

Hurtig metodevurdering

Radium-223 (Xofigo) til behandling av kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft (mCRPC) (med progresjon på docetaxel)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

16-12-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Radium-223 (Xofigo) brukes ved kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende benmetastaser, uavhengig av tidligere behandling. Om lag 750 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Effekten av radium-223 er vist i direkte studie med placebo som kontroll. Det foreligger imidlertid flere alternative legemidler til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos pasienter med benmetastaser. Enzalutamid og abirateron er per i dag de mest relevante sammenligningsalternativene. Det er ingen direkte effekt-sammenligninger av radium-223 og de andre legemidlene. Det er derfor utarbeidet en indirekte sammenligning som grunnlag for analysen.

Effekt av behandling

Radium-223 gir en median forlenget overlevelse på 3,6 måneder sammenlignet med placebo (14,9 vs. 11,3 måneder). Radium-223 utsetter median tid til skjelettrelaterte hendelser med 5,8 måneder sammenlignet med placebo (15,6 vs. 9,8 mnd.).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener at det sannsynlige intervallet for kostnad per vunne gode leveår (ICER) ligger mellom 658 000 kr – 836 000 kr, og trolig at det reelle tallet ligger i øvre del av intervallet. Imidlertid er det forhold ved analysen som kan bidra til at disse resultatene overestimerer reell ICER for radium-223.

Det er usikkerhet knyttet til vurderingen om radium-223 er kostnadseffektivt. Både den indirekte sammenligningen av effekt av legemidlene og at den aktuelle pasientpopulasjonen bare delvis gjenspeiles i modellen bidrar til dette. Hvis radium-223 brukes for de pasientene som har særskilt behov i forhold til smerter og medisinske problemer med skjelettmetastaser, bidrar dette trolig til at radium-223 er kostnadseffektivt. Uansett fremstår ikke kostnadseffektiviteten som dårligere enn for enzalutamid og abirateron som allerede er innført i helsetjenesten.

Budsjetteffekt

Legemiddelverket mener at de samlede merkostnadene ved å innføre radium-223 i spesialisthelsetjenesten kan anslås til 7 millioner kroner i 2015 voksende til 10 millioner kroner i 2019.

SAMMENDRAG

Metode

Legemiddelverket har vurdert data for klinisk effekt og sikkerhet samt kostnadseffektivitet av radium-223 i norsk klinisk praksis basert på dokumentasjon innsendt av produsent (Bayer). I tillegg har vi vurdert prognosetap ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte.

Pasientene

Prostatakrefte er den hyppigste kreftformen i Norge og utgjorde om lag 30 % krefttilfeller blant menn i 2012. Når prostatakrefte er kastrasjonsresistent har ikke lenger hormonbehandling effekt. Ved metastatisk prostatakrefte har kreften spredt seg fra prostata til andre deler av kroppen, eksempelvis til skjelett. Det er om lag 1500 pasienter som årlig går inn i metastatisk kastrasjonsresistent fase. Av disse er om lag halvparten, 750 pasienter aktuelle for behandling med radium-223 i norske sykehus.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy dødelighet. Pasientene som er aktuelle for radium-223 taper i gjennomsnitt omkring 10 kvalitetsjusterte leveår på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer omlag 92 % av de kvalitetsjusterte leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer gir anbefalinger for valg av behandling. Behandling i dette stadiet er ikke kurativ, men har som mål å forlenge livet og å utsette sykdomsutvikling. Terapi omfatter både kirurgi og strålebehandling samt nyere systemisk hormonbehandling og kjemoterapi. Radium-223 (Xofigo) er en radioaktiv systemisk strålebehandling som virker direkte mot benmetastaser. Radium-223 kan brukes uavhengig av tidligere behandling, men går i retningslinjene og i klinisk praksis hovedsakelig inn i behandlingsskjeden etter bruk av docetaxel. Radium-223 er spesielt egnet for pasienter der symptomer fra skjelettmetastaser er hovedbyrden ved sykdommen.

Radium-223 gis som intravenøse injeksjoner hver 4. uke med til sammen 6 doser. Deretter kan pasientene gå over til annen aktiv behandling eller beste støtteterapi avhengig av sykdomstilstand.

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene ved behandlingen er diare, kvalme, oppkast og trombocytopeni. Trombocytopeni og nøytropeni er de alvorligste bivirkningene observert ved behandling.

Effekt

Dokumentasjon for klinisk effekt av radium-223 (pluss beste standardbehandling) sammenlignet med placebo (pluss beste standardbehandling) er hentet fra randomisert kontrollert studie med god metodisk kvalitet (ALSYMPCA, N=921).

Det primære endepunktet i ALSYMPCA var total overlevelse (OS). Dette er i tråd med anbefalinger fra det europeiske legemiddelverket (EMA).

Radium-223 forlenger median totaloverlevelse med 3,6 måneder sammenlignet med placebo (14,9 vs. 11,3 mnd.). Sekundære endepunkt inkluderte tid til symptomatiske skjeletthendelser (SSE), ALP- og PSA-progresjon. Radium-223 utsetter median tid til skjelettrelaterte hendelser med 5,8 måneder sammenlignet med placebo (15,6 vs. 9,8 mnd.).

Den indirekte effektsammenligningen mellom radium-223 og abirateron viser sammenliknbar median totaloverlevelse i post-docetaxel populasjonen (HR=1.04).

Relevans for norske forhold/ overførbarhet

Pasientene i ALSYMPCA inkluderer pasienter ved norske studiesteder og er trolig representative for norske forhold. Det er mulig at studiepopulasjonen var i en noe mer fremskredet fase av sykdommen enn de som vurderes for bruk av radium-223 i praksis. Inklusjonskriteriene var blant annet

- metastaser (to eller flere), men ingen kjente viscerale metastaser
- tidligere bruk av/vært for dårlig for bruk av/ikke ønsket docetaxel
- symptomgivende sykdom med regelmessig bruk av smertestillende eller stråling,

Dette er tilsynelatende i en mer palliativ setting enn godkjent indikasjon tilsier.

Dosering og behandlingsvarighet i ALSYMPCA er relevant for norsk klinisk praksis. Det er brukt relevante Utfallsmål for klinisk effekt: totaloverlevelse, tid til progresjon (ALP og PSA) og tid til første symptomatiske skjeletthendelse er klinisk relevante.

Det er ingen aktiv kontroll i studien. Dette stemmer dårlig med klinisk praksis, hvor det er flere aktuelle behandlingsalternativer. Behandlingen med radium-223 skiller seg ut med tanke på virkningsmekanisme og en definert pasientgruppe med benmetastaser der radium-223 kan forventes å ha effekt.

Den indirekte effektsammenligningen mot abirateron tar utgangspunkt i overlevelsedata relativt mot felles komparator. Det mangler informasjon om viktige aspekter ved behandlingen, for eksempel effekt på benmetastaser og symptomer fra disse samt tid til progresjon, i sammenligningen av behandlingsalternativene.

Kostnadseffektivitet

Bayer har sendt inn en legemiddeløkonomisk modellanalyse der radium-223 i hovedanalysen sammenliknes med beste støttebehandling. Effektdata er hentet fra

ALSYMPCA og det er brukt LIS-pris (rabattert) for radium-223. Analysen er også kjørt indirekte med andre legemidler som komparatorer.

Legemiddelverket vurderer en analyse mot abirateron som komparator som mest relevant, da aktuelle pasienter i praksis er i en fase hvor aktiv, livsforlengende behandling tilbys.

Legemiddelverket har kommet frem til et sannsynlig intervall for merkostnad per vunnet godt leveår (ICER) på mellom 658 000 kr – 836 000 kr, der det etter vår vurdering er mest sannsynlig at det reelle tallet ligger i øvre del av intervallet.

Resultater fra ulike scenarioanalyser viser et samlet spenn i ICER på alt fra ca. 400 000 kr til 1 200 000 kr, hvilket illustrerer den betydelige usikkerheten i denne saken.

Legemiddelverket mener imidlertid at produsentens modell kan underestimere reell effekt av radium-223. På grunn av manglende sammenlignende data gjøres en rekke, mulig konservative, antagelser om effektlikhet. Radium-223 vil trolig bli brukt særlig for pasienter med potensiell behandlingsgevinst knyttet til konsekvenser av omfattende skjelettmetastaser. For disse pasientene kan Radium-223 muligens gi en større relativ helsegevinst enn det som er modellert. Det mangler imidlertid data for dette. Å hensynta dette kan potensielt ha betydelig reduserende effekt på ICER, uten at Legemiddelverket har hatt mulighet til å kvantifisere dette. I motsatt retning vil ICER øke betydelig (200 000-300 000 kr) hvis enzalutamid, som for tiden fremstår som et mer kostnadseffektivt, foretrukket legemiddel fremfor abirateron, legges til grunn som komparator.

Det er usikkert om radium-223 er kostnadseffektivt. Særlig den indirekte sammenligningen av effekt av legemidlene og dét at den aktuelle pasientpopulasjonen bare delvis gjenspeiles i modellen bidrar til dette. Hvis radium-223 brukes for pasienter med særskilt behov i forhold til smerter og medisinske problemer med skjelettmetastaser, bidrar dette trolig til at radium-223 er kostnadseffektivt. I et slikt tilfelle vil trolig ikke kostnadseffektiviteten fremstå som dårligere enn for enzalutamid og abirateron som allerede er innført i helsetjenesten.

Legemiddelkostnadene bidrar klart mest til de totale merkostnadene ved radium-223-behandling sammenlignet med abirateronbehandling og beste støttebehandling. Kostnader knyttet til bivirkninger, administrasjon, senere behandling i sykdomsforløpet m.m. betyr relativt lite for de totale merkostnadene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å gå fra dagens standardbehandling til behandling med radium-223, vil være om lag 7 millioner kroner i 2015 gradvis økende til 10 millioner kroner i 2019.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG	4
LOGG	9
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (MCRPC)	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.3 BEHANDLING AV MCRPC (1.LINJE OG SENERE).....	13
1.3.1 <i>Behandling med radium-223 (Xofigo)(3)</i>	13
1.3.2 <i>Pågående kliniske studier med radium-223 (www.ClinialTrials.gov)</i>	14
1.4 PASIENTGRUNNLAGET I NORGE	14
1.5 BEHANDLING MED KOMPARATOR OG VALG AV KOMPARATOR.....	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR RADIUM-223 (XOFIGO)	15
2.1 ALSYMPCA STUDIEN	15
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNENDE EFFEKTDATA	18
3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	23
3.1 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN (PICO)	23
3.1.1 <i>Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)</i>	23
3.1.2 <i>Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)</i>	23
3.1.3 <i>Komparator i forhold til klinisk praksis (C)</i>	23
3.2 RESULTATER	24
3.3 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	25
OPPSUMMERING.....	26
4 BESKRIVELSE AV ØKONOMISK ANALYSE AV RADIUM-223 (XOFIGO) UTARBEIDET AV BAYER	26
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	26
4.2 RESULTATER	31
4.2.1 <i>Radium-223 vs. BSC</i>	32
4.2.2 <i>Radium-223 vs. abirateron – tidligere behandlet med docetaxel</i>	33
4.2.3 <i>Radium-223 vs. abirateron – ikke tidligere behandlet med docetaxel</i>	33
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	34
5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	36
5.1 RELEVANS AV ANALYSEN MHT SØKT PICO	36
5.1.1 <i>Modellstruktur</i>	36
5.1.2 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	37
5.1.3 <i>Kostnadsdata</i>	38
6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	38
6.1 RADIUM-223 SAMMENLIGNET MED ABIRATERON	38
6.2 RADIUM-223 SAMMENLIGNET MED ENZALUTAMID.....	39
6.3 SENSITIVITETSBEREGNINGER.....	41

6.4	OPPSUMMERING.....	42
7	VURDERING.....	42
8	BUDSJETTKONSEKVENSER	43
8.1	PRODUSENTENS BUDSJETTANALYSE	43
8.2	LEGEMIDDELVERKETS BUDSJETTANALYSE	44
	REFERANSER.....	46
	VEDLEGG 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	48
	VEDLEGG 2: ANALYSE FRA STRÅLEVERNET (VEDLAGT SEPARAT)	51
	VEDLEGG 3: KOMMENTAR FRA FIRMA (VEDLAGT SEPARAT).....	51

LOGG

Bestilling: ID-nr 2013_020: «Alfaradin ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatacancer med progresjon på docetaxel»

Bestiller: Arne Solberg, St.Olavs Hospital

Legemiddelfirma: Bayer Pharma AG

Preparat: Xofigo

Virkestoff: Radium-223

Indikasjon: Behandling av voksne med kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende benmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser.

ATC-nr: V10XX03

Prosess:

Analyse mottatt Statens legemiddelverk:	15-05-2014
Nettverksmetaanalyse mottatt	29-08-2014
Oppdatert analyse mottatt	13-10-2014
Oppdatert nettverksmetaanalyse	29-10-2014
Siste versjon analyse mottatt	07-11-2014
Arbeidsmøte 1 med Bayer	08-08-2014
Arbeidsmøte 2 med Bayer	27-08-2014
Møte med LIS	14-08-2014
Møte med Strålevernet	01-07-2014
Møte med PROFO	11-08-2014
Møte med kliniker:	18-08-2014
Rapport ferdigstilt:	16-12-2014
Saksbehandlingstid:	215 dager

Oppnevnte kliniske eksperter:

- Arne Solberg, St. Olavs Hospital
- Karol Axcrona, Oslo Universitetssykehus
- Sven Løffeler, Sykehuset i Vestfold
- Bjørnar Gilje, Helse Stavanger
- Reino Heikkilä, Oslo Universitetssykehus
- Andreas Stensvold, Oslo Universitetssykehus
- Winfried Rüger, Helse Fonna
- Michael Brauckhoff, Helse Bergen
- Sunil Raj, St. Olavs Hospital

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetak. Ved sammensetting av grupper tas hensyn til både bredde- og spisskompetanse, og til regional forankring. Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen slik som forventet levetid for pasientene, dosering og antatt behandlingsvarighet av radium-223, valg av sammenligningsalternativ og vurdering av studieresultater osv.

I tillegg har Legemiddelverket benyttet egne kliniske eksperter:

- Statens strålevern
- Legemiddelinnkjøpsamarbeidet
- Prostatakreftforeningen (PROFO)

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.

Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller i «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
ALP	Alkalisk fosfataser, enzyme som øker i blod ved økt benomsetning i skjelettet. Innholdet av ALP er økt hos personer med benmetastaser.
ALSYMPCA	Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (studie)
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSC	Best standard of care – Beste støttebehandling
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status: skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (fullt aktiv og kapabel til å utføre alle sysler slik som før sykdom) og 5 (død)
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelkontoret)
EQ-5D	European Quality of Life (EQ-5D)
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostata
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LIS	Legemiddelinnkjøpsamarbeidet (Senter for avtaler om kjøp av legemidler for helseforetakene i Norge)
LYG	Vunne leveår
mCRPC	Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft
ORR	Objektiv Responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse, tid til progresjon
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Prostataspesifikt antigen, et protein som produseres i prostata og som oftest finnes i forhøyede nivåer i blodet ved prostatakraft. PSA-progresjon var i studien definert som ≥ 25 % økning fra baselinjen eller økning med ≥ 2 ng/ml
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
SSE	Symptomatisk skjeletthendelse

1 BAKGRUNN

1.1 Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC)

I 2012 fikk 4919 menn diagnosen prostatakraft i Norge. Dette utgjorde om lag 30 % av alle krefttilfeller blant menn i 2012¹. Prognosen ved prostatakraft er sterkt avhengig av stadium på diagnosetidspunktet og tumorkarakteristika. Ved tidlig diagnose er kurativ kirurgi og stråling aktuelt. Ved metastatisk prostatakraft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, eksempelvis til skjelett. Når prostatakraft er kastrasjonsresistent har ikke lenger hormonbehandling effekt. Om lag 1500 pasienter går årlig inn i metastatisk kastrasjonsresistent fase. De fleste av disse pasientene er kandidater for én eller flere linjer med behandlingstilbud som kan gi klinisk signifikant forlengelse av levetid og bedret livskvalitet. Om lag halvparten av pasientene (750 pasienter årlig) kan være aktuelle for behandling med radium-223 i norske sykehus. For mer informasjon om sykdommen og behandling henvises det til Helsedirektoratets retningslinjer (1).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Legemiddelverket har brukt kvantitative metoder som kan belyse graden av alvorlighet utover en mer skjønnsmessig og kvalitativ tilnærming. Disse eksplorative beregningene tar utgangspunkt i begrepene «absolute shortfall» (faktisk tap målt i QALYs) og «proportional shortfall» (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).(2)

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Pasientene i ALSYMPCA var i gjennomsnitt 70 år gamle. For en 70-åring uten sykdom er forventet antall QALYs (QALE) beregnet til 11.

Forventet antall kvalitetsjusterte leveår med palliativ behandling (BSC) var 0,85 QALYs (hentet fra Bayers modell).

Forventet QALE for 70-åring (udiskontert)	11
Forventet QALE Best supportive Cares (udiskontert)	0,85
Antall mistede QALYs ved mCRPC (absolute shortfall)	10,15
Mistet i % pga sykdom (proportional shortfall)	92 %

Disse pasientene mister om lag 10 QALYs grunnet sykdommen, hvilket utgjør anslagsvis 92 % av antallet forventede gode leveår.

Metastaserende prostatakraft er en svært alvorlig sykdom som tilfredsstillende prioriteringskriteriet for alvorlighet.

¹ <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Prostatakraft/>

1.3 Behandling av mCRPC (1.linje og senere)

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakraft inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsmetoder(1).

Docetaxel er standard førstelinjebehandling ved progredierende, metastatisk hormonresistent prostatakraft. Ved respons fortsettes behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Ved progresjon tross behandling med docetaxel eller hos pasienter som ikke var egnet for docetaxel foreligger det flere legemidler som viser signifikant overlevelsesgevinst. Det mangler studier som direkte sammenligner effekten av disse mot hverandre. Det finnes heller ingen data for sekvensiell behandling, dvs i hvilken rekkefølge legemidlene eventuelt bør benyttes.

De mest aktuelle behandlingene er:

- Abirateron: peroral androgen syntesehemmer
- Enzalutamid: hemmer androgenreseptorsignalerings
- Kabazitaxel: videreutviklet cytostatikum med effekt ved docetaxelresistens
- Radium-223: alfaemitter, cytotoxisk effekt, effekt på osteoblaster og osteoklaster

1.3.1 Behandling med radium-223 (Xofigo)(3)

Indikasjon

Xofigo er indisert for behandling av voksne med kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende benmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser.

Virkningsmekanisme

Radium-223 (radium-223-diklorid) imiterer kalsium og retter seg selektivt mot skjelettet, spesielt områder med benmetastaser, ved å danne komplekser med benmineral. Alfaemitteres høye, lineære energioverføring fører til hyppige brudd i dobbelttrådet DNA i nærliggende tumorceller, hvilket resulterer i en potent cytotoxisk effekt. Effekter på tumorens mikromiljø inkludert osteoblaster og osteoklaster, bidrar også til aktivitet *in vivo*. Alfapartikkelområdet fra radium-223 er mindre enn 100 mikrometer (mindre enn 10 cellediametere), hvilket minimerer skade på omkringliggende normalt vev.

Dosering

Doseregimet for Xofigo er en aktivitet på 50 kBq per kg kroppsvekt, gitt som 6 injeksjoner med intervaller på 4 uker. Ingen dosejustering hos eldre pasienter eller pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon er nødvendig.

Sikkerhet og effekt av Xofigo utover 6 injeksjoner har ikke blitt undersøkt.

Xofigo er til intravenøs bruk og administreres som langsom injeksjon (vanligvis opptil 1 minutt). Xofigo skal administreres av personer som er autorisert til å håndtere radiofarmaka i dedikerte kliniske omgivelser og etter at pasienten er vurdert av en kvalifisert lege.

Bivirkninger

De vanligst observerte bivirkningene ($\geq 10\%$) hos pasienter som fikk Xofigo var diaré, kvalme, oppkast og trombocytopeni.

De alvorligste bivirkningene var trombocytopeni og nøytropeni.

Behandlingen er generelt godt tolerert.

1.3.2 Pågående kliniske studier med radium-223 (www.ClinialTrials.gov)

Det er flere pågående kliniske studier som utforsker effekten av radium-223 ved mCRPC, blant annet studier der radium-223 er:

- Gitt i kombinasjon med docetaxel (fase I/II, data ventet apr 2015)
- Gitt i kombinasjon med abirateron vs. abirateron monoterapi hos pasienter med spredning til ben og ingen eller milde symptomer og som ikke er behandlet med kjemoterapi. (Fase III, data ventet jul 2017)
- Gitt i kombinasjon med enzalutamid (fase II, data ventet des 2016)
- Gitt i kombinasjon med abirateron eller enzalutamid (Fase II, data ventet jun 2018)
- Gitt som re-behandling (Fase I/II, data ventet aug 2017)
- Gitt som standard dose vs. høydose og vs. extended standard dose (Fase II, data ventet okt 2023)

I tillegg omtales studier som utforsker effekten på benmetastaser ved andre krefttyper, blant annet brystkreft og lungekreft (www.clinicaltrials.gov)

1.4 Pasientgrunnet i Norge

I størrelsesorden 1500 nye pasienter vil hvert år utvikle kastrasjonrefraktær, avansert prostatakreft i Norge (1). De kliniske ekspertene anslår at om lag halvparten (750) har symptomatiske skjelettmetastaser uten kjente viscerale metastaser og kan være aktuelle for behandling med radium-223.

Det antas i søknaden at om lag [redacted] pasienter årlig vil bli behandlet med Xofigo.

1.5 Behandling med komparator og valg av komparator.

Radium-223 virker direkte mot symptomgivende benmetastaser og har vist livsforlengende effekt. Utfra virkningsmekanismen og virkningen på benmetastaser kan radium-223 sammenlignes med ekstern strålebehandling som benyttes i en ren palliativ setting (Beste støttebehandling). Imidlertid har radium-223 vist livsforlengende effekt på linje med andre aktive behandlinger, og radium-223 vil inngå som et alternativ tidligere i behandlingsforløpet der hensikten er å bremse sykdomsprogresjon og gi forlenget levetid. Tumorrettet behandling med for eksempel abirateron vil også indirekte ha effekt på benmetastaser (4). Legemiddelverket mener derfor at abirateron er relevant komparator i analysen.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR RADIUM-223 (XOFIGO)

2.1 ALSYMPCA studien

Klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet av radium-223 hos pasienter med symptomatisk mCRPC består hovedsakelig av fase III-studien ALSYMPCA (n=921) (5) hvor også norske studiesentre deltok, (138 av pasientene var norske i følge firma) placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert, flerdose, multisenterstudie).

I ALSYMPCA-studien ble radium-223 pluss beste standardbehandling² sammenlignet med placebo pluss beste standardbehandling.

Inklusjonskriterier og metode

Pasienter med histologisk bekreftet, progressiv, kastrasjonsresistent³ prostatakrefte med to eller flere benmetastaser⁴ og ingen kjente viscerale metastaser og som tidligere hadde fått docetaxel eller ikke var egnet for docetaxel ble inkludert. Andre inklusjonskriterier var krav om symptomatisk sykdom, definert som jevnlig bruk av smertestillende legemidler eller stråleterapi for kreftrelaterte bensmerter de siste 12 uker, PSA ≥ 5 ng/mL ved baseline, ECOG⁵ 0-2 og minst 6 måneders forventet levetid.

Eksklusjonskriterier var blant annet viscerale metastaser, malign lymfadenopati som overskred 3cm og kjemoterapi siste 4 uker.

Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta

- Radium-223 50 kBq/kg i.v. hver 4. uke i 6 sykluser pluss beste standardbehandling (n=614)
- Placebo i.v. hver 4. uke pluss beste standardbehandling (n=307)

Pasientene ble stratifisert utfra tidligere docetaxelbehandling, ALP ved baseline samt nåværende bruk av bisfosfonater.

Planlagt oppfølgingstid var 3 år. Ved en planlagt interimanalyse etter omtrent 50 % av dødsfall ble det vist bedret overlevelse og en akseptabel sikkerhetsprofil for radium-223. Studien ble anbefalt stoppet og placebogruppen ble overført til radium-223 behandling.

² Beste standardbehandling definert som rutinebehandling ved hvert studiesenter og inkluderte blant annet lokal, ekstern strålebehandling, bisfosfonater, kortikosteroider, antiandrogener, østrogener, ketokonazol. Kjemoterapi, halvkroppsstråling og andre systemiske radionuklider var ikke tillatt.

³ I studien definert som serum testosteronnivå $\leq 1,7$ nmol/L etter bilateral fjerning av testikler (orchiektomi) eller under pågående medisinsk kastrasjonsbehandling (GnRH-analoger eller østrogener)

⁴ Bekreftet ved skjelettscintigrafi

⁵ ECOG = ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance (funksjons-) status er en skala som måler funksjonsbegrensninger mellom 0 og 5 (0=ingen funksjonsbegrensninger, 2=oppegående >50 % av våken tid på døgnet, 5=død)

Primært endepunkt var totaloverlevelse⁶. De viktigste sekundære endepunktene var tid til første symptomatiske skjeletthendelse⁷, tid til stigning i ALP-nivå, total ALP-respons (reduksjon), tid til økning i PSA-nivå samt endepunkt for sikkerhet og livskvalitet (FACT-P og EQ-5D).

Studiepopulasjon

Pasientkarakteristika ved baseline (i interimanalysepopulasjonen) var tilsvarende for Xofigo- og placebogruppen og vises for Xofigo:

- gjennomsnittsalderen var 70 år (49–90 år).
- 87 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0-1.
- 41 % mottok bisfosfonater.
- 57 % hadde mottatt docetaxel tidligere (hos resten ble docetaxel ansett som uhensiktsmessig eller var ikke ønsket av pasientene).
- 46 % hadde ingen smerter eller WHO-skala 1 (asymptomatisk eller mildt symptomatisk) og 54 % hadde smerte tilsvarende WHO-skala 2-3.
- 16 % hadde <6 benmetastaser, 44 % hadde 6–20 benmetastaser, 40 % hadde flere enn 20 benmetastaser eller "superscan".
- 57 % hadde ALP < 220U/L

Median PSA-verdi ($\mu\text{g/L}$) ved baseline var hhv 146 (3,8-6026) og 173 (1,5-14500) i Xofigo- og placeboarmen

I løpet av behandlingsperioden mottok 83 % av pasientene luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonister, og 26 % av pasientene mottok antiandrogener.

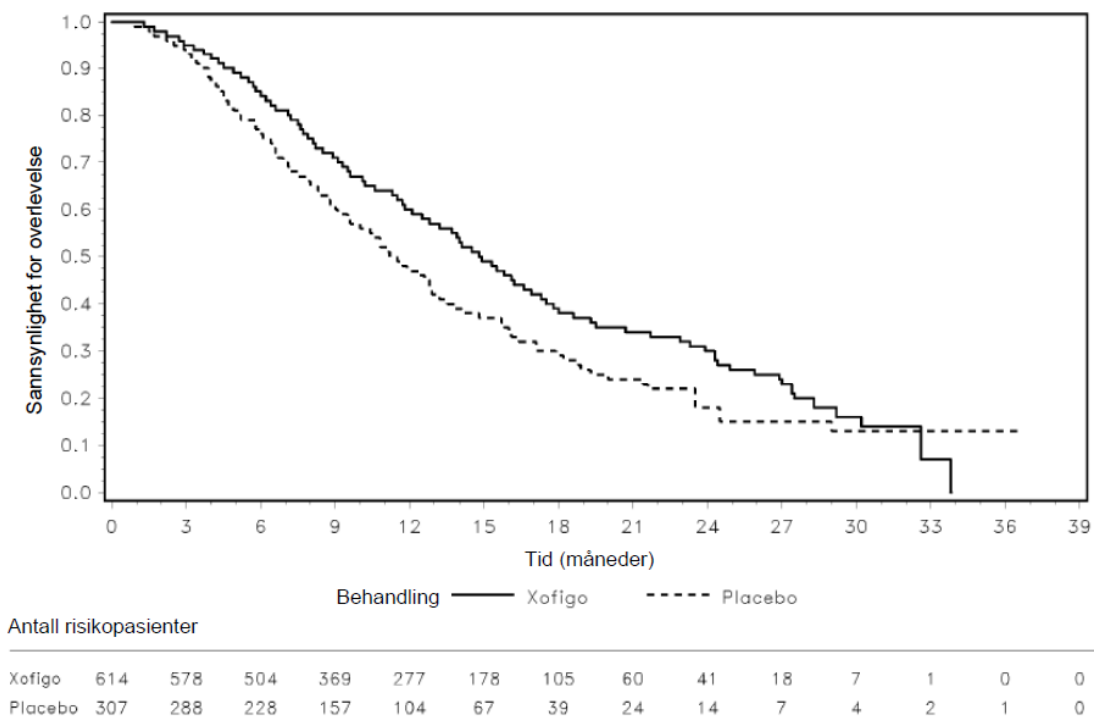
Resultater

Bruk av Radium-223 gav en forlenget totaloverlevelse på 3,6 måneder (median) sammenlignet med placebo (Figur 1) og en forlenget tid til symptomatisk skjeletthendelse på 5,8 måneder (median). Også tid til ALP-økning og PSA-progresjon (Figur 2) var i signifikant favør av radium-223. Tabell 1 viser utvalgte resultat fra ALSYMPCA studien.

