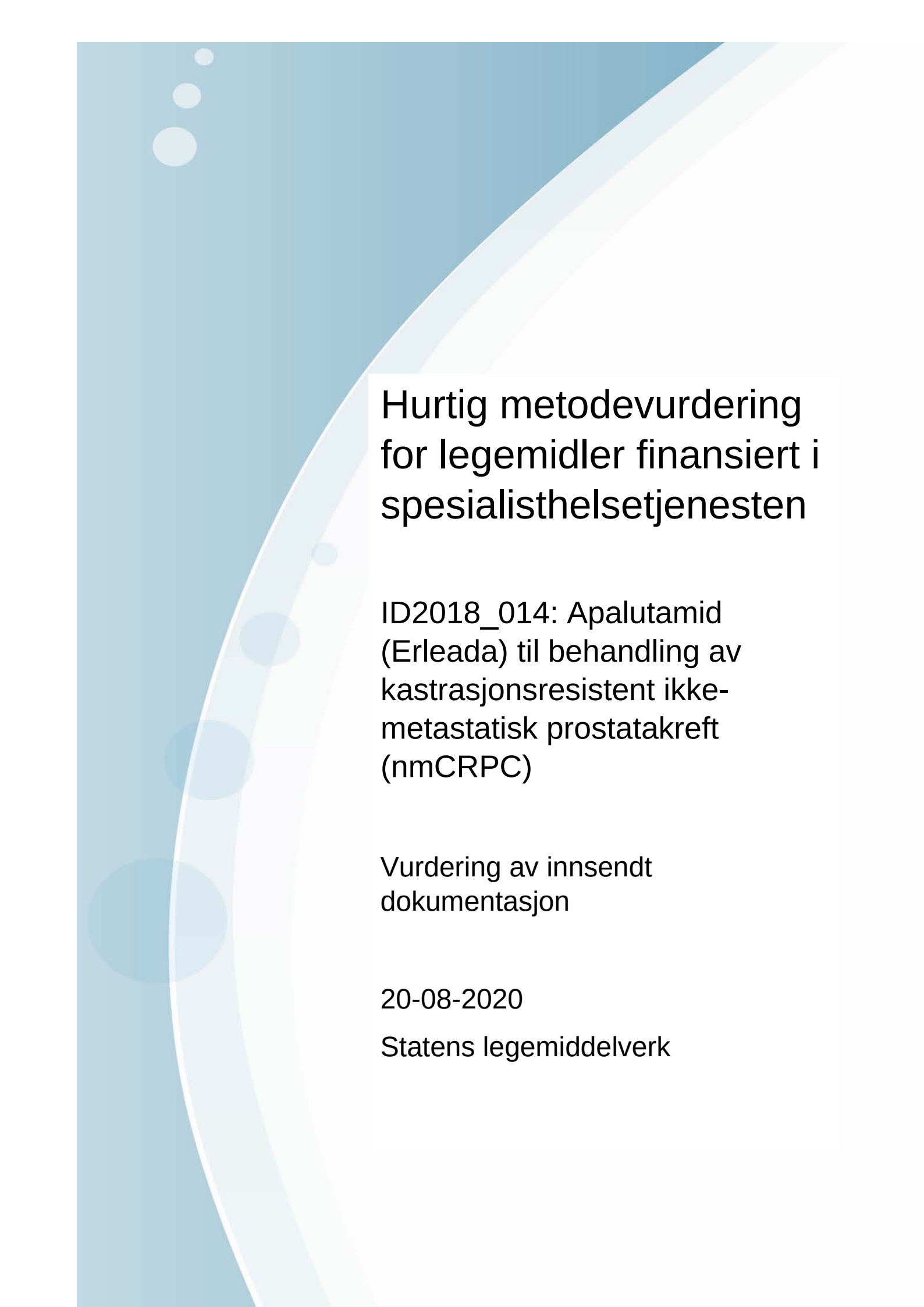




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_014: Apalutamid
(Erleada) til behandling av
kastrasjonsresistent ikke-
metastatisk prostatakraft
(nmCRPC)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-08-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlet Erleada (apalutamid). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Erleada i henhold til bestilling «ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS.

Bakgrunn

Erleada er et legemiddel til behandling av prostatakraft, i de tilfeller der sykdommen ikke har metastasert, men hvor sykdommen ikke lenger responderer på androgen deprivasjonsterapi (ADT). Den generelle kliniske effekten ved behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Basert på innspill fra klinikere, antas det at om lag 50-100 nye pasienter er aktuelle for behandling med Erleada i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT) hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Erleada i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT) er i den kliniske fase III-studien SPARTAN vist å gi en signifikant lengre metastasefri overlevelse sammenlignet med ADT alene. Dataene for totaloverlevelse ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2) var fortsatt umodne, og gjør at langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet, er noe usikker. Nye data som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis») (mai 2020) viser at median OS var signifikant lengre for pasienter som fikk behandling med apalutamid + ADT sammenlignet med placebo + ADT. Disse dataene er ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell. Legemiddelverket finner det ikke hensiktsmessig å avvente en slik oppdatering av søknaden på nåværende tidspunkt i saksbehandlingen.

Legemiddelverket mener at effekten av Erleada på metastasefri overlevelse er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Alvorlighetsgraden er representert ved absolutt prognosetap (APT) for pasienter som får dagens standardbehandling. Legemiddelverket har beregnet APT for den aktuelle pasientpopulasjonen, behandlet med dagens standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi (ADT) alene), til ca. 6,4 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Kostnadseffektivitet

I Legemiddelverkets hovedanalyse, når legemiddelpriser er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) ekskl. merverdiavgift (mva.), er merkostnad for Erleada i kombinasjon med ADT sammenliknet med ADT alene (inkrementell kostnads-effekt rate; IKER):

1 235 634 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1 136 209 NOK per vunnet leveår.

Janssen-Cilag har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for Erleada. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for Erleada sammenliknet med ADT alene ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva. per juni 2020) for alle legemidlene som inngår i analysen er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

Et vesentlig usikkerhetsmoment i analysene er effekten av den påfølgende behandlingen pasientene vil få etter progresjon på Erleada, altså overførbarheten av det som ble gitt i SPARTAN-studien versus norsk klinisk praksis. På bakgrunn av innspill fra norske klinikere, og betydningen valget av påfølgende behandling har for resultatene, velger Legemiddelverket å presentere resultatet også for scenarioanalysen der forutsetningene for påfølgende behandling er endret. Ved endret påfølgende behandling iht. til norsk klinisk praksis er merkostnaden for Erleada sammenliknet med ADT alene når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP (ekskl. mva.):

858 458 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

788 884 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelprisene baseres på LIS-AUP per juni 2020 (ekskl. mva.) i dette scenariet blir merkostnaden for Erleada sammenliknet med ADT alene:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar i sin hovedanalyse at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Erleada (apalutamid) ved behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft vil være om lag 70 millioner NOK (inkl. mva.) per år i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ca. ■ NOK.

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets scenarioanalyse med endret påfølgende behandling, som i større grad reflekterer norsk klinisk praksis, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 53 millioner NOK (inkl. mva.) i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ca. [REDACTED] NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlet Erleada (apalutamid). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Erleada i henhold til bestilling «ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på innspill fra klinikere antas det at det i Norge vil være om lag 50-100 nye pasienter årlig som er aktuelle for behandling med Erleada i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT).

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Alvorlighetsgraden er representert ved absolutt prognosetap (APT) for pasienter som får dagens standardbehandling. Legemiddelverket har beregnet APT for den aktuelle pasientpopulasjonen, behandlet med dagens standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi (ADT) alene), til ca. 6,4 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

I behandlingen av prostatakraft benyttes det ofte legemidler til medikamentell/kjemisk kastrasjon, med den hensikt å redusere mengden androgener i blodet. Dermed fjernes/hemmes testosteronets vekst-stimulerende effekt på kreftcellene. Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over fra kastrasjonsfølsom fase til kastrasjonsresistent fase. ADT har lenge vært standardbehandling ved prostatakraft for å fjerne androgenstimulering av kreftcellene hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert (orkiektomi). Kastrasjonsbehandlingen med ADT fortsettes også i den kastrasjonsresistente fasen og gis i prinsippet som livslang behandling, da seponering kan lede til raskere utvikling av metastaser.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, placebo-kontrollerte, dobbelt-blindete fase III-studien SPARTAN, hvor behandling med Erleada i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT), bestående av gonadotropinfrisettende hormonanaloger eller orkiektomi, ble sammenlignet med ADT alene. Pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft, og med høy risiko for å utvikle metastaser ble inkludert i studien. Pasientpopulasjon og komparator ble vurdert som relevante for norske forhold. Resultater fra SPARTAN-studien viste en signifikant lengre metastasefri overlevelse (MFS) ved bruk av Erleada i kombinasjon med ADT (median MFS 40,5 måneder), sammenlignet med ADT alene (median MFS 15,7 måneder). Ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2) ble det ikke vist en statistisk signifikant overlevelsesgevinst, men data for

totaloverlevelse (OS) var fortsatt umodne, og med få antall hendelser. Median overlevelse ved IA2 ble ikke nådd for noen av behandlingsarmene.

I SPARTAN-studien ble pasienter som progredierte til metastaserende sykdom gitt påfølgende behandling som samsvarer lite med norsk klinisk praksis. Det er derfor en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til overførbarhet av påfølgende behandlingslinjer til norsk klinisk praksis, noe som kan påvirke effektdata for totaloverlevelse. Likevel, i sin helhet anses overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis som tilstrekkelig god.

Legemiddelverket vurderer at effekt med hensyn på metastasefri overlevelse og sikkerhet ved behandling med Erleada i kombinasjon med ADT er godt dokumentert. Dataene for totaloverlevelse ved tidspunktet for den andre interimanalysen (IA2) var fortsatt umodne, noe som gjør at langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet, er noe usikker. Nye data som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis») (mai 2020) ble forelagt legemiddelverket helt i slutfasen av denne metodevurderingen. Disse oppdaterte dataene viser at median OS var signifikant lengre for pasienter som fikk behandling med apalutamid + ADT (73,9 måneder) sammenlignet med placebo + ADT (59,9 måneder) (HR=0,78; p=0,0161). Median behandlingstid ved dette analysetidspunktet var 33 måneder for apalutamid + ADT versus 12 måneder for placebo + ADT. Dataene viser en forbedret OS fra forrige datakutt. På bakgrunn av dette kan den estimerte nyttegevinsten av behandling med apalutamid + ADT basert på innsendt modell være underestimert i forhold til en oppdatert modell som inkluderer mer modne OS-data. Resultatene i denne metodevurderingen er derfor sannsynligvis konservative anslag i den forstand at IKER kan være overestimert.

Disse nye dataene er imidlertid ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell.

Legemiddelverket finner det ikke hensiktsmessig å avvente en slik oppdatering av søknaden på nåværende tidspunkt i saksbehandlingen.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad og med en frekvens på $\geq 15\%$, inkluderte fatigue, hypertensjon, diaré, fall, kvalme, artralgi, vektnedgang, ryggsmarter og hetetokter. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 var høyere hos pasienter som mottok apalutamid (53,1 %) sammenlignet med pasienter som mottok placebo (36,7 %). Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 som forekom hyppigere i apalutamid-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen var hovedsakelig hypertensjon, hudutslett, benbrudd og fall. Andelen pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger var høyere i apalutamid-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Janssen-Cilag, bortsett fra følgende:

- Endret bivirkningsfrekvens for hudutslett og benbrudd slik at det var samsvar mellom innsendt modell og klinisk dokumentasjon.
- Faktisk maksimal AUP eks. mva. for alle legemidler som inngår i analysen, i motsetning til antatt AUP som Janssen-Cilag benyttet
- Vekting av HRQoL (QALY) for mCRPC mellom innsamlede nyttevekter fra SPARTAN-studien og LATITUDE-studien
- Endret fordeling av ADT-behandlinger etter vurdering av bicalutamid som ikke relevant del av ADT-behandling i analysen
- Endret framskrivningen av behandlingsslengde (TTTD) fra Weibull- til eksponentiell funksjon
- Modellering av behandlingsslengde endret fra ujustert TTTD til justert TTTD fra 4 måneder, deretter framskrivning ved eksponentiell funksjon
- Separasjon av funksjonsformer for framskrivning av behandlingsarmene for OS, fra felles funksjonsform til individuelle kurver for hver behandlingsarm
- Endret fra crossover-justerte til ujusterte OS-data

Resultatene fra Legemiddelverkets analyser, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP (ekskl. mva.), er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyser (basert på maksimal AUP uten mva., per pasient, diskonterte tall).

	Apalutamid + ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 099 135	1 308 358	790 777
Totale QALYs	4,144	3,504	0,640
Totale leveår	5,317	4,620	0,696
Merkostnad per vunnet QALY	1 235 634		
Merkostnad per vunne leveår	1 136 209		

Janssen-Cilag har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for apalutamid. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for apalutamid sammenliknet med ADT alene ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) for alle legemidlene som inngår i analysen er:

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

Et vesentlig usikkerhetsmoment i analysene er effekten av den påfølgende behandlingen pasientene vil få etter progresjon på apalutamid, altså overførbarheten av det som ble gitt i SPARTAN-studien versus norsk klinisk praksis. På bakgrunn av innspill fra norske klinikere, og betydningen valget av påfølgende behandling har for resultatene, velger Legemiddelverket å presentere resultatet også for scenarioanalysen der forutsetningene for påfølgende behandling er endret. Resultatene er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets scenarioanalyse (basert på maksimal AUP uten mva., per pasient, diskonterte tall).

	Apalutamid + ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 592 219	1 043 124	549 095
Totale QALYs	4,144	3,504	0,640
Totale leveår	5,317	4,620	0,696
Merkostnad per vunnet QALY	858 458		
Merkostnad per vunne leveår	788 884		

Dersom legemiddelprisene baseres på LIS-AUP (ekskl. mva.) i dette scenariet blir merkostnaden for Erleada sammenliknet med ADT alene:

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

Janssen-Cilags base case analyse avviker fra Legemiddelverkets analyser. Resultatene i denne analysen, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP (ekskl. mva.) er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra Janssen-Cilags base case analyse, basert på maksimal AUP ekskl. mva.

	Apalutamid + ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 007 084	1 196 268	810 817
Totale QALYs	3,72	2,89	0,83
Totale leveår	5,19	4,36	0,83
Merkostnad per vunnet QALY	981 067		
Merkostnad per vunnet leveår	979 892		

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 70 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ca. [REDACTED] NOK.

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets scenarioanalyse med endret påfølgende behandling, som i større grad reflekterer norsk klinisk praksis, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 53 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ca. [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene, er av Legemiddelverket estimert å være små (øker budsjettkonsekvensene i år fem i Legemiddelverkets hovedanalyse med ca. 2 millioner NOK). Beregningene er ikke presentert separat.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige, og er ikke vurdert.

Legemiddelverkets vurdering

Det er usikkerhet i analysene vedrørende effekten av den påfølgende behandlingen pasientene vil få etter progresjon på apalutamid, altså overførbarheten av det som ble gitt i SPARTAN-studien versus norsk klinisk praksis. Dette er tatt hensyn til ved å presentere et scenario der forutsetningene for påfølgende behandling er endret til å i større grad reflektere forventet behandling i norsk klinisk praksis, der det antas at andregenerasjons ADT ikke vil brukes i flere linjer. I dette scenariet har Legemiddelverket antatt at endret påfølgende behandling ikke påvirker den kliniske effekten som er modellert. Kostnadene vil imidlertid reduseres i stor grad fordi det vil benyttes billigere alternativer etter progresjon enn å benytte andregenerasjons ADT i flere linjer. Dette reduserer kostnadene i apalutamid-armen i modellen i størst grad, og gir dermed en lavere IKER enn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Antagelsen om at effekten av påfølgende behandling ikke påvirkes av bruk av andregenerasjons ADT i flere linjer er imidlertid ikke dokumentert.

På grunn av umodne data ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2), er det noe usikkerhet knyttet til langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet. De nye dataene som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis») (mai 2020) viser en positiv trend i overlevelsesgevinst. Disse dataene er ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell. Det kan derfor ikke trekkes noen sikre konklusjoner om hvorvidt behandling med apalutamid i kombinasjon med ADT i en tidligere (ikke-metastaserende) fase av sykdommen vil kunne gi en gevinst på levetidsutsiktene til pasientene.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDSFORTEGNELSE	11
LOGG	13
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 PROBLEMSTILLING	15
1.2 IKKE-METASTASERENDE, KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC)	15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	19
1.4 BEHANDLING AV IKKE-METASTASERENDE KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC)	20
1.4.1 <i>Behandling med apalutamid</i>	20
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	21
1.4.3 <i>Komparator</i>	23
1.4.4 <i>Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-analoger/LHRH-agonister</i>	24
1.4.5 <i>Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist</i>	25
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	27
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	27
3 PICO.....	32
3.1 PASIENTPOPULASJON	32
3.2 INTERVENSJON	35
3.3 KOMPARATOR	39
3.4 UTFALLSMÅL	42
3.4.1 <i>Effekt</i>	42
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	54
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	57
4 ØKONOMISK ANALYSE	63
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	63

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	65
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	65
4.2	RESULTATER	74
4.2.1	<i>Firmaets base case analyse</i>	74
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	74
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	76
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	79
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	80
6	OPPSUMMERING	81
	REFERANSER	84
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	86
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER	90
A.1	<i>Budsjettkonsekvenser</i>	90
A.1.2	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	90
A.1.3	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	91
6.1.1	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	92
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	94

LOGG

Bestilling:	ID2018_014: Apalutamid (Erleada) - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft
Forslagstiller:	Spesialisthelsetjenesten, OUS
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Erleada
Virkestoff:	Apalutamid
Indikasjon:	Til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom
ATC-nr:	L02BB05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-08-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-10-2019
Klinikere kontaktet for første gang	28-02-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	31-10-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-02-2020 og 06-03-2020 25-3-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-03-2020, 19-03-2020 og 20-03-2020 16-04-2020 20-05-2020
Rapport ferdigstilt:	22-06-2020
Saksbehandlingstid:	244 dager hvorav 45 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 199 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug Ida Kommandantvold Kristian Samdal Nils Gunnar Løvsletten Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Arne Stenrud Berg Karol Axcrona
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.	

ORDLISTE

ADT	Androgen deprivasjonsterapi
AE	Adverse event (uønsket medisinsk hendelse)
AIC	Akaike information criterion
APA	Apalutamid
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CRPC	Kastrasjonsresistent prostatakraft
CT	Computed tomography
EAU	European Association of Urology
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status) (funksjonsstatus)
GnRH	Gonadotropinfrisettende hormon
IA1	Interimsanalyse 1
IA2	Interimsanalyse 2
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
KOL	Key opinion leader
LHRH	Luteinizing-hormone releasing hormone
MFS	Metastasefri overlevelse
MR	Magnetresonans
mCRPC	Metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft
mHSPC	Metastaserende hormonfølsom prostatakraft
nmCRPC	Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft
nmHSPC	Ikke-metastaserende hormonfølsom prostatakraft
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PH	Proporsjonal hazard
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Prostata spesifikt antigen
PSA-DT	Prostata spesifikt antigen - doblingstid
PSM	Partitioned survival model
PSMA-PET	Prostata spesifikt membranantigen-positron emisjons tomografi
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TTTD	Time to treatment discontinuation (behandlingslengde)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet av legemidlet apalutamid (Erleada). Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor-hemmer som blant annet er indisert til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom.

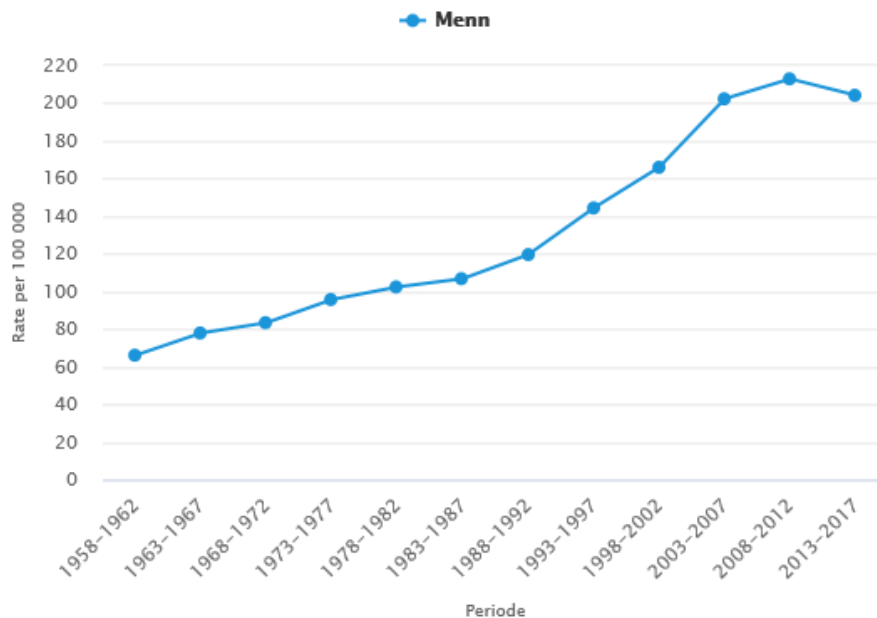
Janssen-Cilag har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor apalutamid sammenliknes mot standardbehandling (androgen deprivasjons-terapi; ADT) hos voksne menn med nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom.

1.2 IKKE-METASTASERENDE, KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC)

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakreft) er i dag den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde ca. 28 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2014-2018. I 2018 fikk 4848 menn prostatakreft i Norge. Dette er en nedgang i antall tilfeller fra 2017, da 5071 menn fikk diagnosen prostatakreft. Antallet nye tilfeller med prostatakreft i Norge i perioden 2014-2018 har sunket med 5,5 % når man sammenlikner med den foregående 5-årsperioden (2009-2013). Adskillig færre menn dør av prostatakreft hvert år. I 2017 døde 934 personer av prostatakreft i Norge, noe som utgjorde ca. 16 % av alle kreftdødsårsaker hos menn dette året (tall for 2018 ikke tilgjengelig). (1).

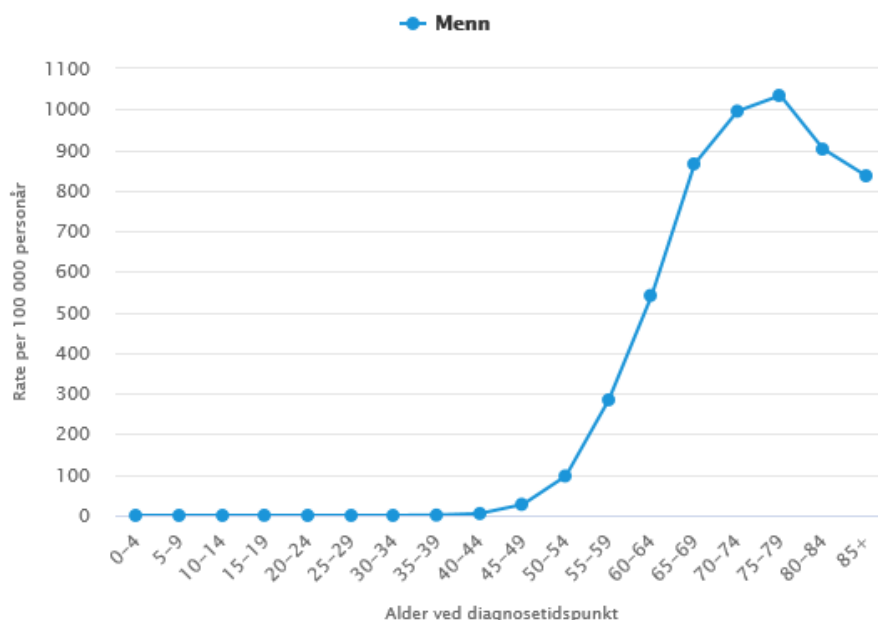
Det er fortsatt uklart hvorfor prostatakreft oppstår. Alder, arv, hormoner, kost, miljø og livsstil ser imidlertid ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. 10 % av prostatakrefttilfellene har bakgrunn i arvelig disposisjon (2). Metastaser til prostata forekommer svært sjelden; det er vanligere at kreftsvulster i naboorganer (blære, endetarm eller testikkel) vokser direkte inn i prostatakjertelen. Godartete svulster i prostata forekommer, men de er svært sjeldne (2, 3).

Figur 1: Forekomst av prostatakreft i perioden 1958–2017 (Kilde: Oncolex)



De siste 10-20 år har bruken av prostataspesifikt antigen (PSA)-testing blitt tatt i bruk for tidlig påvisning av prostata sykdommer, deriblant kreft. For praktiske formål er PSA organspesifikk, men ikke kreftspesifikk, og man kan finne forhøyede verdier ved godartet prostataforstørrelse (BPH), prostatitt og andre ikke-ondartede tilstander. Økt bruk av PSA-målinger, etterfulgt av biopsier, har imidlertid gjort at prostatakreft diagnostiseres tidligere i sykdomsforløpet, og median alder ved diagnosetidspunkt for prostatakreft har også gått ned, fra 74 år i periodene 1984-1988 og 1994-1998 til 69 år i perioden 2014-2018 (1-3).

