

Hurtig metodevurdering

Enzalutamid (Xtandi) til 1.
linjebehandling av metastaserende
kastrasjonsresistent prostatakreft
(mCRPC)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19-05-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Denne metodevurdering av enzalutamid er avgrenset til 1. linje behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

Om lag 6-800 pasienter er aktuelle for 1. linje behandling med enten abirateron eller enzalutamid per år i Norge. De regionale helseforetakene (RHF) har finansieringsansvar for behandling med både abirateron (Zytiga) og enzalutamid (Xtandi). Legemiddelverket har nylig slutført en hurtig metodevurdering av abirateron i 1. linje behandling av mCRPC pasienter. Abirateron + prednisolon vs prednisolon («vente og se» strategien) har en kostnad per kvalitetsjustert leveår som er i øvre sjikt av det som anses for kostnadseffektiv behandling.

Beslutningsforum skal avgjøre om de regionale helseforetak skal finansiere rutinebehandling med abirateron og/eller med enzalutamid av aktuell pasientgruppe (1.linje) og som dermed kan erstatte «vente og se» strategien.

Denne metodevurderingen av enzalutamid bygger på dokumentasjonen innsendt av produsent Astellas, men er meget forenklet fordi vi henviser til en rekke relevante vurderinger som er gjort allerede i forbindelse med hurtig metodevurdering av abirateron. Dokumentert effekt på totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse (OS og rPFS) er i samme størrelsesorden for enzalutamid som for abirateron. Legemiddelverket bruker metodevurdering av abirateron fra 23-04-2015 som referanse for denne forenklete vurderingen av enzalutamid slik at begge disse sakene kan behandles samtidig og konsistent i Beslutningsforums møte 1. juni 2015.

Alvorlighet og helsetap

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

Effekt

PREVAIL studien har vist at enzalutamid har redusert risiko for død med 29 % sammenlignet mot placebo («vente og se strategi») etter median oppfølgingstid på 22 måneder. Oppdaterte resultater tyder på at enzalutamid kan forlenge overlevelsen (OS) med 2,5 måneder (median) og øke progresjonsfri overlevelse (PFS) med 14,3 måneder (median) sammenlignet med placebo. Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av enzalutamid mot aktiv behandling med abirateron. Naiv indirekte sammenligning av overlevelsesdata fra placebokontrollerte studier (COU-AA-302 og PREVAIL) for enzalutamid og abirateron (ca. 22 måneder oppfølging) tyder på sammenlignbar effektstørrelse på OS og rPFS. Dette er utførlig diskutert i vår metodevurdering for abirateron i 1. linje behandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert hvorvidt kostnadene ved å ta i bruk av enzalutamid i relevant pasientgruppe står i et rimelig forhold til den dokumenterte nytten behandlingen gir. Relevante sammenligningsalternativer er både aktiv behandling med abirateron og «vente og se»-strategien.

Basert på antagelse om at enzalutamid og abirateron har sammenlignbar effekt (naiv sammenligning) i relevant pasientpopulasjon har vi sett bare på forskjeller i legemiddelkostnader for sammenligningen mellom disse legemidlene. Kostnadene for behandling med enzalutamid er for tiden noe lavere enn for abirateron, og enzalutamid fremstår derfor som noe mer kostnadseffektivt enn abirateron. Resultatene er basert på gjeldende LIS anbudspriser og disse kan endre seg ved nytt prisanbud våren/sommeren 2015 der de nye prisene vil gjelde fra 1.november 2015.

Det å ta i bruk enzalutamid og abirateron i behandling av asymptomatiske mCRPC pasienter innebærer endring av klinisk praksis og vil medføre økte behandlingstkostnader. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for abirateron, sammenlignet med «vente og se»-strategien ble beregnet av Legemiddelverket til ca. 810 000 NOK med dagens pris i abirateron- rapporten. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at kostnaden per QALY for enzalutamid mot «vente og se» er noe lavere, gitt forutsetning om tilsvarende klinisk effekt og noe lavere pris for enzalutamid.

For å illustrere dette: hvis vi i Legemiddelverkets modellberegningen (metodevurdering av abirateron) erstatter prisen for abirateron med enzalutamidprisen (begge angitt ved dagens LIS-priser) blir merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) ca. 760 000 kr for enzalutamid vs. «vente og se» for en gjennomsnittlig pasient. Dette er fortsatt i øvre sjikt av hva som normalt vurderes som kostnadseffektiv behandling selv om kostnaden per QALY er noe lavere enn for abirateron.

Astellas har utarbeidet egen helseøkonomisk analyse av enzalutamid mot «vente og se» strategien basert på en annen modell. Legemiddelverket har ikke vurdert denne modellen på samme måte som det ble gjort i metodevurdering for abirateron. Dette fordi våre vurderinger i denne rapporten er hovedsakelig basert på kostnadsminimeringsanalysen og de andre vurderingene i hentet fra vår abirateron-rapport.

Budsjettvirkning

Antatt årlig budsjettvirkning hvis sykehusene velger å finansiere bruk av enzalutamid og/eller abirateron i 1. linje behandling av mCRPC kan bli i størrelsesorden 160-260 millioner kroner i år 2019. Disse beregninger bygger på en rekke forutsetninger og er derfor usikre. Legemiddelverket antar at enzalutamid og abirateron brukes allerede i 1. linje behandling, men omfanget er ukjent.