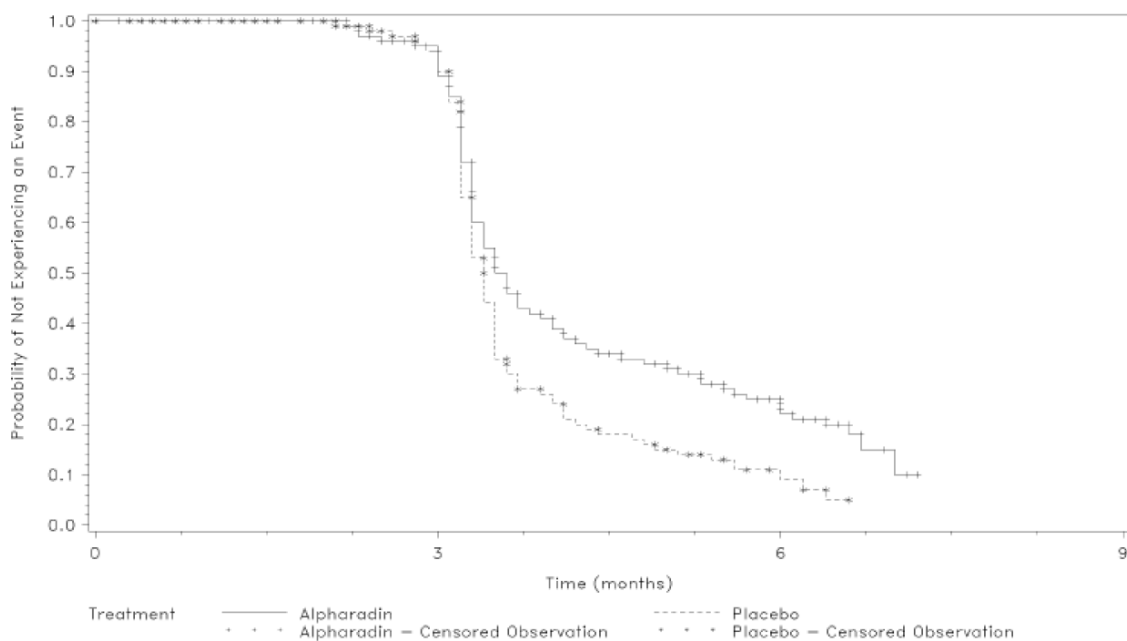
⁶ Tid fra randomisering til død uansett årsak

⁷ Første tilfelle av lindrende stråling, nye frakturer, ryggradskompresjon, kreftrelatert kirurgisk intervensjon

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (oppdatert analyse)(3)



Figur 2: Kaplan-meier-kurver for PSA-progresjon(6)



Tabell 1: Utvalgte resultater fra ALSYMPCA-studien

Endepunkter (median, måneder)	Radium-223 + BSC	Placebo + BSC	HR (95 % KI)
Primær endepunkt			
Totaloverlevelse (oppdatert analyse)	14,9	11,3	0,70 (0,58-0,83)
Sekundære endepunkter			
Tid til symptomatisk skjeletthendelse	15,6	9,8	0,66 (0,52-0,83)
Tid til PSA-progresjon	3,6	3,4	0,64 (0,54-0,77)
Tid til ALP-økning	7,4	3,8	0,17 (0,129-0,217)

Studien ble avsluttet etter en forhåndsbestemt interimanalyse. Dataene i Tabell 1 benyttes i den helseøkonomiske analysen og er hentet fra en oppdatert analyse (kumulativ, inneholder også data fra interimanalysen) som av EMA anses som klinisk mest relevant på grunn av dataenes modenhet (totaloverlevelse, sekundære endepunkt (tid-til-hendelse)).

Pasientene i radium-223 armen fikk i gjennomsnitt 5,1 injeksjoner.

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til radium-223 er basert på data fra 600 pasienter behandlet med Xofigo i ALSYMPCA-studien. I ALSYMPCA-studien opplevde nesten alle pasientene behandlingskrevende reaksjoner (93 % vs. 96,3 % i hhv. radium-223- og placebogruppen) som bensmerter, kvalme, anemi. Generelt er behandlingen godt tolerert, men legemiddelrelaterte bivirkninger som trombocytopeni, nøytropeni, diaré og minsket appetitt forekom oftere i radium-223 gruppen.

Livskvalitetsdata

Helserelatert livskvalitet ble vurdert i ALSYMPCA-studien ved hjelp av spørreundersøkelser: EQ-5D (generisk) og FACT-P (prostatakraft-spesifikt). Både radium-223 og placebogruppene opplevde redusert livskvalitet underveis i studien. Tap av livskvalitet var mer uttalt i placebogruppen men forskjellene nådde ikke det publiserte laveste nivå for viktige forskjeller. Svarprosent ble underveis i studien veldig lav, noe som gir usikkerhet rundt resultatet og kan forklare de angivelig høyere livskvalitetsverdiene post-progresjon enn pre-progresjon, jfr. Tabell 7.

Firma har, på bakgrunn av ALSYMPCA-studien estimert PSA- og ALP-spesifikke nyttevekter som inngår i den helseøkonomiske modellen. Begge er basert på EQ-5D. En gjennomsnittsverdi for hver behandlingsarm er beregnet for progresjonsfri tilstand før PSA- eller ALP-progresjon og for progredierte sykdom.

2.2 Indirekte sammenlignende effektdata

Firmaet har utarbeidet en indirekte sammenligning av totaloverlevelse og bivirkninger ved behandling med radium-223 vs. henholdsvis abirateron, docetaxel, enzalutamid og kabazitaxel. Denne sammenligner data for radium-223 fra ALSYMPCA-studien med data fra tilsvarende studier med abirateron, docetaxel, enzalutamid og kabazitaxel. Analyser med både fixed og random effekts modeller ble gjennomført og vist. De inkluderte studiene i data-nettverket danner en stjernestruktur med én studie pr sammenligning, se

Figur 3. Firma anbefaler å bruke en fixed effect modell for en slik nettverkstype med fravær av multi-arm sammenligninger. Kun fixed effect modell er vist i denne rapporten.

Figur 3: Datanettverk for tidligere docetaxel- og ikke-tidligere-docetaxelpopulasjon
Prior docetaxel evidence network



No prior docetaxel evidence network



Docetaxsel, abirateron og kabazitaxsel kan inngå som komparator i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket savner enzalutamid som komparator, men mener abirateron er den mest relevante komparatoren av de mulige. Sammenligningen mellom radium-223 og abirateron beskrives nærmere under. For de mest relevante sammenligningsalternativene er hazard ratios for totaloverlevelse som benyttes i den indirekte sammenligningen og resultatene av indirekte sammenligning presentert i Tabell 2 og Tabell 3.

Radium-223 vs. abirateron – andrelinje (tidligere behandlet med docetaxsel)

Subgruppen fra ALSYMPCA-studien som tidligere er behandlet med docetaxsel er sammenlignet med pasienter fra COU-AA-301-studien som sammenlignet abirateron pluss prednison og Best supportive Care pluss prednison hos pasienter som tidligere var behandlet med docetaxsel og hadde sykdomsprogresjon under eller etter docetaxselbehandling(7). Om lag 90 % hadde benmetastaser (ukjent omfang) og om lag 30 % av pasientene hadde viscerale metastaser i COU-AA-301. Til sammenligning hadde alle pasienter i ALSYMPCA symptomatiske benmetastaser, og pasienter med viscerale metastaser var ekskludert. Primært endepunkt var totaloverlevelse. Ifølge produsent er målet for progresjon svært ulike i studiene som inngår i den indirekte sammenligningen, og det er derfor ikke mulig å bruke data fra studiene til å sammenligne progresjonsfri overlevelse. Firma har derfor antatt at hazard ratio for progresjon er 1, dvs. ingen forskjell mellom radium-223, abirateron og kabazitaxsel. Data for skjeletthendelser er ikke sammenlignet. I analysen benyttes ujusterte tall fra COU-AA-301.

Radium-223 vs. abirateron – ikke tidligere docetaxsel

Pasientene har av ulike årsaker ikke brukt docetaxsel, og pasientpopulasjonen må betraktes som svært heterogen med dertil usikre resultater. Subgruppen fra ALSYMPCA som ikke er behandlet med docetaxsel tidligere er sammenlignet med pasienter fra COU-AA-302-studien som sammenlignet abirateron pluss prednison og BSC pluss prednison hos pasienter med progresjon til tross for kastrasjonsbehandling. Inklusjonskriteier i COU-AA-302 var blant annet ECOG-status 0 eller 1, og ingen eller kun milde symptomer, det vil si at pasientene hadde betraktelig mindre symptomatisk sykdom enn pasientene i ALSYMPCA. Om lag 50 % hadde benmetastaser ved baseline. Primære endepunkter var radiografisk progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

Tabell 2: Hazard ratios for totaloverlevelse som anvendes i indirekte sammenligning

Virkestoff	komparator	OS aktiv arm (mnd, median)	OS komparatorarm (mnd, median)	HR OS	Referanse
Ikke tidligere docetaxel					
radium-223	placebo	16,1	11,5	0,74	Parker et al. 2013(5)
abirateron	placebo	N/A	27,2	0,79	Ryan et al. 2013(8), Rathkopf et al. 2013(9)
docetaxel	mitoxantron	18,9	16,5	0,76	Tannock et al. 2004(10)
Tidligere docetaxel					
radium-223	placebo	14,4	11,3	0,71	Parker et al. 2013(5)
abirateron	placebo	15,8	11,2	0,74	Fizazi et al. 2012 (7)
enzalutamid	placebo	18,4	13,6	0,63	Scher et al. 2012(11)

OS= Totaloverlevelse (Overall survival), HR= Hazard ratio, mitoxantron er ansett som beste standardbehandling/BSC

Bucher metode er benyttet ved de indirekte sammenligningene, det vil si at behandlingene er sammenlignet med en felles komparator og et felles effektmål. Metoden bevarer randomiseringen i studiene og gir en sammenligning som er justert for effekten mot den felles komparatoren (best supportive care) i direkte studier. Sammenligningen krever et felles effektmål, i dette tilfellet hazard ratio (HR)

Tabell 3: Resultat av indirekte sammenligning totaloverlevelse

Indirekte sammenligning	HR OS
Ikke tidligere docetaxel	
radium-223 vs. abirateron	0,94
radium-223 vs. docetaxel	0,98
Tidligere docetaxel	
radium-223 vs. abirateron	0,96
radium-223 vs. enzalutamid	1,128

OS= Totaloverlevelse (Overall survival), HR= Hazard ratio

Den indirekte sammenligningen av radium-223 mot andre aktive behandlingsvalg gir hazard ratios nær 1 og alle kredibilitetsintervallene krysser 1. Dette indikerer at det ikke er noen signifikant forskjell på totaloverlevelse mellom legemidlene. Radium-223 har numerisk bedre resultater på totaloverlevelse sammenlignet med alle alternativene bortsett fra enzalutamid. Det er verdt å merke seg at enzalutamid ikke inngår som komparator i den helseøkonomiske modellen.

Firma har inkludert bivirkninger som forekom hos minst 3 % av pasienten i én av studiene i indirekte sammenligning av alvorlige bivirkninger (\geq grad 3)

Tabell 4: Bivirkningsfrekvenser som inngår i sammenligning, tabell fra søknaden

Adverse event	ALSYMPCA ¹		COU-AA-301 ⁸		TROPIC ⁹		AFFIRM ¹⁰		TAX 327 ¹³	
	Xofigo + BSC	BSC	Abiraterone + BSC	BSC	Cabazitaxel + BSC	Mitoxantrone + BSC	Enzalutamine + BSC	BSC	Docetaxel + BSC	Mitoxantrone + BSC
Neutropenia	2.17%	0.66%	0.13%	0.25%	81.67%	57.95%	0.66%	*	32.00%	6.57%
Febrile neutropenia	0.17%	0.33%	0.38%	0.00%	7.55%	1.35%	0.33%	*	*	*
Fatigue	4.00%	5.98%	9.10%	10.41%	4.85%	2.96%	6.25%	7.27%	5.00%	1.49%
Nausea	1.67%	1.66%	2.15%	2.79%	1.89%	0.27%	1.66%	*	*	*
Vomiting	1.67%	2.33%	2.65%	3.05%	1.89%	0.00%	2.33%	*	*	*
Anemia	12.67%	13.29%	7.84%	8.12%	10.51%	4.85%	15.95%	*	5.00%	0.60%
Thrombocytopenia	6.33%	1.99%	1.39%	0.51%	4.04%	1.62%	1.99%	*	1.00%	0.30%
Hypokalemia	0.50%	0.33%	4.42%	0.76%	*	*	*	*	*	*
Bone Pain	20.83%	25.58%	6.45%	7.87%	0.81%	2.43%	1.00%**	0.25%**	*	*
Diarrhea	1.50%	1.66%	1.14%	1.27%	6.20%	0.27%	1.13%	0.25%	*	*

* Not reported. Assumed to be as BSC in the ALSYMPCA trial.
 ** Musculoskeletal Pain

Gjeldende referanser: ALSYMPCA(5), COU-AA-301(7), TROPIC(12), AFFIRM(11), TAX 327(10)

Resultatene fra sammenligningen (ikke vist) viser at bivirkningsprofil ser ut til å variere mellom legemidler, men pasientpopulasjon og bivirkningsfrekvens var ikke høy nok til å oppdage signifikante forskjeller. Firma har benyttet resultater fra indirekte sammenligning i den helseøkonomiske modellen.

Dokumentasjon for tid til og andel skjelettrelaterte endepunkt, som ofte anses som et vesentlig fortrinn ved behandling med radium-223(13), er innhentet i ALSYMPCA-studien og inngår i den helseøkonomiske modellen. For abirateron hentes data om skjeletthendelser direkte fra COU-AA-301(4). Resultatene for hhv radium-223 og abirateron justeres ikke for effekt relativt til placebo.

Tabell 5: total SSE fordelt på ulike SSE-komponenter

SSE	radium-223 (ALSYMPCA, n=614)	BSC (ALSYMPCA, n=307)	abirat+prednison (COU-AA-301, n=797)	placebo +prednison (COU-AA-301, n=398)	Andel sykehusinnleggelser
Benfrakturer	25 (12,08 %)	12 (9,92 %)	36 (15,25 %)	8 (6,2 %)	0,07
Ryggradskompresjon	16 (7,73%)	14 (11,57 %)	45 (19,07 %)	28 (21,5 %)	1
Ekstern stråling for smertelindring	164 (79,23%)	95 (78,51 %)	145 (61,44 %)	92 (70,8 %)	1
Kirurgisk intervensjon	2 (0,97%)	0 (0 %)	10 (4,24 %)	2 (1,5 %)	1
Totalt antall pasienter med SSE		202	116	236	130

Abirat=abirateron. Tallene fra ALSYMPCA er hentet fra Clinical Study Report, ikke publisert. Definisjon av skjeletthendelser var ulik i ALSYMPCA og COU-AA-301(4, 13). Noen pasienter hadde flere skjeletthendelser samtidig ved første tilfelle, derfor er det flere hendelser enn pasienter. Andel sykehusinnleggelser baserer seg på

3 LEGEMIDDELVERKETETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)

3.1.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

Studiepopulasjonen i ALSYMPCA gjenspeiler trolig relevant norsk pasientpopulasjon som er aktuell for behandling med radium-223. Pasientene hadde fått-, eller var ikke egnet for/ønsket ikke, behandling med docetaxel og dette er i følge klinikere relevant for klinisk praksis. Effekten av Xofigo ble vist å være uavhengig av tidligere docetaxelbehandling og derfor godkjente EMA indikasjon til bruk ved symptomatiske benmetastaser uavhengig av tidligere behandling. I praksis vil trolig radium-223 inngå som et behandlingsalternativ etter docetaxel eller der docetaxel ikke er egnet.

