

Refusjonsrapport

Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelett-relaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

05-07-2012

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon: Forebygging av skjelett-relaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av benet, ryggmargskompresjon eller benkirurgi) hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer.

Bakgrunn:

Benmetastaser er en alvorlig komplikasjon til kreftsykdom. Funn av benmetastaser forteller at sykdommen har spredd seg, og den er i de fleste tilfelle uhelbredelig. De vanligste primærtumorene ved skjelettmetastaser er bryst-, prostata-, nyre- og lungekreft. Skjelettmetastaser gir ofte opphav til *skjelettrelaterte hendelser* (patologiske frakturer, ryggradskompresjon, behandling i form av bestråling eller kirurgisk inngrep i benvev) som medfører omfattende morbiditet og redusert livskvalitet.

Xgeva (denosumab) er et humant monoklonalt antistoff. Denosumab gjenkjenner og bindes med høy affinitet og spesifisitet til RANKL og forhindrer RANKL/RANK-interaksjonen og resulterer i at osteoklastene reduseres i antall og funksjonalitet, noe som reduserer benresorpsjon og kreftindusert destruksjon av ben.

I dag finnes det flere ulike bisfosfonater på markedet som benyttes til å forebygge skjelett-relaterte hendelser hos pasienter med skjelettmetastaser. Forebyggende behandling av SRE med denosumab eller bisfosfonater skal supplere stråleterapi og den systemiske behandling av grunnlidelsen (tilleggsbehandling). Det er ikke vist at behandlingen påvirker progresjon eller overlevelse for den grunnleggende kreftsykdommen

Resultat:

Effekt og sikkerhet av denosumab sammenliknet med zoledronsyre er undersøkt i tre randomiserte dobbeltblinde fase III studier med liknende design. Studiene inkluderte flere enn 5500 pasienter med ulike typer kreft dvs. pasienter med brystkreft, hormonresistent prostatakreft og pasienter med solide tumorer eller myelomataose. Denosumab viste noe bedre effekt enn zoledronsyre i å forebygge SRE i studiene med bryst- eller prostatakreftpasienter. I studien med andre solide tumorer (bl.a lunge-, nyre-, kolorektalkreft) eller myelomatose var denosumab like effektivt som zoledronsyre. Administrasjon av denosumab i form av subkutan injeksjon er enklere enn for zoledronsyre som gis som intravenøs infusjon.

Søker har sendt inn en helseøkonomisk cost-utility analyse (CUA) av denosumab sammenliknet med zoledronsyre. Resultatet fra søkers opprinnelig analyse viser at denosumab er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenliknet med zoledronsyre.

De rene legemiddelkostnadene er høyere for denosumab enn for zoledronsyre. Reduserte administrasjonskostnader for denosumab sammenliknet med zoledronsyre er avgjørende for utfallet av analysen. Reduksjon i SRE for denosumab sammenliknet med zoledronsyre bidrar også til noe lavere kostnader og noe bedre utfall på total QALY for denosumab.

Pris for zoledronsyre er imidlertid av stor betydning for resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen. Det er rimelig å legge til grunn betydelige prisreduksjoner i nær fremtid for zoledronsyre pga. inntreden av generisk konkurranse.

Søker har på forespørsel fra Legemiddelverket utført nye analyser som belyser kostnadseffektiviteten av denosumab ved forventet prisreduksjon på zoledronsyre. Analysene som er utført med nye legemiddelpriser inkluderer imidlertid også andre endrede forutsetninger i forhold til opprinnelig analyse (endrede QALY-vekter for SRE'ene, endret SRE-rate og inklusjon av indirekte kostnader).

Med de opprinnelige forutsetningene samt nye prisbaner blir IKER svært høy (fra 1,3 til over 2 millioner, avhengig av kreftform) når prisen på zoledronsyre reduseres.

Legemiddelverket konkluderer med at det er ikke vist at denosumab (gitt dagens pris) er et kostnadseffektivt alternativ til zoledronsyre (gitt forventet prisbane ved inntreden av generisk konkurranse) ved forebygging av SRE hos pasienter med benmetastaser fra solide tumorer.

Vedtak:

Legemiddelverket har avslått søknaden om forhåndsgodkjent refusjon for denosumab (Xgeva).

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLØGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 SKJELETT-RELATERTE HENDELSER VED BENMETASTASER FRA SOLIDE TUMORER	7
1.1.1 <i>Behandling</i>	7
1.1.2 <i>Behandling med denosumab (Xgeva) (7, 9)</i>	7
1.1.3 <i>Behandling med komparator (zoledronsyre/Zometa) (8)</i>	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DENOSUMAB (XGEVA)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER (7, 9)	9
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	15
3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DENOSUMAB (XGEVA)	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	16
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	16
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	17
3.1.4 <i>Komparator</i>	17
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	17
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	19
3.2 RESULTATER	22
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	22
3.2.2 <i>Kostnader</i>	22
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	23
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	23
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	24
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	24
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	25
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	25
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	25
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	25
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	25
3.5 OPPSUMMERING	26
4 DISKUSJON	26
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	26
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	27
6 KONKLUSJON	27
REFERANSER	28

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Amgen

Preparat: Xgeva
Virkestoff: Denosumab
Indikasjon: Forebygging av skjelett-relaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av benet, ryggmargskompresjon eller benkirurgi) hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer.

ATC-nr: M05-BX04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 30-11-2012
Saksbehandling startet: 07-12-2012
Opphold i saksbehandlingen: 37 dager
Saken behandlet i Blåreseptnemnda: Nei
Vedtak fattet: 05-07-2012
Saksbehandlingstid: 174 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Skjelett-relaterte hendelser ved benmetastaser fra solide tumorer

Benmetastaser er en alvorlig komplikasjon til kreftsykdom. Funn av benmetastaser forteller at sykdommen har spredd seg, og den er i de fleste tilfeller uhelbredelig. De fleste metastaser finnes i flate ben som i ryggstøtten, i bekkenet, i ribbena og noe sjeldnere i overarmsbenet eller lårbenet. Skjelettmetastaser gir ofte opphav til *skjelettrelaterte hendelser* (patologiske frakturer, ryggradskompresjon, behandling i form av bestråling eller kirurgisk inngrep i benvev) som medfører omfattende morbiditet og redusert livskvalitet. De vanligste primærtumorene ved skjelettmetastaser er bryst-, prostata-, nyre- og lungekreft. Bryst- og prostatakraft utgjør iht. kreftregisteret de mest vanlige kreftformene i Norge i 2009 (1). Det er estimert at 40-75 % av pasienter med avansert brystkreft og 65-75 % av pasienter med avansert prostatakraft vil utvikle benmetastaser (2, 3). En relativt stor andel pasienter med benmetastaser fra bryst-, prostata- og lungekreft rammes av skjelettrelaterte hendelser (46-68 %). Behandling med f.eks. bisfosfonater reduserer forekomsten av skjelettrelaterte hendelser (SRE), men 38-53 % av pasienten opplever hendelser også på forebyggende behandling (4, 5, 6).

Skjelettrelaterte hendelser ved benmetastaser anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. alvorlighet.