Andre relevante utredninger

Nasjonalt kunnskapssenteret har fått i oppdrag å utarbeide fullstendig metodevurdering av alle legemidler som brukes i behandling av mCRPC. Rapporten ventes høsten 2015.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD	2
0BOPPSUMMERING	3
1BLOGG	6
2BORDLISTE	7
1 3BLESEVEILEDNING/INNLEDNING	8
2 4BBAKGRUNN	8
2.1 13BKASTRASJONSRESISTENT METASTASERENDE PROSTATAKREFT	8
2.2 14BÅLVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
2.3 15BBEHANDLING AV MCRPC	9
2.3.1 22BBehandlingsretningslinjer/ anbefalinger.....	9
2.3.2 23BBehandlingsalternativer	9
2.3.3 24BBehandling med enzalutamid (Xtandi).....	9
3 5BINNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	10
3.1.1 25BBeskrivelse av PREVAIL studien (enzalutamid vs. placebo).....	11
3.1.2 26BHelserelatert livskvalitet	12
4 6BLEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	13
4.1 16BRELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)0F	13
4.2 17BKVALITET AV DOKUMENTASJONEN	14
4.3 OPPSUMMERING – ENZALUTAMID	14
5 7BINNSENDTE ØKONOMISKE ANALYSER	14
5.1 19BKORT PRESENTASJON AV INNSENDTE ØKONOMISKE ANALYSER	14
5.1.1 27BLegemiddelverkets avgrensing	15
5.2 20BVURDERING AV INNSENDTE ØKONOMISKE ANALYSER.....	15
6 8BLEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	16
6.1 21BSAMMENLIKNING; ENZALUTAMID VS. «VENTE OG SE»	16
7 9BLEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON- PRIORITERINGSKRITERIER	18
8 10BBUDSJETT KONSEKVENSER	19
12BREFERANSELISTE	23
11BVEDLEGG 1. ASTELLAS KOMMENTARER TIL RAPPORT FRA LEGEMIDDELVERKET	24
VEDLEGG 2. OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	25

LOGG

Bestilling:	ID2015_001: Enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakref	
Forslagstiller:	Astellas Pharma a/s Xtandi (enzalutamid) för behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakref (mCRPC)	
Legemiddelfirma:	Astellas Pharma a/s	
Preparat:	Xtandi 40 mg kapsler	
Virkestoff:	Enzalutamid	
Indikasjon:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakref som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter mislykket androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert 2. Behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakref med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel. <p>Denne hurtigmetodevurdering er avgrenset til 1.linje behandling (pre-docetaxel)</p>	
ATC-nr:	L02BB04	
Prosess		
	Saksbehandlingstid totalt:	57 dager
	Saksbehandlingstid med fratrukk for tid brukt at MT-innehaveren for å besvare spørsmål	55 dager
	Rapport ferdigstilt:	19-05-2015
	Utredere:	<i>Morten Aaserud, Krystyna Hviding, Anja Schiel</i>
	Kliniske eksperter:	
Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

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

1 LESEVEILEDNING/INNLEDNING

Denne metodevurdering er avgrenset til 1. linje behandling med enzalutamid av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller kun lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

Legemiddelverket vil i denne rapporten i stor grad henviser til diskusjonsgrunnlag og vurderinger som er gjort i tilsvarende metodevurdering av abirateron for samme indikasjon (1). Det er flere grunner til det:

- I vår metodevurdering av abirateron i 1.linje behandling har vi konkludert med at abirateron og enzalutamid har sammenliknbar effekt i relevant pasientpopulasjon (OS + rPFS). For denne sammenlikningen ser vi derfor kun på legemiddelkostnadene.
- Epidemiologi, vurderinger av alvorlighetsgrad og antatte budsjettvirkninger (som følge av en eventuell sykehusfinansiering av de to legemidlene samlet sett) er like for enzalutamid som for abirateron fordi legemidlene har lik indikasjon.
- Legemiddelverket har ønsket å levere hurtig metodevurdering for enzalutamid til Beslutningsforums møte 1. juni for å bidra til et konsistent beslutningsgrunnlag for de to legemidlene.
- Legemiddelverket har brukt klinikere i arbeidet med hurtig metodevurdering av abirateron i 1. linje behandling av mCRPC. I sammenheng med dette ble både valg av komparator, effektdata og forventet klinisk bruk av abirateron og enzalutamid drøftet.

2 BAKGRUNN

2.1 Kastrasjonsresistent metastaserende prostatakraft

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

2.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Vi viser til rapporten for metodevurdering av abirateron for detaljer (1).

