

5 februar 2019

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

ID_nr: ID2017_111 «Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom»

Beslutning i Bestillerforum RHF (18.12.2017): «Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk lage et notat som sier hvor mange pasienter det dreier seg om, hva kostnadene for metoden blir samt beskrive konsekvensene. «

Xiapex har vært tilgjengelig på det norske markedet siden februar 2011, men indikasjonen Peyronies sykdom (PD) ble først godkjent i januar 2015. Legen kunne søke HELFO om refusjon av behandlingskostnader gjennom bidragsordningen. Finansieringsansvaret for Xiapex ble overført til sykehusene per 1. januar 2018. Egnethetsvurdering av produktet konkluderte med at et forenklet vurdering av budsjettkonsekvenser med kostnadsminimerings analyse - type Notat er hensiktsmessig.

Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) har sendt inn dokumentasjon for Xiapex (clostridium histolyticum) til behandling av Peyronies sykdom etter anmodning fra Legemiddelverket. Innsendt dokumentasjon danner grunnlag for et begrenset hurtig metodevurdering/ Notat som skal besvare bestillingen ID2017_111. Statens legemiddelverk har gjennomført en vurdering av dokumentasjonen som er sendt inn av SOBI. Metodevurderingen er avgrenset til pasienter med Peyronies sykdom og penis kurvatur på minimum 60 grader hvor alternativ behandling består av kirurgi: plikering eller graftingsoperasjon. Kostnadsnytte analysen utført av SOBI er begrenset til kostnadsminimering analyse mot graftingsoperasjon. I tillegg er det levert en budsjettanalyse.

Legemiddelverkets vurdering

- Xiapex har dokumentert bedre effekt enn placebo i behandlingen av PD pasienter med peniskurvatur over 30 grader
- Effekten mot kirurgiske operasjoner som plikering eller grafting er svakt dokumentert da det finnes kun naive sammenligninger. Det synes at effekten av medikamentell terapi er noe dårligere enn med kirurgi.
- Xiapex behandling er dyrere enn plikering og dermed ikke kostnadseffektiv.
- Xiapex kan være kostnadseffektiv/ besparende mot Graftingsoperasjon. Graftingsoperasjon er betydelig mer ressurskrevende enn plikering og er forbundet med større risiko for komplikasjoner. Beregninger utført av SOBI baserer seg på bruken av modifisert behandlingsprotokoll med tre injeksjoner mot standard behandling bestående av inntil 8 injeksjoner. Validiteten av resultater forutsetter at det kan oppnås sammenlignbare resultater hos denne selekterte pasientgruppen.
- Budsjettkonsekvenser ved å ta i bruk Xiapex til voksne pasienter med 60 graders kurvatur eller mer som alternativ til graftingsoperasjon kan innebære en besparelse grunnet noe lavere kostnader kostnader for behandling med Xiapex med modifisert protokoll.
- Det er uklart om denne selekterte populasjonen som det søkes om gjenspeiler majoriteten av relevante pasienter i norsk praksis.

Logg

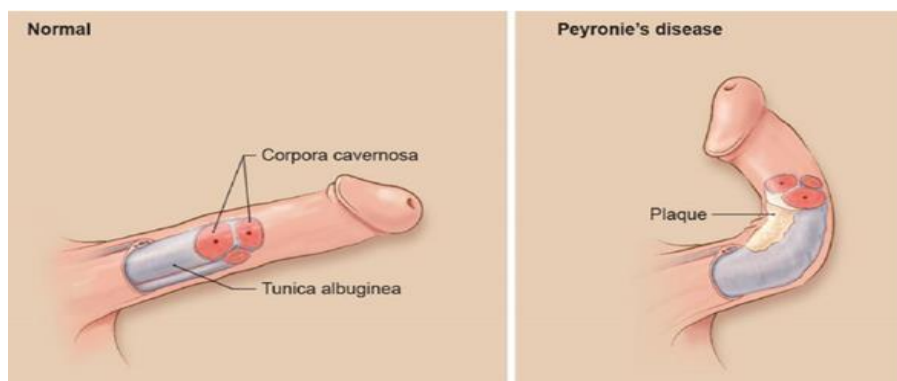
Bestilling:	<i>ID_nr: ID2017_111 «Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom</i>	
Forslagstiller:	Bestillerforum	
Legemiddelfirma:	Swedish Orphan Biovitrum Internation AB SOBI	
Preparat:	Xiapex injeksjon	
Virkestoff:	Clostridium histolyticum	
Indikasjon:	Peyronies sykdom (PD)	
ATC-nr:	M09A B02	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		11-06-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		28-06-2018
Klinikere kontaktet for første gang		08-10-2018
Rapport ferdigstilt:		05-02-2019
Saksbehandlingstid:		224 dager.
Saksutredere:		Krystyna Hviding
Kliniske eksperter:		Morten Andersen, Moelv spesialistsenter; Trygve Talseth – Oslo Universitetssykehus
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

Bakgrunn

Peyronies sykdom (PD)

