Janssen-Cilag var ikke slike plot tilgjengelige. Legemiddelverket vurderer at basert på visuell inspeksjon av de observerte KM-estimatene fra studien, samt at pasientene i intervensjonsarmen kun får en «ekstra» behandling over den samme grunnbehandlingen (ADT), så vil det være rimelig å anta proporsjonal hasard i denne saken. Legemiddelverket velger derfor å endre de parametrerte forløpskurvene for PFS og OS fra individuell til felles tilpasning i sin hovedanalyse. Denne endringen har vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

I sitt base case har Janssen Cilag valgt å framskrive OS-kurvene med Weibull-funksjonen, og argumenterer med at denne funksjonsformen har både god matematisk og visuell tilpasning, klinisk troverdighet, og produserer langtidseffektestimater for ADT-armen som samsvarer med godt eksterne data for ADT-armen i studiene CHARTED og GETUG-AFU15. Med Weibull-funksjonen er ca. 22 % av pasientene i ADT-armen i modellen i live etter 5 år. Dette er en del lavere enn den rapporterte 5-årsoverlevelsen for norske pasienter med metastatisk prostatakraft, som i perioden 2012-2016 var ca. 37 % (2). De norske tallene er imidlertid for hele pasientpopulasjonen med metastatisk prostatakraft, og ikke kun for pasienter med høyrisikosykdom som er uegnet for livsforlengende behandling med docetaxel i hormonfølsom fase av sykdommen. I LATITUDE hadde 98 % av pasientene Gleason-skår på 8 eller høyere, som er en kjent prognostisk faktor ved prostatakraft og bidrar til vesentlig kortere forventet levetid (5, 18). Legemiddelverket mener derfor parametrisk framskriving av OS-kurvene med Weibull-funksjonen produserer et troverdig overlevelsesestimat for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket tror likevel at andelen langtidsoverlevende er overestimert over 20 års tidshorison for den aktuelle pasientpopulasjonen sannsynligvis har en kortere forventet levetid grunnet høyere alder og at de er klassifisert som høy risiko. Denne usikkerheten blir justert for i valg av tidshorison, omtalt i kap. 4.1.1.

Vedrørende valg av funksjonsform for framskriving av PFS-kurvene, er Legemiddelverket enige med Janssen-Cilag i at Weibull-funksjonen gir mer troverdige langtidsestimater enn de mer «optimistiske» funksjonsformene generalisert gamma, lognormal og log-logistisk, selv om disse funksjonene har bedre matematisk tilpasning til de observerte studiedata. Med alle disse tre funksjonsformene er PFS-kurvene nær ved å krysse OS-kurvene på sikt i modellen, som synes klinisk lite troverdig. Legemiddelverket godtar derfor at PFS-kurvene framskrives med Weibull-funksjonen.

Legemiddelverket vil også påpeke at det er en grad av usikkerhet når det gjelder overførbarheten av effektresultatene fra LATITUDE til den aktuelle subgruppen, dvs. de som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Ifølge norske retningslinjer er standard førstelinjebehandling av pasienter med progredierende, metastatisk kastrasjonsrefraktær prostatakraft (etter eventuelle endringer i hormonbehandlingen) behandling med docetaxel. I LATITUDE fikk omkring 1/3 av pasientene i begge

armer behandling med docetaxel etter progresjon, noe som naturligvis ikke vil være aktuelt for pasientpopulasjonen som vurderes i denne metodevurderingen. Disse pasientene er i tillegg vesentlig eldre enn pasientpopulasjonen i LATITUDE, som også potensielt bidrar til å redusere overførbareheten fra LATITUDE til den aktuelle subgruppen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at overlevelsesestimaterne for begge armer i LATITUDE til en viss grad kan overestimere effekten for den norske pasientpopulasjonen som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Hvilken innvirkning (om noen) dette vil ha på forskjellen i den relative behandlingseffekten mellom behandlingsgruppene, som er vesentlig for resultatet av den helseøkonomiske analysen, er ikke kjent.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I LATITUDE-studien ble det observert behandlingsrelaterte bivirkninger hos 93 % av pasientene i begge behandlingsgrupper. Forekomsten av bivirkninger av grad 3 og 4 var høyere i abiraterongruppen sammenlignet med placebogruppen (63 % mot 48 %). Bivirkninger av grad 3 og 4 som forekom hyppigere i abiraterongruppen sammenlignet med placebogruppen var hovedsakelig relatert til overskudd av mineralokortikoid og inkluderte hypertensjon (20,3 % vs. 10,0 %) og hypokalemi (10,4 % vs. 1,3 %).

Abirateron har vært på markedet siden 2011, og har en godt etablert og kjent sikkerhetsprofil. Bivirkningene knyttet til behandling med abirateron som ble observert i LATITUDE-studien samsvarte generelt godt med den kjente bivirkningsprofilen til abirateron, med unntak av frekvensen av hypertensjon og hypokalemi av grad 3 og 4, som var noe høyere i LATITUDE enn i tidligere kliniske studier av abirateron. Det er foreslått at dette skyldes en kombinasjon av endrede kriterier for klassifisering av grad 3 hypertensjon og at dosen prednison som ble brukt i LATITUDE var lavere enn i tidligere kliniske studier (19).

Abirateron ble generelt godt tolerert blant studiepopulasjonen, og bivirkningene var i all hovedsak håndterbare. Andelen pasienter som stoppet behandling som følge av bivirkninger var sammenlignbar mellom studiegruppene (12 % i abiraterongruppen mot 10 % i placebogruppen).

Innsendt modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer to sett med bivirkninger: ett sett med bivirkninger for pasienter i hormonfølsom sykdomsfase, og ett sett for pasienter i hormonresistent sykdomsfase. Forekomsten av bivirkninger i hormonfølsom fase er basert på observerte bivirkninger av grad 3 og 4 i LATITUDE-studien, med unntak av bivirkningen økte leverenzymmer, selv om dette forekom hos omtrent 5 % av pasientene i abiraterongruppen. Janssen-Cilag hevder dette ikke er inkludert i modellen fordi slike bivirkninger sjelden medfører kostnader av betydning. Bivirkninger som er inkludert i den helseøkonomiske modellen, samt den årlige sannsynligheten for å oppleve dem, er vist i Tabell 6.

Kilde	<i>de Bono et al., 2011</i>	<i>Scher et al., 2012</i>	<i>LATITUDE (assume same as mHSPC)</i>	<i>de Bono et al., 2011</i>	<i>Tannock et al., 2004</i>	<i>de Bono et al., 2010</i>	<i>Parker et al., 2013</i>
-------	-----------------------------	---------------------------	--	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke fremkommer tydelig hvilket datamateriale som ligger til grunn for bivirkningene som er inkludert i hormonfølsom fase i den helseøkonomiske modellen. Janssen-Cilag hevder at bivirkningene som inngår er basert på den publiserte artikkelen fra LATITUDE-studien (13), som inneholder en oversikt over alle bivirkninger av grad 3+ som rapportert med en frekvens med $\geq 2\%$ i minst én av studiearmene. Det er imidlertid ikke helt samsvar mellom bivirkningene i modellen og bivirkningene som er rapportert i artikkelen. Eksempelvis er bivirkningene ødem, kvalme og oppkast inkludert i modellen, riktignok med lave frekvenser i begge studiearmene, uten at disse er beskrevet i den publiserte artikkelen. Og omvendt, så inneholder artikkelen flere bivirkninger av grad 3+ som ikke er inkludert i modellen, inkludert hyperglykemi, fatigue og kardiovaskulære sykdommer. Legemiddelverket har bedt Janssen-Cilag om å oppklare denne diskrepansen mellom bivirkningene som er beskrevet i artikkelen og de som er inkludert i modellen, uten at noe entydig svar ble gitt. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at inkludering av disse bivirkningene ville ført til noen vesentlig endring av resultatet av analysen, men er likevel kritiske til at det tilsynelatende foretas en ubegrunnet seleksjon av bivirkninger som inkluderes i modellen. Legemiddelverket mener dette medfører ytterligere usikkerhet i resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Bivirkningene som er inkludert for de ulike behandlingsalternativene i kastrasjonsresistent sykdomsfase er hovedsakelig basert på publiserte artikler fra kliniske studier av de enkelte behandlingene.

Legemiddelverket mener bivirkningene, samt frekvensen av dem, som er inkludert i denne sykdomsfasen virker rimelige, og har ikke utredet dette nærmere i denne saken.