3.1.2 Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Den anbefalte doseringen i SPC (6 injeksjoner) bygger på ALSYMPCA studien, der median antall injeksjoner var 6. Firma har imidlertid brukt gjennomsnittlig antall injeksjoner (5,1) i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har bedt om at også analyseresultat med 6 injeksjoner vises, siden det er dette som er den anbefalte doseringen.

Monoterapi med radium-223 stemmer med klinisk praksis i dag, men dette vil kunne endres dersom resultatene i studier med ulike kombinasjoner med radium-223 og andre aktive behandlinger tilsier dette.

3.1.3 Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

I firmaets helseøkonomiske hovedanalyse sammenlignes radium-223 med beste standardbehandling, som kan karakteriseres som lindrende behandling uten effekt på overlevelse. Det er den samme komparator som er brukt som kontroll arm i ALSYMPCA-studien. Firma har også sammenlignet effekten på totaloverlevelse ved bruk av radium-223 med hhv. abirateron, kabazitaxel og enzalutamid for subgrupper av pasienter som tidligere har/ikke har brukt docetaxel.

I klinisk praksis vil radium-223 inngå som et alternativ tidligere enn lindrende behandling i sykdomsfasen, på linje med aktive, livsforlengende legemidler som brukes i dag.

Legemiddelverket mener på bakgrunn av innspill fra de kliniske ekspertene at abirateron og enzalutamid brukt i *andrelinje* etter docetaxel er de mest relevante sammenligningsalternativene når kostnadseffektiviteten skal belyses. Begge disse legemidlene er sammenlignet effektmessig med radium-223 i den indirekte sammenligningen. Den helseøkonomiske modellen til firmaet tillater imidlertid bare abirateron som sammenligningsalternativ. Vi mener dette er en svakhet ved analysen siden enzalutamid fra tidligere rapporter(14) fremstår som et mer kostnadseffektivt alternativ enn abirateron

Legemiddelverket mener kabazitaksel ikke er relevant sammenligningsalternativ i dagens kliniske praksis, siden Beslutningsforum ikke anbefaler denne behandlingen brukt.

Radium-223 er godkjent brukt i alle behandlingslinjer, uavhengig av tidligere behandling. Legemiddelverket mener derfor at også docetaksel kan være en relevant komparator, og ba firma inkludere docetaksel i den helseøkonomiske analysen. I følge klinikerne er imidlertid ikke docetaksel særlig relevant som komparator i dag. Legemiddelverket har derfor ikke omtalt disse resultatene i rapporten.

Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene. Primært endepunkt er totaloverlevelse (OS), det vil si tid fra randomisering til død uansett årsak eller sensurering. OS er også brukt for å sammenligne effekten av behandlingene i den indirekte sammenligningen.

Effekten av radium-223 kan, utfra virkningsmekanismen, forventes å gi størst utslag i effektmål som angår benmetastaser og skjeletthendelser. I ALSYMPCA-studien er sekundært endepunkt tid til, og antall, *symptomatiske* skjeletthendelser. Dette er et relevant endepunkt i klinisk setting. Grunnet ulike utfallsmål/studiedesign har ikke Bayer sammenlignet effekten på skjeletthendelser mellom de ulike aktive behandlingene i den indirekte sammenligningen. I den helseøkonomiske modellen brukes ujusterte data for skjeletthendelser under abirateronebehandling og radium-223-behandling i studiene (se Tabell 5). Å bruke data fra ulike studier i den helseøkonomiske modellen uten å justere resultatene til felles komparator gir svært usikre utfall. Ulikheter i studiene, særlig pasientkarakteristika og hvordan resultatene er samlet inn/målt kan da bringe inn tilsynelatende effektforskjeller mellom legemidlene som ikke er reelle.

Progresjon er målt i ALSYMPCA-studien både som stigning i ALP og PSA. Firma mener ALP er det mest riktige målet for progresjon for radium-223 og Legemiddelverket støtter dette. I ALSYMPCA-studien ser effekten på OS og symptomatiske skjeletthendelser ut til å være til dels uavhengig av PSA-nivå, som forventet utfra virkningsmekanismen. ALP er derfor benyttet som indikator på progresjon i den helseøkonomiske analysen av radium-223 og BSC.

I følge Bayer er målet for progresjon svært ulike i studiene som inngår i den indirekte sammenligningen, og det er derfor ikke mulig å bruke data fra studiene til å sammenligne progresjonsfri overlevelse. Firma har derfor antatt av hazard ratio for progresjon er 1, dvs ingen forskjell mellom radium-223, abirateron og kabazitaksel.

Livskvalitetsdata hentet fra ALSYMPCA-studien er målt ved EQ-5D (generisk) og FACT-P (prostata-spesifikt). Dette er relevante og godkjente metoder.

3.2 Resultater

ALSYMPCA-studien viser at behandling med radium-223 gir forlenget overlevelse på 3,6 måneder og utsetter tid til symptomatisk skjeletthendelse med 5,8 måneder sammenlignet

med placebo (BSC). Behandlingen tolereres godt og ser ikke ut til å påvirke pasientenes helserelaterte livskvalitet negativt. Effekten opprettholdes når subgrupper analyseres. Effekten påvirkes lite av tidligere behandling(15).

De ulike aktive behandlingene er sammenlignet indirekte med hensyn på effekt på totaloverlevelse og bivirkninger. Resultatene indikerer at det ikke ser ut til å være forskjell behandlingene i mellom, med hensyn til meroverlevelse sammenlignet med placebo. Resultatene fra de indirekte sammenligningene er usikre grunnet ulikheter i studiene, blant annet antall og type metastaser, sykdomsfase, funksjonsnivå og ko-medisinerings.

Sammenligning av bivirkninger inkluderer bivirkninger av grad 3 og 4 som rammet minst 3 % av pasientene i studiene. Legemiddelverket har etterspurt hvilke bivirkninger som eventuelt har falt ut av den helseøkonomisk modellen med disse kriteriene. Firma svarer at grad 1 og grad 2 bivirkninger ikke er tatt med på grunn av ingen/beskjedne effekter på helsetjenestekostnader eller livskvalitet. Firma svarte videre at studiene ikke rapporterte om noen bivirkninger med lavere forekomst enn 3 % som var assosiert med høy sykdomsbyrde og/eller helsetjenestekostnader som tilsa at de skulle inkluderes i modellen.

Når det gjelder sammenligning av effekt på progresjon/progresjonsfri overlevelse er det ikke data for dette. Firma antar at legemidlene har lik effekt på progresjon. Denne antagelsen er svakt begrunnet.

Generelt gjør legemidlenes ulike virkningsprofil (virkningsmekanisme) det vanskelig å finne felles effektmål for en god sammenligning av behandlingene. For eksempel er firma, klinikere og Legemiddelverket enige om at PSA ikke er et godt effektmål for radium-223. Likevel tillater den helseøkonomiske modellen kun PSA som mål for progresjon når radium-223 sammenlignes med abirateron. Tilsvarende mener Legemiddelverket at skjelettrelaterte effektmål er vesentlig for å si noe om effekten til radium-223, som er indisert for pasienter med *symptomatiske* skjelettmetastaser og der virkningen spesifikt rettes mot benmetastaser. Grunnet ulike studiedesign baseres imidlertid sammenligning av effekt på benmetastaser i legemiddeløkonomisk modell på forutsetninger om lik effekt i mangel på data, og ikke-justerte data fra studier. Legemiddelverket mener derfor viktige aspekter ved effekten av radium-223 ikke kommer så klart frem som ønsket, og resultater fra den helseøkonomiske analysen er i stor grad basert på antagelser og usikre data. I hvilken grad og retning dette påvirker analysen er usikkert.

3.3 Kvalitet av dokumentasjonen

ALSYMPCA-studien er utført som randomisert, globalt, multisenterstudie med blind design. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene. Det er god fordeling av prognostiske faktorer i begge armene. Inkluderte pasienter (hele studiepopulasjon) gjenspeiler relevant pasientgruppe, men i norsk klinisk praksis er pasientene trolig til en viss grad også behandlet med andre, aktive behandlinger (enzalutamid/abirateron) tidligere. Det er liten dokumentasjon på hvilken rekkefølge de aktuelle behandlingalternativene bør brukes. EMA har drøftet hvorvidt ulik ko-

medisinering i behandlingsgruppene i studien har bidratt til mereffekt på totaloverlevelse. Konklusjonen er at resultatene er såpass robuste at effekten ikke kan tilskrives ko-medisinering alene.

Den indirekte, justerte, sammenligningen av de ulike aktuelle behandlingsalternativene er utført i henhold til anerkjent metode. Resultatene fra de indirekte sammenligninger vil allikevel være beheftet med usikkerhet. Modellen og firmaets antagelser om parametere som inngår i den, gjør at totaleffekten av behandlingene fremstår som svært lik. Blant annet har firma antatt effektivitet for en rekke parametere, herunder parametre for livskvalitet, progresjonsfri overlevelse og skjelettrelatert endepunkt. I seg selv er disse antagelsene svært usikre. Men det gjør også at selv små forskjeller i totaloverlevelse får store utslag på kostnadseffektivitetsberegningene. Konsekvensen er at usikkerheten i effektsammenligningene medfører betydelig usikkerhet i anslagene for merkostnad per vunne gode leveår i den helseøkonomiske analysen.

Oppsummering

Resultater fra ALSYMPCA-studien utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for godkjent bruk ved kastrasjonsresistent prostatakreft med symptomgivende benmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser. Resultater viser om lag 3,6 måneder forlenget totaloverlevelse og 5,8 måneder forlenget tid til symptomatisk skjeletthendelse hos pasienter behandlet med radium-223 sammenlignet med placebo. Begge pasientgrupper ble også behandlet med beste standardbehandling. Tidligere docetaxelbehandling påvirket ikke resultatene. Det er ikke dokumentasjon for bruk utover de godkjente 6 syklusene, kombinasjonsbehandling med andre livsforlengende legemidler eller gjentatt behandling med radium-223. I følge klinikere er godkjent bruk av radium-223 i tråd med hvordan legemidlet benyttes i klinisk praksis.

Resultater fra den indirekte sammenligningen er svært usikre. Firma har sammenlignet legemidlene basert på forutsetninger om legemidlenes effekt på skjelettrelaterte hendelser og progresjon. Sammenligning av legemidlenes effekt på total overlevelse og bivirkninger viser liten/ingen viktige forskjeller.

4 BESKRIVELSE AV ØKONOMISK ANALYSE AV RADIUM-223 (XOFIGO) UTARBEIDET AV BAYER

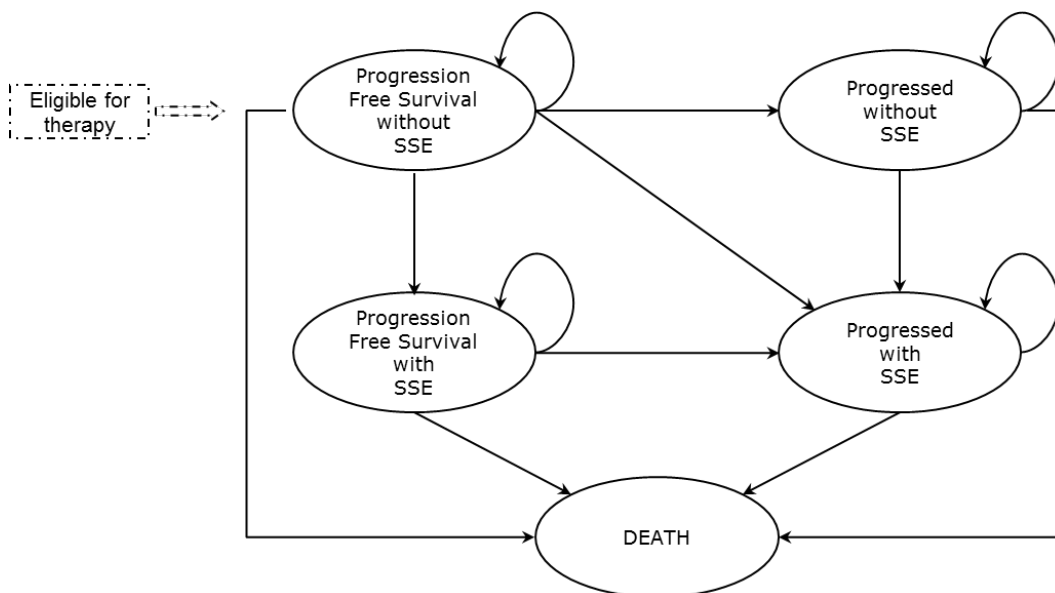
4.1 Modell, metode og forutsetninger

Bayer har sendt inn en modellbasert kost-nytte analyse for radium-223 basert på ALSYMPCA-studien, som sammenlignet Radium-223 med standardbehandling (BSC – Best Supportive Care).

I Bayer sin Markov-kjedemodell kan pasientene være i fem ulike tilstander når en har metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft:

- Progresjonsfri uten symptomatiske skjeletthendelser
- Progrediert med symptomatiske skjeletthendelser
- Progresjonsfri med symptomatiske skjeletthendelser
- Progrediert uten symptomatiske skjeletthendelser
- Død

Figur 4: Modellstruktur



Kilde: Bayer

Modellvalget antas gjort for å belyse effekten radium-223 har på hendelser knyttet til skjelettmetastaser, vist gjennom ALSYMPCA.

Pasientene starter i modellen når de begynner behandling etter å ha blitt diagnostisert med mCRPC. En pasient starter i tilstanden progresjonsfri uten skjeletthendelse. Sannsynligheten for å bli i denne tilstanden eller gå videre til en av de andre tilstandene i modellen er basert på kliniske data fra studien, og betegnes som overgangssannsynlighet. En sammenligner så disse overgangssannsynlighetene (mellom alle tilstandene) med og uten Radium-223.

Til slutt vil alle pasienter i modellen ende opp i tilstanden død.

Modellen har en sykkelengde på en uke og et tidsperspektiv på fem år.

Modellen kan kjøres med ulike komparatorer, Bayer har i sin modell lagt til rette for at både BSC, abirateron, kabazitaksel og docetaksel kan brukes som komparatorer. I de tre sistnevnte tilfellene gjøres sammenligningen indirekte, siden det ikke finnes direkte sammenlignende kliniske studier mellom disse alternativene. For sammenligningen mot abirateron er det lagt til grunn data fra studiene COU-AA-301 og COU-AA-302, hhv post- og pre- docetaksel.