Peyronies sykdom er en bindevevssykdom i penis med arrvevsdannelse i tunica albuginea (Figur 1). En detaljert beskrivelse av sykdommen og behandlingsalternativer samt anbefalinger for norsk praksis er publisert av Knut Henning Klem i Kirurgen 2016. (1) Sykdommen oppstår ved dannelse av plakkvekst på penis (Peyronies plakk) som medfører peniskurvatur i forbindelse med ereksjon. Tilstanden debuterer ofte med ereksjonssmerter en periode før selve kurvaturen oppstår og kan medføre varig redusert seksuell funksjon. Peyronies plaket forhindrer normal utretting av penis ved ereksjon og kan føre til skjevstilling eller kurvatur av penis. Plassering av selve krumningen varierer, med om lag 50 % av dorsal, og deretter lateralt og ventral krumning blant studiepasienter. Kurvaturen kan føre til betydelige plager og ubehag. Peyronies sykdom kan også resultere i andre typer deformitet av penis, slik som timeglassfasong og forkortning. Årsaken til sykdommen er trolig sammensatt og det antas autoimmun etiologi. Tilstanden er underdiagnostisert med antatt prevalens 3-9 %. De fleste menn som rammes er i alderen 40-60 år, men sykdommen kan debutere helt ned i tenårene. Kurvaturen er forbigående hos 13 % av pasientene, konstant hos 47 %, og progressiv hos 40 %. En andel av pasientene utvikler også erektil dysfunksjon (ED), noen studier indikerer ED i 20-54 %. (1-3)

Figur 1. illustrerer sykdomsutvikling (SOBI)



Graden av kurvatur er avgjørende for behov for tiltak. Retrospektive undersøkelser tyder på at de aller fleste pasienter som kommer til behandling har en kurvatur på 30-60 grader og under 15 % har kurvatur > 60 grader.

Behandling av Peyronies sykdom

Målsettingen for behandlingen er å korrigere kurvaturen, bevare eller gjenopprette ereksjonsevnen, og forebygge tap av ereksjonens lengde og tykkelse. Det synes å være enighet om at kurvatur under 30 grader sjelden trenger korreksjon mens de fleste menn med kurvatur over 60 grader trenger korreksjon.

- Kirurgiske metoder

Kirurgisk behandling er forbeholdt pasienter som ikke er i stand til å gjennomføre et normal samleie og som ikke responderer på konservativ og medikamentell behandling. Kirurgi kan utføres tidligst 1 år etter sykdomsdebut, og krumningen skal ha vært uforandret de siste 6 mnd. (1) Valg av kirurgisk metode avhenger av lokalisasjon av plakket, alvorlighetsgrad, og pasientens ereksjonsevne. Dagens kirurgiske alternativer omfatter plikering av tunica, som Nesbit plastikk og varianter av denne, forlengelse av tunica med spalting av plakket og graft, samt penisimplantat

for menn med terapieresistent ED. Plikering og grafting resultater indikerer akseptabel korreksjon av kurvaturen hos opptil 95 % av pasientene, men er forbundet med bivirkninger. Behandlingen som oftest utføres på private kliniker og sykehus. (2, 4-6)

- Medikamentell behandling - Xiapex (7)

Xiapex består av en blanding av Klasse I (AUX-I) og Klasse II (AUX-II) klostridial kollagenase i et definert masseforhold. Kollagenaser er proteinaser som hydrolyserer kollagen under fysiologiske forhold. De to klassene av kollagenaser har lignende, men komplementær effekt på nedbrytning av kollagen. Xiapex er godkjent for behandling av:

- Dupuytren's kontraktur hos voksne pasienter med palpabel streng (februar 2011).
- Voksne menn med Peyronies sykdom og med palpabelt plakk og kurvaturdeformitet på minst 30° ved behandlingsstart (januar 2015). Xiapex skal injiseres direkte i Peyronies plaket og behandlingen skal kombineres med manuell strekning av penis.

Dosering av Xiapex

Den anbefalte dosen av Xiapex er 0,58 mg per injeksjon administrert inn i et Peyronies plakk. Dersom det finnes mer enn ett plakk, skal bare plaket som forårsaker kurvaturdeformiteten injiseres.

En standard behandlingsprosedyre består av maksimalt 4 behandlingssykluser. Hver behandlingssyklus består av to Xiapex-injeksjoner og én penismodelleringsprosedyre som utføres av pasienten etter at opplæring er gitt. Den andre Xiapex injeksjonen administreres 1 til 3 dager etter den første injeksjonen. En penismodelleringsprosedyre utføres 1 til 3 dager etter den andre injeksjonen av hver behandlingssyklus. Intervallet mellom behandlingssykluser er cirka seks uker. Volumet av rekonstituert Xiapex som skal administreres inn i plaket, er 0,25 ml. Denne prosedyren er anbefalt i EPAR og er beskrevet i den norske preparatomtalen.(7)