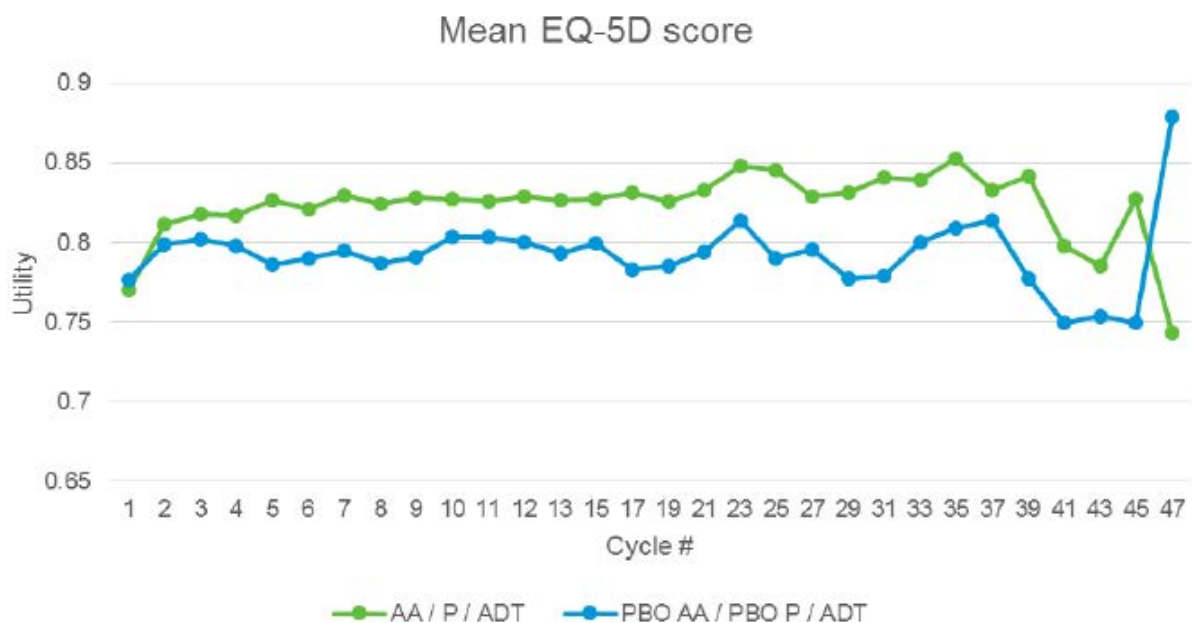
3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I LATITUDE ble helserelatert livskvalitet samlet inn med det generiske instrumentet EQ-5D-5L data ved syklus 1,2,3 og deretter en gang månedlig fra syklus 3 til 13, annenhver måned til behandlingsslutt, ved behandlingsslutt, og til slutt hver fjerde måned opp til 12 måneder eller død eller andre årsaker. Janssen har utført en crosswalk mapping til EQ-5D-3L og har brukt britiske tariffer, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Deskriptiv framstilling av nyttevektene samlet inn i LATITUDE viser en lavere nyttevekt i AAP+ADT armen fra syklus 1. Dette endrer seg fra syklus 5 hvor AAP+ADT har høyere nyttevekt enn ADT. Denne trenden vedvarer inntil behandlingsslutt, hvor nyttevekten er høyere igjen i ADT-armen. De siste målingen er imidlertid basert på færre pasienter enn i oppstarten, og dette gjelder spesielt i AAP+ADT armen hvor flere pasienter ennå var i PFS ved måling.

Variasjon i gjennomsnittlig EQ-5D skår samlet inn i LATITUDE over tid er vist i figur 4 under.



Figur 4: Gjennomsnittlige EQ-5D-skår over tid i LATITUDE-studien (begge behandlingsarmer).

Janssen-Cilag har utført en repeated mixed-effect (RMME) multivariat regresjonsmodell for å komme fram til nyttevektene brukt i den helseøkonomiske modellen. Janssen-Cilag har levert en beskrivelse av framgangsmåten. Resultatene fra RMME analysen er vist i tabellen under.

Tabell 8 Resultater fra RMME analysen over gjennomsnittlig endring i EQ-5D skår over tid (kilde: Janssen-Cilag).

Variable	Univariate (95% CI)	Multivariate* (95% CI)
Adverse event (ever)	-0.042 (-0.049, -0.035)	-0.041 (-0.048, -0.034)
Adverse event (current)	-0.048 (-0.056, -0.040)	N/A
Age (per 1 year increase)	0.000 (-0.001, 0.001)	N/A
Pain progression	-0.110 (-0.117, -0.102)	N/A
Cycle # (per 1 increase)	-0.001 (-0.001, -0.001)	N/A
Baseline EQ-5D	0.501 (0.458, 0.543)	0.501 (0.458, 0.543)
Chronic opioid use	-0.107 (-0.120, -0.094)	N/A
PSA progression	-0.046 (-0.051, -0.041)	N/A
Radiographic progression	-0.081 (-0.089, -0.074)	N/A
Skeletal-related event	-0.096 (-0.116, -0.076)	N/A
Treatment effect	0.034 (0.015, 0.053)	0.043 (0.026, 0.059)
Intercept	N/A	0.393 (0.358, 0.428)

Innsendt modell

I innsendt helseøkonomisk modell er det, ifølge innsendt dokumentasjon, data innhentet i LATITUDE som er kilde for nyttevektene i baseline og i den progresjonsfrie fasen på behandling for AAP+ADT, og post-progresjon.

Pasientkohorten starter med en baseline nyttevekt ved oppstart av behandling. Nyttetekten forbundet med stadiet PFS er delt inn i to for å kunne anvende behandlingsspesifikke nyttevekter. Progresjon er modellert med tre mulige definisjoner som vist i tabellen under i den helseøkonomiske modellen. I Janssen-Cilag base case er progresjon definert som radiografisk progresjon (rPFS) og antatt at pasienter som avsluttet behandlingen i PFS-fasen opprettholder samme nyttevekt som i fasen «på behandling», i AAP+ADT armen.

Når pasientene progredierer modelleres et nyttetap som er beregnet i regresjonsligningen. Dette nyttetapet varierer etter hvilken progresjonsdefinisjon som er valgt. Det er også lagt inn en nyttevektstap for etterfølgende behandling som ikke var en del av regresjonsanalysen, men er hentet fra litteraturen. Tabellen viser nyttevektene og –parameterne som er brukt at Janssen-Cilag. Tabellen er rettet opp av Legemiddelverket, se nærmere kommentar under Legemiddelverkets vurdering.

Stadie	Parameter	Progresjon definert som:		
		rPFS	Treatment discontinuation (TDCP)	Start of subsequent treatment (TST)
Progresjonsfri	Baseline	0,773		
	Endring fra baseline: pasienter på behandling			
	AAP+ADT	0,042	0,040	0,043
	ADT	0,00	0,00	0,00
	Docetaxel+ADT	-0,070	-0,070	-0,070
	Endring fra baseline: pasienter av behandling			
	AAP+ADT	0,042	0,040	0,043
	ADT	0,00	0,00	0,00
	Docetaxel+ADT	0,00	0,00	0,00
Post progresjon	Nyttetap ved progresjon	-0,0961	-0,1300	-0,0987
	Nyttevekt i progredierte	0,6772	0,64320	0,6745

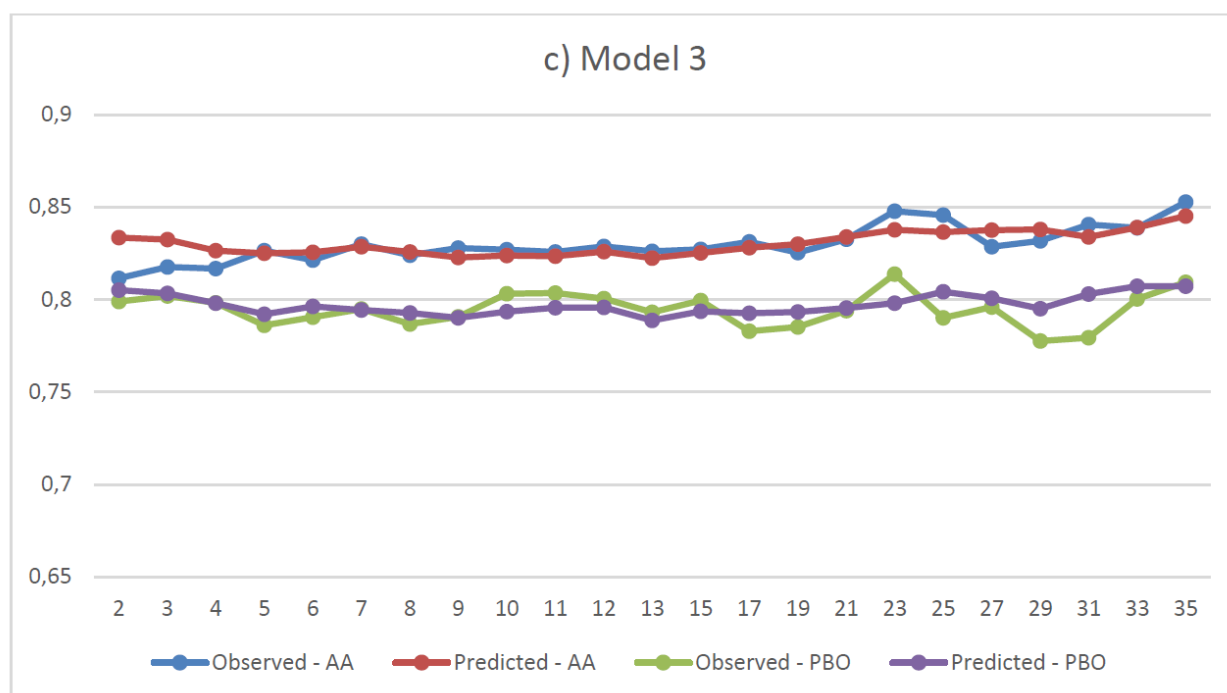
Bivirkninger

Den behandlingsspesifikke endringen i nyttevekter knyttet til å ha hatt en AE er modellert i LATITUDE RMME analysen. Skjelettrelaterte hendelser (SRE) ble modellert separat fordi SRE inkluderer alle graderinger og omfatter palliativ stråling eller kirurgi i tillegg til brudd og kompresjon. Varigheten for en AE er antatt å være 14 dager. I modellen ganges nyttevektene med den behandlingsspesifikke frekvensen av de ulike bivirkningene (se kap 3.4.2).