Figur 2: Aldersspesifikk forekomst av prostatakraft i perioden 2013-2017 (Kilde: Oncolex)



Ifølge tall fra Kreftregisteret var det registrert 52.061 pasienter i live med prostatakraft i Norge pr. 31. desember 2018. Estimert relativ overlevelse for prostatakraft, basert på tallmaterialet for perioden 2014-2018, indikerer en 5-årsoverlevelse på 94,5 % (95 % KI: 93,9–95,1), en 10-årsoverlevelse på 88,3 % (95 % KI: 87,2–89,3) og en 15-årsoverlevelse på 77,8 % (95 % KI: 75,7–79,6). Blant de omtrent 5000 pasientene som ble diagnostisert med prostatakraft hvert år i perioden 2014–2018, hadde ca. 6,9 % fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Gjennomsnittlig overlevelse for pasienter med fjernmetastaser ved diagnose-tidspunktet er om lag 3 år (1, 2).

TNM-systemet betegner hvor utbredt sykdommen er på det tidspunktet den påvises. "T-stadium" betegner utbredelsen av den lokale tumor i og omkring prostata (T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom, T3 og T4 tilsvarer lokaltavansert sykdom). Deretter kan kreftsvulsten infiltrere gjennom kjertelkapselen og ut i fettvevet rundt denne og nærliggende strukturer (sædblæren, urinrør, blærehalsen). Metastasing kan skje på alle T-stadier. Dette kan skje lymfogen til regionale lymfeknuder, og videre til fjerne organer. "N" (node) uttrykker om det er spredning til lymfeknuder. "M" uttrykker fjernmetastaser. Fjernmetastaser er oftest lokalisert til skjelettet, men spredning til lever, lunger, peritoneum, binyrer og hjerne kan forekomme. Det aksiale skjelettet er angrepet hos 85 % av pasientene som dør av prostatakraft. Tilstedeværelsen og utbredelsen av beinmetastaser gjenspeiler prognosen for hver enkelt pasient (2-4).

Sykdomsutvikling og behandling av prostatakraft er nøye relatert til sykdomsstadium og sykdoms-utbredelse. Det er vesentlig å skille mellom kurerbar sykdom, potensiell kurerbar sykdom og pasienter som er i en palliativ situasjon. Grensene mellom disse gruppene er ikke entydige. Flere faktorer er vist å

være av betydning i vurdering av sykdomsprognose, herunder PSA, Gleason score ¹ og T stadium. PSA og Gleason score er vist å være uavhengige prognostiske faktorer for lymfeknutespredning, behandlingssvikt og død som årsak av prostatakreft. For å tilfredsstille krav til lav risiko for biokjemisk sykdomsutvikling (progresjon) må alle tre kriteriene være til stede (se Tabell 4). For intermediær eller høyrisiko er det tilstrekkelig med ett kriterium i den aktuelle gruppen utover kriteriene for lav risiko (5).

Tabell 4: Risikogrupper relatert til biokjemisk sykdomsutvikling (5)

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

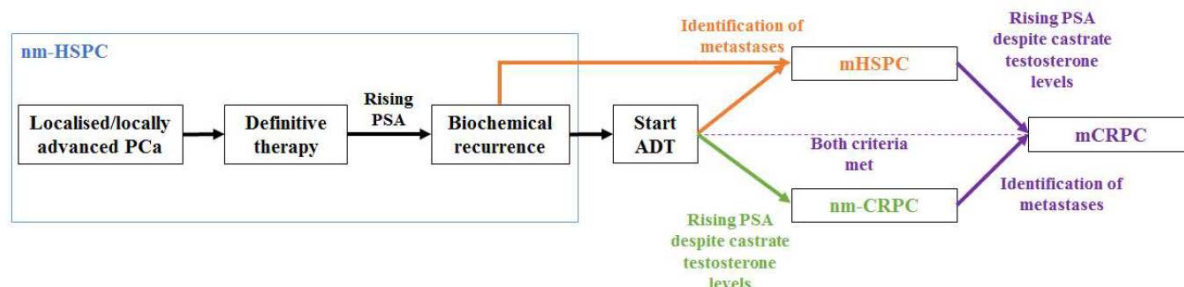
GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

I henhold til retningslinjer fra European Association of Urology (EAU) defineres kastrasjonsrefraktær prostatakreft (CRPC) som serum kastrasjonsnivå av testosteron (<1,7 nmol/l, ev. angitt som <50 ng/dl), og enten biokjemisk progresjon (dvs. tre påfølgende stigninger av serum PSA målt med 1 ukes mellomrom, hvorav to av målingene har 50 % stigning over nadir av PSA-nivået, og PSA økningen skal være >2 ng/ml), eller radiologisk progresjon (dvs. tilkommet 2 eller flere nye beinlesjoner ved skjelettskan eller av bløtdelsmetastaser i henhold til RECIST-kriterier). I henhold til de nevnte retningslinjene fra EAU vil om lag en tredjedel av menn med ikke-metastaserende, kastrasjonsrefraktær prostatakreft (nmCRPC) med økende PSA-nivå utvikle bein-/skjelettmetastaser innen 2 år (5).

Figur 3 under viser en skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft, fra lokalisert/ lokalavansert sykdom og fram til metastaserende kastrasjonsrefraktær prostatakreft (mCRPC).

¹ Gleason score er det mest brukte systemet for gradering av prostatakreft. Dette systemet angir en verdi mellom 2 og 10, hvor 2 er den minst aggressive og 10 den mest aggressive. Scoren er summen av de to hyppigst forekommende vekstmønstrene (grad 1-5) i svulsten. For å bli regnet med, må et vekstmønster (en grad) oppta mer enn 5 % av vevsprøven. Gleason score kan kun bestemmes i vevsmateriale (nålebiopsi eller operasjonspreparat). Cytologiske preparat kan ikke Gleason-graderes.

Figur 3: Skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft (6)



ADT: androgen deprivation therapy, CRPC: castration-resistant prostate cancer, HSPC: hormone-sensitive prostate cancer, m: metastatic, nm: non-metastatic, PCa: prostate cancer, PSA: prostate-specific antigen

Forekomsten av CRPC og mCRPC ble undersøkt i en studie med deltakelse fra åtte europeiske land (Tyskland, Frankrike, Storbritannia, Italia, Spania, Nederland, Belgia og Polen) samt Australia (7). I studien fant man at CRPC utgjorde 33 % av alle prostatakrefertilfellene samlet (lavest forekomst i Polen [25 %] og høyest forekomst i Spania og Nederland [37 %]). Blant disse CRPC-pasientene, hadde 24 % av pasientene ikke-metastaserende sykdom (nmCRPC) og 76 % metastaserende sykdom (mCRPC).

Pasientgrunnlag

Det finnes ingen norsk oversikt som gir grunnlag for å estimere antall pasienter som kommer inn under de ulike kategoriene. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder likevel at det lever om lag 3000 pasienter med CRPC i Norge i dag, og at det kanskje kan være om lag 50-100 pasienter som kommer inn under kategorien nmCRPC per år i Norge. Tallene er imidlertid beheftet med stor usikkerhet. I den innsendte dokumentasjonen fra Janssen-Cilag er det anslått at aktuell pasientpopulasjon (høyrisiko nmCRPC) er om lag 225 pasienter per år i Norge. Dette er basert på Janssen-Cilags egne interne data og i samråd med kliniske eksperter som firmaet har vært i kontakt med.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) er en alvorlig tilstand med høy risiko for å progredierte til metastaserende sykdom (mCRPC). Disse pasientene har betydelig reduserte levetidsutsikter.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC). Beregningene er gjort i innsendt modell, men med de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6,4 QALY.

1.4 BEHANDLING AV IKKE-METASTASERENDE KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (nmCRPC)

1.4.1 Behandling med apalutamid

- Indikasjon

Apalutamid er indisert til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom.

- Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer. Apalutamid bindes til reseptorer i tumorceller, og hindrer dermed testosteron og andre mannlige kjønnshormoner (androgener) fra å binde seg til disse reseptorene. Siden tumorcellene er avhengige av aktiverte androgenreseptorer for å overleve og vokse, vil blokkering av disse reseptorene stoppe cellevekst og medføre celledød for tumorcellene.

- Dosering

Den anbefalte dosen er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en oral daglig enkeltdose. Tablettene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat. Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til grad ≤ 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, redusert dose (180 mg eller 120 mg).

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRH-analog) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med apalutamid er fatigue (30 %), hudutslett (24 % alle grader, og 5 % grad 3 eller 4), vekttap (16 %), artralgi (16 %) og fall (16 %). Andre viktige bivirkninger omfatter frakturer (12 %) og hypotyreose (8 %).

For utfyllende informasjon om apalutamid henvises det til preparatomtalen til Erleada (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft*» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i juli 2015 (3). Ifølge norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med har det de siste årene vært jobbet med å revidere det nasjonale handlingsprogrammet, men en oppdatert versjon har så langt ikke blitt ferdigstilt/publisert.

Radikal prostatektomi (kirurgisk fjerning av prostatakjertelen) og radikal strålebehandling er de mest utbredte behandlingsmetodene for lokalisert prostatakraft. Kirurgisk behandling innebærer fullstendig fjerning av prostata og vanligvis hele eller deler av sædblæren. Kirurgisk kastrasjon (orkiektomi) kan brukes hvis en meget rask reduksjon av testosteronnivået er ønskelig, men har blitt mindre aktuelt etter at medikamentell/kjemisk kastrasjon ble tilgjengelig. Strålebehandling gis ofte i kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter, herunder hormonbehandling. Hormonbehandling kan gis før strålebehandling (neoadjuvant), under strålebehandlingen (konkomitant), etter behandlingen (adjuvant), eller som en kombinasjon av disse. Hensikten med å kombinere hormonbehandling og strålebehandling er å bedre behandlingseffekten ved volumreduksjon av prostata forut for strålebehandling, synergistisk effekt med strålebehandling og behandling av mikrometastaser. Det vanligste i Norge er å gi en kombinasjon av neoadjuvant, konkomitant og adjuvant behandling som tillegg til strålebehandling hos pasienter i intermediær og høy risikogruppe. Hormonbehandlingen starter 3 til 6 måneder før strålebehandling og den totale behandlingstiden varierer fra 6 måneder inntil 3 år, avhengig av sykdomsstadium og risikogruppe (3, 4).

Legemidlene som brukes ved medikamentell/kjemisk kastrasjon virker ved å redusere mengden androgener i blodet (gonadotropinfrisettende hormon [GnRH]-analoger/LHRH-agonister: goserelin, leuprorelin), eller ved å blokkere androgenreseptor (peroral antiandrogen: bicalutamid). Det finnes også en gonadotropinfrisettende hormon-antagonist (degarelix). Ved behandling med disse legemidlene fjernes/hemmes testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene. Gruppene omtales også som androgen deprivasjonsterapi (ADT), og kombinasjonsbehandling med GnRH-analog/LHRH-agonist og antiandrogen benevnes total androgen blokkade (TAB). TAB gis vanligvis ikke som initialbehandling, bl.a. pga. økt toksisitet, men kan være et «step up» behandlingsalternativ ved progresjon tross medikamentell kastrasjon i monoterapi. Behandling med GnRH-analoger/LHRH-agonister gir imidlertid først en stigning i testosteronnivået, noe som kan gi akutt forverring av den kliniske tilstanden, en oppblussing («flare reaction») (økende skjelettsymptomer/smerter, økende vannlatingsbesvær og stigende PSA), før serumtestosteron faller til kastrasjonsnivå (etter ca. 2-4 uker). I denne tidlige fasen er det anbefalt å legge til antiandrogen behandling (bicalutamid) til behandlingen med GnRH-analog/LHRH-agonist for å motvirke denne oppblussingen. Under ADT skal PSA-nivået kontrolleres jevnlig (hver 3.-6. mnd.), og dersom man finner at testosteronverdiene ikke ligger på kastrasjonsnivå, kan det være aktuelt å bytte GnRH-analog eller utføre orkiektomi (3, 4).

Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over fra kastrasjonsfølsom fase til kastrasjonsresistent fase, og PSA-stigning er ofte første tegn på dette. I de siste årene har det tilkommet flere nye legemidler til bruk hos pasienter med kastrasjonsresistent sykdom. *Nasjonalt handlingsprogram*

med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft er foreløpig ikke oppdatert med de nyeste behandlingsalternativene (3, 4).

Kastrasjonsbehandlingen (ADT) fortsettes i den kastrasjonsresistente fasen, og gis i prinsippet som livslang behandling. Videre er to typer cytostatika (docetaxel, kabazitaxel) aktuelle for pasienter med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). I det nasjonale handlingsprogrammet for prostatakraft omtales docetaxel som førstevalg ved mCRPC. Kabazitaxel er kun besluttet innført i Norge av Beslutningsforum til behandling av mCRPC etter førstelinjebehandling. De nye antihormonelle legemidlene enzalutamid og abirateron anses som medisinsk likeverdige, og begge er innført til førstelinjebehandling av mCRPC hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert, samt til behandling i andre- eller senere behandlingslinjer av mCRPC. Med dagens prisforhold skal enzalutamid (Xtandi) være førstevalg fremfor abirateron (Zytiga). Hos pasienter med multiple skjelettmetastaser kan isotopbehandling med radium-223 (Xofigo) være aktuelt (3, 4, 9-11).

Når det gjelder enzalutamid har legemidlet også godkjent indikasjon (markedsføringstillatelse) til behandling av voksne menn med høyrisiko, ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Enzalutamid er imidlertid besluttet ikke innført til denne pasientgruppen av Beslutningsforum, da det ikke er vist overlevelsesgevinst ved bruk av legemidlet i ikke-metastaserende stadium.

I nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft fra 2015 er den generelle anbefalingen for pasienter med nmCRPC å fortsette ADT-behandling samt videre observasjon. Det erkjennes imidlertid at trenden er at med stigende PSA-nivå til tross for kastrasjonsnivå av testosteron, vil det tilbys tidlig initiering av andrelinje endokrin behandling eller cytostatika. Dette må også ses i lys av økt bruk av mer sensitive bildediagnostiske teknikker (MR, PSMA-PET), som bidrar i stor grad til å avdekke metastaser som ikke er synlige ved bruk av CT og skjelettscintigrafi, og medfører at pasienter raskere vil diagnostiseres med et tidlig metastaserende sykdomsstadium (mCRPC) (3, 5, 9).

Imidlertid er det i de siste oppdaterte EAU-retningslinjene (fra 2019) anbefalt å tilby enzalutamid eller apalutamid til pasientgruppen som har ikke-metastaserende kastrasjonsresistent sykdom (M0 CRPC) og som har høy risiko for å utvikle metastaser (PSA-DT <10 måneder), med det formål å forlenge den metastasefrie perioden (5). Det kan tenkes at de norske anbefalingene når det gjelder bruk av enzalutamid blir endret tilsvarende når mer modne overlevelsesdata etter hvert blir tilgjengelig, dersom dette fører til at enzalutamid besluttet innført i den norske spesialisthelsetjenesten.

Tabell 5 under viser en enkel oversikt over ulike behandlingsalternativer ved prostatakraft.

Tabell 5: Mulige behandlingalternativer ved prostatakraft

	Hormonfølsom	Hormon-/kastrasjonsresistent ¹		
Ikke-metastaserende	• ADT • radikal behandling (kirurgi eller strålebehandling)	• ADT • enzalutamid (Xtandi)² + ADT • apalutamid (Erleada)³ + ADT		
Metastaserende ¹	• ADT • docetaxel + ADT • enzalutamid (Xtandi) + ADT • abirateron (Zytiga) + ADT	Kjemoterapi ikke indisert: • enzalutamid (Xtandi) • abirateron (Zytiga) • observasjon («watchful waiting»)	Kjemoterapi indisert: • docetaxel	Post-docetaxel: • enzalutamid (Xtandi) • abirateron (Zytiga) • kabazitaxel (Jevtana) • radium-223 (Xofigo)⁴

1) Hos pasienter med metastaserende hormonresistent prostatakraft fortsettes behandlingen med ADT (i prinsippet livslang behandling). Denne ADT-behandlingen er ikke vist i tabellen. 2) Behandlingen er besluttet ikke innført i Norge. 3) Behandlingen er ikke besluttet innført i Norge. 4) Hos pasienter med multiple skjelettmetastaser.

1.4.3 Komparator

Som nevnt over, er den generelle anbefalingen for pasienter med nmCRPC å fortsette behandlingen som omtales som androgen deprivasjonsterapi (ADT), samt videre observasjon. Med utgangspunkt i dette, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ADT-behandling. Dette støttes også av norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

ADT er en samlebetegnelse på ulike typer behandling som skal resultere i at testosteronverdiene i blodet ligger på kastrasjonsnivå (<1,7 nmol/l, ev. angitt som <50 ng/dl). Både kirurgisk kastrasjon (orkiektomi) og medikamentell/kjemisk kastrasjon inngår i ADT-begrepet, men her er det kun tatt hensyn til den medikamentelle behandlingen. Som redegjort for over, er det flere ulike legemidler som kan brukes til dette formålet. De har forskjellige virkningsmekanismer, og kan inndeles i følgende grupper:

- gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-analoger/LHRH-agonister
 - o goserelin
 - o leuprorelin
- antiandrogen:
 - o bicalutamid
- gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist
 - o degarelix

De ulike preparatene som er tilgjengelige og brukes til ADT i Norge omtales kort i kapitlene under.

Som tidligere nevnt, kan det være aktuelt å kombinere behandling med GnRH-analog/LHRH-agonist og antiandrogen (bicalutamid), men denne kombinasjonsbehandlingen gis hovedsakelig i den tidlige ADT-behandlingsfasen for å hindre oppblussing av sykdomstilstanden som en respons på GnRH-analog/LHRH-

agonist (monoterapi). Med bakgrunn i relativt begrenset bruk over en forholdsvis kort behandlingsperiode, vurderes det at bicalutamid (monoterapi) ikke anses relevant som komparator. Dette har tidligere blitt støttet av kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med (12).

1.4.4 Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-analoger/LHRH-agonister

1.4.4.1 Behandling med goserelin

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om goserelin henvises det til preparatomtalen til Zoladex (13).

- Indikasjon

Behandling av prostatakraft ved følgende tilfeller:

- Ved behandling av metastatisk prostatakraft.
- Ved behandling av lokalavansert prostatakraft som et alternativ til kirurgisk kastrering.
- Som adjuvant behandling til strålebehandling hos pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatakraft
- Som neoadjuvant behandling før strålebehandling hos pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatakraft
- Som adjuvant behandling til radikal prostatektomi hos pasienter med lokalavansert prostatakraft med høy risiko for sykdomsprogresjon

- Virkningsmekanisme

Goserelin er en peptidanalogue til GnRH fra hypothalamus. Hemmer sekresjon av det luteiniserende hormon (LH), etterfulgt av fall i serumtestosteron hos menn.

- Dosering

Ett 3,6 mg goserelin-implantat subkuttant i fremre abdominalvegg hver 28. dag, alternativt ett 10,8 mg goserelin-implantat subkuttant i fremre abdominalvegg hver 3. måned.

- Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av goserelin er: nedsatt libido, erektil dysfunksjon, hetetokter, hyperhidrose, endringer i bryststørrelse, reaksjoner på injeksjonsstedet (rødhet, smerte, hevelse, blodutredelser).

1.4.4.2 Behandling med leuprorelin

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om leuprorelin henvises det til preparatomtalen til de aktuelle preparatene (flere mulige), f.eks. Eligard (14).

- Indikasjon
Behandling av hormonfølsom prostatakraft i avansert stadium og for behandling av lokalisert og lokalavansert hormonfølsom prostatakraft med høy risiko, i kombinasjon med strålebehandling.
- Virkningsmekanisme
Leuprorelinacetat er en syntetisk peptid-agonist til det naturlig forekommende gonadotropin-frisettende hormonet (GnRH). Når det gis kontinuerlig, hemmer det sekresjon av gonadotropin fra hypofysen og undertrykker steroiddannelsen i testiklene til menn. Effekten er reversibel hvis behandlingen avsluttes. Agonisten er imidlertid mer potent enn det naturlige hormonet, og tiden det tar å gjenopprette testosteronnivået kan variere fra pasient til pasient.
- Dosering
7,5 mg gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver måned. Alternativt kan 22,5 mg gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver tredje måned, eller 45 mg kan gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver sjetten måned. Den injiserte oppløsningen danner et depot i form av en fast masse som sikrer kontinuerlig frigjøring av leuprorelinacetat i den aktuelle behandlingsperioden.
- Bivirkninger
De hyppigst rapporterte bivirkningene er hetetokter, kvalme, malaise, utmattelse og forbigående lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Milde eller moderate hetetokter forekommer hos ca. 58 % av pasientene.

1.4.5 Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist

1.4.5.1 Behandling med degarelix

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om degarelix henvises det til preparatomtalen til Firmagon (15).

- Indikasjon
Behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft.
- Virkningsmekanisme
Degarelix er en selektiv GnRH-antagonist som kompetitivt og reversibelt bindes til hypofysære GnRH-reseptorer, og dermed rask reduserer frigjøringen av gonadotropinene luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) med påfølgende redusert sekresjon av testosteron fra testiklene. Prostatakarsinomer er kjent å være androgensensitive og responderer på behandling som fjerner androgenkilden. I motsetning til GnRH-agonister, induserer ikke GnRH-

antagonister forbigående stigning av LH-nivået med påfølgende testosteronøkning/tumorstimulering og potensiell oppblussing av symptomer ved oppstart av behandling.

- Dosering

Startdose er 240 mg administrert som to påfølgende subkutane injeksjoner à 120 mg. Første vedlikeholdsdose bør gis én måned etter startdosen. Vedlikeholdsdosen er 80 mg administrert som én subkutan injeksjon, og med månedlig administrering.

- Bivirkninger

Svært vanlige og vanlige bivirkninger er: anemi, vektøkning, insomni, svimmelhet, hodepine, hetetokter, diaré, kvalme, økte levertransaminase-verdier, hyperhidrose (inkl. nattesvette), utslett, muskel-/skjelettsmerter og –ubehag, gynekomasti, testikulær atrofi, erektil dysfunksjon, frysninger, feber, fatigue, influensaaktig sykdom og bivirkninger på injeksjonsstedet.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Janssen-Cilag har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen og som ligger til grunn for Janssen-Cilags base case er den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede, fase III-studien SPARTAN (16). Dette er den samme studien som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til apalutamid. EMA har vurdert at apalutamid gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom (17).

I denne metodevurderingen vurderes det om resultatene fra den internasjonale kliniske studien kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

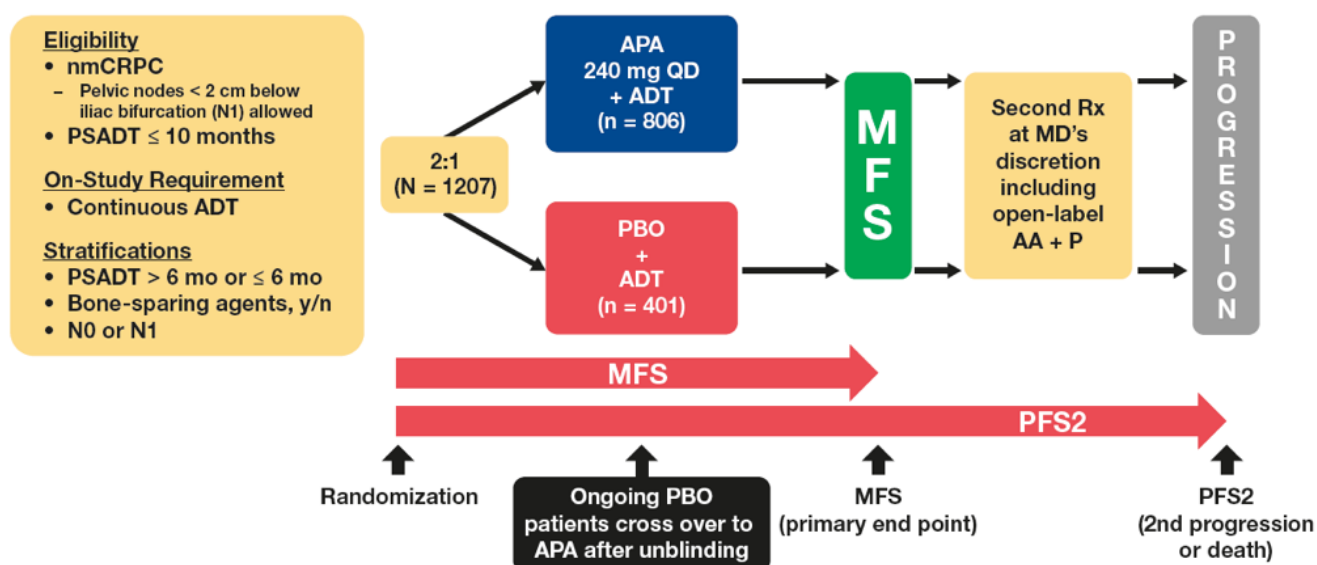
Janssen-Cilag har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en sammenlikning av apalutamid som tillegg til standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi; ADT) mot standardbehandling (ADT) alene hos pasienter med nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom. Behandlingene er sammenliknet i en kostnad-per-QALY-analyse.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

SPARTAN-studien ble identifisert som relevant for denne metodevurderingen.