Følgende ble lagt til grunn som inputdata i modellen for effekt:

1. Direkte sammenligning mot BSC:
 - Median overlevelse med Radium-223 på 14,9 mnd. (95 % CI 13,9-16,1)
 - Median overlevelse med BSC på 11,3 mnd. (95 % CI 10,4-12,8)
 - Hazard rate for OS på 0,695 for BSC vs. radium-223 (95 % CI 0,581-0,832)
2. Indirekte sammenligning mot abirateron
 - Hazard rate for OS på 1,04 for abirateron vs radium-223 (95% CI 0,79-0,1,36)
 - Hazard rate for PFS antatt lik 1

Modellen gir videre anledning til å velge om en vil legge til grunn et helsetjenesteperspektiv eller begrenset samfunnsperspektiv.

Bayer har lagt inn oppdaterte LIS-priser for legemidlene (Tabell 6), kostnader ved pasientbehandling i helsetjenesten fra publiserte offentlige kilder samlet inn av IMS Health og validert av norsk klinisk ekspert, pasientens tidskostnader, kostnader ved bivirkninger og kostnader knyttet til injeksjon av radium-223 i sykehus.

Tabell 6: Legemiddelpriser brukt i modell

Legemiddel	Forutsetning	Pris pr pk, eks. mva	Kostnad pr uke	Behandlingslengde	Behandlingskostnad
Radium-223	1 injeksjon per 28 dager	36 067	9 017	20,4	229 929
Abirateron*	1000 mg daglig	23 157	5 403	48,3	326 273
Kabazitaksel*	25mg/m ² en gang per 21 dager	30 078	8 397	17,8	187 029
Docetaksel*	75 mg/m ² en gang per 21 dager	163	102	28,5	3 959
Enzalutamid*	160 mg daglig	20 272	5 068	54,6	346 175

Kilde: Bayer, LIS

Søkeren bruker QALY-vekter (nyttevekter) for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike helsestadier og tillegger en nedgang i livskvalitet ved helsetilstander, for eksempel skjelettrelaterte hendelser. EQ-5D-baserte nyttevekter fra ALSYMPCA-studien er brukt i

modellen for radium-223 og BSC. For abirateron og docetaxel finnes det i følge firma ikke publiserte data, og de samme nyttevektene som for radium-223 anvendes for disse. Finske nytteedata (16) er benyttet i sensitivitetsanalyse, begrunnet med at finske data kan gjenspeile norsk populasjon bedre enn data i ALSYMPCA.

Tabell 7: Nyttvektene (QALY-vekter) ved helsetilstander i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Placebo (BSC) – ALP-progresjon		
Før progresjon	0,5513	ALSYMPCA
Etter progresjon	0,5473	ALSYMPCA
Død	0	Antagelse
Radium-223 – ALP-progresjon		
Før progresjon	0,6063	ALSYMPCA
Etter progresjon	0,5376	ALSYMPCA
Død	0	Antagelse
Placebo (BSC) – PSA-progresjon		
Før progresjon	0,5437	ALSYMPCA
Etter progresjon	0,5497	ALSYMPCA
Død	0	Antagelse
Radium-223 – PSA-progresjon		
Før progresjon	0,5951	ALSYMPCA
Etter progresjon	0,5935	ALSYMPCA
Død	0	Antagelse
Abirateron – PSA-progresjon		
Før progresjon	0,5951	Antatt samme som R-223
Etter progresjon	0,5935	Antatt samme som R-223
Død	0	Antagelse
Torvinen – data fra litteratur		
Før progresjon	0,877	Torvinen et al, 2013(16)
Etter progresjon	0,740	Torvinen et al, 2013
Død	0	Antagelse

Kilde: Bayer

Tabell 8: Nedsatt livskvalitet ved bivirkninger og skjelettrelaterte hendelser

Helsetilstand	Nedsatt nyttevekt	Kilde
Nøytropeni	0,090	Kabazitakselvurdering/ Nafees et al., 2008(17)
Febril nøytropeni	0,090	Kabazitakselvurdering/ Nafees et al., 2008
Fatigue	0,094	Kabazitakselvurdering/ Nafees et al., 2008
Nausea	0,048	Nafees et al., 2008
Oppkast	0,048	Nafees et al., 2008
Anemi	0,125	Kabazitakselvurdering, Lloyd et al., 2006(18)
Trombocytopeni	0,090	Antagelse (lik nøytropeni)
Hypokalemi	0	Antagelse (asymptomatisk)
Bensmerter	0,069	Kabazitakselvurdering, Sandblom et al, 2004(19)
Diaré	0,047	Nafees et al., 2008
Ryggmargskompresjon uten lammelse	0,220	Matza et al. 2013(20)
Ryggmargskompresjon med lammelse	0,320	Matza et al. 2013
Benbrudd	0,060	Matza et al. 2013
Ribbensbrudd	0,030	Matza et al. 2013
Armbrudd	0,040	Matza et al. 2013
Strålebehandling (2 uker x 5 beh)	0,060	Matza et al. 2013
Strålebehandling (2 beh.)	0,020	Matza et al. 2013
Kirurgi	0,070	Matza et al. 2013

Kilde: Bayer

Modellen gir også mulighet til å velge ALP⁸ eller PSA⁹ som mål for progresjon i firmaets base case mot BSC. Denne muligheten finnes ikke ved sammenligning mot abirateron, siden ALP-data mangler i abirateronstudiene. I ALSYMPCA-studien var effekten av radium-223 på progresjon målt ved ALP betydelig høyere enn målt ved PSA, forklart ved at radium-223 er innrettet spesifikt mot benmetastaser, ikke prostatatumoren.

I estimeringen av overgangssannsynlighetene i modellen er pasientenes overlevelse modellert. De tre hovedendepunktene for overlevelsesanalysen er:

- Totaloverlevelse (OS)
- Progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (SSE.FS)

⁸ Alkalisk fosfatase, spesifikt mål på benomsetning, enzym som øker i blod ved økt benomsetning i skjelettet. Innholdet av ALP er økt hos personer med benmetastaser

⁹ Prostataspesifikt antigen, et protein som produseres i prostata og som oftest finnes i forhøyede nivåer i blodet ved prostatakreft.

Det er vurdert ulike muligheter for modellvalg i forhold til å finne en modell som passer dataene fra studien best mulig. For sammenligningen mot BSC er en log-normal modell lagt til grunn for ekstrapolering av overlevelse både for PFS og OS. Det er lagt til grunn en Weibull-modell for sammenligning mot abirateron både for modellering av PFS og OS.

Både kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 % årlig.

Bayer har anslått en administrasjonskostnad for injeksjon av Xofigo til 326,50 kr.

Modellen genererer følgende resultater pr gjennomsnittspasient, samlet over hele analyseperioden:

- Totale kostnader for hver behandlingsarm og inkrementelle kostnader (kostnadsforskjell mellom behandlingsarmene)
- Totale og inkrementelle kvalitetsjusterte gode leveår (QALYs)
- Totale og inkrementelle leveår (LYGs)
- Totale og inkrementelle progresjonsfrie leveår (PFLYs)
- Inkrementelle kostnad/effekt rater (ICERs)

4.2 Resultater

Resultat er vist for de ulike sammenligningsalternativene.

Pasienthåndteringskostnader (Patient management costs) er kostnader knyttet til behandling av pasientens sykdom i de ulike stadiene av sykdommen, og som ellers ikke er spesifisert i oversikten Cost Breakdown. Dette kan for eksempel være legebesøk, hjemmesykepleie, blodprøver, MR/CT scan, ultralyd, ekkokardiografisk undersøkelse med mer.

De indirekte kostnadene er knyttet til arbeidsproduktivitet/produksjonstap. Beregningen av dette er gjort ved at det er lagt til grunn at 10% av de berørte pasientene kan stå i arbeid lenger ved forlenget overlevelse i sammenligningen mot BSC. Det er ikke lagt til grunn vunnet arbeidsproduktivitet ved sammenligning mot abirateron.

Videre er det lagt til grunn tidskostnader for pasienten ved behandling i sykehus. Ved sammenligning mot kabazitaksel og docetaksel har firmaet modellert betydelige tidsbeparelser/produksjonsgevinster ved bruk av radium-223.

4.2.1 Radium-223 vs. BSC

Resultatene i Bayers base case med begrenset samfunnsperspektiv og ALP som mål på progresjon er som følgende:

Model Results

	Radium-223	Best Supportive Care	Incremental
Total discounted cost	255 176	151 833	103 342
Discounted QALYs	0,9433	0,6943	0,2490
Discounted LYs	1,6094	1,2922	0,3172
Discounted PFLYs	1,2673	0,3101	0,9572
		Incremental cost per QALY	415 048
		Incremental cost per LY	325 797

	Radium-223	Best Supportive Care	Incremental
Cost Breakdown			
Drug costs	185 983	0	185 983
Cost of administration	1 665	0	1 665
Patient management costs	63 545	86 755	-23 210
Second & subsequent lines of treatment	5 559	11 710	-6 151
End of Life care	59 555	61 907	-2 352
SSE costs	5 612	5 692	-80
AE costs	2 918	3 040	-122
Indirect costs	-70 579	-17 271	-53 309
Time costs	918	0	918

SSE=Symptomatiske skjelethendelser, AE=Bivirkninger,

Hvis en legger til grunn PSA som mål på progresjon blir resultatene slik:

Model Results

	Radium-223	Best Supportive Care	Incremental
Total discounted cost	362 673	162 090	200 583
Discounted QALYs	0,9467	0,6949	0,2518
Discounted LYs	1,6094	1,2922	0,3172
Discounted PFLYs	0,3063	0,2203	0,0860
		Incremental cost per QALY	796 463
		Incremental cost per LY	632 358

	Radium-223	Best Supportive Care	Incremental
Cost Breakdown			
Drug costs	185 983	0	185 983
Cost of administration	1 665	0	1 665
Patient management costs	112 089	91 293	20 796
Second & subsequent lines of treatment	10 990	12 425	-1 435
End of Life care	59 555	61 907	-2 352
SSE costs	5 612	5 692	-80
AE costs	2 918	3 040	-122
Indirect costs	-17 057	-12 267	-4 790
Time costs	918	0	918

4.2.2 Radium-223 vs. abirateron – tidligere behandlet med docetaxsel

Subpopulasjon fra ALSYMPCA-studien som tidligere var behandlet med docetaxsel sammenlignet med pasientpopulasjon i COU-AA-301. Modellen forutsetter PSA som mål på progresjon, siden COU-AA-301 ikke rapporterte ALP-progresjonsdata.

Model Results			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Total discounted cost	352 618	335 008	17 610
Discounted QALYs	0,8052	0,7820	0,0232
Discounted LYs	1,3739	1,3404	0,0335
Discounted PFLYs	0,2756	0,2756	0,0000
	Incremental cost per QALY		760 643
	Incremental cost per LY		525 263
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Cost Breakdown			
Drug costs	185 983	173 556	12 428
Cost of administration	1 665	0	1 665
Patient management costs	94 974	92 317	2 657
Second & subsequent lines of treatment	12 482	12 482	0
End of Life care	63 253	63 360	-107
SSE costs	5 772	5 824	-52
AE costs	2 918	2 817	101
Indirect costs	-15 347	-15 347	0
Time costs	918	0	918

4.2.3 Radium-223 vs. abirateron – ikke tidligere behandlet med docetaxsel

Subpopulasjon fra ALSYMPCA-studien som ikke tidligere var behandlet med docetaxsel sammenlignet med pasientpopulasjon i COU-AA-302. Modellen forutsetter PSA som mål på progresjon, siden COU-AA-302 ikke rapporterte ALP-progresjonsdata.

Model Results			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Total discounted cost	352 397	333 275	19 122
Discounted QALYs	0,8797	0,8480	0,0317
Discounted LYs	1,4869	1,4336	0,0533
Discounted PFLYs	0,3352	0,3352	0,0000
	Incremental cost per QALY		602 736
	Incremental cost per LY		358 731
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Cost Breakdown			
Drug costs	185 983	173 556	12 428
Cost of administration	1 665	0	1 665
Patient management costs	100 916	96 692	4 225
Second & subsequent lines of treatment	10 334	10 334	0
End of Life care	62 723	62 945	-221
SSE costs	5 608	5 601	7
AE costs	2 918	2 817	101
Indirect costs	-18 668	-18 668	0
Time costs	918	0	918

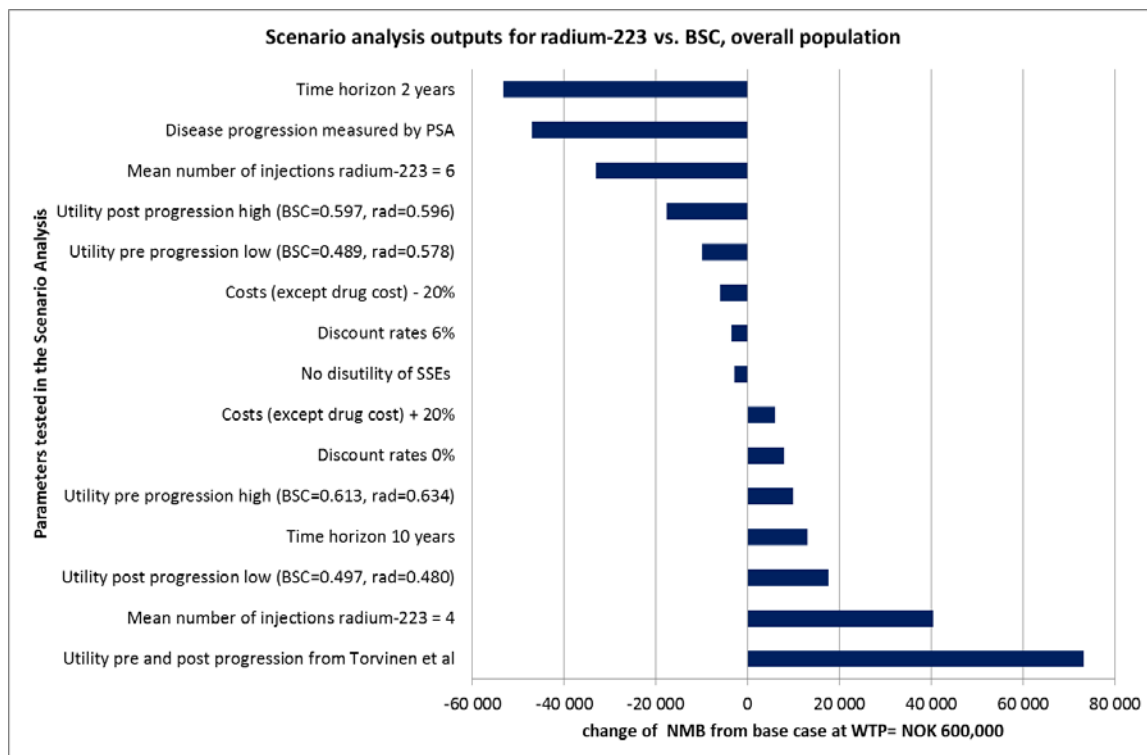
Oppsummeringsvis kan en si som følger:

- Radium-223 mot BSC gir en ICER i størrelsesorden 400 000-800 000 NOK, der bruk av ALP som progresjonsmål gir laveste ICER og bruk av PSA som progresjonsmål gir høyeste ICER.
- Radium-223 mot abirateron gjennom indirekte sammenligning gir en ICER i størrelsesorden 600 000-1200 000 NOK
- Det er merpris for radium-223 som er den klart dominerende faktoren i alle scenariene vist ovenfor.
- Helsegevinsten er i størrelsesorden 0,25 QALY ved sammenligning mot BSC, mens helsegevinsten kun er i størrelsesorden 0,02-0,03 QALY ved sammenligning mot abirateron.
- En kan merke seg at noe av merkostnaden en ser for radium-223 vs. BSC er knyttet til at pasienten lever noe lengre, med dertil økte behandlingstkostnader i sykehus.