	Progresjon definert som:		
	rPFS	Treatment discontinuation (TDCP)	Start of subsequent treatment (TST)
Bivirkninger	-0,0477	-0,0445	-0,0547
Skjelett relaterte hendelser (SRE)	-0,1243	-0,837	-0,0899

Legemiddelverkets vurdering

Janssen-Cilag har med hjelp av en regresjonsanalyse korrigert for flere forklaringsvariabler som kan være relevante for effekten på livskvalitet. Legemiddelverket anser bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter som mulig, dersom det er dokumentert, plausibelt, og modellert på riktig måte. At det er en høyere nyttevekt i kastrasjonsfølsom fase i AAP+ADT armen enn i ADT-armen kan understøttes i deskriptiv beskrivelse av innsamlede nyttevektsdata, men på den andre side viser disse data også at nyttevekten i komparatorarmen økte sammenlignet med AAP+ADT i oppfølgingsperioden. Det kan være mange årsaker til begge disse forskjellene. Legemiddelverket mener måten nytte blir modellert på i denne metodevurderingen ikke er optimal for disse dataene. Av figuren vist under som ekskluderer første syklus ved baseline, framkommer at de observerte datapunktene i AAP+ADT-armen øker i nyttevekt over tid fram mot syklus 5. Denne tidsperioden blir ikke fanget opp i modelleringen da den predikerte behandlingseffekten inntreffer umiddelbart i den helseøkonomiske modellen. Dette er en svakhet med modellen som gjør at nytten i AAP+ADT armen blir overestimert.



Videre er det vanskelig å validere bruken av nyttetap ved bivirkninger som forklaringsvariabel i modellen. Testanalyser for forskjell på bivirkninger mellom behandlingsarmene er ikke vist og Legemiddelverket kjenner ikke utfallet av disse. Regresjonsanalysen har inkludert effekten av å ha hatt en bivirkning og tilfører modellen likt nyttetap uansett hvilken type bivirkning. Det er vanskelig å validere dette. Å justere vektene som inngår vil også føre til nye mulige skjvheter og Legemiddelverket vurderer det ikke som hensiktsmessig å gå for dypt inn i denne problematikken i denne metodevurderingen. For å belyse noe av denne usikkerheten er det utført noen sensitivitetsanalyser for å se effekten av å bruke bivirkningsspesifikke nyttetap som tradisjonelt har vært brukt i andre metodevurderinger innenfor kreftområdet, og effekten av å anta behandlingsuavhengige nyttevekt i samme fase, men med nyttetap knyttet til bivirkninger.

- Ved å nullstille bivirkningsprofilen og la behandlingseffekten bestå, fjernes den mulige dobbelttellinga på nytten, men dette kan i realiteten påvirke størrelsen av behandlingseffekten fra regresjonsligningen. Effekten på IKER av å nullstille bivirkningsprofilen ved mulig dobbelttelling er omtrent 3 000 NOK reduksjon i IKER.
- Effekten på IKER av å nullstille den behandlingsspesifikke nyttevekten (dsv. ikke ha behandlingsspesifikke nyttevekter) men inkludert tradisjonelle bivirkningsspesifikke nyttetap fra litteraturen, er en økning på 150 000 NOK. Disse sensitivitetstestene må også ses i sammenheng med usikkerheten av at ikke alle relevante bivirkninger rapportert i LATITUDE er inkludert i modellen, og effekten av dette er ikke kjent.
- For å illustrere sensitiviteten av størrelsen på behandlingseffekten har vi variert denne variabelen med konfidensintervallet (0,0259;0,059) dette resulterte i henholdsvis økning av IKER med 54 000 NOK og nedgang i IKER med 48 000 NOK.

Legemiddelverket etterspurte også begrunnelse for antagelsen om vedvarende høyere behandlingsspesifikk nyttevekt i AAP+ADT armen fra behandlingen avsluttes til sykdomsprogresjon. Janssen-Cilag svarte at dette var basert på diskusjoner med KOL, uten at dette ble nærmere beskrevet. Legemiddelverket anser ikke denne antagelsen for dokumentert eller begrunnet og setter nyttevekten når pasienten er tatt av behandling i PFS-stadiet lik mellom armene.

I innsendt modell var nyttevektene fra regresjonsanalysene TST og TDCP byttet om på antagelig fordi det er en feil i makroen i modellverket. Legemiddelverket har dermed overskredet disse cellene for å rette opp i nyttevektene som det skal refereres til. Dette er endret på i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Oppsummert har Legemiddelverket rettet opp de feilaktige verdiene knyttet til regresjonsmodellen med TST og ikke godtatt antagelse om vedvarende behandlingseffekt etter pasienten er tatt av behandling i AAP-armen. Øvrige bemerkninger som bringer usikkerhet til estimatene er kun belyst med sensitivitetsanalyse fordi det er vanskelig å estimere noe Legemiddelverket tror mer på slik modellen er lagt opp.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes AAP +ADT med ADT alene til behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPCP) i en kostnad-per-QALY-analyse. Analysen gjelder for pasienter som ikke er aktuell for behandling med docetaxel.

Janssen-Cilag har i tillegg til denne analysen utført en scenarioanalyse der AAP +ADT sammenliknes med docetaxel. Denne analysen gjelder for hele pasientgruppen som abiraterone har indikasjon for og som var omfattet av den opprinnelige bestillingen fra Bestillerforum, som beskrevet i kap.1. Dataene for relativ effekt i denne analysen kommer fra nettverks metaanalyse (NMA) som Janssen-Cilag har utført. NMAen er nærmere omtalt i appendiks 1. Legemiddelverket har konkludert med at i denne scenarioanalysen er AAP+ADT ikke et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med docetaxel. Dette skyldes at NMA ikke kan dokumentere relativ effektforskjell mellom behandlingene, og at docetaxel har en betydelig lavere kostnadsramme sammenliknet med abirateron. Imidlertid er det en andel av denne pasientpopulasjonen som ikke er aktuell for behandling med docetaxel i norsk klinisk praksis, og det er denne pasientpopulasjonen Janssen-Cilag selv har basert sin base case på.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

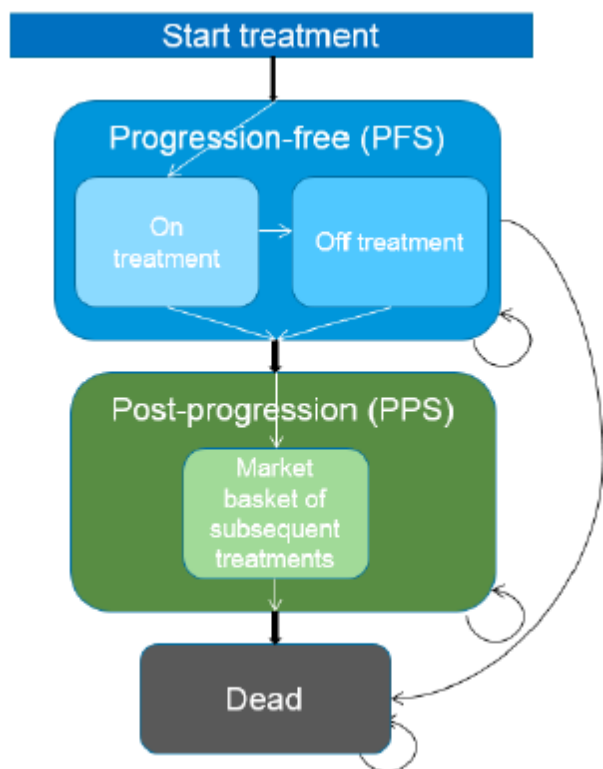
Modellbeskrivelse

Janssen-Cilag har sendt inn en areal under kurven-modell (partitioned survival model) med tre helsetilstander. De tre mulige tilstandene er progresjonsfri, progresjon og død. Det er overlevelseskurver som definerer andelen pasienter som befinner seg i tilstandene til enhver tid. Data for effekt, helserelatert livskvalitet og sikkerhet er basert på LATITUDE-studien. I modellen starter pasientene i tilstanden progresjonsfri og kan over tid enten bli værende, de kan få progresjon eller de kan dø.

Andelen pasienter som er progresjonsfrie og som er døde angis direkte av overlevelseskurvene for PFS og OS, mens andelen i progrediert tilstand er differansen mellom de to. Progresjonsfri tilstand er delt inn i av og på initial behandling for å følge behandlingskostnader. Dette er modellert med time to treatment discontinuation (TTD) kurve. Etter pasienten har gått videre til stadiet post progresjon kan pasientene motta etterfølgende behandling.

Modellen har en sykluslengde på én uke, og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de får. Det er gjort half-cycle correction i hovedanalysen.

Modellstrukturen er presentert i figuren under.



Figur 1: Modellstruktur (kilde: Janssen-Cilag)

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen som er utviklet er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for denne typen behandling. Mange søknader Legemiddelverket behandler benytter denne typen analyse. Arealet under kurven-modeller (og Markov-modeller) er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent og oversiktlig, og viktige forutsetninger er relativt enkle å endre. Det har imidlertid vært nødvendig med flere avklaringer for å være sikre på hva som faktisk ligger til grunn i Janssen-Cilags basecase ettersom det i flere tilfeller ikke er samsvar mellom beskrivelsen av modellinput og faktisk modellinput.

Legemiddelverket har godtatt den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Janssen-Cilag har levert en kostnad per QALY-modell i et helsetjenesteperspektiv hvor nytte (QALYs) og kostnader diskonteres med 4% per år i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Modellen har et tidsperspektiv på 20 år med en syklusvarighet på en uke. Det er også lagt inn halvsyklusjustering.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og framstår relevant for modelleringen av den aktuelle pasientpopulasjonen. Tidshorizonten på 20 år framstår som noe lang med hensyn til alder og forventet prognose tatt i betraktning at disse pasientene både er eldre og er klassifisert som høy risiko. I tråd med opprinnelig basecase og at Legemiddelverket har justert opp gjennomsnittlig pasientalder med 8 år, har vi gjort tilsvarende justering på tidshorizont, dvs redusert den til 12 år. Etter 12 år i den helseøkonomiske modellen er det omtrent 3% av pasientene fortsatt i live i AAP-armen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Kostnader og ressursbruk i modellen er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase, relevante DRG-koder, kilder fra litteraturen, samt antagelser gjort av Janssen-Cilag. Legemiddelkostnader i modellen er basert på priser uten merverdiavgift. Indirekte kostnader er ikke inkludert.