Modifisert behandlingsprosedyre med færre injeksjoner er tatt i bruk basert på publiserte resultater fra prospektive studier med pasienter behandlet i private kliniker i England og Italia England og Italia. (8-11). SOBI antar at det er den modifiserte prosedyren som vil anvendes i norsk praksis. Denne endringen vil innebære i praksis mer enn en halvering av forbruket av Xiapex fordi en behandlingssyklus vi da bestå av én injeksjon 0,9 mg (en hel ampulle) og det anbefales bare tre sykluser med injeksjoner totalt. Kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med bekrefter at de bruker mellom 3-6 injeksjoner per pasient og det er sjelden at det brukes 8 injeksjoner slik anbefalt.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 25\%$) under de klinisk kontrollerte studiene av Xiapex var hematom i penis, hevelse i penis og smerter i penis. Kraftig hematom i penis, inkludert kraftig hematom ved injeksjonsstedet, ble rapportert med frekvensen «svært vanlige» og ble rapportert hos 3,7 % av pasientene. Korporal ruptur ble rapportert som en alvorlig bivirkning etter Xiapex-injeksjon hos 0,5% i de kontrollerte og ukontrollerte kliniske studiene av Peyronies sykdom (N =1044). Det ble rapportert om en kombinasjon av penis ekkymose eller hematom, plutselig detumescens og/eller en «smellelyd» eller -følelse i penis hos om lag 0,9 % av pasientene og i en diagnose av korporal ruptur kan ikke utelukkes. (7)

Norsk praksis

Følgende anbefaling basert på oppsummert litteratur og klinisk erfaring ble publisert av Klem i Kirurgen 2016 (6): «Behandlingen bør individualiseres avhengig av krumningsgrad, deformitetens

form og plassering, og pasientens ereksjonsevne. Et mulig forslag til behandlingsvalg kunne være medikamentell behandling med PDE5i ved ereksjonssmerter i debutfasen, deretter Xiapex når og hvis kurvatur oppstår, og til slutt kirurgi der Xiapex ikke fører frem, med plikering av mindre kurvaturer, incisjon og graft ved større kurvaturer uten ED, og penisimplantat ved ED og store innsnevringar.»

Antall PD pasienter i Norge

Eksakt antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med Xiapex har vist seg vanskelig å validere. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med antar 100-400 PD pasienter, avhengig av de endelige kriterier for målgruppen. En kliniker har opplyst at han har behandlet om lag 120 PD pasienter i perioden i 2015-2018 med Xiapex.

SOBI har hentet historiske data fra Norsk pasientregister som oppgir antall registrerte opphold ved somatiske sykehus med ICD-kode N48.6 (Peyronies sykdom) samt tjeneste kode i NPR registre KGH 20 (Penis, operasjon av feilstillinger). TLV oppgir at i Sverige opereres årlig 180 pasienter for Peyronies sykdom i henhold til TLV Xiapex rapport 2018 (3). Tabell 1 viser antall opphold i somatiske sykehus med prosedyrekode KGH 20 (utført/ikke utført) baser på NPR data, Helsedirektoratet). Tabellen er hentet fra dokumentasjonspakken fra SOBI. Legemiddelverket har ikke funnet bedre data for å validere klinikers antagelser.

Tabell 1. Basert på NPR registerdata 2012-2016, kode KGH 20 (SOBI)

	Helse-region					Private	Total
		Vest	Midt	Nord	Sør-Øst	sykehus	
KGH 20 = Ikke utført	2012	50	102	138	273	0	563
	2013	68	128	113	324	0	633
	2014	84	117	101	319	0	621
	2015	60	111	123	487	3	784
	2016	72	96	101	475	49	793
	Total		334	554	576	1878	52
KGH 20 = Utført	2012	28	20	22	54	0	124
	2013	44	23	21	81	7	176
	2014	34	21	15	89	41	200
	2015	37	27	20	92	20	196
	2016	30	13	11	88	18	160
	Total		173	104	89	404	86
Alle episoder/opphold rapportert med N48.6	2012	78	122	160	327	0	687
	2013	112	151	134	405	7	809
	2014	118	138	116	408	41	821
	2015	97	138	143	579	23	980
	2016	102	109	112	563	67	953
	Total		507	658	665	2282	138

Det er registrert 4250 episoder med diagnosekode N48.6 (induration penis plastica) og det ble utført 856 operasjoner med kode KGH20 i tidsperioden 2012-2016.

Seleksjon av pasienter – valg av subpopulasjon

SOBI antar at bare om lag 100 PD pasienter vil være aktuelle for behandlingen, gitt at målgruppen avgrenses til pasienter med peniskurvatur på 60 grader eller mer og som har samtidig begrenset plakkdannelse. Dette er en selektert pasientgruppe som potensielt kan bli primært behandlet med graftingsoperasjon. De tre kliniske ekspertene synes å være enig i at Xiapex bør primært forsøkes før kirurgisk inngrep hos PD pasienter som har begrenset forkalkning/plakkdannelse av tunica albuginea. Pasienter med større/lengre område med forkalkning vil mest sannsynlig ha

behov for operasjon for å oppnå tilstrekkelig effekt. Norske kliniske eksperter støttet ikke avgrensningen til bruk hos pasienter med peniskurvatur ≥ 60 grader.