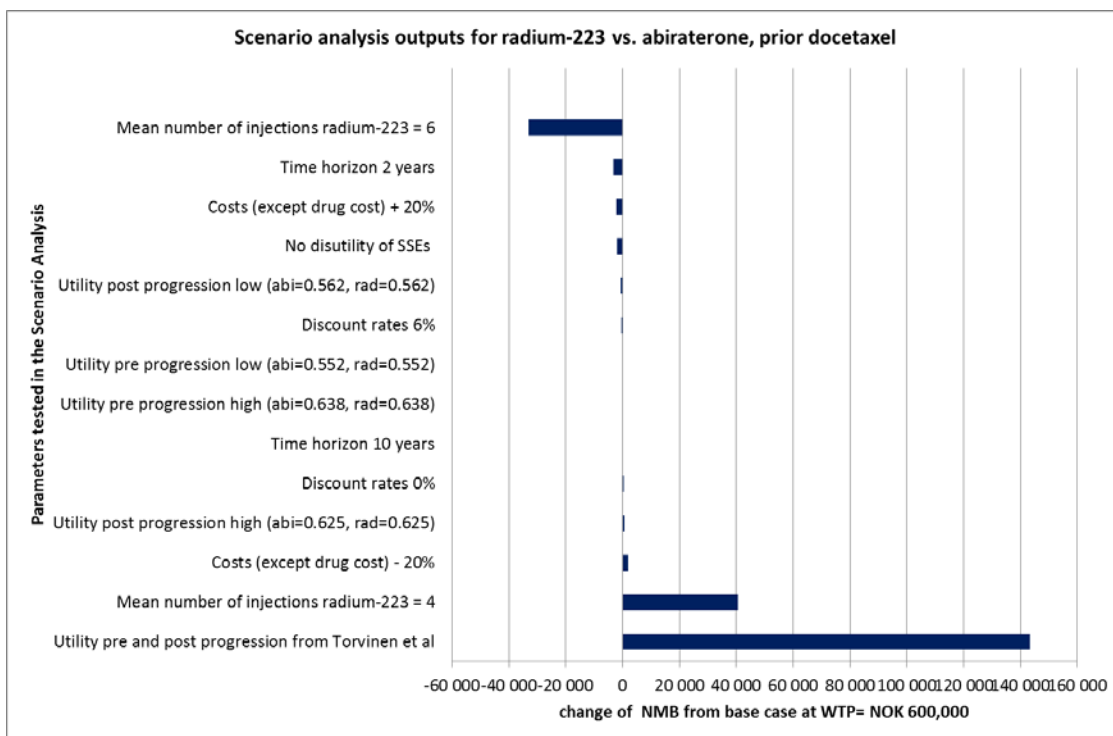
4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Bayer har fremlagt scenarionalyser i form av tornadodiagrammer, ihht. valg av sammenligningsalternativ. Tornadodiagrammer viser hvilke forutsetninger som har størst innvirkning på resultatene i analysen.

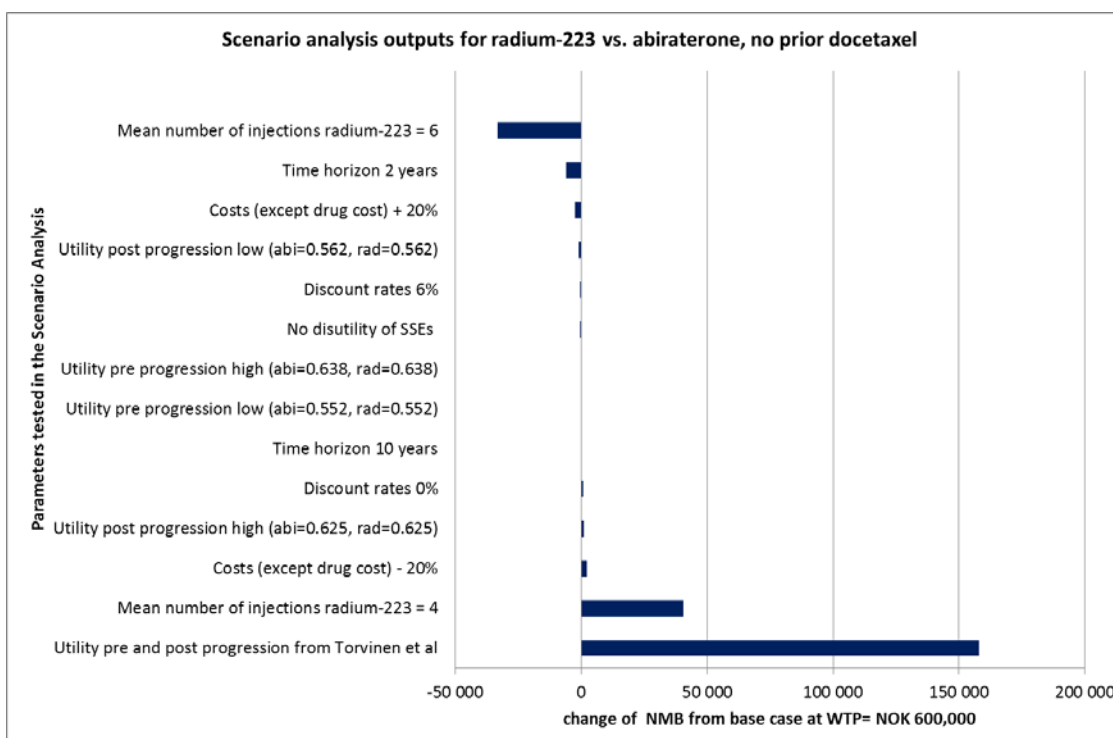
Figur 5: Tornadodiagram radium-223 vs. BSC



Figur 6: Tornadodiagram radium-223 vs. abirateron (prior-docetaxel)



Figur 7 Tornadodiagram radium-223 vs. abirateron (no prior docetaxel)



Oppsummeringsvis fremstår det ganske klart at for sammenligningen mellom radium-223 og abirateron er det antall injeksjoner med radium-223 samt kilde for nyttevekter som påvirker resultatet av analysen mest. Færre injeksjoner gir i henhold til modellen bedre kostnadseffektivitet, mens nyttevekter med større forskjeller mellom progresjonsfri og progrediert samt med høyere nyttenivåer generelt gir klar forbedring i Net Monetary Benefit (NMB). Det er ikke vurdert usikkerhet i effektestimater/overgangssannsynligheter eller endringer i legemiddelpriser i disse scenarioanalysene.

5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

5.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Pasientgruppen som studeres er menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft i palliativ fase, relevant for behandling med radium-223.

Bayers base case har Best supportive care som sitt hovedalternativ, men firmaet har også gjort scenarioanalyser med abirateron som komparator. Legemiddelverket har både fått innspill fra og hatt møte med ledende kliniske eksperter i Norge innenfor dette terapiområdet. Slik Legemiddelverket vurderer det vil radium-223 særlig komme inn og fortrenge bruk av abirateron/enzalutamid, da særlig for pasienter med uttalt spredning til skjelett, mens enzalutamid/abirateron vil bli brukt til de pasientene i samme sykdomsfase men uten særlige problemer knyttet til skjelettmetastaser. Merk at hvis dette er tilfelle, vil ikke en modellkjøring mot abirateron slik modellen er spesifisert fange opp effektene av en pasientsegmentering i henhold til ovennevnte.

Utfallsmålet i modellen er både vunne gode leveår, vunne leveår og vunne progresjonsfrie leveår. Legemiddelverket ønsker analyser med utfallsmål både i form av vunne gode leveår og vunne leveår.

5.1.1 Modellstruktur

Modellen er en relativt standardisert form for Markov-kjede modell men en ukes sykluslengde, laget slik at en skal kunne fange opp effekter av radium-223 på skjelettrelaterte hendelser.

Sykluslengde på en uke fremstår ikke som urimelig gitt sykdommens relativt raske progresjon i denne fasen.

Modellen er best egnet til å vurdere radium-223 vs. BSC, siden ALSYMPCA fanget data for begge disse direkte i studien. BSC kan anses som et «anker», i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for at et nytt legemiddel også skal vises kostnadseffektivt mot placebo.

Modellen er mindre egnet til å vurdere kostnadseffektiviteten indirekte mot abirateron (eller enzalutamid), siden den indirekte sammenligningen da går via PSA samtidig som radium-223 har best effekt på progresjon målt ved ALP. På den måten undervurderer Bayers modell relativ effekt og kostnadseffektivitet mot abirateron.

Videre tar ikke modellen hensyn til det vi på basis av innspill fra klinikere tror vil bli en naturlig pasientsegmentering, dvs. at radium-223 vil bli brukt særlig for de med potensiell behandlingsgevinst knyttet til konsekvenser av omfattende skjelettmetastaser. Det er også vanskelig å se for seg at radium-223, som er mer ressurskrevende å administrere enn tabletter som abirateron/enzalutamid, vil bli valgt i utstrakt grad for pasienter der begge alternativene synes noenlunde likeverdige. Det er heller ikke noe ved omsetningsutviklingen så langt i 2014 etter lansering som tyder på at bruken av radium-223 «tar av».

Samlet sett er det derfor svakheter ved modellstrukturen som gir betydelig usikkerhet, men som også faktisk kan tenkes å underestimere reell kostnadseffektivitet av radium-223.

5.1.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Modellen genererer helseeffekter i størrelsesorden 0,25 gode leveår mot BSC og 0,02-0,03 gode leveår mot abirateron. Som en kan se er helsegevinsten meget beskjeden mot abirateron, men som nevnt over kan det tenkes at modellstrukturen bidrar til å underestimere effekten av radium-223.

Helsenyttedataene i base case er hentet direkte fra ALSYMPCA, som innhentet data i form av både EQ-5D data og FACT-P. Det er prisverdig at studien henter slike data direkte, siden EQ-5D data er meget velegnet til bruk i en helseøkonomisk analyse direkte.

Det finnes dog retningslinjer i UK/NICE som anbefaler å supplere slike studiedata med litteratursøk. Bayer har gjort et slikt søk, og presentert data fra Finland.

ALSYMPCA genererte nyttedata i størrelsesorden 0,54-0,61 for de ulike helsetilstandene. Ved PSA som progresjonsmål var det meget små forskjeller mellom tilstandene pre- og post progresjon. Ved ALP var det en viss helsenytteforskjell mellom pre- og post progresjon for radium-223.

Disse meget små forskjellene i nyttenivå pre- og post progresjon er årsaken til at helsegevinsten blir så lav når en sammenligner radium-223 mot abirateron.

Det kunne tenkes at nytteforskjellen mellom disse stadiene var større. Bayer har derfor fremlagt Torvinens data fra Finland, der nyttenivået pre progresjon og post progresjon for pasienter i palliativ fase anslås til 0,88 og 0,74. Legemiddelverket mener at det er helt usannsynlig at svært syke pasienter har et nyttenivå pre progresjon på linje med friske mennesker. Videre fremstår nyttenivået på 0,74 post progresjon også som meget høyt for eldre pasienter som har progrediert i siste fase og er meget alvorlig syke.

Legemiddelverket vurderer det derfor slik at de opprinnelige studiedataene fra ALSYMPCA er de beste tilgjengelige dataene for denne analysen.

5.1.3 Kostnadsdata

I opprinnelig innsendt søknad hadde Bayer brukt listepriser (maksimalpriser) på de ulike legemidlene, til tross for at det forelå LIS-priser på flere av legemidlene. Etter forespørsel fra Legemiddelverket ble dette rettet opp i modellen da nye LIS-priser gjeldende fra 1.9.2014 ble tilgjengelige.

Videre er det brukt offentlig tilgjengelige DRG- og ISF baserte takster for sykehusene og takster fra normaltarriffen som priser på innsatsfaktorer. Frekvensen av forekomst/bruk av helsetjenester for disse pasientene er dels basert på studiedata og dels basert på validering av norske klinikere¹⁰.

Når komparator er abirateron og helsegevinsten svært lav, vil selv små økninger i enkelte kostnadselementer kunne gi stor økning i ICER. Bayer sitt forslag til kostnad for injeksjon av radium-223 var i utgangspunktet anslått til 180 kr, noe Legemiddelverket vurderte som svært lavt. Som besvarelse på spørsmål fra Legemiddelverket oppjusterte Bayer sitt anslag til 326,50 kr. Statens strålevern har anslått tidsbruken i sykehusene knyttet til injeksjon av radium-223 noe høyere enn Bayer. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket anslått injeksjonskostnaden for radium-223 til 400 kr. Videre er pasientens tidskostnad også økt tilsvarende.

6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

6.1 Radium-223 sammenlignet med abirateron

Legemiddelverket baserer vurderingene på følgende forutsetninger, der de avviker fra justert Bayer-modell:

- Injeksjonskostnad: 400 kr (opp fra 326,50, opprinnelig Bayer 180))
- Tidskostnad pasientene 2295 kr (opprinnelig Bayer 918 kr)
- Komparator: abirateron pre- og post docetaxel
- LIS-priser 2014-2015

Med Legemiddelverkets forutsetninger, og med en modell fra Bayer som har vært korrigert og justert mange ganger gjennom saksbehandlingen både grunnet direkte feil i modellen og datainput og grunnet diskusjoner om forutsetninger, fremkommer følgende resultater som Legemiddelverkets prefererte scenarier:

¹⁰ Dr. Sophie Fosså og Dr Victor Berge

Figur 8: Radium-223 vs. abirateron - tidligere behandlet med docetaxsel, Legemiddelverkets analyse

Model Results			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Total discounted cost	354 370	335 007	19 362
Discounted QALYs	0,8052	0,7820	0,0232
Discounted LYs	1,3739	1,3404	0,0335
Discounted PFLYs	0,2756	0,2756	0,0000
	Incremental cost per QALY		836 324
	Incremental cost per LY		577 524
Cost Breakdown			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Drug costs	185 983	173 555	12 428
Cost of administration	2 040	0	2 040
Patient management costs	94 974	92 317	2 657
Second & subsequent lines of treatment	12 482	12 482	0
End of Life care	63 253	63 360	-107
SSE costs	5 772	5 824	-52
AE costs	2 918	2 817	101
Indirect costs	-15 347	-15 347	0
Time costs	2 295	0	2 295

Figur 9 Radium-223 vs. abirateron – ikke tidligere docetaxselbehandling, Legemiddelverkets analyse

Model Results			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Total discounted cost	354 149	333 275	20 874
Discounted QALYs	0,8797	0,8480	0,0317
Discounted LYs	1,4869	1,4336	0,0533
Discounted PFLYs	0,3352	0,3352	0,0000
	Incremental cost per QALY		657 965
	Incremental cost per LY		391 602
Cost Breakdown			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Drug costs	185 983	173 555	12 428
Cost of administration	2 040	0	2 040
Patient management costs	100 916	96 692	4 225
Second & subsequent lines of treatment	10 334	10 334	0
End of Life care	62 723	62 945	-221
SSE costs	5 608	5 601	7
AE costs	2 918	2 817	101
Indirect costs	-18 668	-18 668	0
Time costs	2 295	0	2 295

6.2 Radium-223 sammenlignet med enzalutamid

Legemiddelverket ønsket også å inkludere enzalutamid som sammenligningsalternativ selv om den helseøkonomiske modellen ikke var bygget opp til dette. For å belyse kostnadseffektiviteten av radium-223 sammenlignet med enzalutamid har Legemiddelverket derfor gått ut fra at effekt- og sikkerhetsprofilen til enzalutamid er

sammenlignbar med abirateron slik det tidligere er vurdert (14). Vi har videre holdt alle data i modellen uendret og satt inn gjeldende LIS-pris på enzalutamid i stedet for pris på abirateron.