1.1.1 Behandling

Formålet med behandlingen er å forebygge skjelettrelaterte hendelser der det foreligger osteolytiske metastaser, med eller uten ledsagende smerter. Forebyggende behandling av SRE skal supplere stråleterapi og den systemiske behandling av grunnlidelsen (tilleggsbehandling). Det er ikke vist at behandlingen påvirker progresjon eller overlevelse for den grunnleggende kreftsykdommen. Ved avgjørelsen om å starte behandling bør det tas hensyn til at det tar noe tid (måneder) før behandlingseffekten inntreffer.

1.1.2 Behandling med denosumab (Xgeva) (7, 9)

Xgeva (denosumab) er et humant monoklonalt antistoff. Denosumab gjenkjenner og bindes med høy affinitet og spesifisitet til RANKL og forhindrer RANKL/RANK-interaksjonen og resulterer i at osteoklastene reduseres i antall og funksjonalitet, noe som reduserer benresorpsjon og kreftindusert destruksjon av ben.

Denosumab reduserer risikoen for å utvikle skjelettrelaterte hendelser.

Godkjent indikasjon: Forebygging av skjelett-relaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av benet, ryggmargskompresjon eller benkirurgi) hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer.

Dosering

Anbefalt dose denosumab er 120 mg som gis én gang hver 4. uke, som én enkelt injeksjon under huden (subkutant) i låret, magen eller overarmen. Denosumab bør bare brukes under tilsyn av helsepersonell. Pasienten må få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D under behandling med denosumab.

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene under behandling med denosumab er diaré, dyspné, tannuttrekking, hyperhidrose, osteonekrose i kjeven, hypofosfatemi og hypokalsemi.

1.1.3 Behandling med komparator (zoledronsyre/Zometa) (8)

Zoledronsyre er en hemmer av osteoklastisk benresorpsjon og tilhører klassen bisfosfonater. Bisfosfonatenes selektive virkning på ben er basert på deres høye affinitet til mineralisert ben, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemmet osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklart.

Godkjent indikasjon: Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, bestråling eller kirurgisk behandling av skjelettmetastaser, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet.

Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

Det er vist at bisfosfonater reduserer antall skjelettrelaterte hendelser og forlenger tid til slike hendelser hos pasienter med skjelettmetastaser fra en rekke forskjellige primærsvulster.

Behandling med zoledronsyre er veletablert gjennom mange års klinisk erfaring i spesialisthelsetjenesten.

Dosering

Anbefalt dose er 4 mg zoledronsyre gitt som intravenøs infusjon hver 3. til 4. uke. Zoledronsyre skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter bør også få oralt kalsiumtilskudd og D-vitamin daglig.

Bruk av zoledronsyre er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Bivirkninger

De viktigste identifiserte risikoer ved bruk av zoledronsyre ved godkjent indikasjon er: Redusert nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akutfasereaksjon, hypokalsemi, okulære bivirkninger, atrieflimmer og anafylaksi.

*Risiko for/ forekomst av skjelettrelaterte hendelser ved benmetastaser ansees som en kronisk tilstand hvor det er behov for behandling over en langvarig periode.
Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. varighet anses som oppfylt.*

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DENOSUMAB (XGEVA)**2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier (7, 9)**

Klinisk effekt og sikkerhet av denosumab er undersøkt i tre større fase III studier (totalt i overkant av 5500 pasienter) med tre ulike pasientgrupper dvs. voksne med brystkreft (studie 1), andre solide tumorer eller myelomatose (studie 2) og kastreringsresistent prostatakraft (studie 3), alle pasienter med fremskredne maligniteter i skjelettet. Pasientene måtte ha ≥ 1 benmetastaser og ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 0, 1, eller 2. Studiene var randomiserte, dobbeltblindede og aktivt kontrollerte. Viktige eksklusjonskriterier var forventet levetid på mindre enn 6 måneder, sykehistorie med osteonekrose eller osteomyelitt i kjeven, pågående tann- eller kjevelidelse som trengte oral kirurgi, eller andre planlagte inngrep i tennene, pågående eller tidligere behandling med i.v bisfosfonater.

De primære og sekundære endepunktene evaluerte forekomsten av én eller flere skjelettrelaterte hendelser (SRE-er).

Tabell 1: Kliniske studier med donosumab.

	Studie 1 (20050136)	Studie 2 (20050244)	Studie 3 (20050103)
Pasientpopulasjon	Brystkreft med benmetastaser (menn var også inkludert)	Andre solide tumorer (ikke bryst- eller protstakreft) eller myelomatose med benmetastaser.	Kastreringsresistent prostatakraft med benmetastaser. -Pasienter med hormon refraktær prostatakraft og dokumentert svikt av minst en hormonbehandling (kjemisk eller kirurgisk kastraksjon).

Intervensjon	120 mg denosumab s.c hver 4. uke N=1026	120 mg denosumab s.c hver 4. uke N=950	120 mg denosumab s.c hver 4. uke N=886
Komparator	4 mg zoledronsyre i.v hver 4. uke N=1020	4 mg zoledronsyre i.v hver 4. uke N=951	4 mg zoledronsyre i.v hver 4. uke N=890
Utfallsmål	<p><u>Primært effektendepunkt:</u></p> <p>- Tid til første SRE i løpet av studien (non-inferiority)</p> <p>SRE er definert som en eller flere av følgende hendelser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologisk fraktur • Strålebehandling av ben • Benkirurgi • Ryggmargskompresjon <p><u>Sekundære effektendepunkter:</u></p> <p>- Tid til første SRE i løpet av studien (superiority)</p> <p>- Tid til første og påfølgende SRE i løpet av studien</p> <p>Dette inkluderer alle skjelett-relaterte hendelser over tid; bare hendelser som intr traff ≥ 21 dager etter forrige hendelse tas med dvs. at en SRE er klassifisert som unik kun hvis den oppstår 21 dager etter en tidligere hendelse.</p>		

Resultater

Denosumab reduserte risikoen for å utvikle en SRE, og å utvikle flere SRE-er (første og påfølgende) hos pasienter med benmetastaser fra solide tumorer (se tabell 2).

Median tid til første SRE var forlenget med 3 måneder eller mer i denosumab gruppen sammenliknet med zoledronsyregruppen i alle de tre hovedstudiene. Klinisk signifikant endring iht. EMA er minimum 3 måneders forlengelse (9).

Median oppfølgingstid i studiene var mellom 7 og 17 måneder, maks behandlingstid var 30-41 måneder. Ved data «cut-off» for primæranalysen (en samleanalyse av alle tre studier) hadde 64,9% og 70,4 % av pasientene på hhv. denosumab og zoledronsyre stoppet behandling med studiemedisin.

Tabell 2: Effekteresultater hos pasienter med fremskredne maligniteter i skjelettet

	Studie 1 Brystkreft		Studie 2 Andre solide tumorer** eller myelomatose		Studie 3 Prostatakreft	
	XGEVA	zoledronsyre	XGEVA	zoledronsyre	XGEVA	zoledronsyre
N	1026	1020	886	890	950	951
Første SRE						
Mediantid (måneders)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1
Forskjell i mediantid (måneders)	NA		4,2		3,5	
HR (95 % KI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18	
Non-inferiority/ Superiority p-verdier	< 0,0001 / 0,0101		0,0007 / 0,0619		0,0002 / 0,0085	
Andel av forsøkspersoner med SRE(%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6
Første og påfølgende SRE*						
Gjennomsnittlig antall/pasienter	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61
Progresjonsforhold (95 % KI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18	
Superiority p-verdi	0,0012		0,1447		0,0085	
SMR per år	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83

NR = ikke oppnådd; NA = ikke tilgjengelig; SMR = årlig sykdomsfrekvens i skjelettet; HR = Hasard ratio; RRR = relativ reduksjon av risikoen *Dette inkluderer alle skjelett-relaterte hendelser over tid; bare hendelser som inntraff ≥ 21 dager etter forrige hendelse tas med. ** Inkludert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), nyrecellekreft, kolorektal kreft, småcellet lungekreft, blærekreft, hode- og halskreft, urogenital kreft og andre typer, ekskludert bryst- og prostatakreft.