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Janssen har lagt til grunn legemidler brukt i LATITUDE og hentet enhetspriser fra desember 2017. Videre har de antatt 9% minimumsrabatt for LIS-anbud på andre sykehusfinansierte legemidler. Enhetsprisen for abirateron er lagt inn med den gjeldende rabatterte LIS-prisen, men med en betydelig rabatt pris etter 3.75 år på grunn av forventet generisk konkurranse.

Dosering er basert på bruk i LATITUDE for abirateron og gjeldende preparatomtale for hvert produkt. For produkter som doserer etter kroppsoverflate er det beskrevet at et gjennomsnitt på 2.08m² i LATITUDE er lagt til grunn. Det er imidlertid kroppsoverflate på 1,88 m² som er inkludert i modellen. Det er inkludert legemiddelsvinn i beregning av kostnadene.

ADT-komposisjonen består av goserelin, leuprorelin og triptoterelin som fordeles likt mellom pasientene. I tillegg til et av disse tre mottar halvparten av pasientene bikulatamid-tabletter daglig.

Administrasjon og oppfølgingskostnader

Modellen inkluderer kostnader i forbindelse med administrering av legemiddelet der det er relevant. Det er videre lagt til grunn jevnlig oppfølging av legepersonell og PSA-måling, med ulik fordeling mellom armene. Denne fordelingen er basert på behov for oppfølging i henhold til preparatomtale og retningslinjer, og om pasienten er av eller på aktiv behandling. I tabellen under vises fordelingen på aktiv behandling. I fasen «av behandling» i preprogresjonsstadiet i modellen antas det noe lavere ressursbruk i AAP+ADT-armen.

Tabell 9: Ressursbruk i PFS, på behandling.

	Enhetskostnad (NOK)	Frekvens		Kilde
		AAP+ADT	ADT	
Onkolog/urolog	2 266	4	2	DRG912A
Administrasjon	1320	NA	4	SLV database
Fastlege	308	11	4	HELFO, 2a
PSA måling	122	2	2	HELFO 1e
Årlig forbrukskostand		17241	7953	

I progredierte fase kan pasienten også være av eller på behandling. Så lenge pasienten er på etterfølgende behandling i dette stadiet, antas samme ressursbruk som i progresjonsfri fase som vist i tabellen over. Når pasienten ikke mottar aktiv behandling antas det 2 besøk til urolog, og 4 besøk til fastlegen per år.

Etterfølgende behandling

Janssen har lagt inn kostnader for etterfølgende behandling i progredierte fase i modellen. Valg av behandlingsalternativer i modellen er ifølge Janssen-Cilag basert på LATITUDE. Det er inkludert både palliativ og livsforlengende behandlinger med antatt ulik varighet på behandlingens lengde. I LATITUDE var det 37% i AAP+ADT armen og 50% i ADT-armen som fikk livsforlengende behandling. Tilsvarende var det 56% i AAP+ADT armen og 66% i ADT-armen som fikk palliativ behandling. Fordelingen av de livsforlengende behandlingsalternativene brukt i modellen er vist i tabellen under.

Behandling i progredierte stadiet	Behandlingslengde	AAP+ADT i PFS (% andel pasienter)	ADT i PFS (% andel pasienter)
AAP	14 mnd	3 %	11 %
Enzalutamid	17 mnd	10 %	16 %
Docetaxel	95%	34 %	40 %
Cabazitaxel	60%	4 %	6 %
Radium-223	58%	4 %	6 %
Prednison	Ubegrenset	3 %	11 %

Modellering av etterfølgende behandling varierer avhengig av type behandling i den helseøkonomiske modellen. Behandlingslengden er satt som en fiksert tidsperiode eller behandling fram til videre progresjon. Dette er modellert som en sannsynlighet for behandlingsbrudd basert på median behandlingstid i de spesifikke alternativene. Behandlingene med fiksert varighet skal reflektere median varighet og kostnadene inntreffer som en engangssum i første syklusen i progredierte fase. I tabellen er behandlingsvarighet spesifisert med andelen som fullfører hele denne behandlingens kur. Det er flere pasienter som mottar livsforlengende behandling i ADT-armen som observert i LATITUDE fordi flere pasienter hadde progredierte i ADT armen ved studieslutt.

Det er i tillegg antatt at alle mottar tre måneder palliativ behandling og konstant bruk av BSC.

Bivirkningskostnader

Janssen-Cilag har gjort en antagelse om at når bivirkninger oppstår, vil 50% av pasientene konsulteres hos fastlegen og 50% vil sykehusinnlegges i ≥ 1 dag. For å estimere kostnadene har de lagt til grunn relevante DRG-koder. Det er inkludert kostnader for bivirkninger av grad 3 og 4.

Event	Unit Cost (NOK)	Reference
Diarrhea	10 646	Average DRG906O and DRG 183
Neuropathy	18 021	Average DRG901C and DRG 19
Neutropenia	2 266	DRG916O
Febrile Neutropenia	40 915	DRG 399
Thrombocytopenia	22 125	Average DRG916O and DRG 397
Anemia	20 287	Average DRG916O and DRG 395
Edema	13 596	Average DRG923O and DRG 464
Hypokalemia	11 308	Average 910O and DRG 297
Hypertension	14 900	Average DRG905B and DRG134
Arthralgia	11 693	Average DRG901E and DRG247
Asthenia	13 596	Average DRG923O and DRG464
Dyspnea	10 795	Average DRG904O and DRG 100
Nausea	10 646	Average DRG906O and DRG 183
Vomiting	10 646	Average DRG906O and DRG 183
SRE	16 375	Average DRG908F and DRG 243

Abbreviations: NHS = National Health Service; SRE = skeletal-related event; UK = United Kingdom

All sourced 13.11.2017

I progrediert fase inntreffer bivirkninger forbundet med etterfølgende behandling i den første syklusen som en engangskostnad.

Terminale kostnader

Det er inkludert kostnader tilknyttet livets slutfase i modellen. Kliniske eksperter har estimert en ressursbruk i denne fasen. I løpet av de siste tre måneder av livet er det antatt at 40% av pasienter vil få 20 timer hjemmebesøk av sykepleier, 30% vil bruke 5 timer hos fastlegen, 50% vil tilbringe 5 uker på et sykehjem og at 80% av pasientene dør etter 2 uker på palliativ avdeling på sykehuset. Den totale kostnaden er på NOK 84 252.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vært i dialog med relevante parter for å undersøke hvorvidt den innlagte prisbanen på abirateron gitt generisk konkurranse kan legges til grunn i modellen. Dersom dette skal kunne legges til grunn må denne prisen kunne garanteres eller det må være tegn til søkte generiske preparater i nærliggende framtid. Basert på tilbakemeldingene fra Janssen-Cilag har ikke Legemiddelverket godtatt

denne antagelsen i modellen. Vi har endret denne antagelsen i Legemiddelverkets hovedanalyse, men også endret antagelsen i en scenarioanalyse basert på Janssen-Cilag basecase.

Når det gjelder de andre sykehusfinansierte legemidlene er ikke antagelsen om 9% rabatt en relevant antagelse. Legemiddelverket beregnet resultatet både med maks AUP slik at dette resultatet kan være offentlig, og et resultat hvor de gjeldende LIS-prisene er lagt til grunn.

Forbruk og kostnader som er lagt inn for administrasjon og oppfølging, er i hovedsak basert på pålitelige kilder og ser rimelige ut. Legemiddelverket etterspurte mer informasjon angående antagelser om varighet på bivirkninger og sykehusinnleggelse. Janssen-Cilag besvarte ikke dette. Dette har ikke stor betydning på resultatet slik det er modellert her, men det er ikke nødvendigvis et relevant argument dersom utgangspunktet ikke er rimelig. Disse forutsetningene utgjør en usikkerhet som input i modellen.

Legemiddelverket har vært i kontakt med en kliniker for å vurdere relevansen av de etterfølgende behandlingsoalternativene. I LATITUDE fikk en tredel pasienter docetaxel som etterfølgende behandling, men det vil være mindre relevant i dette scenarioet med pasienter som ikke kan motta docetaxel i utgangspunktet. I og med at effektestimatene også er knyttet opp til denne fordelingen av legemidler, medfører dette en usikkerhet med tanke på overførbarheten til norsk klinisk praksis. Kostnadmessig er det mulig å endre på dette for en mer relevant fordeling av etterfølgende behandling, men samme justeringen kan ikke gjøres på effektsiden. Legemiddelverket har derfor ikke justert på dette i hovedanalysen, men gjør oppmerksom på denne ulempen. Videre identifiserte vi noen kostnader i modellen som ble telt dobbelt (prednison og BSC). Etter konferering med Janssen-Cilag ble det bekreftet at disse kostnadene kunne tas vekk i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket mener at selve andelen som får etterfølgende behandling ikke nødvendigvis er overførbar fra LATITUDE til norsk klinisk praksis. Dette var basert på progresjonsstatus ved studieslutt og det var flere pasienter i komparatorarmen som fikk etterfølgende behandling sammenlignet med AAP+ADT armen. Tidspunktet som ligger til grunn for denne fordelingen er ikke nødvendigvis representativt, ettersom det ikke er grunnlag for å tro at pasienter i AAP+ADT armen i mindre grad skal motta etterfølgende behandling sammenlignet med ADT-armen. Legemiddelverket mener det er rimelig at flere i AAP+ADT-armen også vil motta etterfølgende behandling ved progresjon, og kostnadene forbundet med dette er derfor antagelig underestimert i AAP+ADT armen. En økning i andel som mottar etterfølgende behandling kan påvirke de totale kostnadene og IKER. Legemiddelverket har sensitivitetstestet mulig effekt på resultatet ved å øke andelen som mottar etterfølgende behandling i AAP+ADT-armen likt som ADT, og i tillegg vrir etterfølgende behandling over fra docetaxel og cabazitaxel til radium-223 og enzalutamid. Denne endringen fører til en økning på omtrent 100 000 NOK på IKER.