Klinisk dokumentasjon for effekt

Studier

To randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte fase III studier (IMPRESS 1 og IMPRESS 2) med voksne menn med dorsal eller lateral kurvatur på minimum 30 grader og med stabilt Peyronies sykdom av minst 12 måneders varighet. (8-11) Studiepasientene ble gitt opptil 4 behandlingssykluser med Xiapex (totalt 8 injeksjoner) eller med placebo (ukene 0, 6, 12, 18), og ble deretter fulgt opp i en oppfølgingsperiode uten behandling (ukene 24–52). I hver behandlingssyklus ble det administrert to injeksjoner med Xiapex 0,58 mg eller to injeksjoner med placebo med 1 til 3 dagers mellomrom. En penismodelleringsprosedyre ble utført på pasienter ved studiestedet 1 til 3 dager etter den andre injeksjonen av syklusen. Behandlingssyklusen ble gjentatt ved cirka seks ukers intervaller opptil tre ganger til, maksimalt totalt 8 injeksjonsprosedyrer og totalt 4 modelleringsprosedyrer. I tillegg ble pasientene anmodet om å utføre penismodellering hjemme i seks uker etter hver behandlingssyklus.

Menn med aktiv PD, fullstendig plakkforkalkning, ventral kurvatur, erektil dysfunksjon som ikke responderer på oral behandling med PDE5-hemmere eller intravenøs behandling med prostaglandin E1 ble ekskludert fra studiene

Støttende dokumentasjon består av 1 open-label fase III studie med samme inklusjonskriteria som IMPRESS studiene, og 4 sykluser behandlingsregimet men med oppfølgingstid på 36 uker. (Levine, Cuzin et al 2015) I tillegg finnes det to prospektive, open-label, ikke kontrollerte studier hvor pasienter ble behandlet med modifisert behandlingsregime med 3 sykluser og 1 injeksjon per syklus.

Utfallsmål var prosentvis endring av penis kurvatur fra oppstarten og til studien slutt (uke 12; 36 og 52); andel pasienter med bedring. Endring i pasientrapporterte symptomer basert på Peyronies Disease Questionnaire (PDQ); Endring målt med <international Index of Erectil Function (IIEF); andel repondere med ≥ 1 GAPD (Global Assessment Peyronies Disease).

Resultater

Oppfølgingstid var på 52 uker. (Gelbard, Hellstrøm et al. 2013), Gelbard, Goldstein et al 2013 og Lipshultz, Goldstein et al 2015). Resultater fra sammenlagt analyse av IMPRESS 1 og 2 studier med til sammen 551 PD pasienter viser større reduksjon av kurvaturen hos pasienter behandlet med Xiapex mot placebo (17 grader vs. 9,3 grader). Større andel pasienter har oppnådd reduksjon i graden av kurvaturen (34 % vs. 17 %). I tillegg er det rapportert statistisk signifikante forbedringer i alle andre utfall bortsett fra smerter i penis. (4, 10-14)

Det finnes ikke langtidsdata for å fastsette varigheten av denne effekten. Tabellen 2 viser endring i kurvatur ved bruk av både standard behandlingsprotokoll og modifisert protokoll. Tabell 3 viser i tillegg resultater for sekundære utfallsmål. En studie med open-label design (N = 36) og samme protokoll har vist lignende resultater. To andre studier med den modifiserte protokollen har vist sammenlignbare resultater ved 12 ukers oppfølging.

Det er dokumentert at Xiapex har bedre effekt enn placebo. Dokumentasjonsgrunnlaget bygget på resultater ved bruk av standard behandlingsregimet med 4 X 2 injeksjoner.

Tabell 2 (SOBI): Endring i kurvatur IMPRESS 1+2

	Kurvatur vid baseline				
	15°-30°	31°-45°	46°-60°	60°-75°	76°-90°
Reduktion från baseline IMPRESS 1&2 i Placebo-grupp		-17,1% (n=174)		-23% (n=37)	
Reduktion från baseline IMPRESS 1&2 i Xiapex-grupp		-33,8% (n=318)		-35% (n=83)	
Reduktion från baseline, Open-label studie		-33,2% (mITT, n=165)		-37,3% (mITT, n=73)	
Reduktion från baseline Raheem 2017 mod. protokoll	-36% (n=5)	-31% (n=14)	-32% (n=16)	-35% (n=13)	-30% (n=5)

Tabell 3 SOBI: Resultater fra alle studier

	IMPRESS 1&2 Placebo-grupp vid vecka 36 (N=211)	IMPRESS 1&2 Xiapex-grupp vid vecka 52 (N=401)	Open-label studie, Xiapex-grupp vid vecka 36 (N=238)	Raheem 2017 mod. protokoll, Xiapex-grupp vid vecka 12 (N=53)	Capece /Cocci 2018 mod. protokoll, Xiapex-grupp vid vecka 12 (N=135)
Genomsnittlig förändring i kurvatur (grader)	-9,3°	-17,0°	-18,3°	-17,36°	-19,07°
Genomsnittlig förändring i kurvatur (%)	-18,2%	-34% (p<0,0001*)	-34,4% (95% CI: -37,6%, -31,6%)*	-31,4% (p<0,001)	ej rapporterat
IIEF overall satisfaction poäng	0,4	1,0 (p<0,05*)	1,1 (95% CI: 0,8; 1,4)*	1,8 (p<0,001)	1,21 (p<0,01)
Penislängd (cm)	0,2	0,4 (p<0,05)	0,4 (95% CI: 0,2; 0,5)*	0,4 (p<0,01)	ej rapporterat
PDQ fysiska och psykiska symptom poäng	-1,3	-2,9 (p<0,05*)	-4,2 (95% CI: -4,9; -3,6)*	-1,53 (n.s.)	-2,62 (p<0,01)
PDQ penil smärta poäng	-4,3	-4,4 (n.s.)	-5,3 (95% CI: -6,2; -4,4)*	-1,7 (p<0,05)	-1,55 (p<0,01)
PDQ besvär poäng	-1,8	-2,8 (p<0,01*)	-3,3 (95% CI: -3,7; -2,8)*	-2,79 (p<0,01)	-4,43 (p<0,01)