Myelomatose er ikke en godkjent indikasjon for denosumab. Søker har derfor i en justert analyse av studie 2 ekskludert myelomatosepasientene. Effektestimatet på SRE i analysen av studie 2, uten myelomatosepasienter, er ikke vesentlig endret i forhold til presentert hovedanalyse.

Sykdomsprogresjon og generell overlevelse

Sykdomsprogresjonen og generell overlevelse var lik for denosumab og zoledronsyre i alle tre studier og i en prespesifisert analyse av alle tre studier samlet.

Effekt på smerte

Tid til smertelindring (dvs. nedgang med ≥ 2 poeng fra baseline i BPI-SF-skalaen¹ for smertens alvorlighetsgrad) var lik for denosumab og zoledronsyre i hver studie og de integrerte/samlede analysene.

Livskvalitet (QoL) og helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Søker har benyttet EQ-5D som generisk instrument for å måle pasientenes helserelaterte livskvalitet før og etter en SRE. EQ-5D er målt ved baseline, dag åtte og deretter hver fjerde uke i studieperioden. Data fra EQ-5D relatert til SRE omtales noe nærmere i avsnitt 3.1.5. Sykdomsspesifikke instrumenter dvs. FACT-G med tilleggsspørsmål for brystkreft (FACT-B) og prostatakreft (FACT-P) ble også benyttet. Selv om det var enkelte forskjeller i noen av QoL målingene i favør av denosumab, var det ingen konsistente signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene målt vha. EQ-5D eller de sykdomsspesifikke instrumentene.

Effekt på ressursbruk i helsetjenesten

I studien med prostatakreft var antallet strålingsbesøk redusert med 22% for denosumab sammenliknet med zoledronsyre (henholdsvis 0,53 og 0,68 besøk).

Bivirkninger

Sikkerheten til denosumab er vurdert hos 5931 pasienter med fremskredne maligniteter i skjelettet. Den er dokumentert i aktivt kontrollerte kliniske studier som undersøkte effekten og sikkerheten til denosumab mot zoledronsyre ved forebygging av forekomsten av skjelett-relaterte hendelser.

Hypokalsemi og dyspne var mer vanlig i denosumab gruppen enn i zoledronsyre gruppen. I fase III-studiene, ble hypokalsemi rapportert hos 9,6 % av pasientene som ble behandlet med denosumab, og hos 5,0 % av pasientene som ble behandlet med zoledronsyre. I de samme studiene ble osteonekrose i kjeven bekreftet hos 1,8 % av pasientene som ble behandlet med denosumab og 1,3 % av pasientene som ble behandlet med zoledronsyre. Hudinfeksjoner som medførte sykehusinnleggelse (hovedsakelig cellulitt), ble rapportert

¹ BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short form

noe oftere hos pasienter som fikk denosumab (0,9 %) sammenlignet med zoledronsyre (0,7 %).

Forverring av nyrefunksjon (økning i serum kreatininverdier og/eller, forekomst av nyresvikt) var mer vanlig i zoledronsyre gruppen enn i denosumab gruppen.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)²

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasientene i studiene hadde avansert kreft (brystkreft, prostatakreft, lungekreft eller andre solide tumorer) med en eller flere benmetastaser, ECOG status 0-2 og forventet overlevelse på 6 måneder eller mer. Pasienter med redusert nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30ml/minutt) var ekskludert da dette er kontraindikasjon ved behandling med zoledronsyre.

Studiepopulasjonen vurderes å være relevant for refusjonssøknaden og gjenspeiler godkjent indikasjon for denosumab. Overførbarheten av studieresultatene til norske forhold ansees som god. Effekten av denosumab hos pasienter med avansert kreft med benmetastaser og dårlig nyrefunksjon er imidlertid ikke kjent. Den ene studien (Studie 2) omfatter et samlet resultat hvor det inngår mange ulike typer solide svulster (nyre-, lunge-, kolorektalkreft etc.) noe som gjør det vanskelig å vurdere om denosumab kan være mer/mindre effektiv i å forbygge SRE ved noen av disse krefttypene.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Denosumab er i studiene gitt iht. doseringsanbefaling i godkjent preparatomtale dvs. 120 mg som en subkutan injeksjon hver 4. uke. Injeksjon skal gis under tilsyn av helsepersonell dvs. at legemidlet kan gis i primærhelsetjenesten hos allmennlege eller av hjemmesykepleie. Det antas at legemidlet gis iht. godkjent dosering i klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Zoledronsyre er i studiene gitt iht. godkjent preparatomtale dvs. 4 mg hver 4. uke. Zoledronsyre skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Administrering av legemidlet i form av intravenøs infusjon, gjør at behandling i dag er lokalisert til sykehus.

I nasjonale retningslinjer oppgis bisfosfonater som standardbehandling ved aktuelt bruksområde:

- *Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (10)*

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Her oppgis behandling med bisfosfonater å være en aktuell tilleggsbehandling til endokrin behandling eller behandling med cytostatika hvis det foreligger osteolytiske metastaser, med eller uten ledsagende smerter. Når behandling evt. skal igangsettes avhenger av hvilket sykdomsscenario som foreligger (hormonreseptorstatus, 1. eller 2. linjebehandling av kreftsykdommen, grad av smerte).

- *Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakraft (11)*
Styringsgruppen i Norsk Urologisk Cancer Gruppe (NUCG) utarbeidet i 2005 forslag til norske retningslinjer for bruk av bisfosfonater og disse er inkludert i nasjonale retningslinjer. Her oppgis det at bisfosfonater bør vurderes hos pasienter med prostatakraft (WHO performance status 0-3) i hormonrefraktær (androgenuavhengig) fase med skjelettmetastaser som ledd i smertebehandlingen og for å forebygge skjelettkomplikasjoner.
- *I nasjonale retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (12)* omtales kort bruk av bisfosfonater: Dokumentasjon om smertelindrende effekt av bisfosfonater er begrenset. Bisfosfonater reduserer antall skjelettrelaterte hendelser og forlenger tid til slike hendelser hos pasienter med skjelettmetastaser fra en rekke ulike primærtumores, men først etter minst seks måneders behandling (evidensnivå A). Behandling med bisfosfonater på denne indikasjon bør skje i samarbeid med onkolog.

Zoledronsyre har bredest indikasjon for dette bruksområdet i gruppen bisfosfonater (både brystkreft, prostatakraft og andre solide tumorer) og ble akseptert som sammenlikningsalternativ av EMA i utprøvningsprogrammet for denosumab. Refusjonssøker anslår at zoledronsyre har en markedsandel på omkring 80 % målt etter omsetning i kroner i gruppen bisfosfonater, mens omsetning i forhold til andel pasienter ligger på omlag 64 %.