Når det gjelder ulik varighet på etterfølgende behandling i modellverket er dette ulik praksis fra hva de typiske kreftmodellene hvor en vanligvis påfører progrediert fase en engangskostnad forbundet med etterfølgende behandling. Dette gjelder også kostnader til bivirkninger i denne fasen av modellen. Behandlingsvarigheten er basert på median behandlingstid fra SPC/litteratur og virker for så vidt

rimelig. Modellen er ikke tilpasset slik at vi kan enkelt sensitivitetstesten resultatet ved å anta en engangskostnad for etterfølgende behandling.

Terminale kostnader som er inkludert som en engangskostnad er i tråd med tidligere estimater i andre metodevurderinger og ser rimelig ut. Disse kostnadene har som regel ikke betydelig påvirkning på modellen når alle pasienter dør i løpet av modelleringen i begge armer.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 10: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Estimerte priser. Diskonterte tall. Per pasient.

	AAP+ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader	████████	318 039	████████
Totale QALYs	3, 42	2, 22	1, 20
Totale leveår	4, 43	3, 04	1, 39
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Janssen-Cilag har ikke levert en analyse basert på maks. AUP ekskl. mva. Legemiddelverket har beregnet Janssen-Cilag sin innsendte analyse basert på maks. AUP ekskl. mva for å belyse dette. Merkostnad per kvalitetsjusterte leveår for AAP+ADT sammenliknet med ADT ved å bruke legemidlenes maksimale AUP (ekskl.mva) er: **769 666 NOK**.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Janssen-Cilags analyse bortsett fra følgende:

- Gjennomsnittlig alder for pasienten er økt fra 67 til 75 år
- Endret fra uavhengig til avhengig tilpasning av kurver for PFS og OS
- Definisjon av progresjon endret fra rPFS til TST
- Nyttevektene fra regresjonsanalysene TST og TDCP byttet om på, dette er rettet opp i
- Kurvetilpasning for TTD endret fra Weibull til log logistisk funksjonsform
- Justert for at kostnader for prednisolon og BSC til 0, siden dette var lagt inn dobbelt i modellen
- Endret antatt vedvarende nyttevekt i off treatment for AAP+ADT til likt som ADT
- Antatt konstant pris
- Anvendt maksimal AUP eks.mva for alle legemidler

Det er endringen av parametriseringen av PFS og OS, og anvendelse av maks AUP ekskl.mva uten prisbane som har mest innvirkning på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. AUP ekskl mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	AAP+ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader	1 283 278	338 734	944 544
Totale QALYs	3, 20	2, 29	0, 91
Totale leveår	4, 11	3, 13	0, 98
Merkostnad per vunnet QALY			1 036 611
Merkostnad per vunnet leveår			965 385

Det foreligger en LIS-pris for flere legemidler, inkludert abirateron som inngår i analysen. Merkostnad for abirateron sammenliknet med ADT ved bruk av rabatterte pris er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Janssen-Cilag har utført deterministisk og probabilistisk sensitivitetsanalyse for å illustrere usikkerheten i egen basecase. Basert på deres utvelgelse av variabler demonstrerte tornadodiagrammet at baseline nyttevekt, diskontering, pris på abiraterone, compliance og tidshorisont de viktigste driverne av resultatet. Det er imidlertid ikke redegjort for utvalget av variablene som inngår i analysen, og flere vesentlige variabler som er naturlig å inkludere mangler. Resultatet av den probabilistiske sensitivitetsanalysen indikerer, basert på deres basecase og analyse en sannsynlighet for å være kostnadseffektiv på 30% ved en betalingsvillighet på 600 000 NOK. Dette anses for å være en lav sannsynlighet.

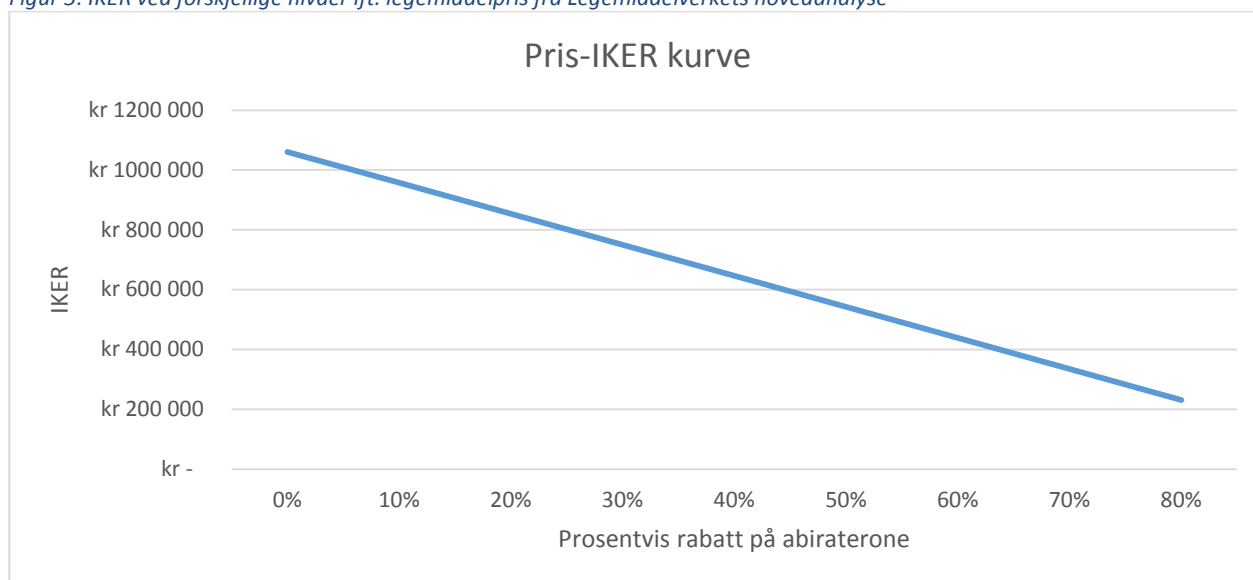
Legemiddelverket har utført enveis og flerveis sensitivitetsanalyser for å belyse relevante innvirkninger på inputvariabler Legemiddelverket anser som usikre (Tabell 12). Sensitivitetsanalysene tar utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse beregnet med maks.AUP ekskl. mva og beregnet med rabatterte priser.

Tabell 12: Enveis-sensitivitetsanalyser gjennomført av Legemiddelverket.

Scenario	IKER	
	Maks AUP eks. mva	LIS-priser
Hovedanalyse	1 036 611	
Generisk konkurranse for abiraterone, med 50% prisreduksjon etter 3,75 år	911 230	
Generisk konkurranse for abiraterone, med 80% prisreduksjon etter 3,75 år	836 002	
Separat kurvetilpasning PFS og OS	862 089	
Kurvevalg TTD med Weibull	989 860	
Tidshorisont på 10 år	1 068 536	
Tidshorisont 20 år	1 017 285	
Nyttevekter basert på tidligere metodevurdering av abirateron: 0,830 og 0,625	938 103	
Ingen etterfølgende behandling: effekt på kostnader	1 156 145	
Kostnader for Etterfølgende behandling for AAP+ADT: nullstilt docetaxsel og cabazitaxsel, erstattet med enzalutamid og Radium-223	1 150 426	

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse



I tillegg har Legemiddelverket kjørt den probabilistiske sensitivitetsanalysen på Legemiddelverkets hovedanalysen beregnet med maks AUP, hvilket indikerer at det er 0% sannsynlighet for behandling med abiraterone er sammenlignbart med ADT alene basert på analysen med maks AUP. Samme analysen beregnet med Legemiddelverkets hovedanalyse basert på LIS-priser indikerer 14% sannsynlighet for å være kostnadseffektiv ved en betalingsvillighet på 600 000.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for AAP+ADT sammenlignet med ADT:

1 036 611 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med maks. AUP (eksl.mva)

965 385 NOK per vunnet leveår med maks. AUP (eksl.mva)

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zytiga (abirateron) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 98 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen beregnet med LIS-pris er [REDACTED] NOK

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT er godkjent til behandling nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft hos voksne menn. Etablert primærbehandling for den aktuelle pasientpopulasjonen er tidsavgrenset behandling med docetaxsel i kombinasjon med ADT. Ettersom Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert noen entydig relativ effektgevinst ved behandling med abirateron+ADT sammenlignet med docetaxsel+ADT, samt at behandling med docetaxsel er langt rimeligere enn behandling med abirateron, mener Legemiddelverket at abirateron ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for den totale pasientpopulasjonen med høyrisiko mHSPC. Omkring 20–25 % av pasientene er imidlertid ikke egnet for behandling med docetaxsel på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditeter. Legemiddelverket har derfor undersøkt om behandling med abirateron kan være kostnadseffektivt for disse pasientene, det vil si de som i dag kun behandles med ADT alene. Janssen-Cilag er enige i at det er disse pasientene som er mest aktuelle for førstelinjebehandling for abirateron+ADT.

Metastaserende prostatakraft er en alvorlig sykdom forbundet med redusert livskvalitet og levetid, som det i dag ikke er mulig å helbrede. Medianalder ved diagnosetidspunktet er 69 år. Ettersom pasientene som er uegnet for førstelinjebehandling med docetaxsel generelt er eldre enn gjennomsnittspasienten, har Legemiddelverket valgt å bruke gjennomsnittsalder 75 år til alvorlighetsberegninger for den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen. Dette resulterer i et beregnet absolutt prognosetap på ca. 7 QALYs for denne pasientpopulasjonen. Det er imidlertid knyttet usikkerhet til dette estimatet siden den helseøkonomiske modellen ikke kan ta direkte hensyn til alder.