P-värden anger statistisk signifikans för skillnad mot baseline om inget annat anges

* jämfört med placebo-gruppen

Legemiddelverkets vurdering

Relativ effekt data

- Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av Xiapex mot annet aktiv medikamentell behandling eller mot relevant kirurgisk prosedyre. Det er ikke utført indirekte sammenligninger mot annet medikamentell terapi med begrunnelse at ingen andre legemidler har denne indikasjonen og behandlingen anses for eksperimentell.
- Xiapex mot placebo har vist dokumentert større grad av reduksjon av kurvaturen samt bedring på pasientrapporterte utfall relatert til psykiske og fysiske symptomer.
- Xiapex mot kirurgisk behandling. Naive indirekte sammenligninger mot kirurgi tyder på at Xiapex har noe dårligere effekt på reduksjon av kurvatur enn kirurgiske inngrep som plikering eller grafting. Risiko for alvorlige komplikasjoner er betydelig redusert sammenlignet med kirurgi og behandlingen er mindre ressurskrevende enn graftingsoperasjon.

Sammenligningsgrunnlag i analysen

Legemiddelverket mener at kirurgi er ett relevant alternativ til Xiapex for PD pasienter. SOBI har valgt å avgrense relevant pasientpopulasjon til voksne menn med PD og kurvatur over 60 grader hvor graftingsprosedyre er relevant. Denne selekterte subgruppen gjenspeiler bare delvis studiepopulasjonen og er smalere enn antydnet potensiell bruk i klinisk praksis. Avgrensningen er ikke begrunnet med effektdata fordi pasienter i IMPRESS studiene hadde i gjennomsnitt kurvatur på 51 grader, og resultater var positive for alle pasientgrupper uavhengig av graden av kurvatur. Innspill fra norske klinikere tyder på at seleksjon av riktige pasienter tar hensyn til klinisk vurdering av Peyronies plakk, omfang og graden av plakk, plassering, enn selve graden av krummingen.

Selv om effektlikheten er ikke tilstrekkelig dokumentert antar Legemiddelverket at det er sannsynlig at Xiapex vil kunne erstatte bruken av kirurgi hos selekterte pasienter. Flere nylig publiserte systematiske oversikter av relevant behandling av PD konkluderer med at bruken av kolagenaser kan være et nyttig tilbud til selekterte PD pasienter. Doseringen, valg av optimal tidspunkt for behandling, valg av behandlingsregimet og kriterier for seleksjon av pasienter er fortsattremdeles ikke endelig avklart.

Dokumentert nytte i forhold til kostnader

Valg av kostnadsminimering analyse forutsetter antagelse om lik effekt. Dokumentasjon for relativ effekt mot graftingskirurgi bygger på naive sammenligninger og effektstørrelse er dermed svært usikker. Det synes at effekten av Xiapex er til og med noe dårligere enn kirurgi fordi behandlingen gir mindre reduksjon av kurvaturen og det er færre respondere. Nylig publiserte resultater av en prospektiv analyse fra en ikke-randomisert studie med totalt 55 pasienter behandlet med henholdsvis kolagense clostridium histolyticum, plikering og grafting kan tyde på at kirurgisk intervensjon har overlegent bedre effekt på reduksjon av kurvaturen men er samtidig forbudt med større risiko for alvorlige bivirkninger.