Legemiddelverket mener at valg av zoledronsyre som komparator i den helseøkonomiske analysen er godt begrunnet.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

De kliniske studiene der denosumab sammenliknes direkte med zoledronsyre viser at denosumab er noe mer effektiv enn zoledronsyre i å forebygge SRE i alle tre grupper av kreftpasienter. Det sammensatte utfallsmålet SRE benyttes i kliniske studier men er imidlertid ikke så innarbeidet i klinisk praksis. En viktig forutsetning for sammensatte utfallsmål er at hvert enkelt utfall er like viktig. SRE inkluderer et bredt spekter av helsetilstander fra asymptotiske frakturer til ryggmargskompresjon med påfølgende lammelser. Endepunktet inkluderer både behandling (stråling og kirurgi) i tillegg til komplikasjoner (fraktur og ryggmargskompresjoner). SRE måler ikke direkte smerte eller mobilitet. Fordeling av de ulike SRE varierer i de ulike studiene. Generelt er patologisk fraktur og stråling av ben de mest vanlige, mens benkirurgi og ryggradskompresjon utgjør

til sammen mellom 6 % og 13 % av totale SRE avhengig av studiepopulasjon. EMA kommenterer at forskjeller mellom behandlingsgruppene i de ulike studiene for den enkelte SRE også er i favør av denosumab, med statistisk signifikante forskjeller for frakturer og stråling av ben.

Kliniske studier for skjelettrelaterte hendelser ved benmetastaser har historisk rapportert sammensatte utfallsmål og foreløpig finnes det ingen validert metode for å vekte de ulike hendelsene i det sammensatte utfallsmålet (9).

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Designet av de kliniske studiene er i samsvar med tidligere kliniske studier for et tilsvarende legemiddel med samme indikasjon (zoledronsyre). Randomiseringsprosedyren var sikker og studiene var utført med dobbel blinding. Pasienter vurderes å være representative for populasjonen som det søkes refusjon for. Valg av komparator og gitt dosering og behandlingsvarighet er i tråd med gjeldende retningslinjer. Valg av utfallsmål er i tråd med tidligere kliniske studier på tilsvarende indikasjon. Det sammensatte utfallsmålet SRE er imidlertid ikke så innarbeidet i klinisk praksis.

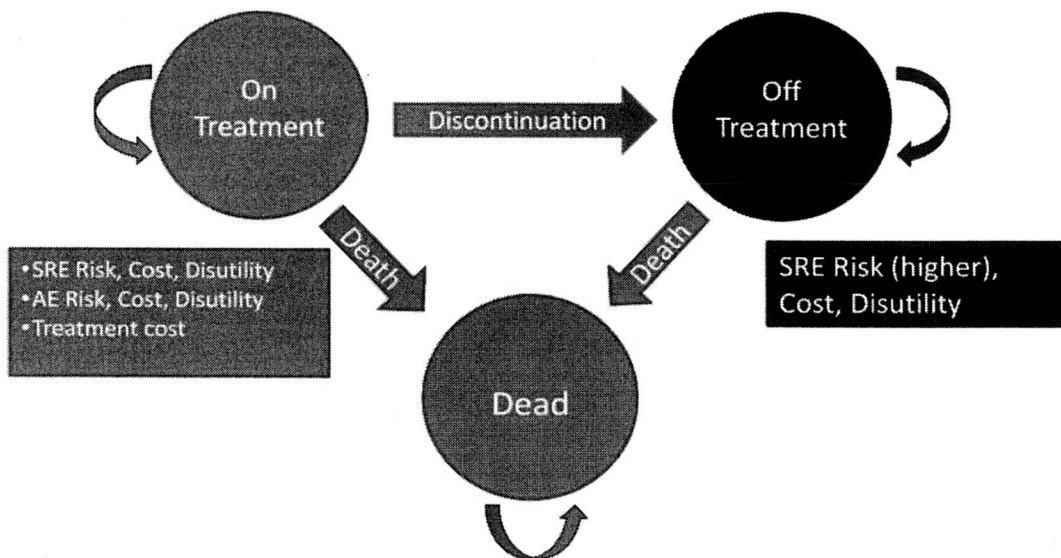
Legemiddelverket vurderer det faglige kriteriet om dokumentert effekt i relevant pasientpopulasjon som oppfylt.

3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DENOSUMAB (XGEVA)

Søker har utført en cost-utility analyse (CUA) der denosumab er sammenlignet med zoledronsyre. Det er utviklet en modell der kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnader beregnes, og man beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER).

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellen søker har benyttet er en Markov-modell som er laget i Excel. Modellen er den samme uavhengig av hvilken type kreft som undersøkes (prostatakreft, brystkreft eller andre typer solide tumorer). Det er mulig å velge hvilken av de tre krefttypene man ønsker å undersøke i modellen slik at resultatene kan sammenlignes. Modellen har tre tilstander pasienten kan være i, «på behandling», «av behandling» og «død». En skisse av modellen fra søknaden er gjengitt i figuren under.

Figur 1: Skisse av Markov-modellen

Kilde: Søknaden

Hver syklus er 28 dager (4 uker), og i base-case analysen kjøres modellen i et livstidsperspektiv dvs. 200 sykluser (vel 15 år). Da er over 99 % av pasientene døde.

Når pasienten er i tilstanden «på behandling» er det tilknyttet risikoer for å oppleve SRE og bivirkninger. For de pasientene som opplever dette akkumuleres behandlingstkostnader, samt kostnader og nytte tap knyttet til SRE og bivirkninger. For hver syklus vil pasienten enten bli i tilstanden «på behandling» eller bevege seg over til én av de to andre tilstandene. Når pasienten er i tilstanden «av behandling» er det høyere risiko for SRE, samme risiko for å dø som «på behandling» og ingen risiko for bivirkninger. Herfra kan pasienten enten bli i tilstanden eller dø. «Død» er en endelig/absorberende tilstand i modellen.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv. I utgangspunktet var ikke indirekte kostnader (produksjonsvirkninger og tapt fritid) inkludert, men i søkers svar på oppfølgingsspørsmål fra Legemiddelverket ble denne type kostnader også inkludert i beregningene.

Diskonteringsraten er satt til 3 % for både nytte og kostnader i base-case.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Se avsnitt 2.1

3.1.3 Intervensjon

Denosumab 120 mg injeksjonsvæske gitt subkutant én gang hver fjerde uke.

3.1.4 Komparator

Zoledronsyre er gitt iht. doseringsanbefaling i godkjent preparatomtale dvs. 4 mg som en intravenøs infusjon hver 4. uke

I svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål har søker også brukt modellen for å belyse kostnadseffektiviteten av denosumab vs placebo som komparator.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

SRE

Effekt på SRE er delt i fire kategorier: patologisk fraktur, strålebehandling av ben, benkirurgi og ryggmargskompresjon. Kostnaden for SRE i modellen er en beregnet vektet gjennomsnittskostnad ut i fra den andelen hver kategori SRE hadde i studiene med de ulike krefttypene.