Tabell 6: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	SPARTAN; fase III, dobbeltblindet, placebokontrollert (NCT01946204) (EudraCTnr 2012-004322-24) (16, 18)
Populasjon	Menn ≥18 år med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft, med økt risiko for å utvikle metastaserende sykdom (n=1207)
Intervensjon	Apalutamid 240 mg (som tillegg til ADT-behandling) (n=806),
Sammenlikning/kontrollarmen	Placebo (som tillegg til ADT-behandling) (n=401)
Primære utfallsmål	Metastasefri overlevelse (MFS)
Sekundære utfallsmål	Tid til metastase, progresjonsfri overlevelse, tid til symptomatisk progresjon, totaloverlevelse, tid til oppstart av kjemoterapi



Figur 4: Skjematisk fremstilling av studiedesignet til SPARTAN-studien. AA, abirateronacetat; ADT, androgen deprivasjonsterapi; APA, apalutamid; MD, medical doctor; MFS, metastasis-free survival; nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer; P, prednison; PBO, placebo; PFS, progression-free survival; PFS2, progression-free survival with the first subsequent therapy; PSADT, prostate-specific antigen doubling time; QD, once-daily.

I SPARTAN-studien ble effekt og sikkerhet av apalutamid vurdert hos voksne menn med høyrisiko, ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft. Høyrisiko ble i studien definert som en dobling av PSA-nivåer på 10 eller færre måneder under samtidig behandling med ADT. Det primære utfallsmålet, metastasefri overlevelse (MFS), ble definert som tiden fra randomisering til første bildepåvisning av fjernmetastaser eller død uansett årsak, avhengig av hva som forekom først. Resultatene fra hovedanalysen viste at median metastasefri overlevelse i apalutamid-gruppen var 40,5 måneder sammenlignet med 15,7 måneder² i placebo-gruppen (16). Som følge av dette ble studien åpnet opp og 76 pasienter som ikke hadde progrediert til mCRPC i placebogruppen (ca. 20 % av den totale placebogruppen) fikk mulighet til å bytte over til aktiv behandling med apalutamid. Pasienter som progredierte til metastaserende sykdom kvalifiserte til å få sponset abirateron som første påfølgende behandling. Påfølgende behandlingslinjer ble ellers bestemt av behandlende lege.

Datasettet som inngår i modellen er basert på studiens første interimanalyse («cut-off»-dato 19.05.2017), som var hovedanalysen for MFS, dvs. før pasientene i placebo-armen fikk anledning til å krysse over til aktiv behandling. For totaloverlevelse var det utført to interimanalyser ved innsendelse av dokumentasjon til Legemiddelverket; IA1 basert på 104 hendelser (16) og IA2 basert på 285 hendelser («cut-off»-dato 01.02.2019) (18). Det foreligger fortsatt en usikkerhet rundt resultatene for totaloverlevelse på grunn av få antall hendelser og umodne data. Janssen-Cilag har planlagt å utføre den siste analysen etter 427 hendelser.

I avslutningen av saksbehandlingen for denne metodevurderingen, ble Legemiddelverket informert av Janssen-Cilag om at det nå foreligger oppdaterte opplysninger og data fra den endelige dataanalysen («final analysis»). Janssen-Cilag har imidlertid ikke sendt inn noen oppdatert analyse/helseøkonomisk modell hvor disse nye dataene er innarbeidet. Legemiddelverket tar disse opplysningene til etterretning, og vurderer at det på nåværende tidspunkt ikke er hensiktsmessig å be om en oppdatert søknad (oppdatert analyse/helseøkonomisk modell) på bakgrunn av disse nye dataene.

Utfyllende informasjon om resultater fra SPARTAN-studien er oppsummert i kapittel 3.

² I publikasjonen som det refereres til benyttes såkalt «US-censoring rules» og MFS oppgis da som 16,2 mnd. for placebo-gruppen. Tilsvarende tall ved bruk av såkalt «Ex-US censoring rules» er 15,7 mnd. for placebo-gruppen. Det er sistnevnte som benyttes i denne vurderingen.

Studier som pågår

Den ovenfor nevnte SPARTAN-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata.

I tillegg til denne studien har Janssen-Cilag trukket fram at følgende studier pågår med apalutamid:

- **TITAN** (NCT02489318) (EudraCTnr. 2015-000735-32): *“A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC)”*.
- **ACIS** (NCT02257736) (EudraCTnr. 2014-001718-25): *“A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)”*.
- **ATLAS** (NCT02531516) (EudraCTnr. 2015-003007-38): *“A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment With Primary Radiation Therapy”*.

Det framkommer imidlertid fra nettstedet ClinicalTrials.gov at det også pågår andre studier med apalutamid til behandling av prostatakreft, i regi av ulike aktører. For ytterligere informasjon om de aktuelle studiene nevnt ovenfor, samt for en oversikt over andre studier med apalutamid, henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon bygger på den globale, dobbelt-blindete, placebo-kontrollerte fase III-studien SPARTAN, som undersøkte effekt og sikkerhet av apalutamid i kombinasjon med ADT-behandling versus placebo i kombinasjon med ADT-behandling hos pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft med høy risiko for å utvikle metastaser (nmCRPC). Legemiddelverket vurderer at det er flere forhold ved den innsendte kliniske dokumentasjonen som kan gi utfordringer i en metodevurdering. Resultater fra SPARTAN-studien viste godt dokumentert effekt av apalutamid på MFS, men data for totaloverlevelse ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2) var fortsatt umodne, og gjør at langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet, er noe usikker. I tillegg inkluderer analysen for totaloverlevelse ved IA2 pasienter som fikk anledning til å krysse over til aktiv behandling med apalutamid. Vurdering av relativ effekt, samt framskrivning av behandlingseffekt utover faktisk behandlingstid vil derfor måtte vurderes nøye med hensyn på om det foreligger tilstrekkelig begrunnelse for å justere for behandlingsbytte. Hvilken betydning etterfølgende behandling i metastaserende sykdomsfase kan ha hatt på effektresultatene vurderes i kapittel 3, men tilgang på sponset abirateron i SPARTAN-studien som første etterfølgende behandling vil kunne gi en skjevhet i forhold til norsk klinisk praksis.

De nye dataene som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis») (mai 2020) viser en svak, men positiv trend i overlevelsesgevinst. Dataene er ikke publisert og ikke innarbeidet i en oppdatert

helseøkonomisk modell, men Legemiddelverket finner det ikke hensiktsmessig å avvente en slik oppdatering av søknaden på nåværende tidspunkt i saksbehandlingen. Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon, til tross for enkelte åpenbare utfordringer, er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3: PICO.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Medianalder for diagnostisering av prostatakraft i Norge, uansett stadium, lå i perioden 2014-2018 på 69 år (1). Som tidligere beskrevet i kapittel 1.2 er prostatakraft en heterogen kreftsykdom hvor sykdomsforløpet kan deles inn i ulike stadier og videre differensieres ut ifra følsomhet for hormonbehandling og/eller tilstedeværelse av metastaser (se Figur 3). Denne metodevurderingen omfatter pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) med høy risiko for å utvikle metastaser. Progresjon av prostatakraft, fra første stadium av ikke-metastaserende, hormonsensitiv prostatakraft (nmHSPC) til utvikling av nmCRPC, skjer over flere år. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at norske pasienter med nmCRPC har en gjennomsnittsalder på 74 år, og inkluderer pasienter med varierende sykdomshistorie og funksjonsgrad.

Det foreligger ingen entydig definisjon av indikasjonen nmCRPC med høy risiko for å utvikle metastaser, slik situasjonen er i dag. I norsk klinisk praksis måles PSA regelmessig som en indikator for sykdomsutvikling, mens PSA-doblingstid beregnes dersom legen mener det er nyttig. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har kontaktet, brukes europeiske retningslinjer (EAU guidelines) som en guide i klinisk praksis, ettersom det nasjonale handlingsprogrammet for prostatakraft (fra 2015) ikke er oppdatert med de nyeste behandlingsalternativene, og dermed må anses som utdatert. I EAU-retningslinjene defineres pasienter med høy risiko for å utvikle metastaser som PSA-doblingstid ≤ 10 måneder under samtidig behandling med GnRH-analog/LHRH-agonist/GnRH-antagonist (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

SPARTAN-studien inkluderte menn ≥ 18 år, med høyrisiko, ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Pasientene som ble inkludert hadde en doblingstid for PSA (PSADT) på ≤ 10 måneder under samtidig behandling med ADT, noe som ble definert som høy risiko for nært forestående metastaserende sykdom. I screening-fasen gjennomgikk pasientene både en konvensjonell skjelett-scintigrafi-undersøkelse (^{99m}Tc -merket fosfat) og en CT-scan av bekken, abdomen, bryst og hode, for å utelukke tilstedeværelse av metastaser. Studiepopulasjonen ble videre begrenset til kun å inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen⁴ (dvs. grad 0 og grad 1).

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

⁴ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol»; og ECOG 5: «Død».

Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta enten apalutamid + ADT eller placebo + ADT, og stratifisert etter PSADT (≤ 6 måneder vs. > 6 måneder), bruk av bein-/skjelettsparende legemidler (ja vs. nei) og etter klassifisering av spredning til lymfeknuter (N0 vs. N1). Baseline pasientkarakteristika er vist i Tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Baseline pasientkarakteristika i SPARTAN-studien (16)

Table 1. Demographic and Disease Characteristics at Baseline.*		
Characteristic	Apalutamide (N= 806)	Placebo (N= 401)
Age — yr		
Median	74	74
Range	48–94	52–97
Median time from initial diagnosis to randomization — yr	7.95	7.85
Prostate-specific antigen doubling time		
Median — mo	4.40	4.50
≤ 6 Mo — no. (%)	576 (71.5)	284 (70.8)
> 6 Mo — no. (%)	230 (28.5)	117 (29.2)
Use of bone-sparing agent — no. (%)		
Yes	82 (10.2)	39 (9.7)
No	724 (89.8)	362 (90.3)
Classification of local or regional nodal disease — no. (%)		
N0	673 (83.5)	336 (83.8)
N1	133 (16.5)	65 (16.2)
Previous prostate-cancer treatment — no. (%)		
Prostatectomy or radiation therapy	617 (76.6)	307 (76.6)
Gonadotropin-releasing hormone analogue agonist	780 (96.8)	387 (96.5)
First-generation antiandrogen agent†	592 (73.4)	290 (72.3)

* There were no significant differences between groups in the demographic and disease characteristics at baseline.

† First-generation antiandrogen agents are flutamide, bicalutamide, and nilutamide.

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

SPARTAN-studien, utført med pasientene som beskrevet i Tabell 7, danner grunnlaget for den helseøkonomiske modellen. Det er imidlertid kun studiepopulasjonens medianalder (73,9 år) som eksplisitt inkluderes som en variabel i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i SPARTAN-studien stort sett gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen med nmCRPC og høy risiko for å utvikle metastaser. Det er likevel mulig at

definisjonen av høy risiko for å utvikle metastaser ikke fullstendig gjenspeiler dagens vurderinger i norsk klinisk praksis. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har kontaktet, beregnes ikke PSA doblingstid rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med refererer imidlertid til de europeiske retningslinjene, i fravær av oppdaterte norske retningslinjer. I EAU-retningslinjene betraktes høy risiko for å utvikle metastaser som en PSA doblingstid ≤ 10 måneder til tross for kastrasjonsnivåer av testosteron ($<1,7$ nmol/l, ev. angitt som <50 ng/dl). Dette er i samsvar med definisjonen av høy risiko i SPARTAN-studien. Legemiddelverket vurderer derfor at definisjonen av høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom i hovedsak vil være overlappende mellom SPARTAN-studien og norsk klinisk praksis.

Under screening-fasen til SPARTAN-studien ble skjelettscintigrafi og CT benyttet for å avdekke og ekskludere pasienter med metastaserende kreftsykdom. I dag er mer sensitive bildediagnostiske undersøkelsesmetoder tilgjengelig, slik som prostataspesifikt membranantigen (PSMA)-PET-skanning. PSMA-PET og MR kan påvise små metastaser som hverken detekteres med CT eller skjelettscintigrafi. Pasienter kan derfor tidligere flyttes fra ikke-metastaserende til metastaserende sykdomsfase, noe som åpner for flere behandlingsalternativer. PSMA-PET trekkes frem i de europeiske retningslinjene for behandling av prostatakreft, og anses som et alternativ for å påvise metastaser etter PSA-progresjon (5). Klinikere som Legemiddelverket har kontaktet forteller at PSMA-PET og MR benyttes i utstrakt grad i norsk klinisk praksis. Følgelig vil mange av pasientene definert som ikke-metastatiske ved baseline i SPARTAN-studien kunne bli definert som metastatiske i norsk klinisk praksis, og dermed ikke være aktuelle for behandling med apalutamid. Dette bekreftes av klinikere som Legemiddelverket har kontakt. Problemstillingen ble også diskutert i den vitenskapelige publikasjonen av studieresultatene, samt i en tidligere metodevurdering av enzalutamid for samme indikasjon gjennomført av Legemiddelverket (12, 16). Ut ifra tilbakemelding fra klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det vanskelig å gi gode estimater på pasientantallet for denne indikasjonen. Det anslås likevel, med en betydelig grad av usikkerhet, til å kunne være om lag 50-100 pasienter som kommer inn under kategorien nmCRPC årlig i Norge.

Pasientkarakteristika i SPARTAN-studien viste at mediantid fra første diagnose av prostatakreft til utvikling av nmCRPC med høy risiko for å utvikle metastaser (randomiseringstidspunktet) var ca. 8 år. Medianalder på pasientene i SPARTAN-studien (73,9 år) anses etter innspill fra klinikere til å samsvare godt med aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket aksepterer derfor at alderen 74 år benyttes i den helseøkonomiske modellen og ved beregning av absolutt prognosetap (se [Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger](#)).

Pasientpopulasjonen inkludert i SPARTAN-studien var i utgangspunktet ved god helse, bortsett fra kreftsykdommen. Nesten 80 % av de randomiserte pasientene i SPARTAN-studien kunne klassifiseres å være tilhørende funksjonsgrad 0 (ECOG-klassifisering). Etter tilbakemelding fra klinikere, anser Legemiddelverket det som svært sannsynlig at det vil være en høyere andel pasienter med lavere funksjonsgrad (ECOG 1) i norsk klinisk praksis, og at pasienter med ECOG 2 også vil kunne bli vurdert for behandlingen.

Legemiddelverket vurderer at en viss andel av pasientene inkludert i SPARTAN-studien ville blitt klassifisert som metastatiske i norsk klinisk praksis. Dette bidrar til en usikkerhet når studiedataene skal overføres til norsk klinisk praksis med tanke på hva som er den representative pasientpopulasjonen. I norsk klinisk praksis vil også pasienter med lavere funksjonsstatus (ECOG 2) kunne være aktuelle for behandling med apalutamid. For disse pasientene finnes det per dags dato ingen tilgjengelig dokumentasjon som viser at apalutamid er et sikkert og effektivt legemiddel. Legemiddelverket kan heller ikke utelukke at det vil være en viss diskrepans mellom pasientene som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis versus SPARTAN-studien med hensyn til definisjonen av høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom. Selv om Legemiddelverket har identifisert noen punkter som ikke er i overensstemmelse med norsk klinisk praksis, mener Legemiddelverket etter en helhetlig vurdering at pasientpopulasjonen som inngår i den helseøkonomiske modellen er relevant for norsk klinisk praksis og godtar studiepopulasjonen fra SPARTAN-studien som proxy for den norske pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at apalutamid vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale dersom legemidlet får innvilget offentlig finansiering, dvs. 240 mg (4 tabletter à 60 mg) én gang daglig, til behandling av nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom.

Medisinsk kastrasjon med GnRH-analog/LHRH-agonist skal fortsette under behandlingen med apalutamid hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret (8). Behandlingen med apalutamid vil fortsette inntil progresjon til metastaserende sykdom (mCRPC), eller seponering av andre årsaker (f.eks. bivirkninger). Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til grad ≤ 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, redusert dose (180 mg eller 120 mg).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I SPARTAN-studien ble pasientene randomisert 2:1 til intervensjons- eller kontrollarmen. I intervensjonsarmen fikk pasientene apalutamid-tabletter som ble administrert i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen. Oversikt over ADT-behandlingen i SPARTAN-studien er vist i Tabell 8 for både intervensjons- og kontrollarmen, og besto i hovedsak av GnRH-analoger/LHRH-agonister. Behandling med apalutamid fortsatte inntil protokolldefinert progresjon, bivirkninger som ledet til seponering, eller tilbaketrekking av samtykke. Ved datakutt for IA2 (01.02.2019) var median oppfølgingstid for alle pasientene 41 måneder, og median behandlingsslengde for pasientene i apalutamid + ADT-armen var 31,4 måneder. Det var fremdeles 325 pasienter (41 %) i den opprinnelige apalutamid + ADT-armen som mottok behandling ved datakutt for IA2. I tillegg mottok 58 av 76 pasienter (76 %) fortsatt apalutamid i gruppen som byttet over til aktiv behandling ved åpning av studien. Sykdomsprogresjon var den vanligste årsaken til seponering av behandling, etterfulgt av bivirkninger og tilbaketrekking av samtykke (se Tabell 9) (18).

Tabell 8: Oversikt over fordeling av ADT som ble benyttet i SPARTAN-studien. Kilde: Janssen-Cilag

	ADT n=398	APA+ADT n=803	Totalt n=1201
ENDOCRINE THERAPY	376 (94.5%)	749 (93.3%)	1125 (93.7%)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE			
ANALOGUES	368 (92.5%)	720 (89.7%)	1088 (90.6%)
LEUPRORELIN	207 (52.0%)	435 (54.2%)	642 (53.5%)
GOSERELIN	103 (25.9%)	171 (21.3%)	274 (22.8%)
TRIPTORELIN	65 (16.3%)	121 (15.1%)	186 (15.5%)
BUSERELIN	8 (2.0%)	8 (1.0%)	16 (1.3%)
HISTRELIN	6 (1.5%)	9 (1.1%)	15 (1.2%)
OTHER HORMONE ANTAGONISTS AND			
RELATED AGENTS	12 (3.0%)	40 (5.0%)	52 (4.3%)
DEGARELIX	12 (3.0%)	40 (5.0%)	52 (4.3%)
ANTI-ANDROGENS	1 (0.3%)	8 (1.0%)	9 (0.7%)
BICALUTAMIDE	0	8 (1.0%)	8 (0.7%)
FLUTAMIDE	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

Tabell 9: Årsaker til seponering av apalutamid i SPARTAN-studien (18)

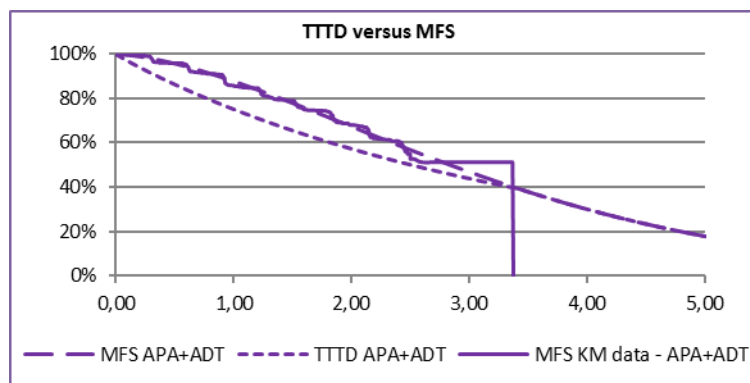
	Apalutamide with ongoing ADT (n = 803)	Placebo with ongoing ADT (n = 322)	Placebo group → apalutamide group (n = 76)
Discontinued study treatment, n (%)	478 (59.5)	322 (100)	18 (23.7)
Reason for discontinuation, n (%)			
Progressive disease	275 (34.2)	238 (73.9)	5 (6.6)
Adverse event	110 (13.7)	27 (8.4)	6 (7.9)
Withdrawal by patient	70 (8.7)	47 (14.6)	5 (6.6)
Other	13 (1.6)	5 (1.6)	1 (1.3)
Protocol violations	3 (0.4)	3 (0.9)	0
Lost to follow-up	0	2 (0.6)	0
Non-compliance	7 (0.9)	0	1 (1.3)
Total sample size is the safety population of each treatment group.			

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

I den helseøkonomiske modellen er behandling med apalutamid inkludert i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. i kombinasjon med ADT. I modellen er etterlevelse («compliance») av behandlingen med apalutamid satt til 91,1 %, basert på data samlet inn i SPARTAN-studien. Behandlingslengden (TTTD) i modellen er basert på IA2-data fra SPARTAN-studien. For å modellere andel pasienter som står på behandlingen utover studieperioden er dataene parametrisk framskrevet. I sitt base case har Janssen-Cilag valgt å framskrive TTTD med Weibull-funksjonen, og oppgir at dette valget er gjort for å være i samsvar med kurvevalget for MFS (se Figur 5). Framskrivningen av TTTD er videre modellert til å følge MFS-kurven når disse møtes, da TTTD ikke vil ha en lengre varighet enn MFS. I tillegg til Weibull, inneholder

modellen muligheten til å framskrive TTTD med funksjonsformene Log-normal, Log-logistisk, Gompertz, Gamma og Eksponentiell. Innsendt helseøkonomisk modell gir også mulighet til å modellere behandlingslengde etter;

- Median behandlingstid; Tar ikke hensyn til tidlig frafall og seponering, samt ikke nødvendigvis progresjonsstatus.
- MFS (behandle til metastase); Behandlingstid satt likt som kurven for metastasefri overlevelse. Tar ikke hensyn til tidlig seponering eller frafall.
- (Justert) TTTD; Mulighet for å sette valgfritt tidspunkt for å sette hasarden samme som MFS. Tar dermed hensyn for tidlig frafall og seponering.



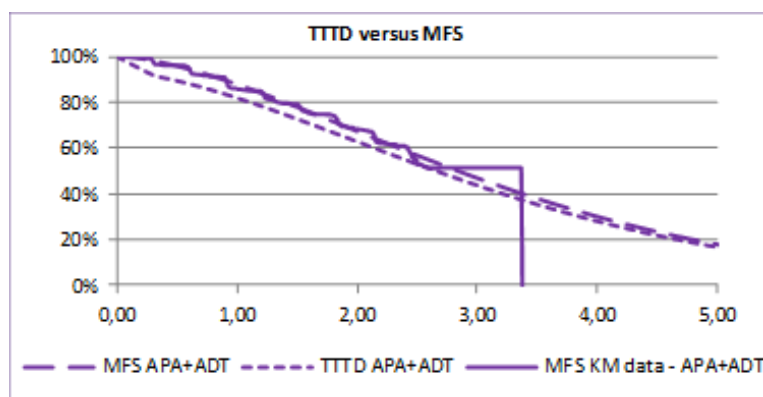
Figur 5: Behandlingslengde (TTTD) og MFS (KM og framskrevet) fra Janssen-Cilags base case.

Påfølgende behandlingslinjer etter progresjon til metastaserende sykdom ble modellert etter de kliniske dataene samlet inn i SPARTAN-studien. I tillegg var det mulighet til å velge en annen distribusjon av påfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. Denne behandlingsdistribusjonen var basert på tilbakemeldinger fra en finsk «key-opinion leader» og skulle, ifølge Janssen-Cilag, reflektere «nordic real world evidence» i større grad.