Prioriteringskriterium1: Alvorlighetsgrad

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

2.3 Behandling av mCRPC

2.3.1 Behandlingsretningslinjer/ anbefalinger

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft ble sist oppdatert i januar 2015 og er veiledende for norsk praksis. Trenden går i retning av tidligere og mer aktiv terapeutisk holdning ved metastatisk / avansert prostatakraft. Enzalutamid, abirateron og Sipuleucel-T er omtalt som mulige tumorrettet behandlingsalternativer for mCRPC pasienter med dokumentert effekt på totaloverlevelse før oppstart av docetaxel.(2)

2.3.2 Behandlingsalternativer

Følgende behandlingsalternativer til enzalutamid er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. (2)

- Avventende strategi: «vente og se» (ikke tumorrettet).
- Abirateron (Zytiga) er godkjent for behandling av mCRPC både for pasienter som ikke var tidligere behandlet med kjemoterapi og etter terapivikt med docetaxel (1+2. linje). Abirateron blokkerer enzymet cytokrom P450 c17 (CYP17) og hemmer selektivt den androgene biosyntesen som er sentral i danningen av det mannlige kjønnshormonet testosteron, som stimulerer veksten av prostatakraft. Anbefalt dose er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig. Medisinsk kastrasjon med LHRH-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert. Det henvises til SPC for mer informasjon om legemidlet.(3)

Abirateron kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som følge av økte nivåer av mineralkortikoid grunnet CYP17-hemming. Levertoksisitet med økt ALT, aspartantransaminase (AST) og total bilirubin er rapportert hos pasienter behandlet med abirateron. Serumtransaminaser bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre månedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes hver måned. Det henvises til SPC for mer informasjon om legemidlet.(3)

- Immunoterapy med Sipuleucel-T (Provenge) har vist en moderat overlevelsesgevinst (3.3 – 4.5 måneder) i fase III studier gitt som førstelinje immunoterapi hos pasienter med mCRPC. Sipuleucel-T har fått markedsføringstillatelse men firma ønsker ikke å markedsføre i Norge.

2.3.3 Behandling med enzalutamid (Xtandi)

Enzalutamid er en potent hemmer av androgenreseptorsignalerings, som blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakraftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon.

Enzalutamid er godkjent for behandling av mCRPC både for pasienter som ikke var tidligere behandlet med kjemoterapi og etter terapivikt med docetaxel (1+2. linje). Denne vurderingen er avgrenset til behandling av voksne menn med mCRPC som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter mislykket androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

Dette er den samme pasientgruppen som også er relevant for abirateron. Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én enkelt oral dose daglig. Medisinsk kastrasjon med en LHRH-analog skal fortsettes under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

De vanligste bivirkningene er asteni/fatigue, hetetokter, hodepine og hypertensjon. Andre betydelige bivirkninger omfatter fall, ikke-patologiske frakturer, kognitiv forstyrrelse og nøytropeni. Epilepsianfall forekom hos 0,4 % av pasienter behandlet med enzalutamid og hos 0,1 % av pasienter behandlet med placebo.(4)

3 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Astellas har levert en oversikt over egne kliniske studier med enzalutamid. Fem studier er identifisert, hvorav det kun er PREVAIL studien som er utført med relevante pasienter. Det ble ikke utført systematisk litteratursøk for å identifisere eventuelle andre studier. Data fra PREVAIL studien danner dokumentasjonsgrunnlag for hhv.klinisk dokumentasjon av effekt og de helseøkonomiske analysene.

Oversikt over studier som danner datagrunnlag i analyser av kostnadseffektivitet av enzalutamid mot abirateron er presentert i tabell 1. . For detaljer om COU-AA-302 studien henvises til vår rapport om abirateron. (1).

Tabell 1: Studier

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

3.1.1 Beskrivelse av PREVAIL studien (enzalutamid vs. placebo)

PREVAIL-studien danner grunnlag for indikasjonen 1. linje behandling hos pasienter med mCRPC som er symptomfrie eller har milde symptomer.

Tabell 2: PREVAIL studien

Studie	PREVAIL (5)	
Design	Fase III, multinasjonal (USA, Australia, Europa, Asia), multisenter RCT, dobbelt blind, placebokontrollert. Randomisering 1:1	
Pasientpopulasjon	Kjemoterapinaive mCRPC menn ≥ 18 år, asymptomatiske eller med milde symptomer; god funksjonsstatus ECOG 0-1;	
Intervensjon	N = 872 160 mg enzalutamid (4 kapsler a 40 mg daglig som en dose) ADT behandling	
Komparator	N = 845 Placebo (4 kapsler som en dose) pluss ADT behandling	
Primære utfallsmål	rPFS Tid fra randomisering til radiografisk sykdomsprogresjon (uavhengig radiografisk vurdering) eller død uansett årsak hvis hendelsen inntreffer innen 168 dager (24 uker) etter seponering av behandlingen, det som hender først.	
	OS Tid fra randomisering til studien frem til død uansett årsak	
Viktige sekundære utfallsmål	Tumorrespons (RECIST kriteria), PSA progresjon, PSA respons > 50 % Tid til første skjelettrelatert hendelse, tid til oppstart av docetaxel Sikkerhet Livskvalitet (FACT-P) score	
Tumor respons (independent radiographic assessment)	CT eller MRI, benscanning ved screening og ved uke 9,17, 25 og deretter hver 12 uke. Best Overall Tissue Response, Time to first skeletal-related event (SRE)	
Follow-up tid Median	Median follow-up tid er 22,2 måneder fordi studien ble avsluttet etter interim analyse (september 2013) og pasient allokering ble avblindet med mulighet for cross-over til enzalutamid armen	
Resultater		
Utfallsmål	Enzalutamid N = 872	Placebo N = 845
r PFS Median (alle pasienter) rPFs rate	Median ved 12 mnd analyse NR (15-18 mnd) 65 % (PFS rate)	Median ved 12 mnd. analyse 3,9 mnd 14 % (PFS rate)
HR	0,19 (95 % CI 0.15-0.23), $p < 0.001$ (rPFS rate)	