For både SRE'er og bivirkninger er det benyttet en konstant rate over tid. Ratene ble beregnet ved å ta antall hendelser delt på antall pasientår. Deretter er ratene regnet om til 28-dagers syklusur og konvertert til sannsynligheter.

For SRE-ratene er det gjort en begrensning ved at det etter en SRE ikke er medregnet påfølgende SRE'er som oppsto i løpet av de første 21 dagene etter den første hendelsen. Dette er grunnlaget i søkers base-case, men det er også gjort sensitivitetsanalyser der alle SRE-hendelser, også de innenfor 21-dagers vinduet, er inkludert. Fordelingen av SRE-hendelser på krefttype er gjort med bakgrunn i sammenslåtte data fra studiene.

Legemiddelverket etterlyste dokumentasjon som kunne belyse kostnadseffektiviteten av zoledronsyre vs placebo eller denosumab vs placebo. I nye analyser av denosumab vs. placebo har søker valgt å bruke scenarioet der alle SRE hendelser, også de innenfor 21-dagers vinduet er inkludert.

Bivirkninger

Av de mulige bivirkningene så er fire av de mest hyppige under kategorien «Serious Adverse Events» inkludert i en scenarioanalyse. Dette var hypokalsemi, osteonekrose i kjeven, hudinfeksjoner og nyretoksisitet. Bivirkninger er ikke inkludert i base-case analysen. Begrunnelsen for ikke å inkludere bivirkninger i base-case analysen er at ikke var noen forskjell i total andel av pasienter som er registrert med en eller flere bivirkninger i zoledron gruppen og denosumab gruppen.

Diskontinuering ble analysert i en scenarioanalyse. Diskontinueringsratene ble beregnet på samme måte som SRE og bivirkninger. SRE-ratene ved diskontinuering er basert på en metaanalyse der zoledronsyre hadde en relativ rate for SRE sammenlignet med placebo på

0,57 (enkelt gjennomsnitt for bryst- og prostatakraft). Dette gir en rate som er 1,75 (1/0,57) ganger høyere etter diskontinuering sammenlignet med før.

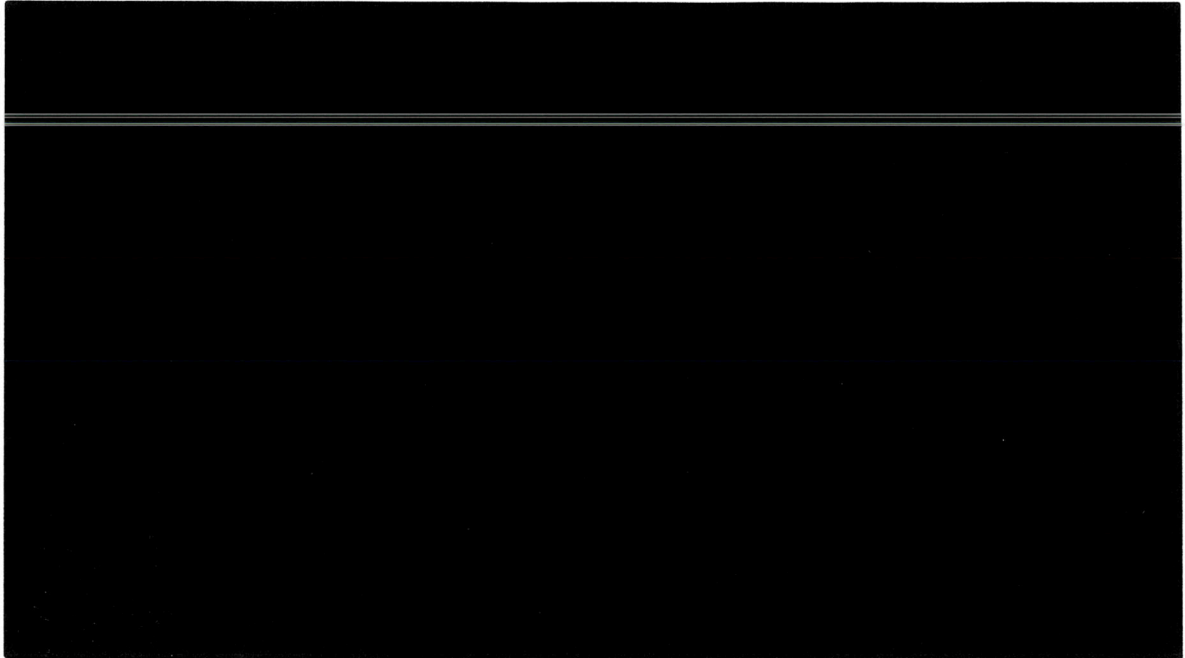
Mortalitet ble modellert basert på felles data for alle tre kreft-gruppene. Gjennomsnittlig overlevelse er da prostatakraft: 2,24 år, brystkreft: 3,73 år og andre solide tumorer: 1,73 år.

Nytteverdiene

Nyttetap som følge av SRE er basert på to analyser av EQ-5D-data

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Nyttetap som følge av bivirkninger er beregnet ved regresjon. Siden det var for få bivirkninger i studiene til å benytte samme metode som for SRE ble regresjon utført på sammenstilte data fra alle studiene.

Som svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål vedr kostnadseffektiviteten av denosumab vs placebo samt forventet prisreduksjon for zoledronsyre, har søker sendt inn nye data for QALY-tap fra en ny kilde der verdien på QALY-tapene er undersøkt ved time trade-off (TTO) i en studie med 125 deltakere (13). Deltakerne var fra den generelle befolkningen i UK og de svarte derfor på hypotetiske tilstander av metastaserende kreft og SRE'er. De estimerte nytte-verdiene herfra er høyere enn de opprinnelige verdiene, henholdsvis 0.07, 0.10, 0.14 og 0.56 for patologiske frakturer, strålebehandling av ben, benkirurgi og ryggradskompresjon. [REDACTED]

3.1.6 Kostnader (input data)

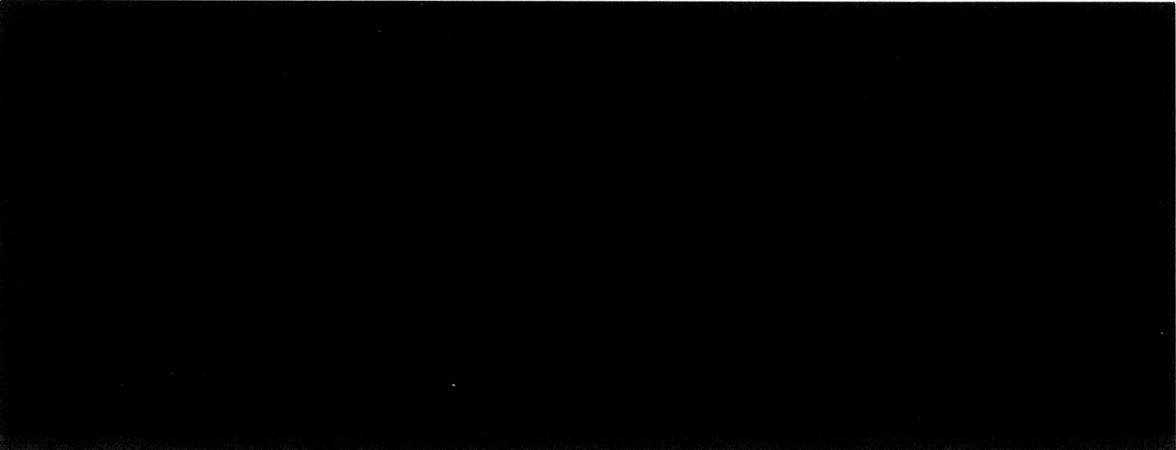

Legemiddelkostnader

Direkte kostnader for legemidlene er hentet fra Legemiddelverket oktober 2011, og disse er fortsatt gjeldende 5. juli 2012. For denosumab er prisen 2779,5 NOK per syklus (AUP eks. mva.). For zoledronsyre er det LIS-AUP eks. mva. som er benyttet per 1. januar 2011, og denne er 1949,6 NOK per syklus.