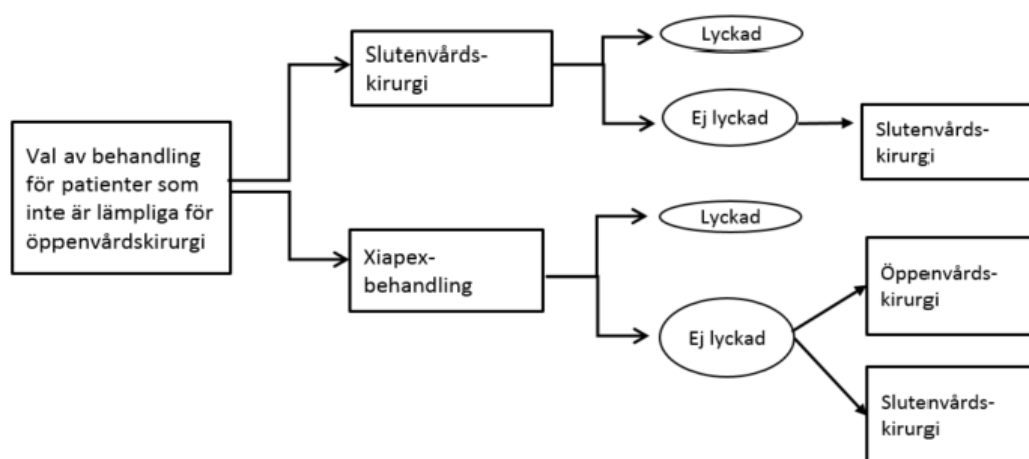
Legemiddelverket mener at en avgrensning av analysen til pasienter med kurvatur på ≥ 60 grader som egner seg for graftingsoperasjon kan være vanskelig å forsvare siden bare 22 % av studiepasientene i IMPRESS 1 og 2 hadde kurvatur 61-90 grader. Dobbelte så mange studiepasienter (46 %) hadde kurvatur på 30-45 grader mens 32 % hadde kurvatur på 46-60 grader. Effekten av Xiapex som prosentvis reduksjon av kurvatur var sammenlignbar i alle tre grupper på 31-33%. Avgrensningen til gruppen av pasienter med 60 graders kurvatur som er kandidater for graftingsoperasjon er i all hovedsak begrunnet med nytte/kostnad forhold. Klinikere har vært skeptiske til den foreslåtte avgrensningen av pasientgruppen, og mener at

pasienter med 30-40 grader kurvatur bør også kunne tilbys behandlingen siden de uten tvil kan ha positiv respons.

Kostnader

SOBI har brukt en enkel modell for å fastsette ressursbruken. Figur 2

Figur 2: Illustrasjon av kostnadsminimeringsmodellen for ulike behandlingsvalg av PD (SOBI)



SOBI har satt opp tabell med relevante enhetskostnader for norske forhold, basert på antagelser fra sin base-case analyse. Se vedlagt tabell 4. Legemiddelpris er oppgitt som AUP uten MVA. (<https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/innsatsstyrt-finansiering-isf-og-drg-systemet/innsatsstyrtfinansiering-isf#regelverk-isf-2017>). Oppdatert pris per januar 2019.01.21

Antagelser for bruk av ressurser ved henholdsvis graftingsoperasjon og ved behandling med Xiapex injeksjoner er utført i samarbeid med norsk urolog. Plikering er ikke inkludert i tabellen som ett relevant alternativ fordi SOBI anser at behandling med Xiapex ikke vil være kostnadsbesparende mot plikering. Tabell 4 viser kostnadsanalyse utført av SOBI.

Tabell 4 Kostnadsanalys SOBI

Behandling	Kostnad NOK	Kostnad NOK inkl. legebesök à 1295kr (DRG-liste somatikk ISF-2019. DRG 811R, vikt 0,029 * 44654kr)	Kostnad inkl. oppfølgende behandling for den andel pasienter som ikke får tilfredstillende resultat
Plikering en gang	11 253 kr	12 548 kr	20 876 kr
Kilde og forklaring	0,252 * 44654kr DRG-liste somatikk ISF-2019. DRGKode 3410	11253 kr + 1295 kr 1 oppfølgende legebesøk etter plikering.	$12548kr + 0,1*12549kr + 0,1*70732kr$ Nåstan 20% av pasienterna som får kirurgi får en oppfølgende operation. (Xiapex EPAR s. 116). Det antas at 10% føljs opp med ny plikering og 10% føljs opp med kirurgi
Grafting en gang	69 437 kr	70 732 kr	84 878 kr
Kilde og forklaring	1,555 * 44654kr DRG-liste somatikk ISF-2019. DRGKode 341	69437 kr + 1295 kr 1 oppfølgende legebesøk etter grafting.	$70732kr + 0,2*70732kr$ Nåstan 20% av pasienterna som får kirurgi får en oppfølgende operation. (Xiapex EPAR s. 116). Det antas at samtlige 20% føljs opp med kirurgi (t.ex ny grafting eller penisimplantat).
Xiapex standard protokoll med 4 x 2 injeksjoner	52 237 kr	69 072 kr	73 240 kr
Kilde og forklaring	4*2*6530kr	$52237kr+(1295*12)$ Totalt 13 legebesök (3 per sykel + 1 oppfølging)	Eftersom behandling med det modifierade protokollet bedömts som likvärding den med standardprotokollet (Raheem&Ralph, Sex Med Rev 2017;) antas samma utfall med standard protokollet som i Raheem 2017 (se nedan)
Xiapex modifisert protokoll med 3 injeksjoner	19 590 kr	24 770 kr	28 938 kr
Kilde og forklaring	3*6530kr	$19590kr+(1295*4)$ Totalt 4 legebesök (1 per sykel + 1 oppfølging)	$24770kr + 0,038*70732kr + 0,118*12548$ 15% antas få efterföljande behandling. Rational: 8 av 53 pts (15%) opplevde ingen förbättring i PDQ (Raheem 2017). 3,8% antas få efterföljande grafting. Rational: 96,2% av pasienterna fick minskad kurvatur (Raheem 2017) --> 3,8% hade ingen effekt på kurvatur. Vi antar att dessa 3,8% ingår i de 15% som inte hade effekt på PDQ Resterande pasienter (11,8%) antas få efterföljande plikering.
Xiapex 1 injeksjon	6 530 kr		
Kilde og forklaring	Xiapex AUP uten MVA 8162kr/1,25 = 6530k		