OS Median Antall døde	Median OS ikke nådd : 241/872 (28 %) Estimert OS 32,4 mnd	Median OS ikke nådd : 299/845 (35 %) Estimert OS 30,2 mnd
HR	0.71 (95 % CI 0.60-0.84) p < 0.001	
Median tid til oppstart av kjemoterapi	28,0 mnd	10,8 mnd
HR	0.35 (95 % CI 0.30-0.40) p < 0.001	
PSA responsrate > 50 %	78 %	37 %
Tid til PSA progresjon	11,1 mnd	2,8 mnd
Tid til skjelett metastaser	31,1 mnd	31,3 mnd
HR	0.72 (95 % CI 0.61-0.84) p < 0.001	
Objektiv respons	233 (59 %)	19 (5 %)
Complett respons	78 (20 %)	4 (1 %)
Partiell respons	155 (39 %)	15 (4 %)
Tid til økt smerte	Ikke rapportert	Ikke rapportert
Tid til redusert FACT-P skåre (median)	11,3 mnd	5,6 mnd
Treatment duration Median	16,6 måneder	4,6 måneder

Andre identifiserte studier (brukes ikke i analyser)

AFFIRM studien (avsluttet) demonstrerte effekt og sikkerhet av enzalutamid i post-kjemoterapi setting og er derfor ikke nærmere omtalt. Pågående studier: To fase II studier TERRAIN (pågår) og STRIVE (i oppstarten /rekrutterer pasienter), begge med bicalutamid som kontrollarm. POSPER studien (fase III) er i oppstarten og skal inkludere CRPC pasienter uten metastaser.

For oppdatert informasjon henvises til www.clinicaltrials.gov

3.1.2 Helserelatert livskvalitet

Livskvaliteten til pasientene under og etter selve behandlingen er et viktig aspekt av behandlingen. Livskvalitet i PREVAIL studien ble målt med det sykdomsspesifikke instrumentet FACT-P (Total Score) som omfatter 5 områder: fysisk, sosial og emosjonell velbefinnende samt fysisk funksjon og spørsmål relatert til prostatakreft-spesifikke problemer. For mer informasjon se <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. I tillegg ble det også innhentet pasientrelevante opplysninger ved bruk av EQ-D5 spørreskjema.

Pasienter behandlet med enzalutamid opprettholdt lengre median score av livskvalitet enn pasienter i placeboarmen. (11,3 mnd. vs. 4,6 mnd). Flere pasienter i enzalutamid armen rapporterte om klinisk relevant bedring enn i placeboarmen. Smerter ble målt med verd screening, baseline, uke 13 og uke 25 (BPI-SF). Primær HRQoL analyse viser endringer i status fra baseline og til uke 61. Progresjon av smerter var mest vanlig innen kortest tid i

placeboarmen sammenlignet med enzalutamid armen. Rapporterte forskjeller i livskvalitet fra baseline til uke 61 var statistisk signifikante til fordel for enzalutamid.

4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

4.1 Relevans for norske forhold (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjonen i begge studiene er representativ for pasienter som er relevante for behandling i henhold til godkjent indikasjon. For detaljer henviser vi til vår rapport for abirateron (1).

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

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

Median behandlingstid i COU-AA-302 studien (abirateron) var: 13,8 måneder og 16,6 måneder i PREVAIL studien (enzalutamid). Pasienter ble behandlet med tilleggsterapi i løpet av studieperioden. Behandlingstid kan være protokoll-drevet da behandling ble stoppet som følge av dokumentert radiografisk progresjon.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Enzalutamid var sammenlignet med placebo i PREVAIL studien.

Abirateron pluss prednisolon var sammenlignet med placebo pluss prednisolon i COU-AA-302 studien. I begge studiene var det tillatt med annen støttebehandling og pasienter i PREVAIL studien kunne også bruke prednisolon ved behov. Om lag 4 % pasienter brukte prednisolon ved oppstarten av PREVAIL studien.

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

Effektmål (O)

Primære effektmål i COU-AA-302 og PREVAIL

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

Sekundære effektmål var noe ulike i studiene:

- PREVAIL: Tid til først skjelett metastase, tid til oppstart av docetaxel, tid til PSA progresjon, PSA respons, FACT-P skåre, EQ-5D
- COU-AA-302: tid til oppstart av docetaxel, tid til oppstart av opiat (smertebehandling), PSA respons, funksjonsstatus, FACT-P skåre, EQ-5D

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Legemiddelverket mener effektmålene er kliniske relevante.

4.2 Kvalitet av dokumentasjonen

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

Prioriteringskriterie 2: dokumentert effekt i relevant pasientgruppe er tilfredsstillt.

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

4.3 Oppsummering – enzalutamid

Legemiddelverkets vurdering av effekt.