Figur 10: Radium-223 vs. enzalutamid – tidligere behandlet med docetaxsel

Model Results			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Total discounted cost	367 550	339 547	28 003
Discounted QALYs	0,8052	0,7820	0,0232
Discounted LYs	1,3739	1,3404	0,0335
Discounted PFLYs	0,2756	0,2756	0,0000
	Incremental cost per QALY		1 209 555
	Incremental cost per LY		835 259
Cost Breakdown			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Drug costs	185 983	163 162	22 821
Cost of administration	1 665	0	1 665
Patient management costs	94 974	92 317	2 657
Second & subsequent lines of treatment	12 067	12 067	0
End of Life care	63 253	63 360	-107
SSE costs	5 772	5 824	-52
AE costs	2 918	2 817	101
Indirect costs	0	0	0
Time costs	918	0	918

Figur 11: Radium-223 vs. enzalutamid – ikke tidligere behandlet med docetaxsel

Model Results			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Total discounted cost	370 722	341 207	29 515
Discounted QALYs	0,8797	0,8480	0,0317
Discounted LYs	1,4869	1,4336	0,0533
Discounted PFLYs	0,3352	0,3352	0,0000
	Incremental cost per QALY		930 336
	Incremental cost per LY		553 709
Cost Breakdown			
	Radium-223	Abiraterone	Incremental
Drug costs	185 983	163 162	22 821
Cost of administration	1 665	0	1 665
Patient management costs	100 916	96 692	4 225
Second & subsequent lines of treatment	9 990	9 990	0
End of Life care	62 723	62 945	-221
SSE costs	5 608	5 601	7
AE costs	2 918	2 817	101
Indirect costs	0	0	0
Time costs	918	0	918

Konklusjon

Som det fremgår av analysene anslår vi en ICER-range på mellom 658 000 – 836 000 kr per vunnet QALY. Etter det vi er kjent med av klinisk praksis i Norge vil de fleste

pasientene ha fått eller være vurdert for docetaksel før bruk av radium-223 er aktuelt. I et slikt tilfelle vil «gjennomsnitts-ICER» være nærmere 836 000 kr enn 658 000 kr.

Resultatene er meget usikre, grunnet usikkerheten som ligger i den indirekte sammenligningen.

For det første vil en pasientsegmentering som nevnt ovenfor, der pasienter selekteres til radium-223 behandling ut fra om de har vesentlige problemer med benmetastaser, kunne bidra til at ICER reduseres for radium-223.

For det andre må man på grunn av valg av komparator abirateron bruke PSA som indikator for progresjon, slik Bayer har spesifisert modellen. Slik Legemiddelverket vurderer det, ville bruk av ALP som mål på progresjon gi større relativ effekt for radium-223 og dermed en bedre ICER mot abirateron.

Disse to argumentene bidrar alt annet likt til at anslått ICER ovenfor er for høy.

I motsatt retning trekker at hvis en hadde lagt til grunn enzalutamid som komparator, som for tiden fremstår som et billigere og foretrukket preparat fremfor abirateron, ville dette bidratt til å øke ICER, alt annet likt.

Radium-223 fremstår som et kostnadseffektivt behandlingsalternativ målt mot «ankeret» BSC, med en ICER mellom 400 000 – 500 000 kr pr vunnet QALY.

6.3 Sensitivitetsberegninger

Bayers tornadodiagram viser at det har stor effekt på resultatene å bruke Torvinens helsenyttedata. Dette fremstår som helt naturlig, både fordi helsenyttedataene er på et høyere nivå og fordi at forskjellen mellom progresjon og ikke-progresjon er høyere. Som nevnt over fester Legemiddelverket mest lit til de ALSYMPCA-genererte dataene.

Videre viser Bayers tornadodiagram at bruk av 4 eller 6 injeksjoner med radium-223 hhv. forbedrer eller forverrer ICER. Det er ikke lagt inn effektforskjeller knyttet til bruk av færre eller flere injeksjoner, slik at dette kun representerer en opp-/nedskalering av pris. Det blir da helt naturlig at ICER forbedres ved å gå ned til fire injeksjoner når dette effektivt sett i modellen kun representerer en reduksjon i kostnad. Legemiddelverket antar at bruk av færre enheter radium-223 på populasjonsnivå i gjennomsnitt vil føre til lavere effekt av tiltaket, men dette finnes det altså ingen data på fra Bayer sin side.

En forutsetning om enzalutamid-pris på abirateron, gitt en antagelse om likeverdighet mellom disse to legemidlene, øker ICER med mellom 200 000 kr og 300 000 kr. Årsaken til at en slik liten reduksjon i pris (6 %) kan gi så store utslag i ICER er at modellert helsegevinst ved bruk av radium-223 er meget lav (0,023 QALY) og at kostnadsforskjellene i utgangspunktet er relativt beskjedne. Dette understreker den betydelige usikkerheten i analysen.

6.4 Oppsummering

Vårt anslag for merkostnad pr vunne godt leveår (ICER) er mellom 658 000 – 836 000 kr, sannsynligvis nærmere den høyeste del av intervallet enn den laveste.

Anslagene er beheftet med stor grad av usikkerhet i begge retninger, og pris er det klart viktigste elementet som driver resultatet. Likevel mener vi at det er større sannsynlighet for at ICER er lavere heller enn større, hvis vi baserer oss på at reell effekt av radium-223 hos den spesifikke, aktuelle pasientpopulasjonen er bedre enn hva som fremkommer av den indirekte sammenligningen mot abirateron.

Legemiddelinnkjøpssamarbeidet i sykehusene (LIS) har overfor Legemiddelverket spilt inn følgende hva angår mulighetene for prisreduksjon:

«For 2014 da anbudet hvor Xofigo ble utlyst gjaldt spesielle betingelser for radiofarmaka. Helseforetakene kunne ved innrapportering få dekt alle kostnadene.

Hvis det gjennomføres forhandlinger angående pris på Xofigo LIS det som mulig å oppnå en lavere pris. Det er vanskelig å fastslå størrelsen på denne prisreduksjon, men vi tillater oss å antyde en reduksjon på

Legemiddelverket har beregnet hva en prisreduksjon på 1000 kr pr enhet radium-223 vil føre til for ICER. ICER-intervallet blir i et slikt tilfelle mellom 497 000 kr – 616 000 kr per vunnet QALY, altså en nedgang i størrelsesorden 150 000 – 200 000 kroner.

7 VURDERING

Legemiddelverket har:

- Vurdert innsendt analyse fra Bayer AS
- Gjort vurdering for behandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft
- Fått innspill fra og gjennomført møte med RHFenes kliniske eksperter
- Vurdert saken på grunnlag av gjeldende LIS-priser pr 1.9.2014

Legemiddelverket vurderer en analyse mot abirateron som komparator som mest relevant, da aktuelle pasienter i praksis er i en fase hvor aktiv, livsforlengende behandling tilbys.

Legemiddelverket har kommet frem til et sannsynlig intervall for ICER, dvs. merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (gode leveår) på mellom 658 000 kr – 836 000 kr, der det etter vår vurdering er mest sannsynlig at det reelle tallet ligger i øvre del av intervallet.

Resultater med ulike forutsetninger viser et samlet spenn i ICER på alt fra ca. 400 000 kr til 1 200 000 kr, hvilket illustrerer den betydelige usikkerheten i denne saken.

Legemiddelverket mener imidlertid at modellen vi har vurdert kan underestimere reell effekt av radium-223, både ved at man vurderer effekt via PSA og ved at modellen ikke tar hensyn til en sannsynlig pasientsegmentering. Dette har potensielt betydelig reduserende effekt på ICER, uten at vi har hatt mulighet til å kvantifisere dette. I motsatt retning trekker at hvis en hadde lagt til grunn enzalutamid som komparator, som for tiden fremstår som foretrukket preparat fremfor abirateron, ville dette bidratt til å øke ICER betydelig (anslagsvis 200 000 kr – 300 000 kr).

Radium-223 ligger etter vår vurdering i grenseland for hva som kan vurderes som kostnadseffektivt. Hvis radium-223 brukes for de pasientene som har særskilt behov i forhold til smerter og medisinske problemer med skjelettmetastaser, bidrar dette trolig til å forbedre kostnadseffektiviteten. I et slikt tilfelle vil ikke kostnadseffektiviteten fremstå som dårligere enn for abirateron og enzalutamid som allerede er innført i helsetjenesten. I et slikt scenario vil radium-223 kunne anses som kostnadseffektivt.

8 BUDSJETTKONSEKVENSER

8.1 Produsentens budsjettanalyse

En budsjettanalyse skal vise hvilke merkostnader knyttet til legemidler som kan oppstå ved å ta i bruk ny teknologi, i dette tilfellet radium-223.

Bayer har sendt inn en budsjettanalyse som oppsummert i tabellen nedenfor:

Tabell 9: Budsjetteffekter med søkers budsjettanalyse

	2015	2019
Antall pasienter	749	836
Markedsandel radium-223		
Samlede utgifter med radium-223		
Samlede utgifter uten radium-223		
Netto budsjetteffekt ved å innføre radium-223	-10 mill. kr	-7 mill. kr

Kilde: Bayer

I Bayers analyse fremkommer det altså en innsparing for spesialisthelsetjenesten ved å ta i bruk radium-223 i størrelsesorden 7-10 mill. kr.

Til denne beregningen vil Legemiddelverket kort bemerke følgende:

- Det er lagt til grunn ulik behandlingstid, for eksempel 20 uker for radium-223 og 48 uker for abirateron, hvilket gir en tilnærmet lik gevinst i OS. Legemiddelverket vurderer det slik at pasientene vil behandles sekvensielt, dvs. at de til enhver tid vil motta behandling. For eksempel vil typisk seks måneders behandling med radium-223 fortrenge seks måneders bruk av abirateron.
- De samlede utgiftene til de aktuelle medisinene er fremstilt altfor lave (147 mill. kr uten radium-223 i 2015). Siste 12 måneder er omsetningen av kabazitaksel, abirateron og enzalutamid anslagsvis 233 mill. kr, basert på Farmastat-data.
- Det er ikke samsvar mellom Bayers budsjettanalyse og Bayers helseøkonomiske analyse når det gjelder legemiddelkostnad. I den helseøkonomiske analysen brukes en legemiddelkostnad for abirateron på 174 000 eks mva, svarende til 218 000 kr inkl. mva. I budsjettanalysen brukes en kostnad for abirateron på 326 000 kr. Forskjellen skyldes modellert ulik lengde på behandlingen.

Legemiddelverket er enige med Bayer i antallet pasienter som representerer mulige pasienter for bruk av radium-223, ref. omtale innledningsvis i rapporten om hvor mange pasienter som hvert blir diagnostisert med mCRPC, herunder fremstår heller ikke markedsandelen som urimelig høy.

8.2 Legemiddelverkets budsjettanalyse

Legemiddelverket tar utgangspunkt i hva det vil koste å bruke en kur på 5 injeksjoner (ALSYMPCA) med radium-223, som fortrenge bruk av enten abirateron eller enzalutamid i fem måneder.

Det antas en fordeling 50/50 % ved fortrengeing av abirateron og enzalutamid. Netto legemiddelmerkostnad ved bruk av radium-223 blir da [redacted] (inkl. mva) pr pasient. Utrengingen fremkommer på følgende måte:

Alternativ	Kostnad, kr
5 måneder med radium-223	[redacted]
5 måneder med abirateron	[redacted]
Differanse	[redacted]

Omsetningsdata for radium-223 så langt i år har variert mellom 7 og 53 enheter pr måned. Det lave antallet for oktober skyldes produksjonsstopp. Det har vært en gradvis økning i antall klinikker som bruker radium-223, men det har på ingen måte vært noen vesentlig økning i omtalte antall enheter på de klinikkene som begynte å tilby radium-223 tidlig i år. Standard dosering tilsier én enhet pr pasient (to enheter hvis man er over 100 kg). Hvis vi da legger til grunn at 53 omsatte enheter i september tilsier at 50 pasienter er under

behandling, utgjør dette en markedsandel på 7 %, [REDACTED]

Tabell 10: Legemiddelverkets budsjettanalyse

	2015	2019
Antall potensielle pasienter	749	836
Markedsandel radium-223*	[REDACTED]	[REDACTED]
Samlede utgifter med radium-223, mill. kr	[REDACTED]	[REDACTED]
Samlede utgifter uten radium-223, mill. kr	[REDACTED]	[REDACTED]
Netto budsjetteffekt ved å innføre radium-223, mill. kr	7	10

*Fra Bayers analyse

Merutgiftene for helsetjenesten ved å innføre radium-223 kan anslås til 7 mill. kr i 2015, gradvis voksende til 10 mill. kr i 2019. Vi har kun inkludert legemiddelkostnadene i budsjettanalysene, da det er disse kostnadene som er de dominerende. Anslagene på 7 og 10 mill. kr fremkommer ved å ta markedsandelene målt i antallet pasienter for radium-223 på hhv. [REDACTED] i 2015 og [REDACTED] i 2019 og multiplisere dette med merkostnaden på [REDACTED] pr pasient.

Budsjettanslagene er grove og usikre. Legemiddelverket antar imidlertid ikke at bruk av radium-223 og tilhørende merutgifter vil være betydelig høyere enn anslagene siden det er mer utfordringer knyttet til logostikk og tidsforbruk for helseforetakene med radium-223 sammenlignet med abirateron/enzalutamid.

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Anne Marthe Ringerud
Saksbehandler

Erik Stene
Saksbehandler

Anja Schiel
Saksbehandler

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. 2014; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-prostatakreft/Sider/default.aspx>.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
3. Preparatomtale for radium-223 (Xofigo). [updated 13.11.2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf.
4. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(12):1210-7. Epub 2012/11/13.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23. Epub 2013/07/19.
6. EMA. Assessment report Xofigo. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf.
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983-92. doi: 10.1016/S1473-0233(12)70379-0. Epub 2012 Sep 18.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):138-48. Epub 2012/12/12.
9. Rathkopf D, smith MR, De Bono JS, logothetis CJ, shore ND, De Souza P. Updated interim analyses (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) without prior chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(6).
10. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-12. Epub 2004/10/08.

11. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15.
12. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54. Epub 2010/10/05.
13. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):738-46. Epub 2014/05/20.
14. legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering av enzalutamid til behandling av mCRPC pasienter som progredierer etter docetaksel. 2014; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Xtandi_prostatakraft_2014.pdf.
15. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1397-406. Epub 17.10.2014.
16. Torvinen S, Farkkila N, Sintonen H, Saarto T, Roine RP, Taari K. Health-related quality of life in prostate cancer. *Acta Oncol*. 2013;52(6):1094-101. Epub 2013/02/02.
17. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6:84. Epub 2008/10/23.
18. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683-90. Epub 2006/09/13.
19. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(6):1163-8. Epub 2004/03/18.
20. Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2014;15(1):7-18. Epub 2013/01/29.

VEDLEGG 1: 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 vurderer kostnader i forhold til effekt for nye legemidler i spesialisthelsetjenesten også. 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.

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

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenge 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.

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 livsår (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.

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.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektiv kun tar hensyn til kostnadene for helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv også inkludere andre kostnader som produktivitetstap osv. som følge av sykdom.

Ekstrapolering – er 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:

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

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 på 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.

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.

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk analyse, der man bruker 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.

VEDLEGG 2: ANALYSE FRA STRÅLEVERNET (VEDLAGT SEPARAT)

VEDLEGG 3: KOMMENTAR FRA FIRMA (VEDLAGT SEPARAT)



Strålevernets analyse av strålevernhensyn ved bruk av Xofigo

Innledning

Dette dokumentet inneholder en vurdering av strålevern i forbindelse med medisinsk bruk med Xofigo (Ra-223) ved norske sykehus. Det er den generiske vurderingen av metoden, dvs. nivå 2 berettigelsen, og ikke den individuelle for hver pasient som er vurdert.

I vurderingen har vi støttet oss til bl.a. norsk lovverk om medisinsk strålebruk, EMAs «Assessment report» (EMa/CHMP/578779/2013), preparatomtale, informasjon fra studieprotokoll fra Algeta og prosjektoppgave i medisinstudiet om Alpharadin (Xofigo).

Konklusjon

Strålevernet vurderer at bruk av Xofigo (Ra-223), ved livsforlengende behandling av pasienter med kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende skjelettmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser, har en nytteverdi som langt overstiger metodens strålerisiko for både pasient, personale og allmenhet forutsatt at kravene i strålevernforskriften overholdes. Strålevernets vurdering er derfor at bruken av Xofigo overveiende er til nytte for pasienten ut fra forventet behandlingsresultat og den skade som strålingen måtte medføre, dvs. at bruken av Xofigo er berettiget, jf. strålevernforskriften § 37.

Ved strålebehandling med radiofarmaka tilstrebes adekvat stråledose til målvolumet samtidig med en lavest mulig stråledose til vev utenom målvolumet. I forbindelse bruk av Xofigo i de kliniske studiene er det gjort vurderinger av behandlingseffekt og stråledose til pasient, bl.a. hvilken risiko som kan vurderes som akseptabel for pasienten. Det er og etablert prosedyrer knyttet til denne metoden som gir informasjon for gjennomføring av behandlingen. Strålingen fra Ra-223 har svært kort rekkevidde, og vil derfor i mindre grad enn andre radioaktive forbindelser kunne skade omkringliggende celler. Vi vurderer derfor metoden som optimal for den aktuelle behandlingen, jf. strålevernforskriften § 38.

Beskrivelser og vurderinger

Om Xofigo

Xofigo er et nytt radioaktivt legemiddel for livsforlengende behandling av pasienter med kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende skjelettmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser. Den aktive delen, Ra-223 (som Ra-223-diklorid løsning), ligner kalsium og går selektivt mot skjelettet, spesielt mot områder med skjelettmetastaser. Ra-223 har den fordelaktige egenskapen å sende ut α -partikler med svært kort rekkevidde – mindre enn 10 cellediametere. Dette minimerer skade på omkringliggende normalt vev.

Preparatet leveres ferdig innmerket (dvs som ferdig produkt) til sykehusene, og kan administreres pasient umiddelbart etter opptrekk i sprøyte. Det kan oppbevares ved romtemperatur, og holdbarheten er inntil 14 dager etter referansetidspunkt.

Doseregimet for Xofigo er 50 kBq (kilobequerel) per kilo kroppsvekt, gitt som 6 injeksjoner med 4 ukers mellomrom. Etter en langsom intravenøs injeksjon tas Ra-223 primært opp i ben og skjelettmetastaser eller skilles ut i tarmen og ut av kroppen hovedsakelig via feces. Kun ca. 5 % oppgis å skilles ut via urinen. Xofigo oppgis å ha en mild bivirkningsprofil sammenlignet med f.eks. cellegifter, som har store bivirkninger. Helkroppsstråledosen til pasienten er estimert til ca. 0,02311 Gy (grey) per MBq (megabequerel). For en pasient som veier 80 kg, vil helkroppsstråledosen bli ca. 92 mGy (milligrey).

Xofigo produseres ved Institutt for Energiteknikk (Ife) og sendes til Mallincrodt i Nederland som brukes som HUB for all aktivitet som skal distribueres i Europa, inkludert Norge. Fra Nederland sendes det radioaktive legemiddelet igjen tilbake til Ife for videre leveranser til norske sykehus.

Både Bayer AS og Mallincrodt har godkjenning for innførsel og omsetning av radiofarmaka i Norge. Godkjenningene gjelder til 31.12.2017. Det internasjonale transportregelverket for radioaktivt materiale må følges.

Kompetanse

Kompetanse til personale som skal håndtere Xofigo finnes på de nukleærmedisinske avdelingene. F.eks. har bioingeniører og radiografer på nukleærmedisin obligatorisk videreutdanning i strålevern og strålefysikk. Mange har og tilleggsutdannelse innen CT-bruk. Nyansatte gjennomgår en intern teoretisk kursing i strålevern.

Håndtering / administrasjon av Xofigo til den enkelte pasient i sykehus

Sykehusene har ansvaret for at radiofarmaka, deriblant Xofigo, tas i mot, håndteres og administreres av kompetent personale. Sykehusene har og ansvaret for kontroll av preparatet ved mottak, innføring i mottaksregister og klargjøring til injeksjon, og at dette skjer etter godkjente skrevne prosedyrer.

Det er sykehusenes ansvar å gi pasient og pårørende, evt. også interne/eksterne behandlere, både muntlig og skriftlig informasjon om behandlingen og om forsiktighetsregler som bør følges.

Arbeid på hotlab/radiofarmasirom

Alle som håndterer radioaktive legemidler i isotoplaboratorier skal være autorisert helsepersonell (f.eks. bioingeniører eller radiografer). Alle skal ha fått opplæring i strålevern og arbeidsmetoder for å sikre en forsvarlig strålebruk. De skal overvåkes med TLD-baserte persondosimetre for registrering av helkroppsdoser. I tillegg brukes noen ganger fingerdosimetre for registrering av fingerdoser. Strålevernet har registrert svært lave eller ingen helkroppsdoser til personell som arbeider med radioaktive legemidler.

Xofigo inneholder det radioaktive stoffet Ra-223, og hensiktsmessig skjerming må brukes ved håndtering, administrering og oppbevaring. Oppbevaringen kan skje i romtemperatur. Hensiktsmessig skjermingsmateriell skal foreligge på de godkjente nukleærmedisinske laboratoriene.

Det er en viss fare for sprut ved opptrekk av Xofigo i sprøyte. Opptrekk må derfor gjøres i avtrekk i sikkerhetskabinett eller avtrekk på hotlab eller i radiofarmasirom, og ved bruk av egnet verneutstyr.

Avfall

Bruk av Xofigo vil, som ved bruk av andre radiofarmaka, generere noe radioaktivt avfall, som f.eks. sprøyter, kanyler, venefloner, preparatflasker o.l.. Avfallet skal legges i lufttette plastposer og mellomlagres i blybeholdere til det kan avhendes som ikke-radioaktivt avfall. Avfallet skal kontrolleres før det avhendes som ikke-radioaktivt avfall, jf. forskrift om radioaktiv forurensning og avfall.

Tidsbruk

Før pasienten møter på nukleærmedisinsk avdeling, må pasienten møte til samtale og blodprøvetaking hos kreftlege som vurderer om behandling kan utføres. Eventuelt får pasienten lagt inn venflon her. Tidsbruken er anslått til ca. 30 min.



Tre sykehus som utfører behandling med Xofigo har opplyst at tidsforbruket på nukleærmedisin er typisk ca. 30-40 min pr. pasient, dvs. ca. 15-20 min arbeid på hotlab og ca. 15-20 min til administrasjon og informasjon av pasient.

Strålingsrisiko

Det virksomme stoffet i Xofigo er Ra-223. Ra-223 decayer (henfaller) til Rn-219 (radon-219) ved å sende ut α -partikler med svært kort rekkevidde – mindre enn 10 cellediametere. Rn-219 har en levetid på ca. 4 sekunder. I denne prosessen vil det være litt avdampning av radon gass, men inne i avtrekket med rask utskifting av luften, vil gassen forsvinne fort og ikke utgjøre noe strålingsrisiko for personalet.

Administrasjon av Xofigo (ca. 3 – 5 MBq) kan utgjøre en potensiell risiko for andre personer (f.eks. medisinsk personell og pårørende) fra stråling eller kontaminering fra søl av kroppsvæsker som urin, avføring eller oppkast. Risikoen kan minimaliseres ved å følge alminnelige strålevernsanbefalinger.

Stråling fra Ra-223 kan øke risiko for f.eks. osteosarcoma eller andre sekundære maligne neoplasma, men forventet latenstid for utvikling av sekundær malignitet er så lang at det anses lite sannsynlig, tatt i betraktning forventet levetid for den aktuelle pasientgruppen.

Både α -strålingen og β -strålingen stoppes i pasientens vev. Med de små aktivitetsmengdene Ra-223 (50 kBq/kg kroppsvekt) som brukes, vil det være minimal gammastråling utenfor pasienten. Av den grunn har pasienten ingen restriksjoner når det gjelder omgang med andre mennesker etter injeksjon, og har kunnet forlate sykehuset med en gang.

Ved nødvendige blod-, urin- og avføringsprøver den første uken etter injeksjon skal laboratoriepersonalet informeres om risiko for kontaminasjon, og bruke hansker ved tagging og håndtering av nevnte biologiske prøver, som kan medføre risiko for kontaminasjon. Etter bruk skal hansker og evt. tørkepapir behandles som vanlig risikoavfall. I de tilfeller der det kreves ortopedisk operasjon eller invasiv post mortem undersøkelser innen to måneder etter injeksjon, skal alt personale som er involvert informeres på forhånd for å unngå kontaminasjon.

Ved ortopedisk kirurgi vil operatøren kunne komme i nærkontakt med skjelettområder hvor Ra-223 er bundet. Ekstern α -stråling vil ikke kunne påvirke operatør, og en mulig inhalasjon av radioaktivt støv vil sannsynligvis stoppes av munnbind som benyttes. Normale kirurgiske hygieniske regler vil sannsynligvis være tilstrekkelig for å ivareta sikkerheten til personalet hva stråling angår.

Ved eventuell kremasjon av pasient vil trolig all restaktivitet forbli bundet til skjelettrestene og befinne seg i asken. Ansatte i krematoriet eller annet personale vil neppe utsettes for påviselige mengder stråling i denne forbindelse.

HMS

Sykehusene som har godkjenning for nukleærmedisinsk virksomhet skal ha generelle prosedyrer for arbeid på hotlab, arbeid med ulike radioaktive stoffer og prosedyrer for uhell/søl. Ved bruk av Xofigo skal prosedyrer for arbeid med dette radiofarmaka følges.

Oppsummering

Alle helseforetak i Norge som har fått godkjenning for bruk av Xofigo, er pålagt å ha kompetent personale som er godt vant med å arbeide med radioaktive legemidler på en strålevernmessig trygg måte.

I følge opplysninger fra noen sykehus er det ikke eller har vært nødvendig med noen spesielle ekstra investeringer for å ta i bruk Xofigo. Det som trengs er prosedyrer for behandlingen, tid til klargjøring og administrering av preparatet. Engangsmateriell, som f.eks. sprøyter, sprøytespisser, engangshansker og munnbind, bestilles sentralt (på anbud), og utgjør sannsynligvis en svært liten kostnad pr. pasient, sannsynligvis omtrent som for andre undersøkelser eller behandlinger som gjøres.

Nukleærmedisinske avdelinger i Norge har generelt god kapasitet. Siden pasienter til behandling med Xofigo i det alt vesentlige behandles poliklinisk, kan de håndteres innenfor eksisterende rammer uten å fortrenge andre pasientgrupper.

Statens strålevern, 07.11.2014.

Jan Frede Unhjem, seniorrådgiver

Kommentarer fra Bayer angående Hurtig metodevurdering av Xofigo - vurdering fra Statens legemiddelverk av 16. desember 2014, Legemiddelverkets saksnummer 2014/06868

Legemiddelverket konkluderer i kapittel 7 Vurdering, side 43 at «Hvis radium-223 brukes for pasienter som har særskilt behov i forhold til smerter og medisinske problemer med skjelettmetastaser, bidrar dette trolig til å forbedre kostnadseffektiviteten». Vi sier oss enig i denne vurderingen, som er i tråd med Xofigos godkjente indikasjon «*Behandling av voksne med kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende benmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser*» og med føringer i internasjonale behandlingsretningslinjer, inkludert ESMO.

Et annet element som tyder på ytterligere kostnadseffektivitet av Xofigo sammenlignet med abirateron og enzalutamid, er at Xofigo har behandlingseffekt som varer lenge etter at behandlingsperioden på seks injeksjoner er avsluttet, se ALSYMPCA studieresultatene (Parker et al, 2013). Ut fra denne synsvinkelen kan den reelle medikamentkostnaden per behandlingsuke for Xofigo være noe overestimert i Legemiddelverkets rapport tabell 6 (side 28).

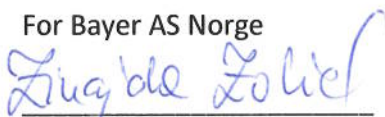
Bayer ser for øvrig positivt på at Xofigo vurderes tilsvarende kostnadseffektivt som abirateron og enzalutamid, som allerede er implementert i helsetjenesten (Oppsummering kapittel, side 3).

Xofigo skiller seg ut med hensyn til virkningsmekanisme og det er grunn til å understreke Xofigos spesielt gunstige bivirkningsprofil. Faktisk viste data fra ALSYMPCA færre *adverse events* (inkludert *serious adverse events*) i Xofigo-armen sammenlignet med placebo-armen.

Vi takker for deres arbeid, og ser frem til Beslutterforums anbefaling.

Oslo, 22. desember 2014

For Bayer AS Norge



Zinajda Zolic
Senior helseøkonom



Einar Wibe, MD
Medisinsk rådgiver onkologi