Legemiddelverkets vurdering

I SPARTAN-studien ble apalutamid administrert frem til progredierende sykdom, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekking av samtykke. I sitt base case har Jansen-Cilag valgt TTTD fra SPARTAN-studien og funksjonsformen Weibull for å ekstrapolere behandlingslengden for apalutamid utover studieperioden. Legemiddelverket vurderer «justert TTTD» og «treat to metastasis» som de mest relevante alternativene til TTTD for modellering av behandlingslengde. Det var dårlig samsvar mellom MFS og «treat to metastasis»-kurven, som ikke tok hensyn til tidlig seponering og dermed estimerte en ikke-plausibel bratt kurve sammenlignet med metastasefri overlevelse (MFS). I klinisk praksis vil apalutamid i hovedsak administreres frem til progredierende sykdom (MFS), hvorav en mindre andel vil stoppe behandlingen pga. bivirkninger. Det er derfor ikke plausibelt at kurvene for MFS og TTTD krysses. Legemiddelverket vurderer at et høyere frafall tidlig i behandlingsforløpet er plausibelt, noe som reflekteres i studiedataene,

hvor seponering av apalutamid i hovedsak skyldtes bivirkninger og tilbaketrekking av samtykke. «Treat to metastasis» er derfor et mindre godt valg for behandlingslengde, da denne ikke tar hensyn til andelen pasienter som seponerer behandling med apalutamid av andre årsaker enn progredierende sykdom. Legemiddelverket vurderer (ujustert) TTTD til å overestimere frafallet i en lengre periode og at framskrivningen følger denne overestimeringen (Figur 5). Grunnen til dette er at seponering i SPARTAN-studien i all hovedsak skyldes progredierende sykdom, bivirkninger og tilbaketrekking av samtykke. Til forskjell fra i kliniske studier, er tilbaketrekking av samtykke mindre relevant i klinisk praksis. Legemiddelverket velger derfor å bruke «justert TTTD» for modellering av behandlingslengde av apalutamid i sin hovedanalyse. Legemiddelverkets anvendelse (justert TTTD) benytter TTTD-kurven ujustert for frafall de første 4 månedene av behandlingen, parametrisert med eksponentiell funksjon, før hasarden av MFS og videre ekstrapoleringen av TTTD benyttes etter dette tidspunktet for å fremskrive det resterende behandlingsforløpet. Etter visuell observasjon av TTTD-kurven fra SPARTAN-studien vurderer Legemiddelverket det som plausibelt at «justert TTTD» modelleres etter TTTD de 4 første månedene (Figur 6). Dette sammenfaller godt med parallellitet til MFS i motsetning til ujustert framskrivning av TTTD fra behandlingsstart, som er benyttet i Janssen-Cilags base case og vist i Figur 5. Dette har mindre innvirkning på resultatet.



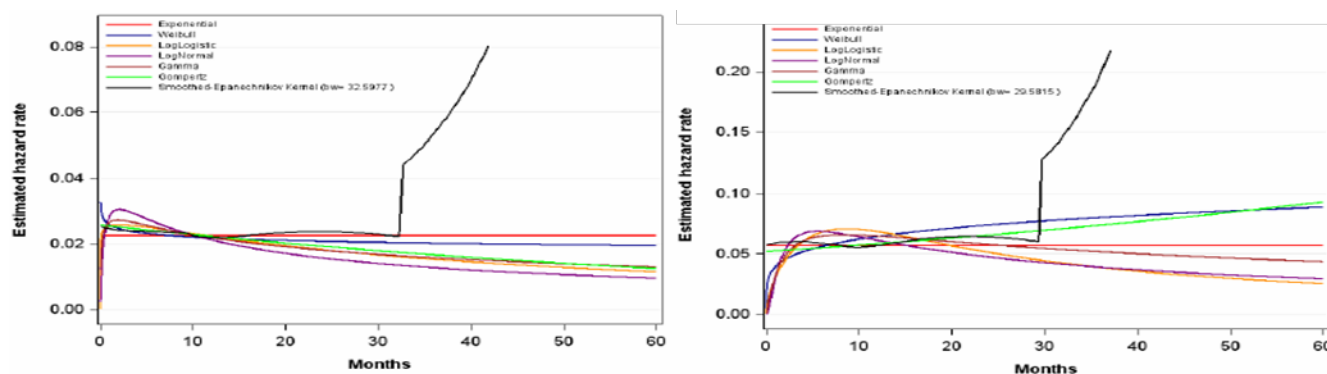
Figur 6: justert TTTD (etter 4 måneder) og MFS (KM-data og fremskrevet) basert på SPARTAN-studien.

For vurdering av tilpasning til dataene fra SPARTAN-studien ba Legemiddelverket om smoothed hasardsplott for TTTD fra studien og de parametriske kurvene samt AIC og BIC per behandlingsarm. Smoothed hasard for TTTD fra SPARTAN-studien viser et forløp godt tilpasset eksponentiell funksjon som også har best tilpasning i henhold til AIC og BIC. Det er liten forskjell i AIC-verdier for de parametriske kurvene, mens den er større i BIC-verdier, der eksponentiell har vesentlig bedre BIC enn de andre (forskjell på 6 eller mer).

Tabell 10: AIC/BIC for TTTD

		Weibull	Exponential	Lognormal	Loglogistic	Gamma	Gompertz
apalutamide + ADT	AIC	3914.93	3913.48	3917.84	3915.40	3914.92	3914.70
	Rank	4	1	6	5	3	2
	BIC	3924.31	3918.17	3927.22	3924.77	3928.99	3924.10
	Rank	3	1	5	4	6	2

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion



Figur 1: Smoothed hasardsplott for TTTD apalutamid (venstre) og TTTD ADT (høyre)

Legemiddelverket velger derfor eksponentiell kurve for TTTD. Dette har liten innvirkning på resultatet.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det nasjonale handlingsprogrammet for prostatakreft fra 2015 er ikke oppdatert med de nyeste behandlingsalternativene og blir derfor ansett som utdaterte. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har kontaktet, brukes de europeiske retningslinjene (EAU guidelines) som en støtte i klinisk praksis, og disse oppdateres regelmessig. Selv om både apalutamid og enzalutamid anbefales i EAU-retningslinjene til behandling av pasienter med nmCRPC og høy risiko for å utvikle metastaser (PSA-DT <10 måneder) (5), har disse legemidlene ikke fått innvilget offentlig finansiering i Norge for denne indikasjonen. Det åpner opp for en individuelt tilpasset behandling i norsk klinisk praksis. Ifølge klinikere gjøres det individuelle vurderinger, og behandlingsregimet kan være avhengig av den enkelte klinikers interesse og kunnskapsfelt. Det finnes dessverre ikke noe register eller oversikt over denne pasientgruppen.

ADT har lenge vært standardbehandling ved prostatakreft for å fjerne androgenstimulering av kreftcellene hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret (orkiektomi). Kastrasjonsbehandlingen med ADT fortsettes også i den kastrasjonsresistente fasen (nmCRPC og mCRPC) og gis i prinsippet som livslang behandling, da seponering kan lede til raskere utvikling av metastaser (4, 5). Tall hentet fra Reseptregisteret for 2018 viser at GnRH-analogene/LHRH-agonistene goserelin og leuprorelin er de mest brukte i norsk klinisk praksis. GnRH-antagonisten degarelix brukes i mindre grad.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I SPARTAN-studien fikk deltagerne i begge studiearmene behandling med ADT. Om lag 6 % av pasientene i hver studiearm hadde gjennomført kirurgisk kastrasjon (orkiektomi), mens de øvrige pasientene ble behandlet med medikamentell/kjemisk kastrasjon (se Tabell 8). I studien ble kun GnRH-analoger/LHRH-agonister gitt som ADT, og behandlende lege hadde frihet til å velge hvilken GnRH-analog/LHRH-agonist som skulle benyttes. Behandling med GnRH-analoger/LHRH-agonister var i henhold til relevante preparat-omtaler og behandlingen ble justert/endret hvis pasientene ikke nådde målet om kastrasjonsnivå av testosteron (dvs. $<1,7$ nmol/l, ev. angitt som <50 ng/dl). Median behandlingstid i SPARTAN-studien var 11,5 måneder for placebo + ADT-armen (18, 19).

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

I innsendt helseøkonomisk modell er ADT komparator. Janssen-Cilag har hentet data fra Reseptregisteret for å beregne markedsandelen til ulike ADT-behandlingsalternativer, inneholdende både første-generasjons antiandrogen og GnRH-analoger/LHRH-agonister. Dette er videre brukt for å beregne markedsandelene til ADT-behandlingene for både nmCRPC og mCRPC, som vist i Tabell 11. Janssen-Cilag antar at alle får behandling med GnRH-analog/LHRH-agonist, noe som medfører at ingen pasienter har gjennomført orkiektomi (til forskjell fra 6 % av pasientene i SPARTAN-studien). ADT inkluderes likt i begge behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen. Dette påvirker kun kostnader i modellen, og ikke effekt.

Tabell 11: Markedsandel for ADT i innsendt helseøkonomisk modell (19)

	ADT market shares (nmCRPC)	ADT market shares (mCRPC)
Goserelin (Zoladex) 10,8 mg	48,46 %	48,46 %
Leuprorelin (Eligard) 22,5 mg	5,05 %	5,05 %
Leuprorelin (Enantone) 11,25 mg	5,05 %	5,05 %
Bicalutamide 150 mg	41,45 %	41,45 %

Legemiddelverkets vurdering

Det har kommet flere nye legemidler på markedet siden nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft sist ble oppdatert i 2015. Blant annet har enzalutamid og apalutamid, to androgenreseptor-antagonister, fått innvilget markedsføringstillatelse for behandling av pasienter med nmCRPC og høy risiko for å utvikle metastaser. Enzalutamid er imidlertid besluttet ikke innført til denne pasientgruppen i Norge av Beslutningsforum, da det ikke er vist overlevelsesgevinst ved bruk av legemidlet i ikke-metastaserende stadium (12). Enzalutamid er derfor ikke aktuell som komparator på nåværende tidspunkt.

Klinikere som Legemiddelverket har kontaktet, viser til at det er få behandlingsalternativer for denne pasientgruppen. Det gjøres dermed individuelle vurderinger. PSMA-PET og MR, som er sensitive bilde-diagnostiske undersøkelsesmetoder, brukes i utstrakt grad i norsk klinisk praksis. Mange pasienter kan derfor tidligere flyttes over fra ikke-metastaserende til metastaserende fase av sykdommen. ADT brukes både i hormonfølsom og kastrasjonsresistent fase av prostatakreft. I følge EAU-retningslinjene oppveier

de beskjedne potensielle fordelene med fortsatt ADT-behandling den minimale risikoen ved videre behandling. I tillegg til dette benyttes ADT-behandling som standardbehandling til alle pasienter (basisbehandling) ved gjennomføring av alle nye kliniske studier hos disse pasientene (5).

Fordelingen av ADT i den helseøkonomiske modellen er basert på tall hentet fra Reseptregisteret, og samsvarer i liten grad med innsendt klinisk dokumentasjon og norsk klinisk praksis, som beskrevet av klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Behandling med førstegenerasjons antiandrogen (bikalutamid) er ofte av kortere varighet og i kombinasjon med hormonanaloger i den tidlige ADT-behandlingsfasen, samt som monoterapi en periode forut for oppstart med ADT. I Janssen-Cilags base case vil imidlertid en vesentlig andel av pasientene få bikalutamid som monoterapi, noe Legemiddelverket finner lite sannsynlig vil forekomme i nevneverdig grad i norsk klinisk praksis i den fasen av sykdommen som er aktuell for behandling med apalutamid. Et alternativ til GnRH-analoger/LHRH-agonister er GnRH-antagonisten degarelix, som fører til kastrasjonsverdier av testosteron uten oppblussingsreaksjon («flare reaction»). Basert på tall fra Reseptregisteret, benyttes degarelix i vesentlig mindre grad enn goserelin/leuprorelin. Kortere doseringsintervall (månedlig vs. hver 3./hver 6. måned) og færre godkjente indikasjoner kan være noe av grunnen til dette. Degarelix er ikke inkludert som ADT i den helseøkonomiske modellen innsendt av Janssen-Cilag. Det er derimot lite som tilsier at valg av hormonanalog har innvirkning på observert effekt, og de ulike preparatene ble ansett som medisinsk likeverdige i SPARTAN-studien (se Tabell 8).

Legemiddelverket velger derfor å justere fordelingen av de enkelte ADT inkludert i begge behandlingsarmer i sin hovedanalyse, som vist i Tabell 12. Fordelingen er basert på tall hentet fra Reseptregisteret, og justert etter at bikalutamid er tatt ut av tallmaterialet. Justeringer knyttet til ADT i modellen har imidlertid ingen vesentlig innvirkning på resultatet av analysen, hovedsakelig som følge av at ADT er modellert likt for begge behandlingsgrupper, og behandling med ADT er forbundet med relativt lave kostnader. Legemiddelverket velger derfor å ikke inkludere degarelix i beregningene, heller ikke å justere for den prosentandelen av pasienter som har gjennomgått kirurgisk kastrasjon (6 % i SPARTAN-studien). Se kapittel 4.2.2 for hvordan endring av fordelingen av ADT-behandlinger påvirker resultatet.

Tabell 12: Markedsandel av ADT i Legemiddelverkets hovedanalyse

	ADT market shares (nmCRPC)	ADT market shares (mCRPC)
Goserelin (Zoladex) 10,8 mg	83 %	83 %
Leuprorelin (Eligard) 22,5 mg	8,5 %	8,5 %
Leuprorelin (Enanton) 11,25 mg	8,5 %	8,5 %
Bikalutamid 150 mg	0 %	0 %

3.4 UTFALLSMÅL

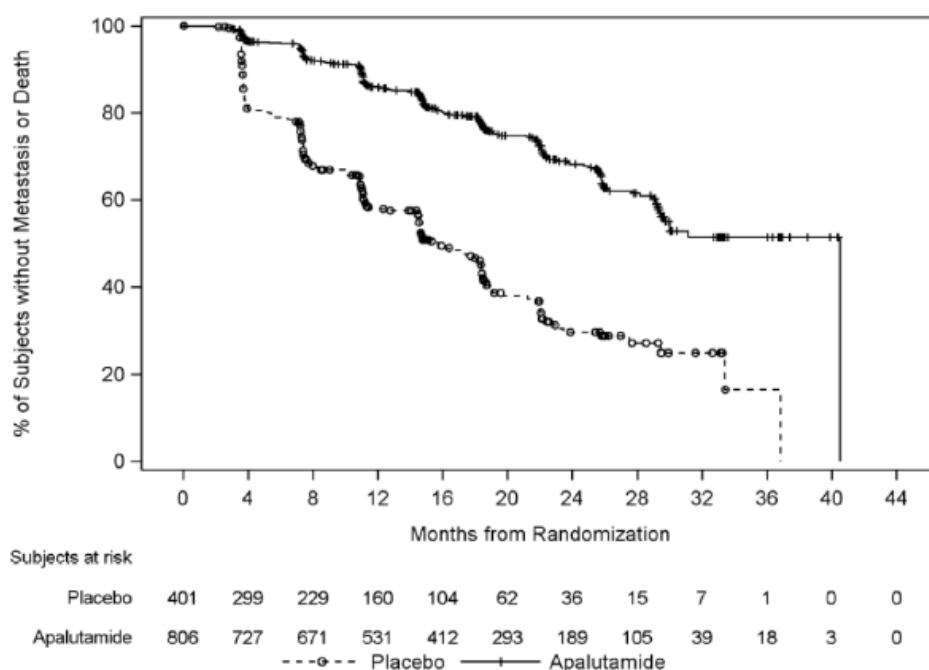
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt:

Metastasefri overlevelse (MFS)

Det primære endepunktet i SPARTAN-studien var MFS. MFS ble definert som tid fra randomisering til første deteksjon av fjernmetastaser, vurdert av en blindet uavhengig komité, eller død uansett årsak, avhengig av hva som forekom først. Radiografiske undersøkelser som ble benyttet til å påvise metastaser var skjelettscintigrafi og CT eller MR. Pasientene ble fulgt opp hver 16. uke, og eventuelt ved behov hvis det forekom mistanke om utvikling av fjernmetastaser. Analysen for primærendepunktet ble gjennomført etter 378 hendelser, hvorav 184 (22,8 %) hendelser forekom i intervensjonsgruppen og 194 (48,4 %) i kontrollgruppen. Median oppfølgningstid var 20,3 måneder, hvorpå henholdsvis 60,9 % og 29,9 % av pasientene i apalutamid + ADT-armen og placebo + ADT-armen fortsatt sto på den opprinnelige tildelte studiebehandlingen. Behandling med apalutamid + ADT viste å gi statistisk signifikant lengre tid til fjernmetastaser eller død sammenlignet med placebo + ADT (HR=0,28; 95 % KI 0,24–0,36; P<0,001). Median MFS var 40,5 måneder i apalutamid + ADT-armen og 15,7 måneder i placebo + ADT-armen (Figur 6).



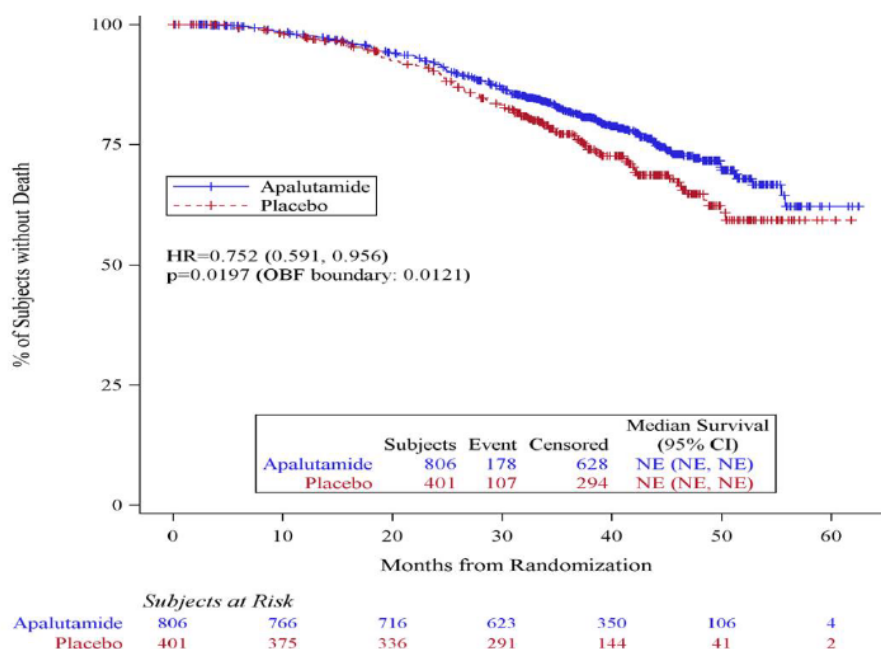
Figur 7: Metastasefri overlevelse ved tidspunkt for første interimsanalyse (IA1)

Sekundære endepunkt:

Totaloverlevelse (OS)

Ved første interimsanalyse for totaloverlevelse (IA1) var det registrert 62 dødsfall (7,7 %) i apalutamid + ADT-gruppen, og 42 dødsfall (10 %) i placebo + ADT-gruppen. Det ble ikke vist en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som fikk behandling med apalutamid + ADT sammenlignet med placebo + ADT (HR=0,70; 95 % KI 0,472–1,038; P=0,0742). Ved IA1 ble henholdsvis 92 % og 90 % av pasientene i apalutamid + ADT-gruppen og placebo + ADT-gruppen sensurert (16, 19).

Etter rundt 65 % av totalt 427 hendelser ble den andre interimsanalysen (IA2) for totaloverlevelse («cut-off»-dato 01.02.2019) gjennomført. Ved IA2 var median oppfølgingstid for alle pasientene på 41 måneder og median behandlingstid med apalutamid + ADT og placebo + ADT på 31,4 måneder versus 11,5 måneder. Basert på det pre-spesifiserte signifikansnivået (p=0,0121), ble det ikke vist en statistisk signifikant OS for pasienter som fikk behandling med apalutamid + ADT sammenlignet med placebo + ADT (HR=0,75; 95 % KI 0,59–0,96; P<0,0197). IA2 baserer seg på til sammen 285 hendelser, hvorav 178 (22 %) var i intervensjonsgruppen og 107 (27 %) var i placebo-gruppen. Median overlevelse ved IA2 ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene (Figur) (18).



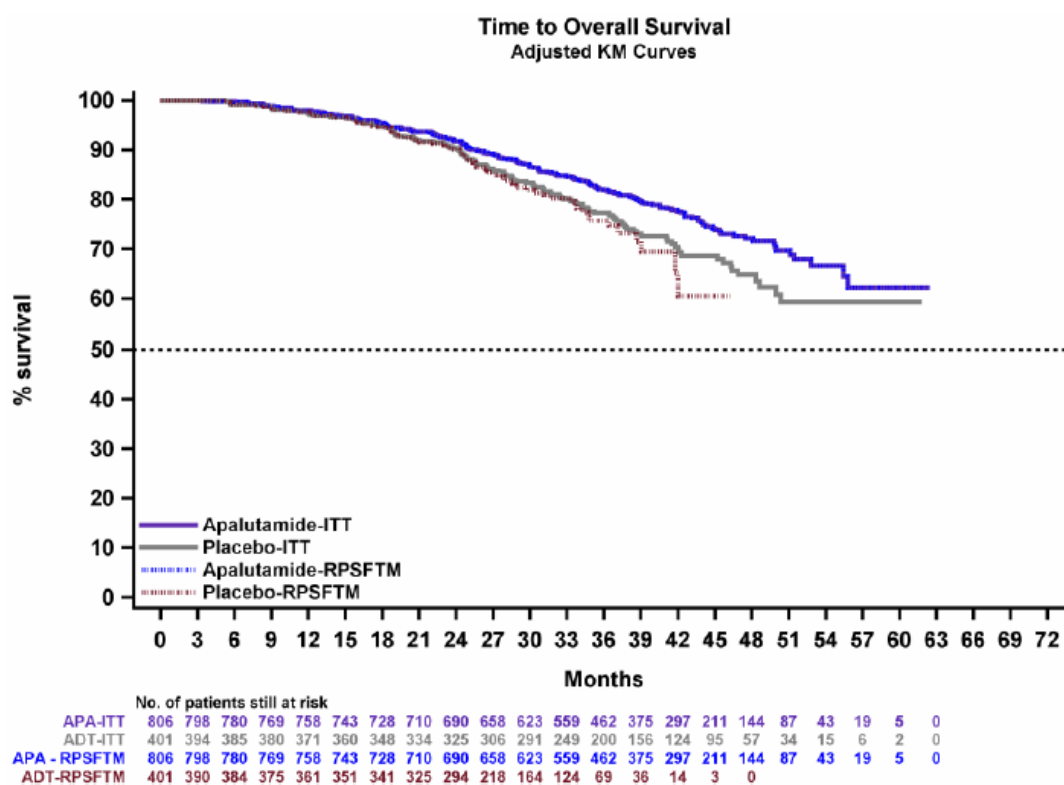
Figur 8: Totaloverlevelse (ITT-populasjonen) ved tidspunkt for andre interimsanalyse (IA2). ITT, intent-to-treat; NE, not estimable; OBF, O'Brien-Fleming. Kilde: Janssen-Cilag.

Nye data som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis») (mai 2020), viser at median OS er statistisk signifikant lengre for pasienter som fikk behandling med apalutamid + ADT (73,9 måneder) sammenlignet med placebo + ADT (59,9 måneder) (HR=0,78; p=0,0161). Median behandlingstid ved dette

analysetidspunktet var 33 måneder for apalutamid + ADT versus 12 måneder for placebo + ADT. Disse dataene er nå publisert (<https://meetinglibrary.asco.org/record/187437/abstract>), men ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell.

Justering for behandlingsbytte

Etter positivt analyseresultat for primærutfallsmålet MFS ved IA1, ble studien åpnet, og rundt 20 % av pasientene i placebo-gruppen byttet over til aktiv behandling (apalutamid + ADT). På bakgrunn av dette ble flere separate ad-hoc analyser utført av Janssen-Cilag for å korrigere for behandlingsbytte. I den vitenskapelige publikasjonen av resultatene fra IA2, er både IPCW («*Inverse Probability of Censoring Weighted*») og naiv sensurering presentert (18). I den innsendte dokumentasjonen til Legemiddelverket ble behandlingsbytte justert ved hjelp av «*Rank Preserving Structural Failure Time Model*» (RPSFTM). Denne analysen resulterte i en HR på 0,689 (95 % KI 0,518-0,916; p=0,0103) (Figur 9).



Figur 9: Totaloverlevelse (ITT-populasjonen) og justert for cross over ved tidspunkt for andre interimanalyse (IA2). ITT, intent-to-treat; RPSFTM, rank preserving structural failure time model. Kilde: Janssen-Cilag.

Påfølgende behandling

Fordeling av påfølgende behandling ved progresjon til metastaserende sykdom for intervensjons- og kontrollarmen er vist i Tabell 13. Kort oppsummert ble over 70 % av pasientene i SPARTAN-studien gitt abirateron (i kombinasjon med prednison) som første påfølgende behandling. Rundt 10 % fikk enzalutamid, en annen androgenreseptor-antagonist, og 7-8 % ble behandlet med docetaxel. Det var ikke store forskjeller mellom behandlingsarmene i sammensetningen av påfølgende behandling, men en vesentlig større andel i ADT-armen fikk påfølgende behandling ved IA2. Det var også en noe høyere andel pasienter som fikk enzalutamid i placeboarmen.

Tabell 13: Første påfølgende behandling etter progresjon til metastaserende sykdom i SPARTAN-studien (18)

	Apalutamide with ongoing ADT (n = 806)	Placebo with ongoing ADT (n = 401)
Patients with life-prolonging subsequent treatment for prostate cancer, n (%)		
Received subsequent systemic therapy for prostate cancer	322 (40.0)	276 (68.8)
First subsequent therapy		
Abiraterone acetate plus prednisone	235 (73.0)	199 (72.1)
Enzalutamide	31 (9.6)	38 (13.8)
Docetaxel	26 (8.1)	19 (6.9)
Carboplatin	3 (0.9)	0
Radium-223	1 (0.3)	1 (0.4)
Sipuleucel-T	7 (2.2)	8 (2.9)
Other ^a	19 (5.8)	11 (4.0)
^a Other includes bicalutamide, ethinylestradiol, flutamide, cisplatin, cabazitaxel, investigational antineoplastic drugs and dexamethasone. Patients could receive more than one subsequent therapy.		