- Enzalutamid har dokumentert bedre effekt på PFS og OS sammenlignet med placeboarmen som gjenspeiler «vente og se» strategien (ikke tumorrettet behandling).
- Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av enzalutamid og abirateron i relevant pasientpopulasjon. Resultater fra de to placebokontrollerte studiene PREVAIL og COU-AA-302 tyder på at enzalutamid og abirateron har sammenlignbar effekt på rPFS og OS mot placebo gitt at vi kan anta at pasientpopulasjon i begge studiene er tilstrekkelig like. Begge studiene inkluderte pasientpopulasjoner som er representative for den populasjonen behandlingen er indisert for. Dette er utførlig diskutert tidligere (1).
- Legemiddelverket antar videre at begge kontrollarmene er like representative for 'vente og se' (placebo) strategien siden behandlingen som gis ikke er tumorrettet og det er ikke dokumentert at prednisolon har effekt på overlevelse.

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

5 INNSENDE ØKONOMISKE ANALYSER

5.1 Kort presentasjon av innsendte økonomiske analyser

Astellas har levert inn følgende analyser:

1. *Sammenlikning enzalutamid vs. «vente og se»:*
 - Cost-utility-analyse der kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår beregnes ved de to behandlingalternativene

2. Sammenlikning enzalutamid vs. abirateron:

- Cost-utility-analyse der kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår beregnes ved de to behandlingsoalternativene
- Kostnadsminimeringsanalyse, der det antas lik effekt for de to behandlingsoalternativene – slik at det kun er behandlingsokostnader som beregnes og sammenliknes.

I alle analysene er dagens LIS-priser for legemidlene benyttet.

5.1.1 Legemiddelverkets avgrensning

Legemiddelverket vil i det følgende kun meget kort omtale Astellas innsendte analyser. Grunnene for dette er angitt i kapittel 1.

Ad.1 Sammenlikning enzalutamid vs. «vente og se»: Cost-utility analyse

Astellas har brukt en Markovmodell, med følgende helsetilstander: Progresjonsfri, progresjon – etter 1. linjebehandling eller «vente og se», progresjon etter docetaxel-behandling, død. Modellen inkluderer således behandling i to linjer.

Data for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse er hentet fra PREVAIL-studien for hhv. enzalutamid og placebo, som representerer «vente og se». Analysen til Astellas gir en ICER (merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY)) på ca. 525 000 kr for enzalutamid vs «vente og se» - for en gjennomsnittlig pasient.

Ad.2 Sammenlikning enzalutamid vs. abirateron: Cost-utility-analyse:

Astellas har brukt en Markovmodell, med følgende helsetilstander: Progresjonsfri, progresjon – etter 1. linjebehandling, progresjon etter docetaxel-behandling, død.

Data for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse er hentet fra PREVAIL-studien for hhv. enzalutamid og fra COU-AA-302-studien for abirateron. Dataene er basert på en naiv, indirekte sammenlikning av de to legemidlene. Det finnes ingen studier som sammenlikner de direkte.

Analysen til Astellas gir at enzalutamid har marginalt lavere kostnad og noe høyere QALY-gevinst enn abirateron – for en gjennomsnittlig pasient.

- *Kostnadsminimeringsanalyse:*

Astellas har beregnet behandlingsokostnader – herunder både legemiddelkostnader og monitoreringskostnader. Analysen til Astellas gir noe lavere kostnad for behandling med enzalutamid enn med abirateron. Både legemiddelkostnadene og monitoreringskostnadene er lavere for enzalutamid.

5.2 Vurdering av innsendte økonomiske analyser

Legemiddelverket har ikke vurdert Astellas innsendte analyser på samme måte som det ble gjort i metodevurdering for abirateron. Vurderinger i denne rapporten er hovedsakelig basert på kostnadsminimeringsanalysen og de vurderingene som ble gjort i vår abirateron-rapport (1).

For sammenlikningen enzalutamid vs «vente og se» kan eksplorative beregninger utført av Legemiddelverket med Astellas modell tyde på at Astellas anslag på kostnad per QALY kan være for lavt. Dersom en – som i vår vurdering av abirateron vs. «vente og se» - kun ser på førstelinjebehandling og bruker alternative justeringer/parametriseringer for cross-over-behandling i «vente og se»-armen, øker kostnad per QALY.

For sammenlikningen enzalutamid vs abirateron har Legemiddelverket konkludert med at siden det ikke er dokumentert effektforskjeller mellom abirateron og enzalutamid, kan det i en legemiddeløkonomisk analyse antas sammenliknbar effekt for de to legemidlene i 1. linjebehandling, på gruppenivå (1). Denne konklusjonen står vi fortsatt ved etter å ha vurdert Astellas indirekte sammenlikning av enzalutamid og abirateron – en sammenlikning som er basert på de samme studiene som lå til grunn for sammenlikningen som Janssen-Cilag gjorde i sin innsendelse til metodevurderingen av abirateron. Legemiddelverket vurderer derfor at en kostnadsminimeringsanalyse er relevant for sammenlikningen enzalutamid vs abirateron.

Pasientgruppene, intervensjonene, sammenlikningsalternativene og utfallsmålene i modellanalysene er relevante.

6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

6.1 Sammenlikning: enzalutamid vs. «vente og se»

Det å ta i bruk enzalutamid og abirateron i behandling av asymptomatiske mCRPC pasienter innebærer endring av klinisk praksis og vil medføre økte behandlingstkostnader. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for abirateron, sammenlignet med «vente og se»-strategien ble beregnet av Legemiddelverket til ca. 810 000 NOK med dagens pris for abirateron (1). Legemiddelverket antar at det er sannsynlig at kostnaden per QALY for enzalutamid mot «vente og se» er noe lavere, gitt forutsetning om tilsvarende klinisk effekt men noe lavere pris for enzalutamid.