Administrasjonskostnader

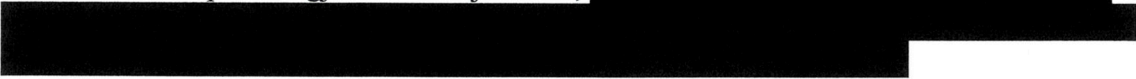
Administrasjonskostnader er viktig i analysen fordi de to legemidlene har forskjellige administrasjonsmåter. Denosumab gis subkutan og dette kan gjøres hos fastlege eller av hjemmesykepleier. Zoledronsyre gis ved intravenøs infusjon og dette må gjøres ved

sykehus. Refusjonssøker antar at administrasjonskostnadene for Xgeva (denosumab 120 mg s.c) er tilsvarende som for Prolia (denosumab 60 mg s.c) og at administrasjonskostnadene for Zometa (zoledronsyre 4 mg i.v) er tilsvarende som for Aclasta (zoledronsyre 5 mg i.v). I refusjonsvurderingen av Prolia ble administrasjonskostnadene justert av Legemiddelverket, og søker benytter kostnadsdata fra denne refusjonsvurderingen (<http://www.legemiddelverket.no/upload/15212/Refusjonsrapport%20Prolia.pdf>).




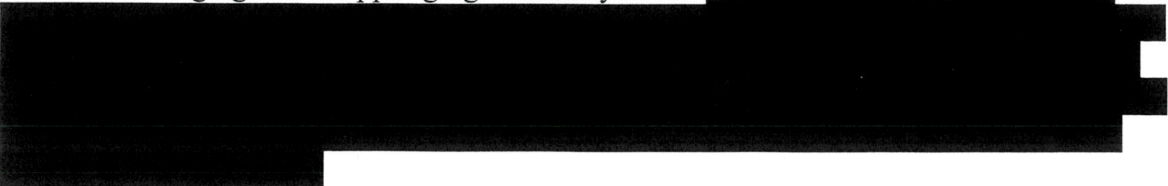
Kostnader for annen monitorering

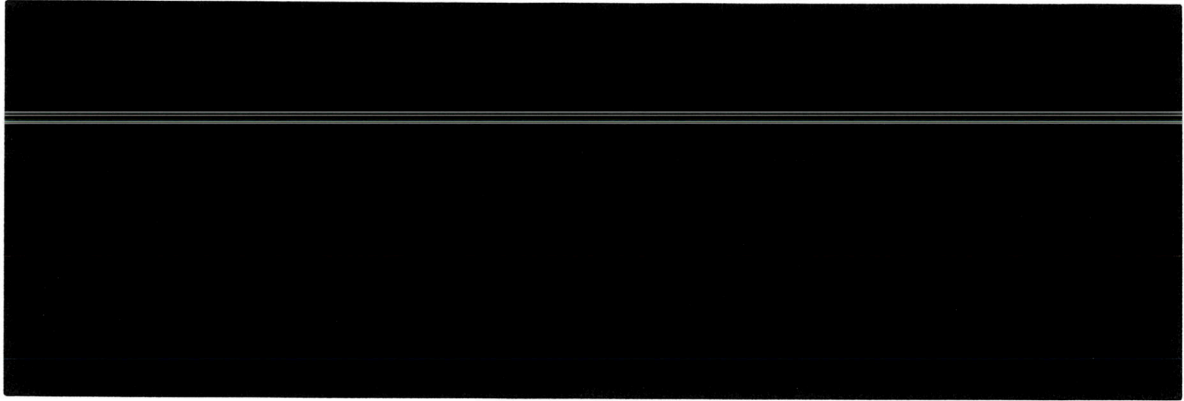
For zoledronsyre skal serumkreatinin og kreatinin undersøkes før behandling ved hvert besøk. I klinisk praksis gjøres dette sjeldnere, 



Kostnader for SRE

Søker har tatt utgangspunkt i en egen studie som inkluderte svenske pasienter. Kostnaden er beregnet med norske kostnader og ressursbruk for de svenske pasientene. Ressursbruken består av sykehusopphold, poliklinisk behandling, behandling i allmennpraksis, akuttbehandling og annen oppfølging utenfor sykehus. 



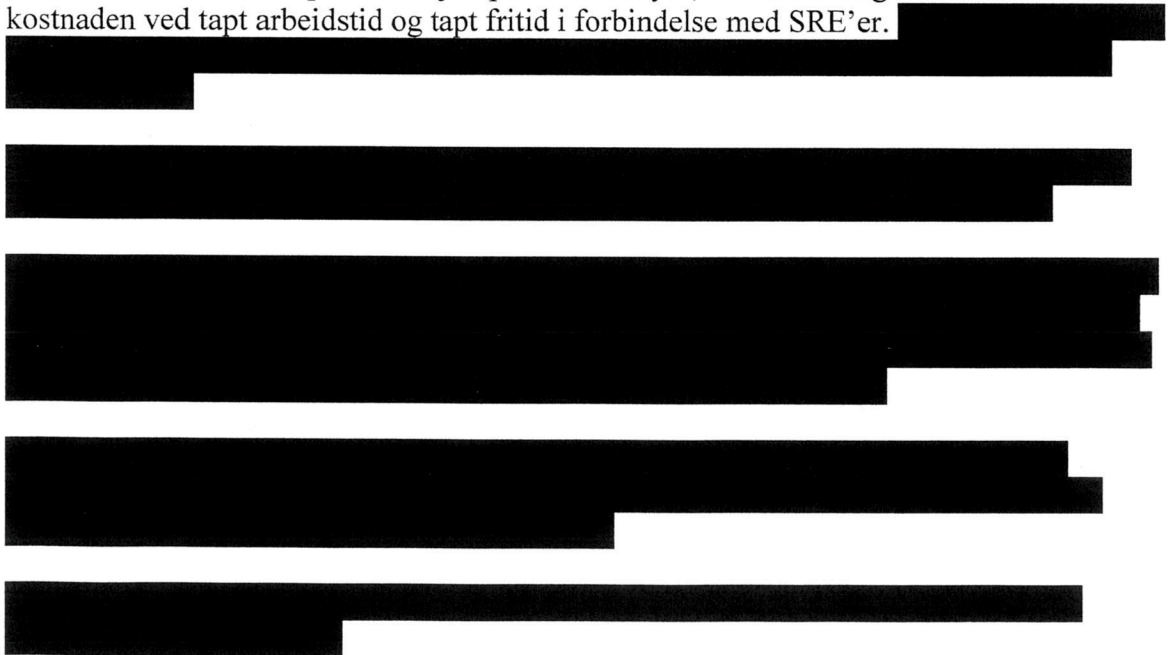


Kostnadene knyttet til bivirkninger

Kostnadene knyttet til bivirkningene er anslått fra de antatt relevante DRG-kodene. Kostnadene som påløper i forbindelse med bivirkninger er ikke inkludert i base-case analysen, kun i sensitivitetsanalyser.