Innsendt helseøkonomisk modell

Resultater fra SPARTAN-studien utgjør grunnlaget for den relative effekten av behandling med apalutamid + ADT sammenlignet med ADT alene i den helseøkonomiske modellen. Datasettet som inngår i modellen er basert på studiens første interimanalyse («cut-off»-dato 19.05.2017) for MFS, dvs. før pasientene i placebo-armen fikk anledning til å krysse over til aktiv behandling. For totaloverlevelse var det utført to interimanalyser ved innsendelse av dokumentasjon til Legemiddelverket; IA1 basert på 104 hendelser (16) og IA2 basert på 285 hendelser («cut-off»-dato 01.02.2019) (18). OS ved IA2 inkluderer analyser for pasienter som fikk anledning til å krysse over til aktiv behandling med apalutamid gjennom to ulike metoder, som nevnt ovenfor.

Endepunkt for MFS i modellen

Den helseøkonomiske modellen inneholder to alternativer for valg av MFS-basert endepunkt, altså tiden pasienten tilbringer i sykdomsstadiet «ikke-metastaserende fase». De to mulige alternativene er:

- MFS (metastasefri overlevelse)
- PFS (progresjonsfri overlevelse)

I sitt base case har Janssen-Cilag lagt til grunn at endepunktet for overlevelse før progresjon defineres som MFS, altså metastasefri overlevelse. Dette er begrunnet med at MFS var det primære endepunktet i SPARTAN-studien, samt at dette reflekterer klinisk praksis.

Valg av MFS eller PFS som endepunkt og definisjon for sykdomsstadiet nmCRPC i modellen har ifølge Janssen-Cilag liten innvirkning på resultatet. Legemiddelverket har også undersøkt dette og støtter dette valget.

Justering for behandlingsbytte

Ved IA1 ble SPARTAN-studien åpnet og alle pasienter i ADT-armen kunne bytte over til behandling med apalutamid i en åpen forlengelse. Janssen-Cilag mener derfor at ved IA2 er OS-estimatet for apalutamid + ADT vs. placebo + ADT underestimert fordi 20 % av pasientene i ADT-armen byttet over til behandling med apalutamid. Janssen-Cilag beskriver at OS-estimatet ble justert ved bruk av Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM). Dette gav en justert HR for OS på 0,689 (95% KI: 0,518 – 0,916, $p=0,0103$) som ble anvendt i den helseøkonomiske modellen.

Parametrisering av time-to-event-data

For å ekstrapolere studieresultatene for effektmålene (MFS, OS, TTTD) utover de observerte resultatene i SPARTAN-studien, har Janssen-Cilag parametrisk framskrevet Kaplan-Meier-data for MFS og OS i den helseøkonomiske modellen. Følgende funksjoner ble testet: Weibull, eksponentiell, lognormal, loglogistisk, Gompertz og gamma. I den innsendte dokumentasjonen argumenterer Janssen-Cilag for parametriseringen av de ulike effektmålene (MFS, OS, TTTD). Janssen-Cilag har i sitt base case valgt å tilpasse de parametriske funksjonene samlet for effektmålene og studiearmene, som vil si at det antas en proporsjonal hasard (PH). For TTTD-dataene fra SPARTAN-studien hadde den eksponentielle fordelingen den beste matematiske passformen, men Weibull-fordelingen ble valgt for å modellere TTTD i nmCRPC. Janssen-Cilag begrunner dette med at de helseøkonomiske ekspertene de konsulterte, mente at TTTD skulle ha samme kurve som MFS. I tilfellet der TTTD krysser MFS, ville TTTD følge eller være mindre enn MFS for klinisk plausibilitet. For MFS er det tatt hensyn til at MFS-kurven ikke kan krysse OS-kurven, og dermed ikke være lenger enn OS, som gjør at uavhengig av hvilken parametriske funksjon som benyttes for MFS, vil MFS aldri bli lenger enn OS. Det er også levert en scenarionalyse hvor MFS-kurven vil følge og ligge på OS-kurven fra det tidspunktet de krysser. Janssen-Cilag har valgt funksjonsformen Weibull for parametriske framskriving av både MFS- og OS-kurvene i sitt base case. For MFS-kurven hevder Janssen-Cilag at Weibull-funksjonen gir langtidsestimater som virker mest klinisk troverdig, selv om denne funksjonsformen har relativt dårlig matematisk tilpasning sammenlignet med de andre aktuelle funksjonsformene. For både MFS- og OS-kurvene argumenteres det med at Weibull-funksjonen gir best tilpasning når kurvene valideres mot eksterne historiske data for ADT-behandling, samtidig som kurvene

hadde visuell god tilpasning til data fra SPARTAN-studien. Janssen-Cilag mener også at Weibull-funksjonen er den mest klinisk relevante, da den i motsetning til log-normal og log-logistikk ikke antar fallende hasard over tid.

Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra IA1 viste en tydelig separasjon av KM-kurvene for MFS allerede etter den første radio-grafiske undersøkelsen (uke 16). Den fordelaktige effekten av apalutamid + ADT på MFS var konsistent for alle subgrupper. Valg av MFS eller PFS som endepunkt og definisjon for sykdomsstadiet nmCRPC i modellen har ifølge Janssen-Cilag liten innvirkning på resultatet. Legemiddelverket har også undersøkt dette og støtter dette valget.

Justering for behandlingsbytte

OS ved IA1 var umodne og en relativt beskjedne effekt med HR 0,70 (95 % KI 0,472–1,038; P=0.0742). Ved IA2 var dataene fortsatt umodne og med en beskjedne økning i HR 0,752 (95 % KI 0,591-0,956; P=0,0197). Ved IA1 er OS dataene upåvirket av behandlingsbytte, men 48,4 % av pasientenes i ADT armen hadde da progrediert og fått påfølgende behandling med i første rekke abirateron og enzalutamid. Effekten av disse påfølgende behandlingene er derfor inkludert i OS-estimatet for ADT-armen allerede ved IA1. Tilsvarende for apalutamid-armen er effekt av påfølgende behandling hos de 22,8 % som hadde progrediert en del av OS-estimatet. De pasientene som ikke hadde progrediert ved IA1, dvs. fortsatt metastasefri og på ADT-behandling, kunne bytte over til behandling med apalutamid ved IA1. Dette gjaldt en liten andel pasienter (76/401, 20 %). Ved neste analyse av OS (IA2) vil overlevelsen til disse pasientene være inkorporert i ADT armen. Janssen-Cilag hevder dette vil overestimere OS for ADT armen og en justering er nødvendig. De anvendte to metoder; RPSFTM og IPCW. RPSFTM hviler på antagelsen om «common treatment effect» og IPCW i tillegg på antagelsen om «no unmeasured confounders». Metodene er basert på sterke antagelser som er vanskelige å underbygge. OS-effekten er i utgangspunktet beskjedne, og Legemiddelverket er ikke enige i nødvendigheten av justering for behandlingsbytte grunnet følgende:

- Endringen i OS fra IA1 til IA2 er marginal og det gir svært lite evidens for en overestimering av ADT-armen på grunn av de 76 pasientene (20 %) som fikk apalutamid. Pasientene var fortsatt metastasefri og det er ikke nok evidens for å si at å tilføre apalutamid forlenget deres OS.
- IPCW-metoden er trolig ikke valid fordi den krever at for hver pasient som bytter behandling skal det være igjen et antall med samme prognose som ikke byttet og dette var ikke tilfelle i SPARTAN-studien ved IA1.
- Antagelsen om «common treatment effect» betyr at behandlingseffekten er den samme for alle uavhengig av når behandlingen mottas. Pasientene i ADT-armen som ikke hadde progrediert ved IA1 og som deretter fikk apalutamid kan tenkes å ha egenskaper som gir lang metastasefri overlevelse. Legemiddelverket ba om redegjørelse for denne antagelsen, og Janssen-Cilag presenterte OS-kurver for apalutamid-armen sammen med OS-kurver for de 76 pasientene som byttet til apalutamid. Selv om OS-kurvene for disse pasientene overlapper OS-kurvene for pasienter opprinnelig randomisert til apalutamid-armen, er det basert på svært få (n=76) pasienter og for kort tid (12 måneder) til at dette kan underbygge antagelsen om «common treatment effect».

- I modellen antas en vedvarende effekt av apalutamid hvilket ikke er plausibelt gitt virkningsmekanismen til apalutamid. OS-gevinsten er dermed optimistisk modellert.

Basert på dette velger Legemiddelverket å anvende OS-analysen for ITT-populasjonen ved IA2 ved framskrivning av OS i den helseøkonomiske modellen. Dette har innvirkning på resultatet (60 000 NOK økning). Et alternativ kunne vært å anvende HR fra IA1 på de mer modne dataene fra IA2, men dette forutsetter proporsjonal hazard (PH). PH kan ikke fastslås med sikkerhet i dette tilfellet (se under). Justert OS belyses i scenarioanalyse.

Antagelsen om proporsjonal hazard

Janssen-Cilag har i sitt base case valgt å tilpasse de parametriske funksjonene samlet for effektmålene og studiearmene, som vil si at det antas PH. Men det er ikke fremlagt noen dokumentasjon som viser at det foreligger PH, og det er heller ikke begrunnet hvorfor det er valgt å tilpasse de parametriske funksjonene samlet. Matematisk tilpasning, kurvevalg og klinisk plausibilitet for de ulike effektmålene (TTTD, MFS og OS) argumenteres separat for hverandre gjennom dokumentasjonen. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, sendte Janssen-Cilag inn ytterligere dokumentasjon av statistisk grunnlag for kurvevalg og diagnostiske plott som kunne underbygge antagelsen om PH. Legemiddelverket fikk tilsendt logkumulativ hazard plot for MFS og OS, samt Schoenfeld residual plott og «goodness-of-fit»-statistikk for OS. I logkumulativ-plottene for begge behandlingene er det en separasjon av kurvene tidlig i forløpet, for deretter å ha en større separasjon, før konvergens mot slutten for MFS-dataene, mens det for OS-kurvene er en større grad av parallellitet. Basert på vurdering av logkumulativ hazardsplott og Schoenfeld residualer er det tydelig at antagelsen om PH ikke er oppfylt for MFS. MFS er også modellert med antagelse om avvik fra PH og Legemiddelverket godtar dette.

For OS ser det derimot ut til at PH er oppfylt for analysen ved IA1, men noe mer tvetydig for analysen ved IA2. PH er en sterk antagelse og fordi den ikke er entydig velger Legemiddelverket her også individuell parametrisering. Dette har innvirkning på resultatet (75 000 NOK nedgang).

Legemiddelverket etterspurte statistiske tester og grafisk presentasjon av tilpasning til de ulike parametriske funksjonene. Vurderingene av hvilke kurver som er best tilpasset studiedataene ble så gjort basert på en samlet vurdering av hazard for de ulike kurvene sammenliknet med tilsvarende fra studien, AIC/BIC og tilpasning til KM-dataene.

Parametrisering og framskrivning av MFS

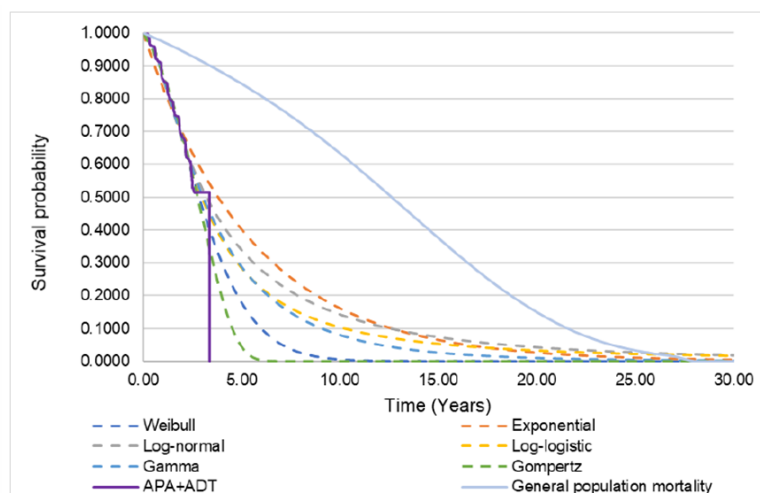
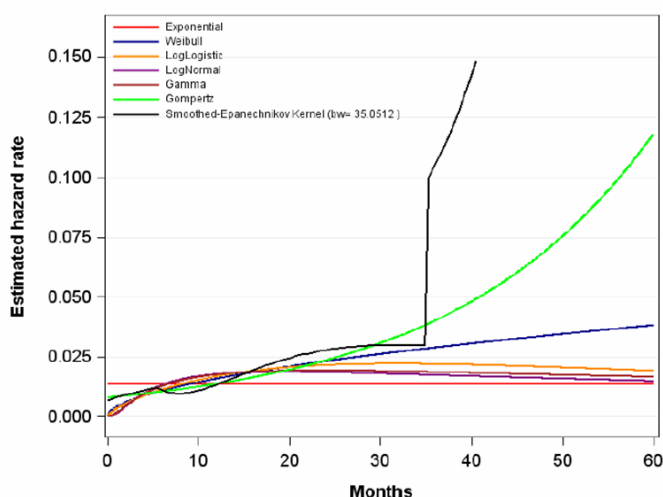
AIC/BIC-verdier for MFS er vist i Tabell 14 under.

Tabell 14: AIC/BIC for MFS fra interimsanalyse 1 i SPARTAN-studien

		Weibull	Exponential	Lognormal	Loglogistic	Gamma	Gompertz
Apalutamide + ADT	AIC	2121.11	2171.35	2119.29	2120.30	2120.16	2136.90
	Rank	4	6	1	3	2	5
	BIC	2130.49	2176.04	2128.67	2129.68	2134.24	2146.30
	Rank	3	6	1	2	4	5
ADT alone	AIC	1710.40	1731.44	1680.71	1696.92	1660.32	1727.10
	Rank	4	6	2	3	1	5
	BIC	1718.39	1735.43	1688.70	1704.91	1672.30	1735.10
	Rank	4	6	2	3	1	5

ADT= Androgen deprivation therapy; AIC= Akaike information criterion; BIC= Bayesian information criterion; CCO= Clinical cut-off; IA= Interim Analysis

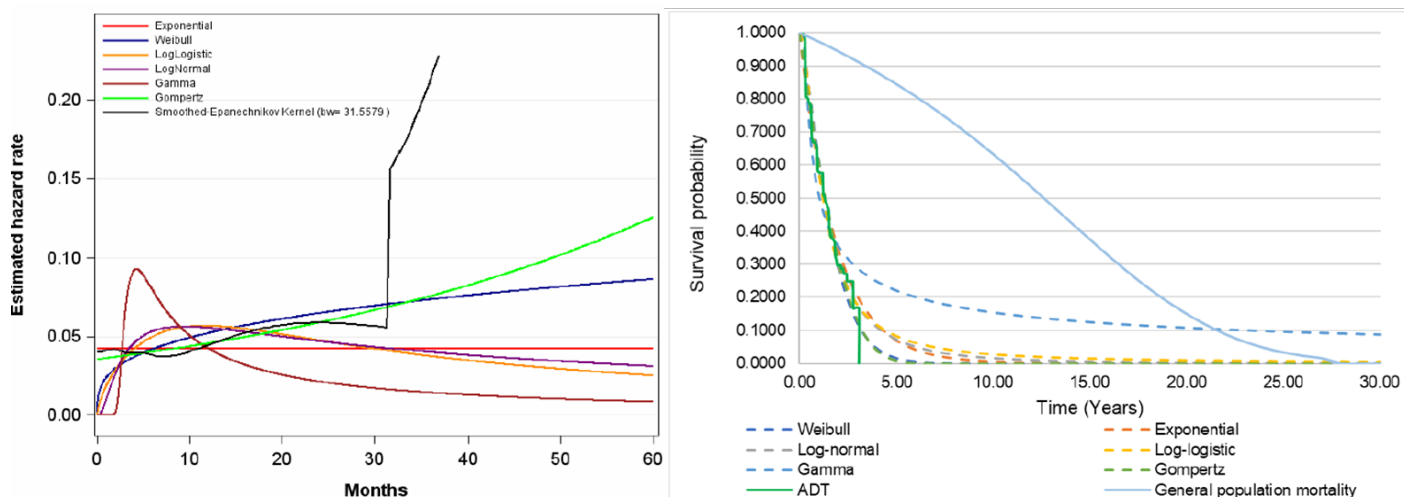
For MFS viser smoothed hasardsplott at Weibull og Gompertz har et forløp som er passende smoothed hasard for apalutamid i SPARTAN-studien fram til om lag 30 måneder Figur 10. Fra dette tidspunktet er det svært få hendelser og pasienter i studiedataene som gir et rett oppadgående forløp i smoothed hasard. Denne delen av plottet tillegges derfor mindre vekt. Weibull har også en visuelt vurdert god tilpasning til KM-dataene, men har ikke beste tilpasning basert på AIC/BIC. Gompertz viser ikke så god tilpasning til KM-dataene og har dårligst tilpasning basert på AIC/BIC. Lognormal som har best AIC/BIC viser derimot ikke den beste grafiske tilpasningen til hverken hasard- eller KM-dataene. Kurvene er vist i figurene under. Tallmessig endring i AIC/BIC er omtrent 2 fra beste tilpassede kurve til Weibull, og dette er en så liten forskjell at den ikke tillegges vesentlig vekt. Loglogistisk funksjon gir ikke så god tilpasning basert på hasardsplottene i starten av oppfølgingstiden.



Figur 10: Smoothed hasardsplott (venstre) og KM-kurver (høyre) for apalutamid med de ulike parametriske funksjonene, MFS fra IA1, SPARTAN-studien

For ADT armen er Gompertz den kurven som viser mest passende hasard i forhold til hasarden fra studien. Smoothed hasard fra studien avviker fra både Weibull, loglogistisk og lognormal i starten av oppfølgingstiden. Gamma som har best AIC/BIC har avvikende form basert på hasard og overoptimistisk

langtidsestimat. Weibull og Gompertz viser god tilpasning til KM-dataene. Det er imidlertid numeriske forskjeller i AIC/BIC som er relevant (over 15) i favør av Weibull. Kurvene er vist i Figur 11 under.



Figur 11: Smoothed hasardsplott (venstre) og KM-kurver (høyre) for ADT med de ulike parametriske funksjonene, MFS fra IA1, SPARTAN-studien

I modellen til Janssen er det ikke mulig å velge forskjellig parametriske kurve for de to armene, som kunne tenkes vært aktuelt da behandlingen i de to armene har ulik virkningsmekanisme og dermed ikke usannsynlig med ulikt forløp. Legemiddelverket etterspurte denne muligheten, men Janssen-Cilag leverte ikke dette med henvisning til at dette skal rettferdiggjøres grundig. Smoothed hasard fra studien gir da heller ingen indikasjon på ulikt forløp for de to armene. Samlet vurdert velger Legemiddelverket å beholde Weibull for parametrisering og framskrivning av MFS.

Parametrisering og framskrivning av OS

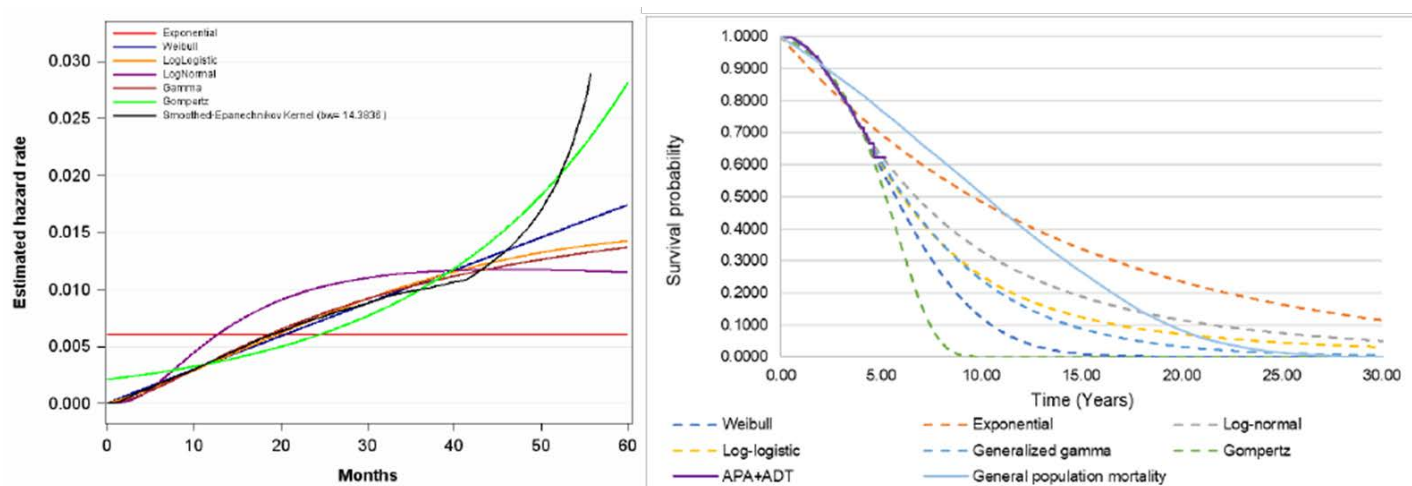
For OS har ikke Janssen-Cilag levert kurvetilpasninger og AIC/BIC basert på individuell tilpasning selv om dette ble etterspurt, fordi de hevder antagelsen om PH er oppfylt. Legemiddelverket mener som beskrevet over, at denne antagelsen ikke med sikkerhet kan fastslås for data fra IA2. Dermed har AIC/BIC for OS fra IA2 med PH-antagelsen blitt lagt til grunn som vist i Tabell 15 under. Individuell tilpasning kan gi andre resultater. Betydningen av dette kan ikke fastslås.

Tabell 15: AIC/BIC for OS fra interimanalyse 2 fra SPARTAN studien, tilpasning basert på antagelse om PH

Data		Weibull	Exponential	Lognormal	Loglogistic	Gompertz	Gamma
ADT alone / apalutamide + ADT	AIC	3,310.00	3,435.40	3,310.10	3,307.60	3,338.60	3,308.90
	Rank	3	6	4	1	5	2
	BIC	3,325.30	3,445.60	3,325.30	3,322.90	3,353.9	3,329.30
	Rank	2/3	6	2/3	1	5	4

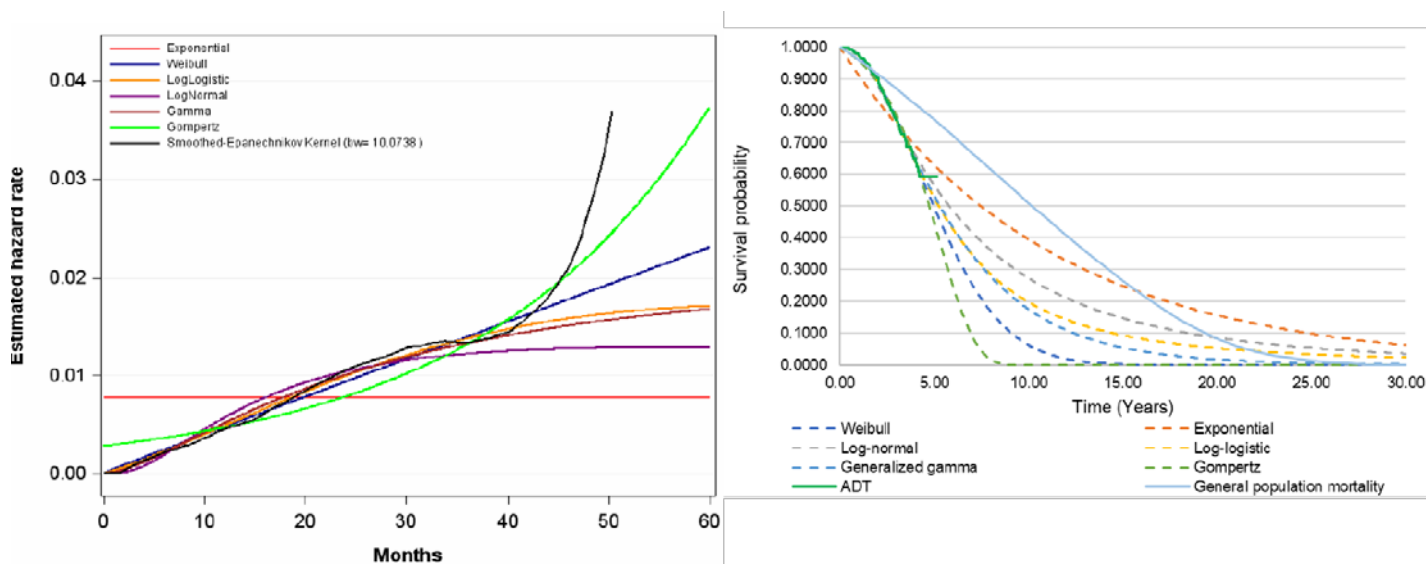
ADT= Androgen deprivation therapy; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; IA= Interim Analysis

Figur 12 under viser smoothed hasardsplott og KM-kurver med parametriske funksjoner for ITT-analysen av OS ved IA2 for apalutamid-armen.