For å illustrere dette: Hvis vi erstatter prisen for abirateron med enzalutamidprisen i Legemiddelverkets modellberegningen i abirateronvurderingen (1) blir ny ICER (merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) ca 760 000 kr for enzalutamid vs «vente og se» - for en gjennomsnittlig pasient. Prisene er angitt ved dagens LIS-priser.

Kostnaden per vunne kvalitetsjusterte leveår for både enzalutamid og abirateron synes således å være i øvre sjikt av hva som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

Det kan være problematisk å bruke data fra PREVAIL- studien i Janssens CUA modell, som vi kjenner godt, på grunn av ulik oppfølgingstid i studiene frem til sluttanalysen. Begge studiene (COU-AA-302 og PREVAIL) ble avblindet før sluttanalysen og pasienter i placeboarmen fikk tilbud om aktiv behandling. Dette medfører cross-over problematikk og kan gi bias i overlevelseskurvene.

5.2 Sammenlikning: enzalutamid vs abirateron + prednisolon

Basert på vår vurdering av den indirekte effektsammenlikningen i metodevurderingen for abirateron (1) er det ikke dokumentert effektforskjeller mellom enzalutamid og abirateron. Basert på den indirekte sammenlikningen og vurdering fra klinikere vil Legemiddelverket ha som utgangspunkt at de to legemidlene, gitt dagens dokumentasjon, har sammenliknbar effekt. Det synes at både enzalutamid og abirateron tolereres godt. Forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse er dermed oppfylt.

Generelt er det slik at hvis to legemidler anses som likeverdige, vil kostnadssiden avgjøre hvilket som bør foretrekkes. I de fleste tilfeller vil prisen være en viktig faktor for resultatet av en slik kostnadsminimeringsanalyse.

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

Tabell 12: Legemiddelpriser med LIS-prisene som gjelder fra 1. september 2014

	Janssen-Cilag	Astellas
	Abirateronacetat Zytiga L02BX03	Enzalutamide Xtandi L02BB04
	Prostatakreft med spredning	Prostatakreft med spredning
	Den anbefalte dosen er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose	Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én daglig enkelt dose
Pakning	250 mg x 120 stk	40 mg x 112 stk
Maks AUP	33 502	32 656
LIS AUP	28 946	25 341
Døgnpris (LIS AUP) Basert på pakningspris LIS AUP inkl mva	964,87	905,04

Kilde: LIS/Legemiddelverket

I våre beregninger av legemiddelkostnader er det ikke tatt hensyn til mulige forskjeller i behov for dosereduksjon over tid og frekvenser av dette, eller potensielle forskjeller i behandlingsvarighet. Vi har antatt at det i klinisk praksis ikke er forskjell i gjennomsnittlig behandlingstid mellom legemidlene. Dette fordi behandlingstid i en RCT reflekterer ikke nødvendigvis behandling i klinisk praksis og kan være protokollrevet. Det er rapportert variasjon i behandlingstid i begge studiene. Median behandlingstid var på 13,8 måneder i COU-AAA-302 studien (abirateron) og 16,6 måneder i PREVAIL (enzalutamid). Behandlingstid påvirkes først og fremst av responsen som er avhengig av helsetilstanden til den enkelte pasient og mindre grad av type behandling.

Prisene gjenspeiler de prisene spesialisthelsetjenesten betaler i dag etter tilbud mottatt av LIS. Eventuelle kostnader for oppfølging og monitorering er ikke tatt med. Enzalutamid er noe rimeligere enn abirateron ved sammenlikning av rene legemiddelkostnader. De kliniske

ekspertene har påpekt at det er mindre behov for oppfølging av pasienter som behandles med enzalutamid enn med abirateron pga. ulik bivirkningsprofil. Spesielt kan dette gjelde monitorering og prøvetaking knyttet til status for nyre og lever (9).

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

7 LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON- PRIORITERINGSKRITERIER

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

Behandling med enzalutamid 160 mg har *dokumentert effekt* på forlengelse av radiografisk progresjonsfri overlevelse (gjennomsnittlig) og total overlevelse sammenlignet med «vente og se»-strategi hos pasienter med mCRPC som er uten symptomer eller med milde symptomer og derfor ennå ikke er aktuelle for kjemoterapi. Pasienter behandlet med enzalutamid beholder høyere livskvalitet over lengre perioder sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

For å vurdere *kostnadseffektiviteten av enzalutamid* har vi tatt utgangspunkt i vurderingene vi har gjort i vår metodevurdering av abirateron. Basert på naiv sammenligning av effektdata fra hovedstudiene for de to legemidlene, og med de begrensninger og forenklinger som dette innebærer, mener vi at effekten av enzalutamid kan likestilles med abirateron mht. dokumentert effekt på PFS og OS i relevant pasientgruppe. Antagelsen om tilsvarende effekt i relevant pasientgruppe støttes av klinikere som vi har vært i kontakt med samt i litteraturen (10). Med bakgrunn i dette har vi funnet det mest hensiktsmessig å legge hovedvekt på kostnadsminimeringsanalyse av de to legemidlene, og har ikke vurdert resultater fra cost-utility-analysene utført av Astellas nærmere.