Indirekte kostnader

I den opprinnelige søknaden var ikke indirekte kostnader inkludert. I svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål vedr kostnadseffektiviteten av denosumab vs placebo samt forventet prisreduksjon på zoledronsyre, har søker valgt å inkludere kostnaden ved tapt arbeidstid og tapt fritid i forbindelse med SRE'er.



3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Resultatet av den opprinnelige base-case analysen er en QALY-forskjell til fordel for denosumab sammenlignet med zoledronsyre på 0,019 for prostatakreft. Tilsvarende for brystkreft og andre tumorer er hhv. 0,021 og 0,009.

Unngåtte SRE'er var tilsvarende hhv. 0,249, 0,362 og 0,168.

I svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål der QALY-forskjellene er endret vesentlig, er gevinsten mer enn doblet; 0,0478 for prostatakreft, og 0,0435 og 0,0256 for bryst- og andre solide tumorer. Unngåtte SRE'er gir bedre resultater til fordel denosumab når søker inkluderer data innenfor fra 21-dagers vinduet slik det er gjort i de nye analysene.

3.2.2 Kostnader

Resultatet i den opprinnelige søknaden (uten indirekte kostnader) i base-case analysen er en kostnadsforskjell til fordel for denosumab sammenlignet med zoledronsyre, der denosumab er 8105 NOK rimeligere for prostatakreft. Tilsvarende for brystkreft og andre solide tumorer var hhv. 13 101 NOK rimeligere og 6050 NOK rimeligere.

Som eksempel er kostnadene for prostatakreft, brutt ned, som følger: Legemiddelkostnaden er 23 186 NOK dyrere for denosumab, men administrasjonskostnaden er 22 548 NOK rimeligere. I tillegg ga færre SRE'er lavere kostnader for denosumab tilsvarende 8116 NOK. Inkludert pasientadministrasjon på 629 NOK for zoledronsyre gir dette total kostnaden.

Kostnadsforskjellen når de indirekte kostnadene er inkludert medfører at denosumab er hhv. 23 563 NOK, 32 783 NOK og 14 468 NOK rimeligere for prostatakreft, brystkreft og andre solide tumorer.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Fordi denosumab i base-case analysen er beregnet til å gi både økt QALY og lavere kostnader i alle tre scenarioene så er resultatet i base-case at denosumab er dominant behandling.

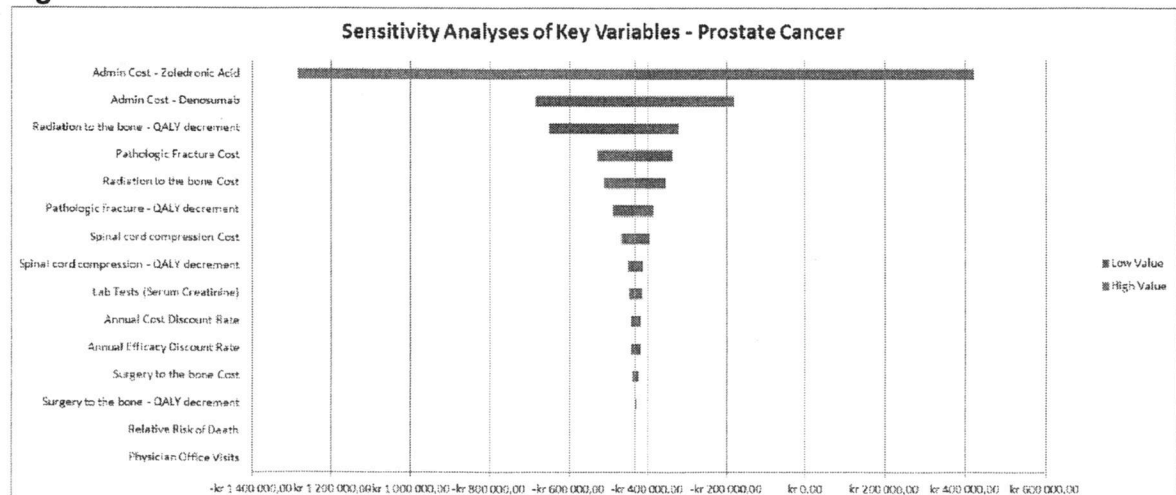
Dette er også resultatet i nye analyser utført av søker som svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål. I de oppdaterte analysene er indirekte kostnader for SRE'er, endrede QALY verdier og endret SRE-rate inkludert. Fordi denosumab har bedre effekt på SRE'er så vil inkludering av disse endrede forutsetningene gi enda mer gunstig IKER til fordel for denosumab.

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har undersøkt flere mulige endringer fra base-case analysen. Dette omfatter analyser hvor 21-dagers SRE-begrensningen er fjernet slik at alle SRE'er er inkludert i SRE-ratene, en annen metode for beregning av SRE-rater, bruk av QALY-tap for SRE fra regresjonsberegninger, inklusjon av bivirkninger og diskontinuering. Disse endringene medførte enten ingen endring i resultatet eller forsterket resultatet i favør denosumab.

Søker har gjort enveis-sensitivitetsanalyser og illustrert dem ved hjelp av tornadodiagram. Hver variabel er variert skjønsmessig ± 50 %. Det er administrasjonskostnader for zoledronsyre og denosumab som slår mest ut på resultatene for alle de tre kreft indikasjonene. Det er kun variasjon i administrasjonskostnader for zoledronsyre som resulterer i at denosumab ikke er dominant, og IKER er relativt sensitiv for endringer i denne variabelen. Tornadodiagrammet for prostatakreft er vist under.

Figur 3



Kilde: Søknaden

I sitt svar på oppfølgingsspørsmål fra Legemiddelverket vedr. fremtidig pris for zoledronsyre presenterte søker en tabell med en sensitivitetsanalyse der legemiddelkostnaden for zoledronsyre er redusert med opp til 60 % (Tabell 7). Andre forutsetninger i modellen ble imidlertid også endret i forhold til den opprinnelige søknaden som nevnt tidligere (endrede QALY-verdier, endrede SRE-rater og inklusjon av indirekte kostnader).

Tabell 7

Change in zoledron price	Cost per QALY gained		
	Breast cancer	Prostate cancer	Other solid tumours
0 (base case)	Dominates	Dominates	Dominates
-10%	Dominates	Dominates	Dominates
-20%	Dominates	Dominates	Dominates
-30%	Dominates	Dominates	Dominates
-40%	49800	Dominates	88300
-50%	250500	76800	251900
-60%	451300	190900	415600

Kilde: Svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål

Det er ikke presentert noen resultater av probabilistiske sensitivitetsanalyser i den helseøkonomiske analysen, men modellen er laget slik at dette er mulig å utføre.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket mener at søknaden har tatt for seg relevant PICO. Populasjonen som er undersøkt i studiene og analysert i modellen er i tråd med godkjent indikasjon. Intervensjon er i samsvar med det som kan forventes i klinisk praksis.