Tabell 5: Kostnader for behandling med Xiapex

Denna analyse inkluderar endast kostnader för Xiapex					
Xiapex AUP inkl. mva.	8 162,00 kr				
Historisk försäljning					
	2015	2016	2017		
Antal pasienter	20	75	150		
Genomsnittligt antal injeksjoner per pasient	4	4	3,5		
Total kostnad	652 960 kr	2 448 600 kr	4 285 050 kr		
Kostnader för Xiapex (antal pasienter * kostnad per spruta)					
	2019	2020	2021	2022	2023
Antal pasienter	100	70	70	70	70
Genomsnittligt antal injeksjoner per pasient	3	3	3	3	3
Total kostnad	2 448 600 kr	1 714 020 kr	1 714 020 kr	1 714 020 kr	1 714 020 kr

Pris for Xiapex behandling har stor betydning for vurdering av kostnadseffektiviteten.

Antall behandlinger med Xiapex vil påvirke totalprisen per pasient, og dette kan variere fra 3 til og med totalt 8 injeksjoner. Data fra pivotale studier bygger på resultater basert på 4 sykluser med 2 injeksjoner hver. Det var nærmere 80 % av pasientene i begge grupper som har gjennomført dette behandlingsregimet. Det finnes ikke retningslinjer med tydelige anbefalinger av antall injeksjoner. Det er vanskelig å forutsi hva som blir etablert praksis, men norske klinikere var positive til færre antall besøk og behandlinger, gitt at effekten er tilfredsstillende. Den modifiserte behandlingen med kun tre sykluser med 1 injeksjon per syklus beskriver prospektive resultater fra to urologiske klinikker fra henholdsvis England og Italia. Norske klinikere var mer åpne for individuell tilpasning av behandlingen, og antydte behov for 3-6 behandlinger basert på sine egne erfaringer.

Budsjettkonsekvenser

SOBI har levert beregninger av budsjettkonsekvenser basert på den modifiserte behandlingsprotokollen med kun 3 injeksjoner. Budsjettkonsekvenser ved valg av modifisert behandlingsprotokoll vises i tabellen under (i mill. kr. inkl. mva.). Pasientgruppen er avgrenset til menn med peniskurvatur på over 60 grader som er kandidater for grafting operasjon.

De antatte totale kostnader for Xiapex er beskjedne grunnet liten pasientgruppe og at det forutsettes bruke av modifisert behandlingsprotokoll med kun tre injeksjoner. Bruk av standard behandlingsprotokoll med inntil 8 injeksjoner vil øke kostnadene. Budsjettkonsekvenser i praksis kan innebære en besparelse siden kostnader for behandling med Xiapex er lavere enn kostnader for graftingsoperasjon. Beregningene er usikre og forutsetter at Xiapex brukes kun til pasienter som normalt hadde fått tilbud om grafting samt bruk av modifisert behandlingsprotokoll.

Tabell 6: Antatte budsjettkonsekvenser mot graftingsoperasjon (SOBI)

Scenario A: Budgetkonsekvensanalyse <i>med Xiapex</i> till pasienter med >60o kurvatur					
	2019	2020	2021	2022	2023
Antal pasienter	100	70	70	70	70
Genomsnittlig kostnad per pasient (Xiapex) modifisert protokoll	33 834 kr	33 834 kr	33 834 kr	33 834 kr	33 834 kr
Total kostnad	3 383 448 kr	2 368 414 kr	2 368 414 kr	2 368 414 kr	2 368 414 kr
Scenario B: Budgetkonsekvensanalyse <i>utan Xiapex</i> till pasienter med >60o kurvatur.					
	2019	2020	2021	2022	2023
Antal pasienter	100	70	70	70	70
Genomsnittlig kostnad per pasient (Grafting)	84 878 kr	84 878 kr	84 878 kr	84 878 kr	84 878 kr
Total kostnad	8 487 840 kr	5 941 488 kr	5 941 488 kr	5 941 488 kr	5 941 488 kr
Forskjell scenario A (med Xiapex) vs. B (utan Xiapex)					
	2019	2020	2021	2022	2023
Antal pasienter	100	70	70	70	70
Forskjell i genomsnittlig kostnad per pasient (Xiapex vs. grafting)	- 51 044 kr	- 51 044 kr	- 51 044 kr	- 51 044 kr	- 51 044 kr
Total kostnad / besparing	- 5 104 392 kr	- 3 573 074 kr	- 3 573 074 kr	- 3 573 074 kr	- 3 573 074 kr