Den kliniske studien som lå til grunn for godkjenningen av den aktuelle indikasjonen, LATITUDE-studien, utgjør også grunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen. Det ble i denne studien dokumentert en statistisk signifikant mereffekt ved behandling med abirateron+ADT sammenlignet med ADT alene, både med hensyn på tid til radiografisk sykdomsprogresjon og tid til død. Studien omfattet pasienter med nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende prostatakraft, og selekterte ikke spesifikt pasienter som ikke var egnet for behandling med docetaxsel. Disse pasientene er heller ikke identifisert og analysert blant studiepopulasjonen i ettertid. Det er derfor en vesentlig grad av usikkerhet når det gjelder overførbarheten av effektestimaterne fra studien til den norske pasientpopulasjonen som ikke er egnet for førstelinjebehandling med docetaxsel. Dette introduserer også en grad av usikkerhet i alvorlighetsberegningene for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Nyttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen er innhentet direkte fra pasientpopulasjonen i LATITUDE-studien. På grunn av studiens design og tilgjengelighet av data ved tidspunktet for data cut-off, er det imidlertid en grad av usikkerhet vedrørende modellering av nytte etter sykdomsprogresjon, altså i kastrasjonsresistent fase av sykdommen. Det er også en grad av usikkerhet knyttet til modelleringen av bivirkninger, ettersom Legemiddelverket mener det ikke er fullstendig samsvar mellom hva som er inkludert i modellen og det som ble rapportert i den kliniske studien.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon anslo Janssen-Cilag en betydelig reduksjon i den framtidige prisen til abirateron begrunnet med forventet generisk konkurranse. Det er imidlertid usikkerhet rundt når dette vil skje da det ikke foreligger noen generiske MT-søknader som Legemiddelverket er kjent med på dette tidspunktet. I tillegg er det usikkert hvor stor prisreduksjon en kan forvente seg siden prisreduksjon ikke bestemmes med trinnpris på samme måte som legemidler finansiert under folketrygden. Det er også mulig at det er flere legemidler inkludert i analysen som kan få en reduksjon i prisen og påvirke kostnadseffektiviteten, selv om det naturligvis er prisen på abirateron som er særlig betydningsfull her. Mulig forventet prisbane er en usikkerhet i analysen som kan trekke mot en lavere IKER. Dette er belyst i sensitivitetsanalyser.

Det er usikkert hvordan etterfølgende behandling vil endre seg for denne pasientgruppen, men klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt mente at radium 223 og enzalutamid var mest aktuelt. Ved å anta dette øker IKER, men dette er ikke endret i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Totalt sett vurderer Legemiddelverket at det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Det største usikkerhetsmomentet er knyttet til pasientpopulasjonen, siden pasientene i LATITUDE-studien generelt var langt yngre og friskere enn pasientene som kan være aktuelle for førstelinjebehandling med abirateron i norsk klinisk praksis, dvs. de som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Modelleringen av nytte, bivirkninger og kostnader bidrar med ytterligere usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener det er vanskelig å vurdere hvilken innvirkning den samlede usikkerheten har for resultatet av analysen, og om det samlet sett påvirker til en høyere eller lavere IKER.

Kostnadene i analysen er hovedsakelig drevet av legemiddelkostnadene knyttet til behandling med abirateron. Behandlingen er kostbar sammenlignet med behandling med ADT alene, og kan pågå i flere år. Legemiddelverket anslår at innføring av abirateron til behandling av pasienter med nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft fører til økte årlige budsjettkonsekvenser på ca. [REDACTED] NOK (LIS AUP) det femte året etter innføring.

Legemiddelverket vurderer at merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår sannsynligvis ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgrad i den aktuelle pasientgruppen og usikkerheten i analysen.

Statens legemiddelverk, 18-12-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Christina Sivertsen
Anja Schiel
Morten Søndena
Ashkan Kourdalipour

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Zytiga 2011 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf].
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2016-Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2017 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>].
3. Oncolex. Prostatakraft 2016 [Available from: <http://oncolex.no/Prostata>].
4. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. 2015.
6. Holm HV, Dahl AA, Klepp OH, Fosså S. Modern treatment of metastatic prostate cancer. Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2017;137(11):803-5.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. The Lancet. 2016;387(10024):1163-77.
8. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(8):737-46.
9. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. European urology. 2017;71(4):630-42.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Enanton Depot Dual 2008 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4184.pdf].
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Pamorelin 2004 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/04-2772.pdf].
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Zoladex 1996 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1994-02930.pdf].
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2017;377(4):352-60.
14. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Annals of Oncology. 2018;29(5):1235-48.
15. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival

analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080-7.

16. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-62.

17. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(6):834-44.

18. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Yeh N, Raben D, Flaig TW, et al. The prognostic significance of Gleason scores in metastatic prostate cancer. *Urol Oncol*. 2014;32(5):707-13.

19. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Zytiga. 2017.

APPENDIKS 1: VURDERING AV NETTVERKSMETAANALYSE

For å muliggjøre en indirekte sammenligning av abirateron og docetaxel til behandling av høyrisiko, metastaserende hormonfølsom prostatakrefte (mHSPC) har Janssen-Cilag utført et systematisk litteratursøk for å identifisere randomiserte, kontrollerte kliniske studier hvor det er rapportert klinisk effekt, sikkerhet og helserelevanter livskvalitet ved bruk av abirateron og relevante komparatorer. De identifiserte relevante studiene er benyttet til å konstruere en nettverksmetaanalyse hvor abirateron og docetaxel sammenlignes indirekte via ADT som felles komparator.

SYSTEMATISK LITTERATURSØK

Det systematiske litteratursøket ble opprinnelig utført 24. september 2015, med et oppdatert søk 10. juli 2017. Litteratursøket ble utført i henhold til retningslinjer fra PRISMA. Metodologien for litteratursøket er vist i Figur 6.

Inclusion Criteria	
Population	Men (aged 18 years and over) with high-risk/-volume mHSPC
Interventions	AA, ADT, DOC, and enzalutamide
Comparisons	No restriction based on treatment comparisons
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Clinical efficacy Clinical safety HRQoL
Study designs	RCTs
Other criteria	Only English language articles/conference abstracts were included
Temporal limits	<ul style="list-style-type: none"> Electronic literature databases: no limits Conference proceedings: last two editions up to 2017 inclusive

Figur 6: Metodologi for det systematiske litteratursøket.

Etter den første screeningprosessen ble det identifisert i alt 24 studier hvor det ble rapportert data for effekt, sikkerhet og helserelevanter livskvalitet av behandlinger for høyrisiko mHSPC. I tillegg ble studien STAMPEDE, som er den hittil største kliniske studien av menn med mHSPC (med ukjent risiko), inkludert etter anbefaling av klinikere.

Det ble deretter gjennomført en egnethetsvurdering av de 25 selekterte studiene, for å identifisere hvilke av dem som kunne bidra til å konstruere en NMA. I alt ble 21 av studiene ekskludert i denne prosessen fordi de enten ikke hadde felles komparator (dvs. ADT alene), ikke inkluderte en studiepopulasjon med høyrisiksykdom eller ikke rapporterte utfallsmål av interesse. I alt 4 studier ble vurdert som egnet, hvorav tre (LATITUDE, CHARTED og GETUG-AFU15) ble inkludert i nettverket, mens den siste (STAMPEDE) ble brukt til sensitivitetsanalyser.

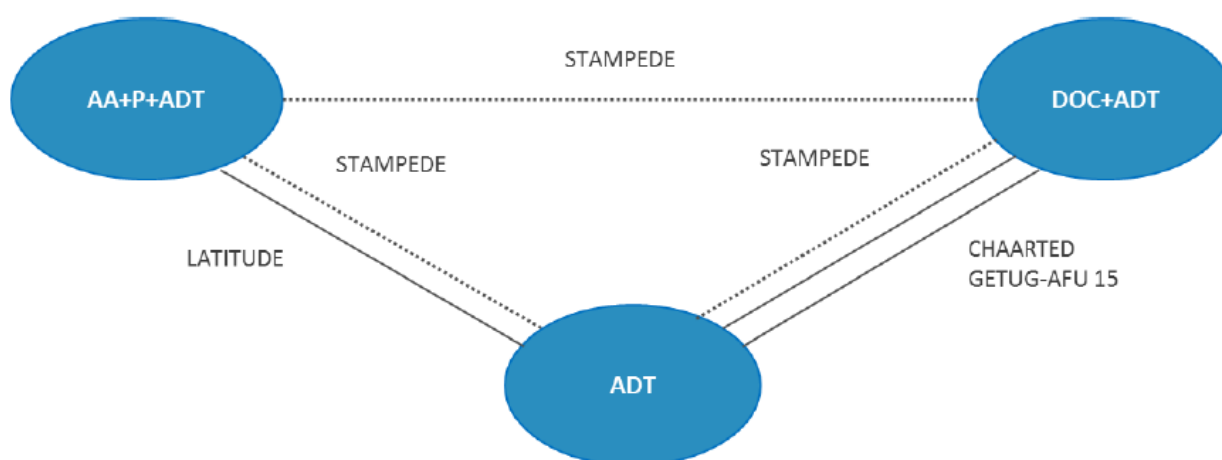
Legemiddelverkets vurdering

Det systematiske litteratursøket er gjort i relevante databaser, og inklusjons- og eksklusjonskriteriene er predefinerte og entydige. Legemiddelverket vil likevel poengtere at seleksjonsprosessen er svært kort

beskrevet, og at søkestrengene ikke er vist i detalj, noe som gjør det vanskelig å vurdere kvaliteten av det systematiske litteratursøket. Legemiddelverket mener også identifikasjonen av pasienter med høyrisiko-/høyvolumsykdom i studier publisert før 2014/2015 er usikker, siden denne definisjon ikke eksisterte på daværende tidspunkt. Legemiddelverket stiller seg også kritiske til at en studie som i utgangspunktet ikke oppfylte de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene ble inkluderte i den endelige seleksjonen. STAMPEDE-studien definerte ikke pasienter med høyrisikosykdom, men ble likevel inkludert av Janssen-Cilag etter anbefaling av klinikere. STAMPEDE blir imidlertid kun brukt i sensitivitetsanalyser i NMAen. Studien muliggjør også en direkte sammenligning av abirateron+ADT og docetaxel+ADT, ettersom disse intervensjonene ble benyttet i to av armene i studien. Legemiddelverket godtar derfor at STAMPEDE-studien ble inkludert gjennom det systematiske litteratursøket.