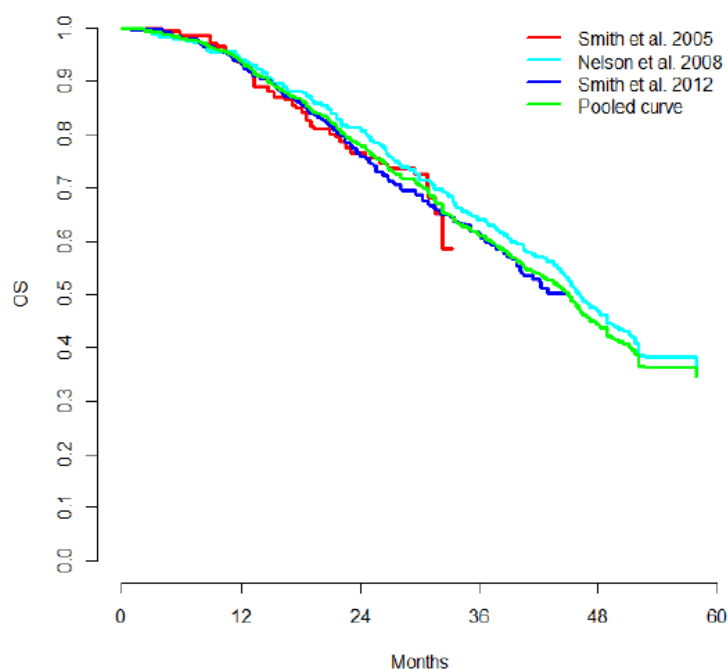
Figur 12: Smoothed hasardsplott (venstre) og KM kurver (høyre) for apalutamid ITT populasjonen med de ulike parametriske funksjonene, OS fra IA2, SPARTAN-studien

Tilsvarende kurver for ADT-armen er vist i Figur 13 under.

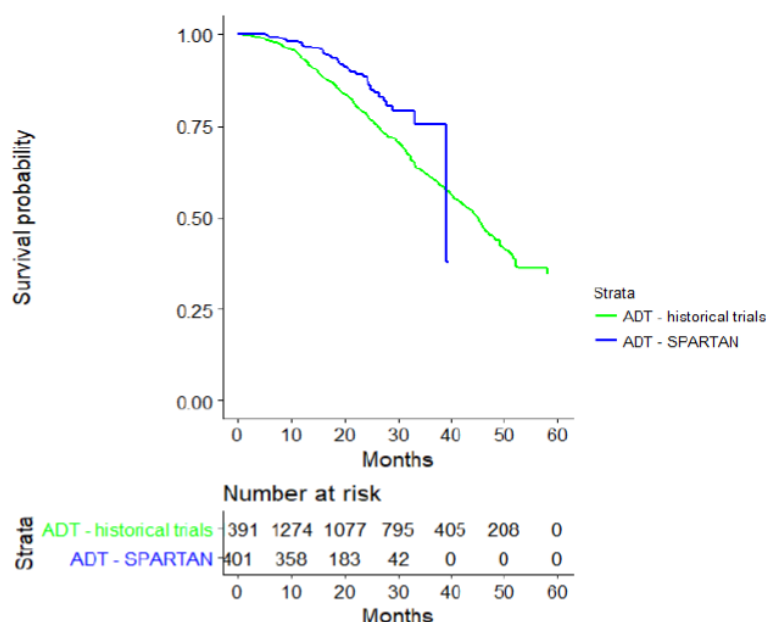


Figur 13: Smoothed hasardsplott (venstre) og KM kurver (høyre) for ADT ITT populasjonen med de ulike parametriske funksjonene, OS fra IA2, SPARTAN-studien

Basert på smoothed hazardsplott viser Weibull, loglogistisk og gamma smoothed hasard med samme form som for hasarden i begge armene fra studien. OS-dataene er umodne og dette gir store utslag i framskrivningen med store forskjeller i langtidsoverlevelsesestimater. Basert på AIC/BIC er loglogistisk funksjon best tilpasset og gir 10-års overlevelse på om lag 20 % av pasientene for ADT-armen og 25 % for apalutamid, mens Weibull som rangerer som andre og tredje estimerer om lag 5 % for ADT-armen og 12 % for apalutamid basert på tilpasning basert på PH som figurene viser. Legemiddelverket har valgt individuell parametrisering også av OS som gir marginalt større inkrementell langtidsoverlevelse enn parametrisering basert på PH. Historiske data som Janssen-Cilag har identifisert med liknende pasientpopulasjoner som i SPARTAN-studien viser overlevelse for pasienter på ADT ved 5 år på om lag 35 % (se Figur 14 og Figur 15 under). Modellen til Janssen-Cilag gir vesentlig høyere overlevelse enn dette (50 %) med framskrivning med Weibull og enda høyere for loglogistisk som også gir en svært lang hale og høy overlevelse utover dette også. Det kan være flere grunner til høyere overlevelse hos ADT-pasienter i SPARTAN-studien sammenliknet med de historiske dataene. En viktig faktor er endringer i klinisk praksis over tid, men også påfølgende behandling i SPARTAN-studien. Loglogistisk funksjon predikerer en lang hale med overlevelse på 20 % etter 10 år. Legemiddelverket mener de umodne dataene fra SPARTAN-studien og de historiske dataene ikke støtter en slik avflatning i OS over tid. Legemiddelverket velger å beholde Weibull for framskrivning av OS.



Figur 14: Historiske ADT OS kurver. Kilde: Janssen-Cilag



Figur 15: OS kurver; historisk ADT-arm, ADT-arm SPARTAN-studien, og apalutamid + ADT-arm SPARTAN-studien.

Kilde: Janssen-Cilag

Legemiddelverket endrer:

- Fra justert til ITT-populasjon for parametrisering og framskrivning av OS, dvs. benytter direkte observerte OS-resultater fra studien, uten justering for overkrysning.
- Fra antagelse om PH til individuell parametrisering av OS

Legemiddelverket godtar:

- Individuell parametrisering av MFS
- Weibull-funksjon for parametrisering og framskrivning av MFS
- Weibull-funksjon for parametrisering og framskrivning av OS

Påfølgende behandling

Videre vurderer Legemiddelverket at et sentralt usikkerhetsmoment i denne metodevurderingen gjelder overførbarheten fra SPARTAN-studien til norsk klinisk praksis med tanke på den påfølgende behandlingen etter progresjon til metastaserende sykdom. I SPARTAN-studien fikk behandlende leger/pasienter tilgang til sponset abirateron (i kombinasjon med prednison), og flere enn 7 av 10 pasienter fikk dette som første påfølgende behandling. Om lag 1 av 10 pasienter fikk behandling med enzalutamid. Det kan diskuteres hvordan dette reflekterer klinisk praksis da både abirateron og enzalutamid i stor grad har liknende virkningsmekanismer som apalutamid, henholdsvis en direkte hemming av androgensyntese eller androgensignaler. En eventuell re-behandling rettet mot samme angrepspunkt etter progresjon kan derfor være mindre hensiktsmessig. Klinikere som Legemiddelverket har kontaktet mener at pasienter i norsk klinisk praksis, som har progrediert under behandling med apalutamid, vil bli behandlet med kjemoterapi (docetaxel, etterfulgt av kabazitaxel og evt. radium-223). Hverken abirateron eller

enzalutamid vurderes som aktuelle pga. stor grad av kryssresistens (abirateron) eller overlappende virkningsmekanisme (enzalutamid).

Janssen-Cilag har valgt å benytte data fra SPARTAN-studien for modellering av påfølgende behandlingslinjer. Dette virker i utgangspunktet rimelig da dette behandlingsregimet ligger til grunn for effektdataene som inkluderes i den helseøkonomiske modellen. Likevel vil Legemiddelverket trekke frem at det er knyttet stor usikkerhet til overførbarheten fra SPARTAN-studien til norsk klinisk praksis når det gjelder valg av påfølgende behandling. Klinikere som Legemiddelverket kontaktet, skisserte at behandling med abirateron og enzalutamid, som var de foretrukne valgene i SPARTAN-studien, ikke vil være gode alternativer i norsk klinisk praksis pga. overlappende angrepspunkter/virkningsmekanismer. Legemiddelverket vurderer derfor at de påfølgende behandlingslinjene i SPARTAN-studien ikke er plausible i norsk klinisk praksis. Likevel, siden det ikke er mulighet til å justere for dette uten samtidig å stille spørsmål ved overførbarheten av effektdataene generert fra SPARTAN-studien, velger Legemiddelverket å legge samme påfølgende behandling som i SPARTAN-studien til grunn i sine analyser. For å belyse usikkerheten rundt valg av påfølgende behandling er det gjennomført ulike scenarioanalyser. Disse er presentert og beskrevet i mer detalj i kapittel 4.2.3.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen i SPARTAN-studien, hvor bivirkningsdata er hentet fra, inkluderte alle pasienter som mottok én eller flere behandlinger med enten apalutamid + ADT eller placebo + ADT. Median eksponeringstid i apalutamid + ADT-behandlingsarmen var lengre enn mediantiden i placebo + ADT-behandlingsarmen (31,4 måneder vs. 11,5 måneder) ved tidspunktet for interimsanalyse 2 (IA2) (18).

I SPARTAN-studien ble det observert behandlingsrelaterte bivirkninger hos henholdsvis 97,3 % (apalutamid + ADT) og 93,7 % (placebo + ADT) av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad og med en frekvens på ≥ 15 %, inkluderte fatigue, hypertensjon, diaré, fall, kvalme, artralgi, vektnedgang, ryggsmarter og hetetokter. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 var høyere hos pasienter som mottok apalutamid + ADT (53,1 %) sammenlignet med pasienter som mottok placebo + ADT (36,7 %). Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 som forekom hyppigere i apalutamid-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen var hovedsakelig hypertensjon (16,1 % vs. 12,3 %), hudutslett (5,2 % vs. 0,3 %), benbrudd (4,4 % vs. 1,0 %) og fall (2,6 % vs. 0,8 %). Andelen pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger var høyere i intervensjonsgruppen (apalutamid 13,6 % vs. placebo 7,3 %) (18).

Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger har to funksjoner inn i den helseøkonomiske modellen. De har tilknyttende kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt at det er tilknyttet et nyttetap ved det å oppleve den respektive bivirkningen. Modellen inkluderer to sett med bivirkninger: ett sett med bivirkninger for pasienter i ikke-metastaserende sykdomsfase (MFS/nmCRPC), og ett sett for

pasienter i metastaserende sykdomsfase (mCRPC). Forekomsten av bivirkninger i ikke-metastaserende fase og som er inkludert i den helseøkonomiske analysen, er basert på observerte bivirkninger i SPARTAN-studien. Det er kun bivirkninger med forekomst $\geq 1\%$ og med alvorlighetsgrad 3 og 4 i en av behandlingsarmene, og som var relatert til behandlingen av nmCRPC, som er inkludert i den helseøkonomiske modellen. Bivirkninger som er inkludert i den helseøkonomiske modellen for ikke-metastaserende fase, samt andelen pasienter som hadde de respektive bivirkningene, er vist i Tabell 16.

Tabell 16: Observerte bivirkninger i SPARTAN-studien for ikke-metastaserende sykdomsfase og som er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Presentert som andeler i hver studiearm som opplever den respektive bivirkningen (19).

Event	nmCRPC	
	Apalutamid + ADT	ADT
Hypertension	16,1%	12,3%
Urinary tract infection	1,7%	1,0%
Pneumonia	1,4%	0,8%
Rash	1,2%	0,3%
Rash maculo-papular	1,9%	0,0%
Haematuria	2,1%	2,0%
Acute renal failure	1,2%	1,5%
Hydronephrosis	1,9%	3,0%
Urinary retention	1,4%	3,3%
Renal failure	0,2%	1,3%
Urinary tract obstruction	0,6%	1,3%
Syncope	2,5%	1,0%
Fall	2,6%	0,8%
Atrial fibrillation	1,4%	0,8%
Weight decreased	1,5%	0,3%
Back pain	1,2%	1,5%
Anaemia	1,1%	1,0%
Cataract	2,0%	1,5%
Fatigue/asthenia	1,4%	0,3%
Pulmonary embolism	0,6%	1,0%
Sepsis	1,2%	0,0%
Hyperkalaemia	1,4%	0,3%
Fracture	2,7%	0,8%
Bone pain	0,0%	0,3%
Neutropenia	0,7%	0,0%
Leukopenia	0,1%	0,0%
Pain in extremity	0,0%	0,3%
Diarrhea	1,2%	0,5%
Progression of malignant neoplasm	0,0%	0,0%

For pasienter som har progrediert til metastaserende sykdomsfase er det inkludert bivirkninger for de ulike behandlingsalternativene pasientene kan motta. Disse bivirkningsfrekvensene er hovedsakelig hentet fra litteraturen. Bivirkninger for de ulike behandlingene i metastaserende sykdomsfase og som er inkludert i den helseøkonomiske modellen, samt andelen pasienter som hadde de respektive bivirkningene, er vist i Tabell 17.

Tabell 17: Bivirkninger for metastaserende sykdomsfase og som er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Presentert som andeler for hvert behandlingsalternativ som opplever den respektive bivirkningen (19).

Event	mCRPC					
	Abirateron	Enzalutamid	Docetaxsel	Kabazitaxsel	Radium-223	Annen behandling
Hypertension	1,26 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,25 %
Urinary tract infection	2,15 %	0,00 %	0,00 %	1,08 %	1,17 %	0,51 %
Pneumonia	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	2,17 %	0,00 %
Rash	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Rash maculo-papular	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Haematuria	1,39 %	0,00 %	0,00 %	1,89 %	1,17 %	2,28 %
Acute renal failure	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Hydronephrosis	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Urinary retention	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	1,50 %	0,00 %
Renal failure	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Urinary tract obstruction	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Syncope	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Fall	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Atrial fibrillation	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Weight decreased	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,67 %	0,00 %
Back pain	5,94 %	0,00 %	0,00 %	3,77 %	0,00 %	9,64 %
Anaemia	7,46 %	0,00 %	5,00 %	10,51 %	12,67 %	7,36 %
Cataract	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Fatigue/asthenia	10,62 %	6,25 %	5,00 %	9,43 %	4,83 %	11,93 %
Pulmonary embolism	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Sepsis	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Hyperkalaemia	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Fracture	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	2,17 %	0,00 %
Bone pain	5,56 %	0,00 %	0,00 %	0,81 %	20,83 %	7,36 %
Neutropenia	0,13 %	0,00 %	32,00 %	81,67 %	2,17 %	0,25 %
Leukopenia	0,00 %	0,00 %	0,00 %	68,19 %	0,00 %	0,00 %
Pain in extremity	2,40 %	0,00 %	0,00 %	1,62 %	0,00 %	5,08 %
Diarrhea	0,63 %	1,13 %	0,00 %	6,20 %	1,50 %	1,27 %
Progression of malignant neoplasm	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	11,33 %	0,00 %
Kilde	de Bono et al., 2011	Scher et al., 2012	Tannock et al., 2004	de Bono et al., 2010	Parker et al., 2013	de Bono et al., 2011

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det ikke fremkommer tydelig hvilket datamateriale som ligger til grunn for bivirkningene som er inkludert i både den metastaserende og den ikke-metastaserende fasen i den helseøkonomiske modellen. Janssen-Cilag anfører at bivirkningene som inngår i den innsendte dokumentasjonen er basert på SPARTAN-studien, hvor det gis en oversikt over alle bivirkninger av grad 3 og 4 som er rapportert med en frekvens på ≥ 1 % i minst én av studiearmene. Det er imidlertid ikke samsvar mellom bivirkningene i modellen, bivirkningene i den innsendte dokumentasjonspakken, samt publiserte artikler. Eksempelvis er bivirkningene hudutslett og benbrudd inkludert i modellen, men med lavere frekvenser i intervensjonsarmen enn det som er observert i de kliniske studiene, og som er oppgitt i den innsendte dokumentasjonen. Etter forespørsel fra Legemiddelverket oversendte Janssen-Cilag en oppdatert helseøkonomisk modell med korrigert (korrekt) frekvens for henholdsvis hudutslett og benbrudd. Endringen medførte en mindre økning i IKER.

Bivirkningene som er inkludert for de ulike behandlingsalternativene i metastaserende sykdomsfase er hovedsakelig basert på publiserte artikler fra kliniske studier med de enkelte behandlingene. Legemiddelverket mener bivirkningene, samt frekvensen av disse, som er inkludert i metastaserende sykdomsfase virker rimelige, med unntak av bivirkninger som følge av fortsatt behandling med ADT. Janssen-Cilag legger til grunn i sin helseøkonomiske modell at bivirkninger som følge av «annen behandling» omfatter, og er antatt lik, behandling med ADT. Legemiddelverket observerer derimot at frekvensen av bivirkninger for «annen behandling» er betraktelig lavere enn for ADT i ikke-metastaserende fase. Forekomsten av bivirkninger som følge av ADT ved metastaserende prostatakreft er betydelig høyere i tidligere innsendte dossierer og tidligere utarbeidede metodevurderinger for legemidler til behandling av mCRPC (20).

Legemiddelverket mener bivirkningene som er inkludert i metastaserende sykdomsfase virker rimelige, men endrer forekomsten av bivirkningene da disse avviker mellom klinisk dokumentasjon og den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket fikk ettersendt en oppdatert modell fra Janssen-Cilag hvor forekomsten av bivirkningene stemte overens med den kliniske dokumentasjonen.

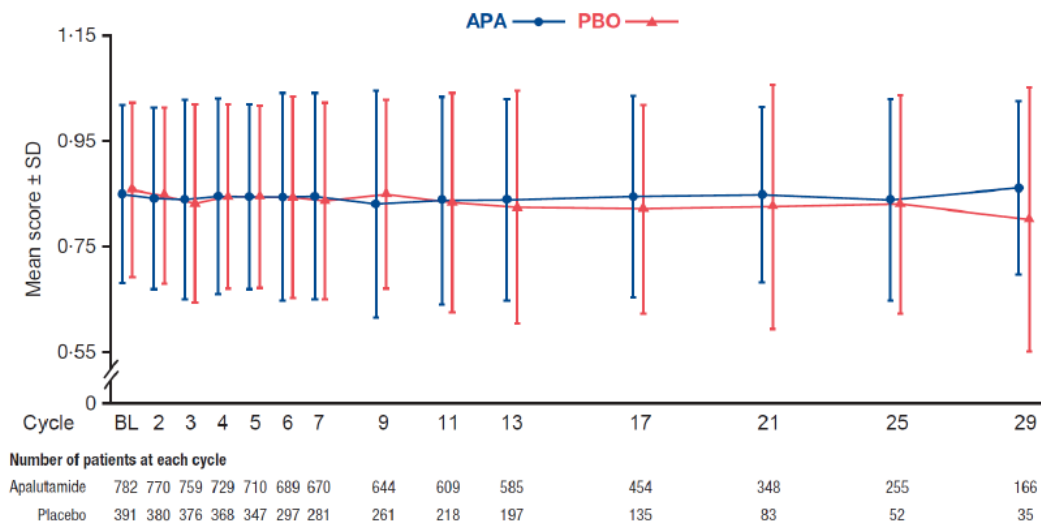
3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I SPARTAN-studien ble helserelatert livskvalitet (HRQoL) samlet inn med det generiske instrumentet EQ-5D-3L på den første dagen av syklus 1, 2, 3, 4, 5 og 6 (med 28 dagers mellomrom mellom hver måling), den første dagen i annenhver syklus mellom syklus 7 og 13, den første dagen i hver fjerde syklus etter syklus 13, og til slutt hver fjerde måned i oppfølgingsperioden inntil 12 måneder etter progresjon. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer er det anvendte nyttevektene i modellen basert på britiske befolkningsbaserte tariffer (21).

Framstillingen av nyttevektene samlet inn i SPARTAN-studien for ITT-populasjonen med nmCRPC viser et høyere punkttestimat i placebo + ADT-behandlingsarmen i 3 sykluser i måleperioden, samt 2 sykluser hvor

placebo + ADT har tilsvarende nyttevekter som APA+ADT. Det er jevnt over svært liten forskjell i nyttevekt mellom intervensjon og komparator. Denne trenden vedvarer inntil behandlingsslutt, hvor nyttevekten er noe høyere i APA+ADT-armen. Variasjon i gjennomsnittlig EQ-5D skår samlet inn i SPARTAN-studien over tid er vist i Figur 16. Utfall av analyser relatert til HRQoL fra SPARTAN-studien er presentert i Tabell 18.



Figur 16: Variasjon i gjennomsnittlig EQ-5D-skår fra SPARTAN-studien over tid. APA = apalutamid + ADT. PBO = placebo + ADT.

Tabell 18: Utfallet av HRQoL-analysene fra Janssen-Cilag basert på målinger fra SPARTAN-studien

Statistic	Total Study Population (n=1207)	Apalutamide + ADT(n=806)	ADT alone (n=401)
Baseline			
N	1173	782	391
Mean (SE)	0.839 (0.0054)	0.836 (0.0066)	0.844 (0.0094)
Adj Mean (SE)[5]	N/A	N/A	N/A
Progression-Free Survival[3]			
N	1154	772	382
Mean (SE)	0.822 (0.0051)	0.822 (0.0062)	0.823 (0.0090)
Adj Mean (SE)[5]	N/A	0.825 (0.0044)	0.821 (0.0062)
Mean Change from Baseline (SD)	-0.017 (0.1338)	-0.015 (0.1394)	-0.020 (0.1218)
Progression (all)[4]			
N	340	157	183
Mean (SE)	0.783 (0.0132)	0.758 (0.0219)	0.804 (0.0157)
Adj Mean (SE)[5]	N/A	0.771 (0.0168)	0.798 (0.0156)
Mean Change from Baseline (SD)	-0.060 (0.2194)	-0.070 (0.2582)	-0.051 (0.1798)
[1] The EQ-5D-3L includes 5 items which addresses mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. The scores are combined into a HUI. [2] The CSP population consists of subjects who have survived and maintained in the study into the Day 1 of each cycle and have available quality of life (QoL) data for that cycle. [3] The average of all post-baseline pre-progression EQ-5D HUI scores among all subjects with disease progression. [4] The average of all post-baseline post-progression EQ-5D HUI scores among all subjects with disease progression. [5] Least-squared means adjusted for baseline EQ-5D HUI score. Program: (t_jn_hui_subgroup.sas) (25JAN18:10:11:54), Analysis datasets: adqs, adttdf			

ADT= Androgen deprivation therapy; CSP= Cross-Sectional Population; EQ-5D= EuroQol Five Dimension Health Survey; Adj= Adjusted; SE= Standard Error

Innsendt helseøkonomisk modell

I innsendt helseøkonomisk modell er det data innhentet i SPARTAN-studien som er kilde for nyttevektene i baseline og i den progresjonsfrie fasen, mens nyttevekter i metastaserende fase er basert på resultater fra LATITUDE-studien (20). Reduksjon i HRQoL relatert til bivirkninger av behandling er også basert på data fra LATITUDE-studien.

Pasientpopulasjonen starter med en baseline nyttevekt i progresjonsfri tilstand på 0,822 ved oppstart av behandling. Det benyttes samme nyttevekter i begge behandlingsarmer både før og etter progresjon.

Det ble i SPARTAN-studien hentet inn livskvalitetsdata i hele studieperioden, også post-progresjon i mCRPC, i inntil 12 måneder etter progresjon. Janssen-Cilag har derimot valgt å forkaste de innsamlede nyttevektene fra SPARTAN-studien for pasienter post-progresjon, og har valgt å legge til grunn nyttevektene fra LATITUDE-studien for helsetilstanden mCRPC i den helseøkonomiske analysen. LATITUDE-studien (COU-AA-301) er Janssen-Cilags studie for legemidlet abirateron til behandling av metastaserende hormonfølsom prostatakrefte (mHSPC) i kombinasjon med ADT. Janssen-Cilag argumenterer med at målingen på 12 måneder post-progresjon er et for kort tidsrom etter progresjon til

å fange opp det virkelige helsetapet av metastaserende sykdom. Dette er fordi mange vil være i en asymptomatisk helsetilstand selv om de har progrediert, samt at en gjennomsnittlig pasient som opplever metastase vil ha en vesentlig nedgang i livskvalitet. Janssen-Cilag argumenterer også med at en stor andel av pasientene som progredierer vil motta abirateron i påfølgende behandlingslinjer og Janssen-Cilag mener derfor nyttevekter fra LATITUDE-studien bedre reflekterer HRQoL etter progresjon (mCRPC).