Kostnadsminimeringsanalyse utført av Legemiddelverket viser at med utgangspunkt i de prisene som spesialisthelsetjenesten betaler i dag (anbud til LIS) er prisen for Xtandi (160 mg enzalutamid) noe lavere enn for Zytiga (1000 mg abirateron) ved sammenligning av rene legemiddelkostnader. Enzalutamid fremstår derfor som noe mer kostnadseffektiv, men forskjellen i pris er liten.

I en slik sammenligning har vi ikke tatt hensyn til potensielle forskjeller i kostnader for oppfølging og monitorering pga. ulik bivirkningsprofil av enzalutamid og abirateron. Videre har vi antatt lik behandlingstid for enzalutamid og abirateron i beregning av kostnader for behandling fordi vi foreløpig mangler pålitelige data fra norsk klinisk praksis. Pasienter behandlet med abirateron har i oppstarten større behov for oppfølging av status for nyre og leverfunksjon. Hvis vi legger til kostnader for ressursbruk i forbindelse med slik oppfølging vil det øke kostnadsforskjellen i favør av enzalutamid. Dette forholdet kan endre seg ved eventuell prisendring for en eller begge legemidlene som følge av at det ventes ny anbudskonkurranse fra LIS i mai 2015.

Kostnadseffektivitet av enzalutamid er også vurdert mot gjeldende behandling- «vente og se» strategien. Det å ta i bruk enzalutamid og/ eller abirateron til 1. linje behandling av denne pasientgruppen innebærer økte behandlingstkostnader sammenlignet med «vente og se» strategien og må veies opp mot den dokumenterte kliniske effekten. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for abirateron, sammenlignet med «vente og se»-strategien ble beregnet av Legemiddelverket til ca. 810 000 NOK med dagens pris for abirateron (1).

Legemiddelverket antar at det er sannsynlig at kostnaden per QALY for enzalutamid mot «vente og se» er noe lavere, gitt forutsetning om tilsvarende klinisk effekt men noe lavere pris for enzalutamid. Dette er fortsatt i øvre sjikt av hva som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Nasjonalt kunnskapssenteret for helsetjenesten arbeider med fullstendig metodevurdering av alle legemidler til behandling av metastaserende prostatakraft.

8 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring av et nytt legemiddel er basert på antagelsen om at produkt vil bli offentlig finansiert av de regionale helseforetakene og bruken implementert i nasjonale retningslinjene (Helsedirektoratet). En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Astellas har sendt inn egen budsjettvirkningsanalyse for enzalutamid.

Legemiddelverket vil imidlertid her vise til budsjettanalysen i vår metodevurdering av abirateron for førstelinjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (1). Denne analysen inkluderte budsjettvirkningen for begge de to «konkurrerende» legemidler: enzalutamid og abirateron, samlet. Legemiddelverket mener at budsjettvirkningene er i liten grad avhengig av markedsandelen som hvert av disse legemidlene potensielt vil få, gitt dagens priser, og derfor ønsker vi å vurdere de to samlet. Dersom nye LIS-anbud resulterer i større prisforskjeller mellom de to legemidlene, kan derimot dette påvirke budsjettkonsekvensene. Da vil markedsandelene ha større påvirkning enn med dagens priser hvor forskjellen er liten. Legemiddelverket har ikke regnet på dette i denne omgang.

I vår analyse gjøres det antagelse om at bruk av disse legemidlene vil reduseres fra dagens nivå dersom Beslutningsforum ikke anbefaler de med offentlig finansiering. Dette fordi vi antar at det allerede er pasienter som står på behandling med enzalutamid eller abirateron i 1. linje.

En viktig usikkerhet i beregninger av behandlingstkostnader er knyttet til behandlingsslengde. Legemiddelverket har gjort alternative beregninger basert på alternative forutsetninger om behandlingsslengde. Vi viser til budsjettanalysen i vår abirateron-rapport(1). Nedenfor presenteres hovedresultatene.

Estimat for antall pasienter som er aktuelle for behandling

Valg av enzalutamid eller abirateron i førstelinjebehandling påvirker videre behandlingsløp med tanke på bruk av disse legemidlene etter kjemoterapi (2.linje behandling) eller i 3. linje. Legemiddelverket mener derfor at budsjettberegningen bør ta hensyn til den totale omsetning av enzalutamid og abirateron i både første- og annenlinje, altså før og etter kjemoterapi.