NETTVERKSMETAANALYSE

Studiene LATITUDE, CHARTED og GETUG-AFU15 ble brukt for å danne det sammenhengende nettverket via ADT som er grunnlaget for Janssen-Cilags base case (Figur 7). Studien STAMPEDE ble kun brukt i sensitivitetsanalyser.



Figur 7: Nettverket for Janssen-Cilags base case og sensitivitetsanalyser.

RELEVANS

Pasienter

Studiene LATITUDE, CHARTED og GETUG-AFU15 inkluderte alle voksne menn med mHSPC. I LATITUDE måtte pasientene i tillegg ha nydiagnostisert sykdom, og den eneste tidligere behandlingen som var tillatt var inntil 3 måneders behandling med ADT eller én behandling med palliativ strålebehandling eller kirurgi. I CHARTED og GETUG-AFU15 var det ingen krav til nydiagnostisert sykdom for å kvalifisere til deltagelse i studiene, men en vesentlig andel av pasientene (henholdsvis 75 % og 71 %) var likevel nydiagnostiserte. I GETUG-AFU15 var tidligere behandling med ADT tillatt, forutsatt at dette var avsluttet innen 12 måneder før randomisering, og i CHARTED var tidligere behandling med ADT tillatt forutsatt at den hadde hatt

varighet på ≤ 24 måneder og at sykdomsprogresjon forekom ≥ 12 måneder etter behandlingen ble avsluttet.

I LATITUDE hadde alle deltakerne høyriskosykdom definert som å oppfylle minst to av tre følgende kriterier:

- Gleason-skår 8–10
- Tilstedeværelse av tre eller flere lesjoner på skjelettet
- Tilstedeværelse av målbar visceral metastase

I CHAARTED og GETUG-AFU15 var ikke høyriskosykdom et inklusjonskriterium. Det er imidlertid gjort analyser som har identifisert en subgruppe av studiedeltakere i begge studier som hadde høyyvolumsykdom (HVD), definert som tilstedeværelse av visceral metastase og/eller fire eller flere skjelettmetastaser hvor minst én er utenfor ryggraden eller bekken. I CHAARTED og GETUG-AFU15 ble henholdsvis 65 % og 52 % av studiedeltakerne med mHSPC klassifisert som å ha HVD. *Post hoc*-analyser av studiepopulasjonen i LATITUDE viser at 79,9 % av ITT-populasjonen faller inn under definisjonen av HVD som ble brukt i CHAARTED og GETUG-AFU15. Det er ikke kjent hvor stor andel av populasjonene i CHAARTED og GETUG-AFU15 som eventuelt ville blitt klassifisert som å ha høyriskosykdom etter kriteriene i LATITUDE. Kun 56 % og 61 % av pasientene hadde Gleason-skår på 8–10 i henholdsvis GETUG-AFU15 og CHAARTED, mens 98 % av deltakerne i LATITUDE hadde dette.

Det er ikke gjort analyser av andel pasienter i STAMPEDE som hadde høyrisiko- eller høyyvolumsykdom.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er vesentlige forskjeller mellom populasjonene i de inkluderte studiene i NMAen. Mens nesten alle pasientene i LATITUDE hadde Gleason-skår på 8–10, hadde bare rett over halvparten av pasientene i de øvrige studiene det. Det er heller ikke rapportert hvor stor andel av pasientene i GETUG-AFU15 og CHAARTED som både var nydiagnostiserte og hadde HVD. Det kan derfor være tilfelle at en relativt liten andel av pasientene i de to studiene hadde både faktorer som peker mot dårlig prognose og var nydiagnostiserte, dvs. ikke hadde mottatt behandling med ADT i lengre tid før randomisering. Legemiddelverket mener ulikhetene i studiepopulasjonen mellom LATITUDE og CHAARTED og GETUG-AFU15 er et vesentlig usikkerhetsmoment i analysen.

Intervensjon

For beskrivelse av intervensjonen i LATITUDE, se kapittel 3.2. I CHAARTED og GETUG-AFU15 fikk pasientene i intervensjonsarmen administrert docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke i inntil seks sykluser (CHAARTED) eller ni sykluser (GETUG-AFU15). I begge studiene fikk pasientene i tillegg behandling med ADT. I CHAARTED bestod ADT av enten LHRH-agonister eller -antagonister, med eller uten tillegg av antiandrogen, eller orkiektomi. Det er ikke rapportert fordeling av pasienter på de ulike typene ADT i studien. I GETUG-AFU15 bestod ADT av enten LHRH-agonist, med eller uten tillegg av antiandrogen, eller

orkiektomi. I begge studiearmene fikk omtrent 1/3 av pasientene ADT bestående av LHRH-agonist alene, mens 2/3 fikk tillegg av antiandrogen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener intervensjonene som er brukt i de tre kliniske studiene generelt gjenspeiler bruk i norsk klinisk praksis. Det er noen ulikheter i ADT-regimene som var tillatt i studiene, men Legemiddelverket mener det ikke er sannsynlig at dette i seg selv har vesentlig innvirkning på resultatet.

Komparator

I alle tre studier ble ADT alene brukt som komparator. For nærmere beskrivelse av ADT i LATITUDE, se kapittel 3.3. For beskrivelse av ADT i CHARTED og GETUG-AFU15, se avsnitt over.

Legemiddelverkets vurdering

Det er noen ulikheter i ADT-regimene som var tillatt i studiene, men Legemiddelverket mener det ikke er sannsynlig at dette i seg selv har vesentlig innvirkning på resultatet av den indirekte analysen.

Utfallsmål

Utfallsmålet totaloverlevelse (OS) var definert likt i alle de inkluderte studiene, men det var flere forskjeller mellom studiene mht. definisjonen som lå til grunn for å måle tid til sykdomsprogresjon. De relevante effekt-utfallsmålene i studiene er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 13: Definisjoner av utfallsmål i de kliniske studiene i nettverksmetaanalysen.

Outcome	CHAARTED	GETUG-AFU 15	LATITUDE	STAMPEDE
OS	Time between randomization and death from any cause	Time between randomization and death from any cause	Time between randomization and death from any cause	Time between randomization and death from any cause
rPFS	Not reported	Time from randomization to the occurrence of radiographic progression or death from any cause (based on RECIST 1.0)	Time from randomization to the occurrence of radiographic progression or death from any cause (based on PCWG2 and RECIST 1.1)	Not reported
FFS	Not reported	Not reported	Not reported	Time to first evidence of at least one of: <ul style="list-style-type: none"> Biochemical failure Progression either locally, in lymph nodes, or in distant metastases Death from prostate cancer
Time to CRPC (biochemical, symptomatic, or radiographic)	Time to documented clinical or serologic progression with a testosterone level of less than 50ng per deciliter	Not reported	Not reported	Not reported
Time to clinical progression (symptomatic or radiographic)	Time from randomization to: <ul style="list-style-type: none"> Increasing symptoms of bone metastases Progression according to the RECIST 1.0 Clinical deterioration due to cancer according to the investigator's opinion 	Not reported	Not reported	Not reported

Den indirekte sammenligningen mellom abirateron+ADT og docetaxel+ADT ble gjort ved hjelp av en Bayesiansk NMA-modell. I base case-analysene av OFS og OS ble en «Fixed effects»-modell benyttet på grunn av begrensninger i nettverket som følge av at kun én studie per behandling var inkludert. En «Random effects»-modell som kunne bidratt til å veie opp for heterogenitet mellom studiene var ifølge Janssen-Cilag ikke mulig i denne analysen, da det ikke var nok studier i nettverket til å muligjøre at en slik

modell kunne tilpasses. Resultatene fra de indirekte analysene er oppgitt med en hasard ratio (HR), med tilhørende 95 % kredibilitetsintervall (Krl).

Janssen-Cilag har gjort en rekke indirekte sammenligninger mellom behandlingene hvor ulike utfallsmål for PFS legges til grunn. I sitt base case inngår kun studiene LATITUDE (ITT-populasjonen) og GETUG-AFU15 (HVD-populasjonen), ettersom disse hadde rimelig like utfallsmål for rPFS. Dette resulterer i en hasard ratio på 0,765 for sammenligningen mellom abirateron+ADT og docetaxsel+ADT (95 % Krl: 0,534, 1,095).

Janssen-Cilags hovedanalyse for OS inkluderer studiene LATITUDE (ITT-populasjonen), CHAARTED (nydiagnostisert populasjon med HVD) og GETUG-AFU15 (nydiagnostisert populasjon med HVD), og resulterer i en hasard ratio på 0,920 for sammenligningen mellom abirateron+ADT og docetaxsel+ADT (95 % Krl: 0,692, 1,227).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet i den indirekte sammenligningen at det er så stor variasjon i definisjonen av utfallsmålene for sykdomsprogresjon som vist i Tabell 13. I sin hovedanalyse har Janssen-Cilag lagt til grunn en analyse som sammenligner rPFS-effektestimaterne fra LATITUDE (ITT-populasjonen) og GETUG-AFU15 (HVD-populasjonen), ettersom disse studiene hadde relativt like definisjoner av rPFS. Dette medfører imidlertid en stor grad av usikkerhet i resultatet, spesielt med tanke på at kun 52 % av populasjonen med mHSPC i GETUG-AFU15 ble klassifisert som HVD, og analysen ikke selekterte pasientene som var nydiagnostiserte.