I LATITUDE-studien ble HRQoL målt med det sykdomsspesifikke måleverktøyet FACT-P. Janssen-Cilag gjennomførte en repeated mixed-effect (RMME) multivariat regresjonsmodell for å beregne nyttevekter for mHSPC. For å estimere EQ-5D verdien, som benyttes i den helseøkonomiske modellen, ble resultater fra FACT-P konvertert til EQ-5D basert på en metode publisert av Diels, et al., 2014 (22). Nyttevektene brukt i de ulike helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 19.

Tabell 19: Nyttevekter benyttet i den helseøkonomiske modellen.

Helsetilstand/sykdomsfase	Gjennomsnittlig nytteverdi - QALY (SE)	Kilde
nmCRPC (samlet for behandlingsarmene)	0,822 (0,005)	Baseline nytte fra SPARTAN (ITT-populasjon)
mCRPC – CUA-AA-301*	0,580 (0,014)	CUA-AA-301* mapped nyttevekt
Nyttetap knyttet til bivirkninger	-0,062	LATITUDE RMME-analyse*

*CUA-AA-301: Studien og innlevert STA for abirateron (LATITUDE) til behandling av metastaserende hormonfølsom prostatakreft (20)

Bivirkninger

Reduksjon i nyttevekter i forbindelse med bivirkninger er basert på regresjonsanalyser fra LATITUDE-studien, mens frekvensen er hentet fra SPARTAN-studien (se kapittel 3.4.2). Helsetapet som følge av en bivirkning er antatt lik for alle bivirkninger, uavhengig av om det er grad 3 eller 4, eller hvilken type bivirkning. I modellen multipliseres nyttevektene med den behandlingsspesifikke frekvensen av de ulike bivirkningene. Varigheten av alle bivirkningene som er inkludert i modellen er antatt å være 1 måned.

Legemiddelverkets vurdering

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det benyttet nyttevekter som er samlet inn i SPARTAN-studien og som er kilde for nyttevektene i baseline og i den progresjonsfrie fasen på behandling med APA+ADT. Legemiddelverket mener det er en styrke i den helseøkonomiske analysen at det benyttes nyttevekter hentet direkte fra hovedstudien, og at livskvalitetsmålingene i studien ble gjort med anbefalt generiske verktøy (EQ-5D). HRQoL målt i SPARTAN-studien virker imidlertid å være høye sammenlignet med HRQoL som antas å være representative for den generelle befolkningen i Norge basert på studiene til Burstrøm et al og Sun et al (23, 24). Legemiddelverket velger imidlertid å beholde base line nyttevekter uendret da disse er hentet inn direkte fra populasjonen i SPARTAN –studien.

Legemiddelverket mener videre at nyttevektene som benyttes i metastaserende fase, basert på resultater fra LATITUDE-studien, er urimelig lave. I modellen estimeres det at pasienter som får APA+ADT er lengre i progresjonsfri fase og kortere i metastaserende fase enn pasienter som får behandling med ADT alene. Kombinasjonen av høye nyttevekter i progresjonsfri fase og lave nyttevekter i metastaserende fase gjør at nyttegevinsten for apalutamid sammenlignet med ADT kan være overestimert.

Som nevnt ble det i SPARTAN-studien innhentet HRQoL i hele studieperioden, også etter progresjon til mCRPC (inntil 12 måneder). Janssen-Cilags valg om å forkaste de innsamlede nyttevektene fra SPARTAN-studien for pasienter etter progresjon og i stedet legge til grunn nyttevektene fra LATITUDE-studien for post-progresjon nytteverdier, er basert på at nyttevektene fra SPARTAN-studien var for høye fordi de kun fanget opp HRQoL tidlig i sykdomsforløpet av metastaserende fase. Resultatene fra SPARTAN-studien viste en nyttevekt i metastaserende fase på 0,78, mens de anvendte resultatene fra LATITUDE-studien viste en nyttevekt på 0,58. Nyttvekten på 0,58 som er hentet fra LATITUDE-studien representerer imidlertid pasienter som har gjennomgått hele behandlingsforløpet for metastaserende prostatakreft og befinner seg i overgangen til palliativ fase. Legemiddelverket støtter argumentene til Janssen-Cilag om at nyttevektene fra SPARTAN-studien kan være for høye til å representere hele sykdomsforløpet i metastaserende fase. Samtidig mener Legemiddelverket at de anvendte nyttevektene fra LATITUDE-studien er for lave da disse er basert på målinger av HRQoL hos pasienter i slutten av sykdomsforløpet i metastaserende fase. Janssen-Cilag argumenterte også for at resultater fra LATITUDE-studien var mer relevant i metastaserende setting fordi en stor andel av pasientene som progredierer vil motta abirateron i påfølgende behandlingslinjer. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med sier derimot at det ikke er aktuelt å behandle pasienter med androgenasjons anti-androgener som enzalutamid og abirateron i senere behandlingslinjer dersom de progredierer på behandling med apalutamid.

En «umiddelbar» reduksjon i nyttevekt til 0,58, dvs. en nyttevektreduksjon på 0,24 fra ikke-metastaserende til metastaserende sykdom representerer ikke livskvalitetsutviklingen på en troverdig og klinisk plausibel måte. Dette understøttes av de innhentede nyttevektene både fra Janssen-Cilags SPARTAN-studie, hvor dokumentert nyttevekt i metastaserende sykdom er målt til 0,78, og baseline nyttevekt i LATITUDE-studien for metastaserende sykdom (mHSPC) som ble målt til 0,77. Legemiddelverket mener derfor at gjennomsnittlig nyttevekt i metastaserende fase ligger mellom det som ble målt i henholdsvis SPARTAN- og LATITUDE-studien. Legemiddelverket har derfor valgt å vekte nyttevektene for metastatisk sykdom fra SPARTAN-studien (0,78) og LATITUDE-studien (0,58) med hensyn på tiden som kan antas at pasientene tilbringer med vesentlig reduksjon av livskvalitet i perioden fra overgang til palliativ fase og frem til død. Klinikere som Legemiddelverket har konferert med, sier at varighet av denne perioden er veldig individuell, men at det kan antas et gjennomsnitt i området 3-6 måneder, som da vil være tidspunktet hvor det vil være relevant å benytte nyttevekten på 0,58 fra LATITUDE-studien. Legemiddelverket har derfor lagt til grunn nyttevektene innsamlet i SPARTAN-studien for å reflektere helse relatert livskvalitet i mCRPC, med tiden tilbragt i metastaserende fase i inntil 6 måneder før død for hver av behandlingsarmene (totaltid i mCRPC: intervensjonsarm 36,1 måneder, komparatorarm 41,4 måneder), for deretter å bruke nyttevekten fra LATITUDE-studien i de siste 6 månedene (Tabell 20). Denne vektingen ga en nyttevekt på 0,729 i helsestadiet mCRPC som er benyttet i begge behandlingsarmene. Endringen har en vesentlig innvirkning på IKER, se kapittel 4.2.2. Nyttvektene som er benyttet i Legemiddelverkets analyser i vist i Tabell 20.

Tabell 20: Nyttvekt benyttet av Legemiddelverket i begge behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen.

Helsetilstand/sykdomsfase	Nyttevekt
nmCRPC (MFS)	0,822
mCRPC	0,729

Det er usikkerhet knyttet til relevansen av nyttevektene forbundet med det å oppleve en bivirkning, da disse er basert på LATITUDE-studien med abirateron og ikke fra SPARTAN-studien med apalutamid. Det er grunn til å anta en generell overførbarhet mellom pasientpopulasjonene i studiene, men usikkerhet understøttes av at det er svært ulik forekomst av flere av bivirkningene i nmCRPC-stadiet og mCRPC-stadiet, hvor bivirkningsprofilen til abirateron er hentet fra. Det er også lite plausibelt at alle typer bivirkninger vil gi samme nyttetap, da alvorligheten varierer svært mye mellom ulike typer bivirkninger. Legemiddelverket er derfor skeptiske til om nyttevektene relatert til bivirkninger fra LATITUDE-studien er overførbare til bivirkninger i stadiet nmCRPC. Endringer i nyttevekter relatert til bivirkninger har imidlertid neglisjerbar påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket har derfor valgt å ikke gjøre endringer i disse nyttevektene i denne metodevurderingen.

For å belyse noe av usikkerheten knyttet til helsenytte/helsetap er det utført utvalgte scenarioanalyser. Disse er oppsummert i kapittel 4.2.3.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes apalutamid + ADT med ADT alene til behandling av kastrasjonsresistent, ikke-metastaserende prostatakraft (nmCRPC). Resultatene av analysen er presentert ved inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER), dvs. merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og merkostnad per vunne leveår (LY).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

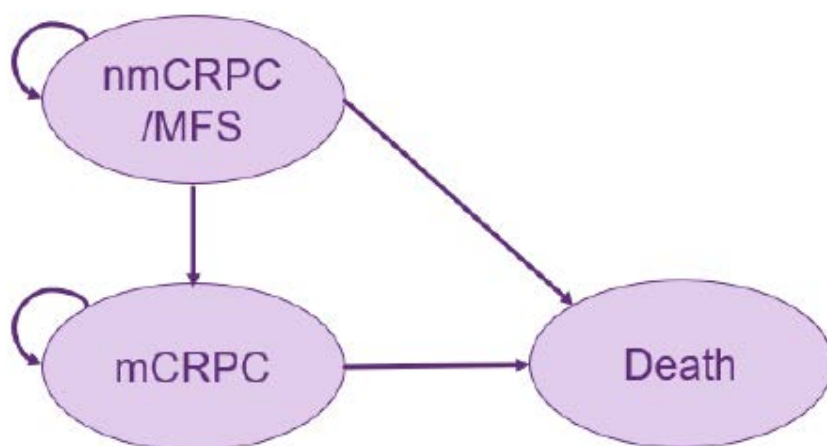
Modellbeskrivelse

Janssen-Cilag har sendt inn en «areal under kurven»-modell («partitioned survival model», PSM) med tre helsetilstander. Modellstrukturen er presentert i

Figur 17.

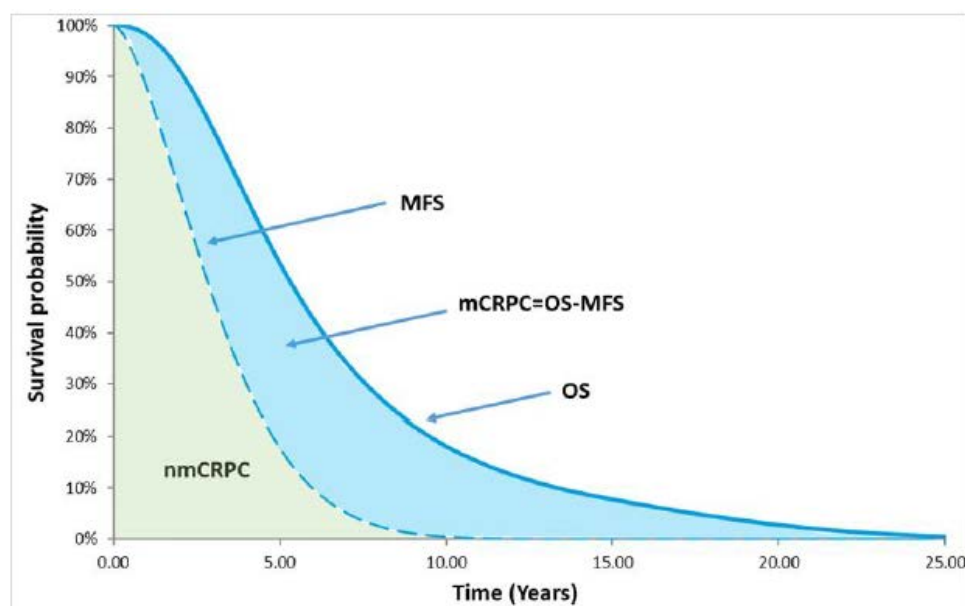
De tre gjensidig ekskluderende helsetilstandene er:

- nmCRPC/MFS (ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft/progresjonsfri): Pasienter i denne helsetilstander har ikke radiografisk detekterbare bein-/skjelett- eller bløtvevs-fjernmetastaser. Kostnader i denne tilstanden er legemiddelbehandlingen for nmCRPC, medisinsk ressursbruk og håndtering av bivirkninger.
- mCRPC: metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft: Når metastaser har blitt oppdaget og radiografisk bekreftet forflyttes pasientene til mCRPC. På dette punktet avsluttes behandlingen for nmCRPC og påfølgende behandlingslinjer blir initiert. Pasienter i denne tilstanden knyttes til kostnader forbundet med legemiddelkostnaden for mCRPC og palliativ behandling, og blir tilskrevet nytteverdier for mCRPC.
- Død: En absorberende helsetilstand.



Figur 17: Modellstruktur. mCRPC=metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft; MFS=metastasefri overlevelse; nmCRPC=ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft.

Pasientene må oppholde seg i en av de tre helsetilstandene til enhver tid og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme helsetilstand eller forflytte seg til en av de to andre helsetilstandene. Mulige overganger mellom de forskjellige helsetilstandene er representert ved piler i figuren. Andelen pasienter som befinner seg i de ulike stadiene beregnes basert på de kumulative sannsynlighetene (ekstrapolert) for å være progresjonsfri eller i live igjennom hele modellens forløp. Det er overlevelseskurvene som definerer andelen pasienter som befinner seg i tilstandene til enhver tid. Data for effekt, helserelatert livskvalitet og sikkerhet er i hovedsak basert på SPARTAN-studien. Andelen pasienter som er progresjonsfrie og som er døde angis direkte av overlevelseskurvene for MFS og OS, mens andelen i progrediert tilstand er differansen mellom de to. Figur 18 illustrerer beregningen av andelen pasienter i de ulike helsetilstandene i modellen.



Figur 18: Pasientflyt i modellen. nmCRPC = non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. MFS = Metastases-free Survival. mCRPC = metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. OS = Overall Survival.

Alle pasientene i modellen starter i helsetilstanden nmCRPC, med en startalder på 73,9 år, basert på gjennomsnittsalderen i SPARTAN-studien. Kohortens status med hensyn til metastasefrihet og progresjon av sykdommen, modelleres basert på det primære endepunktet i SPARTAN-studien som var MFS og TTTD. Behandlingslengde i progresjonsfri tilstand er i Janssen-Cilags base case modellert med metastasefri overlevelse (MFS) og behandlingsvarighet (TTTD) basert på data fra SPARTAN-studien. Etter at pasienten har gått videre til stadiet post-progresjon kan pasientene motta etterfølgende behandling.

Modellen har en sykluslengde på én uke, og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de mottar. På grunn av den korte sykluslengden har Janssen-Cilag valgt å ikke gjøre halvsykluskorrigerings i hovedanalysen.

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte modellstrukturen er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for helseøkonomiske analyser innen onkologi. Legemiddelverket er godt kjent med analysetypen gjennom tidligere metodevurderinger.

I denne metodevurderingen vil imidlertid modellen gi et noe forenklet bilde av den kliniske virkeligheten der pasientene får flere linjer av behandling og kanskje har flere perioder der sykdommen ikke aktivt progredierer. Partitioned survival modellen (PSM) viser ikke disse ulike fasene i progresjon av sykdommen. Likevel er det viktig at modellen er enkel og oversiktlig, og det oppnås ved å velge en Part-SA modell. Den innsendte modellen fra Janssen-Cilag er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent og oversiktlig, og viktige forutsetninger er relativt enkle å endre.

Legemiddelverket har godtatt den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv hvor nytte (QALYs) og kostnader diskonteres med 4 % per år. Modellen har et tidsperspektiv på 30 år med en syklusvarighet på én uke. Det er også lagt inn mulighet for å endre tidshorisonten innenfor gitte trinn.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og framstår relevant for modelleringen av den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har vurdert tidshorisont sammen med valg av kurvefunksjon og mener at alle relevante forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom behandlingsarmene i modellen er ivarettatt, og lar livstidshorisonten på 30 år bestå. Kortere tidshorisont er utforsket i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

Legemiddelverket godtar det innsendte av analyseperspektiver.

4.1.2 Kostnader (input data)

Janssen-Cilag har i sitt base case lagt inn kostnader for legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger og kostnader i forbindelse med livets slutt. Kostnadene for oppfølging av sykdommen og død tilknyttes helsetilstandene, mens kostnadene for legemiddelbruk og bivirkninger knyttes til de ulike armene i modellen. For etterfølgende behandling benyttes en kombinasjon der noe knyttes til helsetilstand og noe til behandlingsarm.

Beregning av kostnader er basert på Legemiddelverkets prisdatabase, relevante DRG-koder, litteratur, tidligere innsendte dokumentasjon for metodevurderinger samt antagelser gjort av Janssen-Cilag. Kostnader for legemidler som er inkludert i modellen er basert på maks AUP ekskl. merverdiavgift. Janssen-Cilag har inflasjonsjustert kostnadene der det var nødvendig, Indirekte kostnader er ikke inkludert.

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Janssen-Cilag har lagt til grunn legemidler brukt i SPARTAN-studien, brukt i henhold til de respektive preparatomtalene. I en 28 dagers syklus er det lagt inn kostnader for apalutamid 60 mg (112 tabletter pr. pakning) på 26 949 NOK (maks AUP ekskl. mva, antatt av Janssen-Cilag) per pakning. Gyldig maks AUP (ekskl. mva) ble fastsatt etter at dokumentasjon ble innsendt til Legemiddelverket, og er per mars 2020 er på kr 29 834 NOK. Alle resultatene videre i rapporten er basert på gyldig AUP.

Etterlevelse av behandling med apalutamid og ADT er basert på bruk i SPARTAN-studien, og gjeldende preparatomtale for samtlige legemidler som inngår i analysen. Etterlevelse av behandling med apalutamid i tillegg til ADT og ADT monoterapi var på henholdsvis ca. 91 % og ca. 95 %. For legemidlene som doseres etter kroppsoverflate er gjennomsnitt på 2,04 m² fra SPARTAN-studien lagt til grunn. Det er inkludert legemiddelsvinn, men kun for produkter som gis i påfølgende behandling og som doseres etter kroppsvektoverflate eller vekt.

Tabell 21: Gjennomsnittlig månedlige dose og kostnad av apalutamid oppgitt i NOK maks AUP eks. mva. Kilde: Janssen-Cilag

Kostnad per pakke (112 tabletter a 60 mg)	Antall pakninger i året	Kostnad pr. tablett	Kostnad pr. dose	Faktisk kostnad pr. måned
NOK 29 834	13,045	NOK 249	NOK 996	NOK 30 114

ADT-komposisjonen i den helseøkonomiske modellen består av goserelin, leuprorelin (2 ulike doseringsformer) og bicalutamid som er fordeles henholdsvis 49 %, 10 % og 41 % (Kap. 3.3).

Legemiddelverkets vurdering (legemiddelkostnader)

Gitt forskrivning av en pakning a 112 tabletter, holder dette til en 28-dagers syklus (4 tabletter per dag). Det er ikke anbefalt behandlingsbrudd eller pauser mellom sykluser, men en kontinuerlig bruk fram til oppdagelse av metastaser. Antall pakninger en pasient vil ha behov for i året er da 13,045 i henhold til normal dosering i preparatomtalen. Når produktet først er utlevert til pasienten vil eventuelt gjenværende tabletter etter avsluttet behandling med apalutamid ikke kunne bli re-distribuert og vil derfor bli svinn. Svinn av behandlinger som administreres gjennom sprøyter eller intravenøst har Janssen-Cilag inkludert i analysen, men ikke for apalutamid. Anbefalt dose er 240 mg, med en anbefaling om doseredusering ved toksisitet ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning. Det er anbefalt at doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til grad ≤ 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, redusert dose (180 mg eller 120 mg). Gitt frekvensen av bivirkninger fra SPARTAN-studien og at populasjonen i norsk klinisk praksis vil ha noe lavere funksjonsgrad, er det sannsynlig å anta en andel av pasienter vil nedjustere dosen (fremfor å seponere). I modellen antas det en dosering på 240 mg apalutamid per dag. Det er ikke justert for eventuell nedtrapping av dosering, men det er tatt hensyn til etterlevelse av behandling. I mangel av eksakte data

på dosejusteringer og svinn ved behandling med apalutamid har Legemiddelverket gjort en pragmatisk tilnærming og antatt at disse utligner hverandre. Legemiddelverket mener at det burde vært mulighet for å ta hensyn til svinn og doseintensitet i modellen.

Som nevnt i Kap. 3.3 har Legemiddelverket godtatt Janssen-Cilags valg av komparator, men valgt å justere fordelingen av de enkelte ADT inkludert i begge behandlingsarmer i sin hovedanalyse, som vist i Tabell 12. Justeringer knyttet til ADT i modellen har imidlertid ingen vesentlig innvirkning på resultatet av analysen, hovedsakelig som følge av at denne behandlingen er modellert likt for begge behandlingsgrupper, samt en lav årlig legemiddelpriis for ADT-behandling per pasient. Denne endringen gir en liten økning i IKER på ca. NOK 6 000.

Administrasjon og oppfølgingskostander

Modellen inkluderer kostnader i forbindelse med administrering av legemidler der det er relevant. Det er videre lagt til grunn jevnlig oppfølging av helsepersonell og PSA-måling, samt andre undersøkelser og diagnostikk, med svært ulik fordeling mellom behandlingsarmene. Kilden for denne fordelingen er hentet fra dokumentasjonen som lå til grunn for metodevurderingen av abirateron (Zytiga) i mCRPC (20). Denne fordelingen er ifølge Janssen-Cilag basert på behov for oppfølging i henhold til preparatomtale og retningslinjer, samt at pasienter som vil motta apalutamid er klassifisert som høyrisiko pasienter med tanke på metastaserende sykdom og krever nøye overvåkning. I Tabell 22 under vises årlig kostnad forbundet med ressursbruken i ulike behandlingsfaser. I modellen antas det vesentlig høyere ressursbruk i APA+ADT-armen. Frekvensen av de ulike oppfølgingstiltakene i nmCRPC, mCRPC og ikke-aktiv behandlingsfase (palliativ fase) er gjengitt i samme tabell. I progredierte fase kan pasienten være i ulike regimer, avhengig av behandling/behandlingslinje, dette nevnes mer inngående i underkapittelet *etterfølgende behandling*.

Tabell 22: Ressursbruk fordelt på sykdomsfase og behandlingsregime pr. år i NOK (ekskl. legemiddelkostnadene for behandlingen)

	Enhetskostnad	Frekvens - nmCRPC		Frekvens - mCRPC		
		ADT	Apalutamid + ADT	Oralterapier + ADT	Kjemoterapi	Ikke-aktiv behandling + ADT
Onkolog	NOK 2 266	1 hver 17 uke	1 hver 8 uke	1 hver 13 uke	1 hver 3 uke	1 hver 17 uke
Sykepleier	NOK 411	1 hver 25 uke	1 hver 4 uke	1 hver 4 uke	NA	1 hver 25 uke
CT	NOK 3 500	1 hver 52 uke	1 hver 18 uke	1 hver 18 uke	1 hver 18 uke	1 hver 52 uke
MR	NOK 3 800	1 hver 52 uke	1 hver 18 uke	1 hver 18 uke	1 hver 18 uke	1 hver 52 uke
Benskanning	NOK 980	1 hver 52 uke	1 hver 18 uke	1 hver 18 uke	1 hver 18 uke	1 hver 52 uke
Brystrøntgen	NOK 1 265	1 hver 52 uke	1 hver 18 uke	1 hver 4 uke	1 hver 18 uke	1 hver 52 uke
ECG	NOK 240	1 hver 52 uke	1 hver 18 uke	1 hver 26 uke	1 hver 18 uke	1 hver 52 uke
FBC	NOK 122	1 hver 6 uke	1 hver 4 uke	1 hver 6 uke	1 hver 4 uke	1 hver 6 uke
PSA	NOK 122	1 hver 8 uke	1 hver 5 uke	1 hver 5 uke	1 hver 5 uke	1 hver 8 uke
Lipid test	NOK 150	1 hver 24 uke	1 hver 12 uke	1 hver 25 uke	1 hver 12 uke	1 hver 24 uke
Lever-funksjonstest	NOK 162	1 hver 18 uke	1 hver 12 uke	1 hver 5 uke	1 hver 12 uke	1 hver 18 uke
Urolog	NOK 2 266	1 hver 25 uke	1 hver 25 uke	1 hver 18 uke	1 hver 12 uke	1 hver 25 uke
Fastlege	NOK 308	1 hver 10 uke	1 hver 10 uke	1 hver 18 uke	1 hver 10 uke	1 hver 10 uke
Nyre-funksjonstest	NOK 162	1 hver 18 uke	1 hver 9 uke	1 hver 9 uke	1 hver 9 uke	1 hver 18 uke
Årlig forbruk		NOK 22 611	NOK 48 191	NOK 52 456	NOK 70 587	NOK 22 611

Legemiddelverkets vurdering (administrasjon og oppfølgingskostander)

Oppfølgingskostnadene synes å være i samsvar med nasjonalt handlingsprogram. Det er en svakhet at estimeringen av ressursbruk er hentet fra en analyse for et annet legemiddel (Zytiga) og for en annen sykdomsfase (mHSPC). Kostnadene forbundet med ressursbruk er ikke validert inngående av Legemiddelverket. Det er gjort enkle sensitivitetsanalyser av parameteren, og dette kan sees i kapittel 4.2.3. Legemiddelverket har konferert med klinikere om hvilken betydning innføring av apalutamid kan få for ressursbruken ved sykehusene. De antar at ressursbruken vil likne dagens praksis, og medføre liknende ressursbruk som tilsvarende andregenerasjons antiandrogener (f.eks. Zytiga). Måten det er modellert på i innlevert dokumentasjon fra Janssen-Cilag er derfor benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Påfølgende behandling

Janssen-Cilag har lagt inn kostnader for påfølgende behandling i progrediert fase (mCRPC) i modellen. Fordeling og frekvensen av behandlingsalternativer i modellen er ifølge Janssen-Cilag basert på SPARTAN-studien på tidspunktet ved IA2 (se kapittel 3.2 og 3.3 for antall pasienter som mottar påfølgende behandling), mens behandlingsvarigheten er hentet fra eksterne kilder. Fordelingen av de etterfølgende behandlingsalternativene som er benyttet i modellen er vist i Tabell 23 under.