I budsjettberegningene er det også inkludert 3.linjebruk av enzalutamid og abirateron. Dette gjelder pasienter som ikke har fått disse legemidlene i førstelinje, dvs, pre kjemoterapi. Da kan en tenke seg at de får enzalutamid (eller abirateron) i annenlinje – post kjemoterapi – og deretter bytter til abirateron (eller enzalutamid) i tredjelinje.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med hhv. enzalutamid og abirateron i de første fem årene er presentert i Tabell 4 og 5

Tabell 4: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med abirateron eller enzalutamid i hhv. 1. linje og senere linjer over den neste femårs-perioden – dersom disse legemidlene anbefales brukt i 1.linje

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

Tabell 5: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med abirateron eller enzalutamid i hhv. 1. linje og senere linjer over den neste femårs-perioden – dersom disse legemidlene IKKE anbefales brukt i 1.linje

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

Budsjettvirkninger

Her gjengir vi beregninger basert på en norsk spørreundersøkelse utført av Janssen-Cilag (markedsfører av Zytiga (abirateron)) blant 11 klinikere (for 1.linje) og en svensk journalundersøkelse (2.linje). Antatt at behandlingens lengde er lik for enzalutamid og abirateron:

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

Legemiddelkostnadene for en måneds behandling med hhv. enzalutamid og abirateron er basert på gjeldende LIS-priser. Kostnader til oppfølging er ikke inkludert, da de betyr lite sammenliknet med legemiddelkostnadene. Med alle forutsetningene nevnt foran blir anslåtte budsjettvirkninger som vist i tabell 6 under.

Tabell 6. Budsjettimplikasjon. Janssen-Cilag's analyse. Millioner kroner

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

I denne analysen estimer Janssen-Cilag med at budsjettimplikasjoner i år 5 blir på 168 millioner NOK ved å ta i bruk enzalutamid og abirateron til behandling av asymptomatiske mCRPC pasienter i 1. linje behandling (pre-docetaxel).

Legemiddelverket har gjort en alternativ analyse der vi har justert opp behandlingsslengdene til median behandlingsslengde for abirateron i den kliniske effektstudien for 1. linje (COU-AA-302) og gjennomsnittlig behandlingsslengde for abirateron i den kliniske effektstudien for 2. linjebehandling (COU-AA-301). Vi har antatt at det i klinisk praksis ikke er forskjell i gjennomsnittlig behandlingsslengde mellom legemidlene. Median behandlingstid i PREVAIL studien var på 16,6 måneder.

I det alternative scenarioet setter Legemiddelverket behandlingsslengden slik for både abirateron og enzalutamid:

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

Med alle forutsetningene nevnt foran blir anslåtte budsjettvirkninger som vist i tabell 7.

Tabell 7: Budsjettimplikasjon. Legemiddelverkets alternative analyse. Millioner kroner

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

I vår analyse er budsjettimplikasjoner i år 5 beregnet til 259 millioner NOK.

Konklusjon budsjettkonsekvenser

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

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

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

Dokumentet er godkjent elektronisk.

Statens legemiddelverk, 19 -05-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

REFERANSELISTE

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Abirateron (Zytiga) til 1. linje behandling av mCRPC pasienter 2015. www.legemiddelverket.no
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. 2015 [updated desember 2014]; 5:[Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-prostatakreft/Sider/default.aspx>]
3. Statens Legemiddelverk. SPC Zytiga. 2015 [cited januar 2015]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf
4. Statens Legemiddelverk. Xtandi (enzalutamid) SPC.
5. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. The New England journal of medicine. 2014;371(18):1755-6. Epub 2014/10/30.
6. 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.
7. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet Oncology. 2015. Epub 2015/01/21.
8. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). European urology. 2014. Epub 2014/03/22.
9. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av enzalutamid til behandling av mCRPC pasienter som progredierer etter docetaxel. 2014; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Xtandi_prostatakreft_2014.pdf.
10. Zhang T, Zhu J, George DJ, Armstrong AJ. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert opinion on pharmacotherapy. 2015;16(4):473-85. Epub 2014/12/24.

VEDLEGG 1.**ASTELLAS KOMMENTARER TIL RAPPORT FRA LEGEMIDDELVERKET**

Astellas noterer at resurser for det større behovet for oppfølging av njur- og leverfunksjon status med abirateron i oppstarten ikke medtagits i beregningene. Foruten en finansiell påvirkning genererer denne ressurs-åtgang visse undantrængningseffekter i termer av personaltid på den behandelende kliniken. Dette kan gi organisatoriske konsekvenser. Enligt de eksperter Astellas talat med er denna tidsbesparing relevant i den kliniska vardagen. Astellas har tillhandahållit SLV en uppskattat tidsbesparing för läkare och sjuksköterskor på ca 30 timmar per månad vid antagandet att 10 patienter per månad initierar behandling med enzalutamid istället för abirateron (behandlingslängd: 9 månader).

Number of visits/tests (per 28 days)	First 3 months		Month 4 and onward		Minutes
	abiraterone	enzalutamide	abiraterone	enzalutamide	
Outpatient Visit - Consultant led	0,67	0,50	0,50	0,25	20
Consultant assessment of lab test	2,00	1,00	1,00	0,50	2
Outpatient visit nurse	1,33	0,50	0,50	0,25	15
Full blood count test	1,00	1,00	1,00	0,50	0
Liver function test	2,00	1,00	1,00	0,50	0
Kidney function test	1,00	1,00	1,00	0,50	0
PSA test	1,00	1,00	1,00	0,50	0
Blood sample and lab administration	2,00	1,00	1,00	0,50	15
Monitoring minutes (per 28 days)	67	35	35	17	

	Zytiga=100%	Xtandi=100%
Treatment length in months (1 month=4 weeks)	9	9
Total monitoring minutes per patient (hours)	411 (6,8)	207 (3,4)
Patients initiating Pre-chemo treatment	10	10
Total monitoring hours per patient	68	34
Change in time impact per month (hours)	-34	

VEDLEGG 2.

OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike

nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

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