OS i de tre studiene som inngår i analysen anses som det eneste «unbiased» klinisk relevante endepunkt, og inkluderte pasientpopulasjonene fra CHAARTED og GETUG-AFU15 som var både nydiagnostiserte og HVD, som bidrar til mindre heterogenitet i analysen. Dette fører imidlertid også til en grad av usikkerhet, ettersom en relativt liten andel av pasientpopulasjonene i disse to studiene oppfylte begge disse kriteriene. Legemiddelverket vil også poengtere at GETUG-AFU15 og CHAARTED er begge vesentlig eldre studier enn LATITUDE. GETUG-AFU15 og CHAARTED pågikk hovedsakelig på 00-tallet, mens LATITUDE randomiserte pasienter til studien i perioden 2013–2014. Dette kan ha ført til at pasientene i GETUG-AFU15 og CHAARTED ikke hadde tilgang på behandlingalternativer i senere behandlingslinjer som har blitt tilgjengelig i senere år, (for eksempel enzalutamid, kabizataksel og radium-223, som alle kom på markedet på 2010-tallet) som potensielt kunne vært livsforlengende.

Punktestimaterne for resultatene av de indirekte sammenligningene mellom abirateron+ADT og docetaxsel+ADT antyder at abirateron+ADT har bedre effekt med hensyn på å forlenge tid til radiografisk sykdomsprogresjon og død, men kredibilitetsintervallene for begge analysene er vide, noe som antyder stor usikkerhet i analysene.

Konklusjon

Den innsendte NMAen viser at det er sannsynlig at behandling med abirateron er minst like god som behandling med docetaxsel med hensyn på å forlenge tid til radiografisk progresjon og død. Analysen

antyder en effektgevinst ved behandling med abirateron sammenlignet med docetaxel, men resultatene er ikke statistisk signifikante. Analysen inneholder mange usikkerhetsmomenter, spesielt ulikheter i studiepopulasjonene knyttet til definisjonen av høyriskosykdom og variasjon i lengden på tidligere behandling som var tillatt – men også i definisjonen av utfallsmål og tilgjengelige behandlingsalternativer i senere behandlingslinjer.

Ettersom intervensjonen i to av studiearmene i STAMPEDE-studien var abirateron+ADT og docetaxel+ADT, er det mulig å se resultater fra en direkte sammenligning mellom behandlingene. I studien ble det dokumentert statistisk signifikant lengre tid til sykdomsprogresjon ved behandling med abirateron+ADT sammenlignet med docetaxel. Det ble imidlertid ikke dokumentert noen signifikant forskjell mellom behandlingene mhp. tid til død. Det er ikke rapportert hvor stor andel av pasientene i denne studien som hadde høyriskosykdom/HVD, som gjør det vanskelig å vurdere sammenlignbarhet mellom studiepopulasjonene i STAMPEDE og LATITUDE.

Legemiddelverket mener at den totale usikkerheten i analysen kombinert med analyseresultater med vide kredibilitetsintervaller som ikke er statistisk signifikante samlet sett fører til at den innsendte NMAen ikke gir et godt dokumentasjonsgrunnlag for å trekke konklusjoner om relative effektforskjeller mellom behandling med abirateron sammenlignet med docetaxel for den aktuelle pasientpopulasjonen.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med ADT.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittlig alder hos pasientene i LATITUDE var 67 år. Legemiddelverket har utført metodevurderingen på en smalere pasientpopulasjon enn populasjonen som inngikk i studien. Basert på innspill fra kliniker om pasienter som ikke er akseptable for docetaxel i norsk klinisk praksis er gjennomsnittlig alder satt til 75 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁷ og Burström et al (2001)⁸. Tabell 15 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

⁶ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁷ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁸ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 14: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	75
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY_{SA}	9,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY. Dette estimatet må tolkes med forsiktighet ettersom modellen ikke har kunnet gjøre en reel korrigerings av en høyere pasientalder, hvilket kan påvirke størrelsen på prognosen (P_A).

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under **Feil! Fant ikke referanse kilden.** viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁹.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 15: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensen med andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten og for helse- og omsorgstjenesten er ikke vurdert relevant i denne analysen.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Zytiga (abiraterone) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Zytiga (abiraterone) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Janssen-Cilag har beregnet antall aktuelle pasienter basert på Kreftregisteret (2). I 2016 ble det registrert 5118 nye prostatakreftpasienter i Norge. 7% av disse ble registrert nydiagnostisert med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (ND mHSPC) i 2016 (2). Janssen-Cilag har lagt på en økning av insidens på 1,05% årlig som observert i perioden 2012-2016 (2) som resulterte i et estimat på 5281 pasienter for 2019. De har ikke funnet tall på hvor mange som kan defineres som høy risiko pasienter, men de har estimert 50% høyrisikopasienter basert på anslag gjort i Danmark. Det er disse pasientene som er aktuelle for indikasjonen. Videre har Janssen-Cilag estimert, basert på en uttalelse fra key opinion leader (KOL) og andelen som ikke tolererte docetaxel i studiene STAMPEDE og CHAARTED, at det er 25% av pasientene nydiagnostisert med mHSPC som kun mottar ADT i dagens klinisk praksis og er aktuell for AAP+ADT. Dette tilsvarer 92 aktuelle pasienter fra år 2019.

Legemiddelverket har vært i kontakt med en klinisk ekspert som har anslått omtrent 100 aktuelle pasienter årlig. Dette er godt i samsvar med anslaget til Janssen-Cilag. I hovedberegningen legger Legemiddelverket til grunn 100 nye pasienter årlig.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zytiga og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Zytiga tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nye asienter på Zytiga årlig	50	75	90	100	100
Pasienter på Zytiga år 2		50	75	90	100
ADT	50	25	10	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zytiga og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Zytiga IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
AAP+ADT	0	0	0	0	0
ADT	100	100	100	100	100

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene som inngår i budsjettberegningen er basert på den innsendte kostnad per QALY-analysen med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnadene i budsjettberegningen er oppgitt med maksimal AUP, men uten diskontering.

Gjennomsnittlig kostnad per pasient ved behandling med AAP+ADT med en behandlingstid på 26,7 mnd som modellert i den helseøkonomiske modellen er på 1 040 799 NOK.

Årskostnad per pasient ved behandling av Zytiga er 440 508 NOK. Dersom en pasient skal behandles i 24 mnd som var median behandlingstid i LATITUDE er kostnad per pasient 881 017. Dersom en pasient skal behandles i 26,7 mnd som var median behandlingstid i den helseøkonomiske modellen er kostnad per pasient 980 131 NOK.

Det er ikke kjent hva som vil bli faktisk gjennomsnittlig behandlingstid i norsk klinisk praksis ettersom det ikke foreligger en eksplisitt begrensning i SPC og vil bli besluttet av den enkelte kliniker basert på individuelle behov hos pasienten.

Legemiddelkostnadene i tabellen under inkluderer kun kostnaden til Zytiga. Kostnadene for full behandling (for hhv. 24 og 26,7 mnd) er tilordnet ett år i tabellen. Denne forenklingen medfører at kostnadene for de første årene blir overestimert i tabellen. Anslagene for de siste årene i tabellen blir mer treffende i de siste årene av tabellen ettersom «etterslepseffekten blir tatt igjen» i løpet av femårsperioden.

Å innføre Zytiga i kastrasjonsfølsom fase kan føre til at noen pasienter som ville ha fått det i kastrasjonsresistent fase må gå videre med annen behandling. Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt har angitt enzalutamide og Ra223 som aktuelle behandlingsalternativer. Andelen er usikkert og bruken i LATITUDE er ikke representativt for norske pasienter som ikke er aktuelle for docetaxel. Effekten på de totale legemiddelutgiftene hvis vi inkluderer denne fasen vil ikke være av betydelig størrelse ettersom endringen i bruk i stor grad kun blir en kostnadsvidning mellom legemidler. Effekten på etterfølgende behandling er ikke beregnet i budsjettkonsekvensanalysen.

Tabell 3: Legemiddelutgifter (maks AUP) per pasient per år – dersom Zytiga blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zytiga (abirateron) legemiddelutgift Med behandlingstid på 24 mnd	44 050 846	66 076 269	79 291 522	88 101 692	88 101 692
Zytiga (abirateron) legemiddelutgift Med behandlingstid på 26,7 mnd	49 006 566	73 509 849	88 211 819	98 013 132	98 013 132

Tabell 3: Legemiddelutgifter (LIS AUP) per pasient per år – dersom Zytiga blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zytiga (abirateron) legemiddelutgift Med behandlingstid på 24 mnd	████████	████████	████████	████████	████████
Zytiga (abirateron) legemiddelutgift Med behandlingstid på 26,7 mnd	████████	████████	████████	████████	████████

A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning av anbefaling	49 006 566	73 509 849	88 211 819	98 013 132	98 013 132

Av de kostnadene beskrevet over som ikke er inkludert i budsjettvirkningen vil det kunne trekke i følgende retning:

- økt behandlingstid vil medføre høyere budsjettkonsekvens
- inkludering av ADT kan medføre noe høyere budsjettkonsekvens grunnet mulig lengre behandlingstid
- dersom flest pasienter mottar Ra223 som etterfølgende behandling i kastrasjonsresistent fase kan det medføre ██████████ budsjettkonsekvens.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zytiga (abirateron) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 98 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen beregnet med LIS-pris er ██████████ NOK

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene.

Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Janssen-Cilag har ikke vedlagt kommentarer til denne metodevurderingen.