Oppsummering

- Xiapex har dokumentert bedre effekt enn placebo i behandlingen av PD pasienter.
- Effekten mot kirurgiske operasjoner som plikering eller grafting er dårligere dokumentert da det finnes kun naive sammenligninger, men det synes at effekten er noe dårligere.
- Bivirkingsprofil av Xiapex tyder på at de fleste reaksjoner er knyttet til behandlingsstedet og er forbigående. Klinikere mener at Xiapex er forbundet med lavere risiko for alvorlige bivirkninger sammenlignet med graftingsoperasjon.
- Xiapex behandling er dyrere enn plikering og dermed ikke kostnadseffektiv.
- Xiapex kan være kostnadseffektiv/ besparende mot Graftingsoperasjon. Grafting er betydelig mer ressurskrevende enn plikering og er forbundet med større risiko for komplikasjoner. Sammenligningen mot Xiapex forutsetter at det kan oppnås sammenlignbare resultater hos denne selekterte pasientgruppen. Beregninger baserer seg på bruken av modifisert behandlingsprotokoll med kun tre injeksjoner.
- Budsjettkonsekvenser ved å ta i bruk Xiapex til voksne pasienter med 60 graders kurvatur som alternativ til graftingsoperasjon innebærer en potensiell besparelse. Også her antas det at standard behandling blir modifisert behandlingsprotokoll med kun tre injeksjoner.

Nylig publisert svensk metodevurdering utført av TLV (desember 2018) konkluderer med at refusjonen i Sverige skal være begrenset til pasienter med penis kurvatur 60 grader som er kandidater for graftingsoperasjon. TLV har pålagt Sobi ansvaret for å informere om denne begrensningen av bruken til definert pasientpopulasjonen i all sin reklamemateriell og annet

informasjon til leger. TLV har også krevd at Sobi skal rapportere frem til år 2022 om andelen av svenske pasienter som behandles med de to ulike doseringsregimer: 4 sykluser med 2 injeksjoner hver (totalt 8 injeksjoner) vs. 3 sykluser med 1 injeksjon hver. (15)

Disse anbefalingene kombinert med krav til oppfølging og rapportering på bruk av Xiapex i klinisk praksis vil bidra til bedre data grunnlag for senere evaluering. Det finnes ikke tilsvarende norsk register.

Statens legemiddelverk, 02/02- 2018

Elisabeth Bryn

Krystyna Hviding

Enhetsleder

Saksbehandler

Referanser

1. Anaissie J, Yafi FA, Traore EJ, Sikka SC, Hellstrom WJ. Survey of patient and partner satisfaction following collagenase *Clostridium histolyticum* treatment for Peyronie's disease. *Andrology*. 2017;5(2):274-7.
2. Hellstrom WJ, Yafi FA. Current state of affairs of Peyronie's disease. *Transl Androl Urol*. 2016;5(3):278-9.
3. Yafi FA, Haney NM, Anaissie J, DeLay KJ, Trost L, Khera M, et al. Practice Patterns in the Diagnosis and Management of Hypogonadism: A Survey of Sexual Medicine Society of North America Members. *Urology*. 2017;106:87-95.
4. Brimley SC, Yafi FA, Greenberg J, Hellstrom WJG, Tue Nguyen HM, Hatzichristodoulou G. Review of Management Options for Active-Phase Peyronie's Disease. *Sex Med Rev*. 2018.
5. Hatzichristodoulou G, Osmonov D, Kubler H, Hellstrom WJG, Yafi FA. Contemporary Review of Grafting Techniques for the Surgical Treatment of Peyronie's Disease. *Sex Med Rev*. 2017;5(4):544-52.
6. Klem KH. Peyronies sykdom- medikamentell og kirurgisk behandling. *Kirurggen*. 2016(1.november 2016).
7. EMA. Xiapex SPC. Norsk Preparatomtale. 2015. www.legemiddelverket.no

8. Abdel Raheem A, Capece M, Kalejaiye O, Abdel-Raheem T, Falcone M, Johnson M, et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. *BJU Int.* 2017;120(5):717-23.
9. Abdel Raheem A, Johnson M, Abdel-Raheem T, Capece M, Ralph D. Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Peyronie's Disease-A Review of the Literature and a New Modified Protocol. *Sex Med Rev.* 2017;5(4):529-35.
10. Abdel Raheem A, Johnson M, Ralph D, Garaffa G. Collagenase clostridium histolyticum: a novel medical treatment for Peyronie's disease. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(4):380-5.
11. Capece M, Cocci A, Russo G, Cito G, Giubilei G, Cacciamani G, et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease: a prospective Italian multicentric study. *Andrology.* 2018;6(4):564-7.
12. Anaissie J, Hellstrom WJ, Yafi FA. Collagenase Clostridium Histolyticum for the Treatment of Peyronie's Disease: A 'Real World' Clinical Perspective. *Drugs.* 2016;76(16):1523-8.
13. Anaissie J, Yafi FA, DeLay KJ, Traore EJ, Sikka SC, Hellstrom WJG. Impact of Number of Cycles of Collagenase Clostridium Histolyticum on Outcomes in Patients With Peyronie's Disease. *Urology.* 2017;100:125-30.
14. Cwikla DJ, Yafi FA. Intralesional collagenase Clostridium histolyticum in the management of Peyronie's disease: current best practice. *Ther Adv Urol.* 2018;10(4):139-53.
15. TLV. Xiapex 3562/2017. Beslut rapport 22.03.2018. <https://www.tlv.se>