Legemiddelverket etterspurte dokumentasjon som kunne belyse kostnadseffektiviteten av behandling med komparator, zoledronsyre, (behandling med zoledronsyre er i dag sykehusbehandling og er derfor ikke tidligere vurdert etter kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon), enten ved at zoledronsyre sammenliknes med placebo eller at denosumab sammenliknes med placebo. Søker har supplert med henvisninger til helseøkonomiske publikasjoner der zoledronsyre blir sammenlignet med placebo samt egne beregninger for denosumab sammenlignet med placebo.

3.4.2 Modellstruktur

En Markov-modell er egnet for denne analysen. Modellen er forholdsvis enkel, men Legemiddelverket mener den inneholder de tilstandene som er nødvendige og den bidrar til å gjøre analysen mer lettfattelig. Modellen er godt og pedagogisk beskrevet og den fremstår som troverdig.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Søker benyttet i sin opprinnelige søknad EQ-5D data som er målt direkte i fase III studiene (avsnitt 2.1). I sitt svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål har søker valgt å benytte en ny kilde til nyttetap ved SRE. Dette er hentet fra en TTO-studie i generell befolkning som ikke selv er syke, men som svarer på hypotetiske TTO-spørsmål knyttet til å oppleve SRE'er.

Legemiddelverket har ikke gjort noen grundigere evaluering av tilnærmingene da det ikke er livskvalitetstap som er det avgjørende i søknaden slik den fremstår nå. Det er ikke opplagt hvilken metode som burde benyttes eller om man burde vurdere verdier for nyttetap som ligger et sted imellom disse to datasettene.

3.4.4 Kostnadsdata

Kostnadene er hentet fra pålitelige kilder og fremstår som beregnet på en rimelig måte. Det er likevel noen av kostnadene som fremstår som spesielt avgjørende.

Når det gjelder legemiddelkostnadene så er disse hentet fra Legemiddelverket for denosumab og fra LIS for zoledronsyre. Forventet inntreden av generisk konkurranse for zoledronsyre vil ha en vesentlig innvirkning på prisutviklingen for dette legemidlet. Det foreligger per i dag godkjente markedsføringstillatelser for flere generika preparater. Zoledronsyre administreres i sykehus for denne indikasjonen og LIS-anbud vil derfor være bestemmende for prisnivået i årene fremover. Erfaring fra LIS-anbud tilsier at der flere generika produsenter er tilbydere er det rimelig å forvente vesentlige prisreduksjoner. Dette gjør at sannsynlige prisbaner for komparator gir en betydelig lavere pris sammenlignet med den opprinnelige analysen til søker.

3.4.5 Resultater av analysen

Søker har med modellen og sine forutsetninger funnet at denosumab er kostnadseffektiv behandling, dominant i base-case analysen sammenlignet med zoledronsyre. Når forutsetningene om legemiddelkostnaden for zoledronsyre og de indirekte kostnadene endres så gir dette store utslag på beregnet IKER.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Både scenarioanalysene og én-veis sensitivitetsanalysene som er utført virker rimelige. Modellen er i tillegg tilrettelagt for å utføre PSA. Det er tydelig at IKER er sensitiv for

administrasjonskostnader for begge legemidlene, og dersom legemiddelkostnader også undersøkes vil dette trolig påvirke resultatene tilsvarende. Søker har utført en sensitivitetsanalyse som belyser redusert pris på zoledronsyre som svar på Legemiddelverkets spørsmål, og denne viser tydelig at legemiddelkostnadene gir store utslag på IKER.

I søkers sensitivitetsanalyse er det undersøkt hva som skjer med kostnadseffektiviteten dersom prisen på zoledronsyre faller med opp til 60 %:

- I søkers egen sensitivitetsanalyse der også andre endringer i forutsetninger er tatt med (bl.a indirekte kostnader), og prisen på zoledronsyre redusert med 60 % er IKER 451 300 NOK for brystkreft, 190 900 NOK for prostatakraft og 415 600 NOK for andre tumorer.
- En prisreduksjon på 60 % på zoledronsyre, i den opprinnelige analysen levert av søker, gir en kostnad per QALY på over 1,3 millioner NOK for prostatakraft, over 1,8 millioner for brystkreft og over 2 millioner for andre tumorer, noe som er vesentlig høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt.
- Hvis man legger til grunn søkers endrede forutsetninger *uten* indirekte kostnader er IKER fortsatt høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt.

3.5 Oppsummering

Det er usikkerhet knyttet til fremtidig pris for zoledronsyre, men det er rimelig å legge til grunn betydelige prisreduksjoner i de nærmeste årene. Prisutviklingen for zoledronsyre er av stor betydning for resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen. Uten de endrede forutsetningene som søker har inkludert i oppdaterte analyser blir IKER svært høy når prisen på zoledronsyre reduseres.

Legemiddelverket mener at det er betydelig usikkerhet knyttet til kostnadseffektiviteten av denosumab og at det derfor ikke er vist at det faglige kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Skjelettrelaterte hendelser ved benmetastaser anses å oppfylle Legemiddelforskriftens faglige kriterier mht. alvorlighet.

Risiko for/ forekomst av skjelettrelaterte hendelser ved benmetastaser ansees som en kronisk tilstand hvor det er behov for behandling over en langvarig periode. Legemiddelforskriftens faglige kriterier mht. varighet anses som oppfylt.

Legemiddelverket mener at det er betydelig usikkerhet knyttet til kostnadseffektiviteten av denosumab og at det derfor ikke er vist tilfredsstillende at det faglige kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det er innsendt beregning av budsjettkonsekvenser, men som følge av Legemiddelverkets konklusjon i forhold til refusjonsverdighet vurderes ikke anslagene nærmere.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket konkluderer med at det ikke er dokumentert at denosumab er kostnadseffektivt sammenliknet med zoledronsyre ved forebygging av SRE hos pasienter med benmetastaser fra solide tumorer.

Statens legemiddelverk, 05-07-2012

Kirsti Hjelme (e.f)
fung. seksjonssjef

Fredrik Rustad Holmboe
saksbehandler

Hilde Røshol
saksbehandler

REFERANSER

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2009.
2. Bidard FC, Vincent-Salomon A, Sigal-Zafrani B, Diéras V, Mathiot C, Mignot L, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer depends on detection of circulating tumor cells rather than disseminated tumor cells. *Ann Oncol*, 2008. 19(3): p. 496-500.
3. Rubens RD and Coleman RE, Bone metastases, in *Clinical Oncology*, M.D. Abeloff, et al., Editors. 1995, Churchill Livingstone: New York. p. 643-65.
4. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*, 2000. 88(5): p. 1082-90.
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(11): p. 879-82.
6. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004. 100(12): p. 2613-21.
7. Preparatomtale Xgeva. 2011.
8. Preparatomtale Zometa. 2011.
9. CHMP assessment report - Xgeva. Procedure No EMEA/H/C/002173.
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2007. Bestillingsnummer: IS-1524.
11. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakreft 2009. Bestillingsnummer: IS-1777.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen 2010 (1.rev). Bestillingsnummer: IS-1529.
13. Matza L et al. Health state utilities for skeletal-related events associated with bone metastases. ASCO meeting 2011.