Tabell 23: Andel pasienter som mottar ulike behandlinger i påfølgende behandlingslinjer, fordelt på intervensjon og komparator (fra SPARTAN-studien).

Behandling - mCRPC	Førstelinde Andel pasienter (%)		Andrelinje Andel pasienter (%)		Tredjelinde Andel pasienter (%)	
	APA+ADT i MFS	ADT i MFS	APA+ADT i MFS	ADT i MFS	APA+ADT i MFS	ADT i MFS
Abirateron	80,27 %	77,13 %	17,78 %	20,56 %	21,67 %	20,00 %
Enzalutamid	10,54 %	14,73 %	25,93 %	34,58 %	25,00 %	33,85 %
Docetaxsel	8,84 %	7,36 %	45,93 %	32,71 %	26,67 %	27,69 %
Kabazitaxsel	0,00 %	0,39 %	4,44 %	4,67 %	15,00 %	12,31 %
Radium-223	0,34 %	0,39 %	5,93 %	7,48 %	11,67 %	6,15 %
Andre behandlinger	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

I den helseøkonomiske analysen er modelleringen av påfølgende behandling avhengig av type behandling og behandlingslinje. Behandlingslengden er satt som en fiksert tidsperiode eller behandling fram til videre progresjon. For abirateron og enzalutamid er det modellert som en sannsynlighet for behandlingsavbrudd basert på median behandlingstid i de kliniske studiene, med legemiddelkostnader beregnet per syklus. Kostnadene for behandlingene med fiksert varighet er lagt inn som en engangskostnad, (kjemoterapi og hormonbehandling) og er utregnet som en funksjon av maksimal dosering og andelen pasienter som fullfører de respektive behandlingene ifølge eksterne kilder (Tabell 17). Janssen-Cilag argumenterer med at dette reflekterer gjennomsnittlig behandlingslengde i norsk klinisk praksis. Kostnadene for behandlinger med fiksert varighet inntreffer som en engangssum i første syklusen i progrediert fase. Behandlingskostnader forbundet med ADT er løpende tilføyet, da dette gis kontinuerlig gjennom hele behandlingsløpet.

Tabell 24: Behandlingsvarighet i ulike behandlingslinjer fordelt på behandling.

Behandling - mCRPC	Førstelinde	Andrelinje	Tredjelinde
	Behandlingsvarighet	Behandlingsvarighet	Behandlingsvarighet
Abirateron	10 mnd	8,3 mnd	6,6 mnd
Enzalutamid	10 mnd	8,3 mnd	6,6 mnd
Docetaxsel	28,5 uker	28,5 uker	28,5 uker
Kabazitaxsel	18 uker	18 uker	18 uker
Radium-223	13,92 uker	13,92 uker	13,92 uker
Andre behandlinger	NR	NR	NR

Behandlingsvarigheten av påfølgende behandlinger er i utgangspunktet, ifølge Janssen-Cilags antagelser, satt likt uavhengig av behandlingsarmene. Men grunnet apalutamid sin egenskap med å forskyve tid til progresjon, er behandlingsvarigheten av påfølgende behandling i mCRPC vektet med overlevelsestid i progresjon. Behandlingstiden er da en samlet funksjon av gjennomsnittlig behandlingsvarighet på tvers av behandlingslinje, vektet mot tid i hver av behandlingsarmene (APA+ADT vs. ADT) i mCRPC. Kostnadene for hver behandlingslinje samt den samlede kostnaden for påfølgende behandlinger er et resultat av vektingen nevnt ovenfor. Resultatet er presentert i tabellene nedenfor, skilt på om pasienter var i intervensjons- eller komparatorarm i mCRPC.

Tabell 25: Legemiddelkostnader (maks AUP ekskl. mva.), ressursbruk og behandlingsvarighet i mCRPC, per måned og totalt, i påfølgende behandling for pasienter som mottok apalutamid + ADT i ikke-metastaserende sykdomsfase (nmCRPC).

APA+ADT	Førstelinje	Andrelinje	Tredjelinje	ADT	Totalt
Legemiddel-kostnader pr. mnd i mCRPC	27 780 NOK	16 084 NOK	17 780 NOK	852 NOK	766 406 NOK
Andre kostnader*	4 340 NOK	4 099 NOK	3 959 NOK	1 884 NOK	150 111 NOK
Justert behandlings-varighet	14,5 mnd	12 mnd	9,6 mnd	NA	36,1 mnd

*Kostnader forbundet med administrasjon, oppfølging og monitorering

Tabell 26: Legemiddelkostnader (maks AUP ekskl. mva.), ressursbruk og behandlingsvarighet i mCRPC, per måned og totalt, i påfølgende behandling for pasienter som mottok ADT i ikke-metastaserende sykdomsfase (nmCRPC).

ADT	Førstelinje	Andrelinje	Tredjelinje	ADT	Totalt
Legemiddel-kostnader pr. mnd i mCRPC	28 002 NOK	18 641 NOK	19 051 NOK	852 NOK	930 960 NOK
Andre kostnader*	4 339 NOK	4 114 NOK	4 064 NOK	1 884 NOK	173 342 NOK
Justert behandlings-varighet	16,6 mnd	13,8 mnd	11 mnd	NA	41,4 mnd

*Kostnader forbundet med administrasjon, oppfølging og monitorering

Modellen antar at alle pasienter som overlever progresjonsovergangen og mottar aktiv behandling i metastaserende fase har en etterlevelse på de respektive behandlingene på 100 %.

Legemiddelverkets vurdering av påfølgende behandling

Etterfølgende behandling defineres i analysen som behandling gitt etter progresjon av sykdommen til metastaserende fase (mCRPC). I SPARTAN-studien var den mest vanlige etterfølgende behandlingen abirateron (Zytiga), uavhengig av om pasientene hadde mottatt apalutamid + ADT eller placebo + ADT i ikke-metastaserende fase. Pasientene kan motta inntil tre behandlingslinjer etter progresjon til mCRPC. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere for å vurdere relevansen av de etterfølgende behandlingalternativene. I SPARTAN-studien fikk 80 % av pasientene som hadde mottatt apalutamid + ADT i nmCRPC og 77 % av de som hadde mottatt placebo + ADT i nmCRPC abirateron (Zytiga) som etterfølgende behandling. Janssen-Cilag har i sitt base case benyttet fordelingen av påfølgende behandling gitt ved SPARTAN-studiens andre interimsanalyse, samt muligheten for å benytte seg av fordelingen ved første interimsanalyse eller egne klinikerinnspill (KOL).

Når det gjelder innlevert dokumentasjon og dens samsvar med norsk klinisk praksis er det flere usikkerhetsmomenter som kan påvirke IKER. Det er usikkerhet knyttet til andelen pasienter som vil få flere påfølgende behandlingslinjer med andregenerasjons antiandrogener etter progresjon, og det finnes lite dokumentasjon av nytten av behandling med å gi forskjellige andregenerasjons anti-androgener i flere linjer. Det er derfor uklart i hvilken grad effekten i apalutamid-armen fra SPARTAN-studien, etter progresjon, påvirkes av at de har fått enzalutamid eller abirateron som påfølgende behandling eller ikke

(se kapittel 3.2). Endring i parametere forbundet med påfølgende behandling vil i modellen kun ha utslag på kostnadssiden, og ikke påvirke effekt som er hentet fra SPARTAN-studien. Legemiddelverket har valgt å benytte tilsvarende påfølgende behandling i sin hovedanalyse som i Janssen-Cilag sitt base case. Dette innebærer å benytte data for påfølgende behandling direkte fra SPARTAN-studien slik at det blir konsistens mellom behandlingen som ble gitt i studien og effekten som faktisk ble målt. Siden behandlingen som ble gitt i SPARTAN-studien er lite relevant for norsk klinisk praksis har Legemiddelverket imidlertid utført en scenarioanalyse der påfølgende behandling i større grad reflekterer det som forventes å bli brukt i norsk klinisk praksis. Scenarioanalysen er beskrevet i kapittel 4.2.3.

Når det gjelder varigheten på etterfølgende behandling, skiller den innsendte modellen seg fra de typiske kreftmodellene der man vanligvis påfører progrediert fase en engangskostnad forbundet med etterfølgende behandling. Dette gjelder også kostnader til bivirkninger i denne fasen av modellen. Behandlingsvarigheten er basert på median behandlingstid fra SPC/litteratur og virker for så vidt rimelig. En etterlevelse på 100 % for de påfølgende behandlingene mener Legemiddelverket er urimelig og overestimerer sannsynligvis legemiddelkostnadene i metastaserende fase, som gir utslag i underestimering av IKER. Det er gjort enkle sensitivitetsanalyser på graden av etterlevelse i de påfølgende behandlingene (se kapittel 4.2.3).

Bivirkningskostnader

Janssen-Cilag har antatt at alle pasienter som opplever en bivirkning av grad 3 eller 4 og med en samlet forekomst på $\geq 1\%$, vil bli behandlet for denne i nmCRPC-fasen. Det er uklart i hvilken del av helsetjenesten behandlingen av bivirkninger foregår. For å estimere kostnadene har de lagt til grunn relevante DRG-koder, Felleskatalogen for priser på reseptfrie behandlinger og fastlegetariffer. Kostnader og ressursbruk forbundet med bivirkninger i mCRPC fulgte samme resonnering som for nmCRPC. De respektive enhetskostnadene forbundet med alle de inkluderte bivirkninger er oppsummert i Tabell 27.

Tabell 27: – Enhetskostnader for bivirkninger, per tilfelle i NOK

Bivirkning	Kostnad (NOK)	Kilde
Hypertension	24 103	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG134
Urinary tract infection	50 333	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG320
Pneumonia	53 199	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG89
Rash	399	Emollient (Canoderm) 500 g tube (https://www.apotek1.no)
Rash maculo-papular	94	Betnovat 0,1 %. (Felleskatalogen)
Haematuria	31 181	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG325
Acute renal failure	61 060	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG316
Hydronephrosis	35 872	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG323
Urinary retention	31 181	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG325
Renal failure	61 060	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG316
Urinary tract obstruction	31 181	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG325
Syncope	27 012	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG131
Fall	3 061	Swedish estimate from Folkhälsomyndigheten fall accidents among the elderly 2007
Atrial fibrillation	6 089	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG138
Weight decreased	2 258	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG9100
Back pain	2 041	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG908F
Anaemia	43 949	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG395
Cataract	10 292	ISF Helsedirektoratet 2018 - DRG39
Fatigue/asthenia	1 194	GP visit + antidepressant (GP cost from Sæterdal et al. 2016, Folkhelseinstituttet. Flouxetin (Felleskatalogen)
Pulmonary embolism	47 771	ISF Regelverket - DRG 78 Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom
Sepsis	98 538	ISF Regelverket - DRG 416N
Hyperkalaemia	27 968	ISF Regelverket - DRG 297
Fracture	38 781	ISF Regelverket - DRG 236
Bone pain	3 865	ISF Regelverket - DRG 801R + DRG 462B
Neutropenia	37 652	ISF Regelverket - DRG 399
Leukopenia	7 652	ISF Regelverket - DRG 399
Pain in extremity	3 865	ISF Regelverket - DRG 801R + DRG 462B
Diarrhea	21 584	ISF Regelverket - DRG 183
Progression of malignant neoplasm	34 525	ISF Regelverket - DRG 347

Kostnadene er modellert som en engangssum i begynnelsen av behandlingen i nmCRPC og som en engangskostnad ved første syklus av metastaserende fase. Det betyr at kostnadene forbundet med en bivirkning er fordelt på hele kohorten. Kostnaden for bivirkninger tilskrevet den generelle behandlingen av CRPC, fordelt på behandlingsarm, og fordelt på ikke-metastaserende og metastaserende fase, er presentert i Tabell 28.

Tabell 28: Engangskostnad for bivirkninger, fordelt på behandlingsarm og sykdomsfase

AE cost	Apalutamid + ADT	ADT
nmCRPC	13 937 NOK	10 855 NOK
mCRPC	33 914 NOK	30 000 NOK

Legemiddelverkets vurdering (bivirkningskostnader)

Janssen-Cilag har levert en svært inngående analyse for bivirkninger. Kostnadene for bivirkninger har svært liten påvirkning på resultatet av analysen, de er derfor ikke validert inngående av Legemiddelverket. Det er gjort enkle scenarioanalyser av frekvensen i bivirkninger, se kapittel 4.2.3. Måten det er modellert på i innlevert dokumentasjon fra Janssen-Cilag, med en engangskostnad, er benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Kostnader i livets slutfase

Det er inkludert kostnader tilknyttet livets slutfase i modellen. Denne er satt som en engangskostnad i mCRPC for hver pasient som dør. Den terminale kostanden er på totalt NOK 123 629, uavhengig av tidligere behandling.

Legemiddelverkets vurdering (Kostnader i livets slutfase)

Legemiddelverket mener det er en rimelig og vanlig forenkling å legge kostnader ved livets slutt inn som en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død i modellen. Videre påvirker denne kostnaden resultatene av analysen minimalt, og Legemiddelverket har dermed ikke funnet det nødvendig å gjøre grundige vurderingene av antagelsene som ligger til grunn.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base case analyse

Tabell 29: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (faktisk AUP ekskl. mva., diskonterte tall, per pasient).

	Apalutamid + ADT	ADT alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 007 084	1 196 268	810 817
Totale QALYs	3,72	2,89	0,83
Totale leveår	5,19	4,36	0,83
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			981 067
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			979 892

Janssen-Cilag har ikke levert en analyse basert på oppdaterte, faktiske maks. AUP ekskl. mva, da prisen ikke var fastsatt på innsendelsestidspunktet. I tabellen over har Legemiddelverket derfor beregnet om Janssen- Cilags innsendte analyse basert på maks. AUP ekskl. mva. for å belyse dette, ved å holde alt annet likt i Janssen-Cilags base case.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Endret bivirkningsfrekvens for hudutslett og benbrudd slik at det var samsvar mellom innsendt modell og klinisk dokumentasjon.
- Faktisk maksimal AUP eks. mva. for alle legemidler som inngår i analysen, i motsetning til antatt AUP som Janssen-Cilag benyttet
- Vekting av HRQoL (QALY) for helsestadiet mCRPC mellom innsamlede nyttevekter fra SPARTAN- og LATITUDE-studien.
- Endret fordeling av ADT-behandlinger, da monoterapi med bicalutamid ikke er et reelt behandlingsalternativ.
- Endret framskrivningen av behandlingens lengde (TTTD) fra Weibull- til eksponentiell funksjon
- Modellering av behandlingens lengde endret fra ujustert TTTD endret til justert TTTD fra 4 måneder, deretter framskrivning ved eksponentiell fordeling
- Separasjon av funksjonsformer for framskrivning av behandlingsarmene for OS, fra felles funksjonsform til individuelle kurver for hver behandlingsarm
- Endret fra crossover-justerte til ujusterte OS-data

Tabell 30: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med base case analysen til Janssen-Cilag.

Forutsetning	Janssen-Cilags base case analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER
Behandlingslengde	TTTD	TTTD justert etter 4 måneder	Kap. 3.2	+ ca. 25 000
Ekstrapolering av TTTD	Weibull	Ekspontiell	Kap. 3.4.1	+ ca. 5 000
Separasjon av behandlingsarmer for OS	Samlet tilpasning	Individuell tilpasning for OS IA2	Kap. 3.4.1	- ca. 75 000
Crossover-justering/ behandlingsbytte	RPSFTM-justert kurver justert for behandlingsbytte	Benyttet ITT-populasjon fra SPARTAN-studien	Kap. 3.4.1	+ ca. 60 000
Bivirkningsfrekvens for apalutamid (hudutslett og benbrudd)	Hudutslett: 1,2 % (rash) og 1,9 % (maculo-papular rash) Benbrudd: 2,7 %	Hudutslett: 5,3 % (samlet) Benbrudd: 4,4 %	Kap. 3.4.2	+ ca. 800
Fordeling av legemidler for ADT-behandling	Markedsandel hentet fra reseptregisteret	Justering etter fratrekk fra bikalutamid som relevant komparator	Kap. 3.3	+ ca. 6000
HRQoL (QALY) for mCRPC	mCRPC = 0,58 hentet fra LATITUDE-studien	Vekting av HRQoL (QALY) for mCRPC mellom SPARTAN- og LATITUDE-studien.	Kap. 3.4.3	+ ca. 120 000
Pris på apalutamid	Antatt samme pris som for enzalutamid	Anvendt faktisk maksimal AUP eks. mva for apalutamid	Kap. 4.1.2	+ ca. 111 000

Tabell 31: Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Apalutamid + ADT	ADT alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 099 135	1 308 358	790 777
Legemiddelkostnader (1. linje)	1 009 685	19 931	989 754
Bivirkningskostnader	42 391	38 324	4 067
Ressurser i nmCRPC	141 150	33 785	107 365
Ressurser i mCRPC	131 298	173 758	-42 460
Påfølgende behandling	676 795	941 369	-264 574
Terminale kostnader	97 817	101 192	-3 375
Totale QALYs	4,144	3,504	0,640
Totale leveår	5,317	4,620	0,696
Merkostnad per vunnet QALY	1 235 634		
Merkostnad per vunne leveår	1 136 209		

Dersom legemiddelkostnadene i Legemiddelverkets hovedanalyse baseres på konfidensielle rabatter (LIS AUP ekskl. mva. per juni 2020) blir merkostnad per vunnet QALY NOK [REDACTED].

Det bør bemerkes at denne merkostnaden er basert på påfølgende behandling gitt i SPARTAN-studien, og ikke det som trolig er norsk klinisk praksis, som vil bety at IKER er overestimert på grunn av høye kostnader ved at pasienten får behandling med abirateron og enzalutamid i flere linjer etter progresjon.

Dersom man legger til grunn et scenario med påfølgende behandling som i større grad reflekterer norsk klinisk praksis, og det forutsettes at den kliniske effekten som ble vist i SPARTAN-studien er overførbart til et behandlingsløp uten bruk av andregenerasjons antiandrogen i flere linjer, blir resultatene fra modellen:

Tabell 32: Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Legemiddelverkets scenarioanalyse med endret påfølgende behandling.

	Apalutamid + ADT	ADT alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 592 219	1 043 124	549 095
Legemiddelkostnader (1. linje)	1 009 658	19 931	989 754
Bivirkningskostnader	85 819	77 181	8 639
Ressurser i nmCRPC	141 150	33 785	107 365
Ressurser i mCRPC	92 995	160 125	-67 129
Påfølgende behandling	164 753	650 911	-486 159
Terminale kostnader	97 817	101 192	-3 375
Totale QALYs	4,144	3,504	0,640
Totale leveår	5,317	4,620	0,696
Merkostnad per vunnet QALY	858 458		
Merkostnad per vunne leveår	788 884		

Dersom legemiddelprisene baseres på LIS AUP ekskl. mva. (per juni 2020) i dette scenariet blir merkostnad per vunne QALY på [REDACTED] NOK. For mer detaljert beskrivelse av dette scenarioet, se neste kapittel.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført utvalgte scenario- og sensitivitetsanalyser for å se hvordan effekten av alternative vurderinger gjør utslag på kostnadseffektivitetsanalysene. Enveis sensitivitetsanalyser er vist i Tabell 33. Analysene tar utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse med maksimal AUP ekskl. Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for apalutamid
- Påfølgende behandling etter progresjon
- Livskvalitetsvektene for mCRPC

Tabell 33: Sensitivitetsanalyser på enkelte parametere i den helseøkonomiske modellen. Sensitivitetsanalysene er utført fra Legemiddelverkets hovedanalyse med maksimal AUP ekskl. mva.

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario	IKER (NOK per QALY)
	Legemiddelverkets hovedanalyse		Se tabell 27, 28 og 29	1 235 634
1	Proporsjonal hasard (PH) for OS	Ikke antatt PH for OS	Antatt PH for OS*	1 307 235
2	Justering for behandlingsbytte	Ujustert ITT-populasjon	RPSFTM-justerte kurver*	961 983
3	Bivirkninger	Som Janssen-Cilags base case (med unntak av korrigering) ref. Kap. 3.4.2	Doble andelen pasienter som opplever bivirkninger i intervensjonsarmen	1 263 524
			Halvere andelen pasienter som opplever bivirkninger i intervensjonsarmen	1 221 774
4	Kostnader for oppfølging og monitorering i mCRPC	Som Janssen-Cilags base case ref. Kap. 4.1.2	Sette kostnadene like for begge armer (gjennomsnittet av armene)	1 147 236
5	Etterlevelsen av påfølgende behandlinger i mCRPC	Som Janssen-Cilags base case ref. Kap. 4.1.2	Etterlevelse på 90 % på alle legemidler inkludert i valg av påfølgende behandling	1 275 165
			Etterlevelse på 80 % for legemidler som administreres oralt**, og 100 % for legemidler som administreres intravenøst***	1 315 773
6	Nyttevekter i mCRPC	Vekting av nyttevektene fra SPARTAN- og LATITUDE-studien av tid i mCRPC	LATITUDE-nyttevekter for mHSPC som proxy for mCRPC (0,58)*	1 054 302
			LATITUDE-nyttevekter ved baseline for mHSPC (0,77)	1 297 018
			SPARTAN-nyttevekter for mCRPC (0,783)	1 317 775
7	Tidshorisont i modellen	Samme som i Janssen-Cilags base case (30 år)	5 år	2 358 707
			10 år	1 335 959
			15 år	1 240 217

*Janssen-Cilags base case **prednisolon, abirateron, enzalutamid ***docetaxel, kabazitaxel, radium-223

Scenarioanalyse – endret påfølgende behandling

Hvordan påfølgende behandling i mCRPC modelleres i den helseøkonomiske modellen påvirker resultatene i betydelig grad. Janssen-Cilag sitt base case benytter data fra SPARTAN-studien som grunnlag for påfølgende behandling, men man kan også velge å basere påfølgende behandling på tilbakemeldinger fra en finsk kliniker som Janssen-Cilag har konferert. I SPARTAN-studien fikk pasientene i stor grad behandling med andregenerasjons antiandrogen i flere linjer, mens tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at dette er mindre aktuelt i norsk klinisk praksis på grunn av overlappende virkningsmekanismer og/eller stor grad av kryssresistens (se kapittel 3.2). Den finske kliniker som Janssen-Cilag har vært i kontakt med (KOL) antok også betydelig mindre bruk av andregenerasjons antiandrogen i flere linjer i klinisk praksis enn det som ble benyttet i SPARTAN-studien. Legemiddelverket har derfor undersøkt betydningen av antagelsen rundt at det vil være mindre aktuelt å behandle med abirateron eller enzalutamid etter å ha progrediert på behandling med apalutamid. Det er stor usikkerhet knyttet til hvordan endring av påfølgende behandling vil påvirke klinisk effekt, og det finnes heller ikke data fra SPARTAN-studien som belyser denne problemstillingen. Legemiddelverket tolker innspillene fra kliniske ekspertene som at nytten av å gi andregenerasjons antiandrogen i flere linjer er liten, og har i scenarioanalysen forenklet forutsatt at resultatene fra SPARTAN-studien derfor er overførbare til et behandlingsløp uten bruk av andregenerasjons antiandrogen i flere linjer. Kostnadene ved å bruke andregenerasjons antiandrogen i flere linjer overestimerer derimot kostnadene i apalutamid-armen i modellen i forhold til ADT-armen.

Scenarioanalysen tar utgangspunkt i at alle pasientene som mottar apalutamid i nmCRPC, ikke får behandling med verken abirateron eller enzalutamid i mCRPC, uavhengig av antall behandlingslinjer som mottas i metastaserende fase. Pasientene som mottar ADT alene, får behandling i mCRPC etter hva som ble gitt i SPARTAN-studien, men kun i første linje i metastaserende fase (Tabell 34). Fordelingen av andre- og tredjelinjebehandling for pasientene som mottok ADT alene er deretter tilsvarende det pasientene som mottok apalutamid mottok i henholdsvis første- og andre linje i mCRPC. Klinikere Legemiddelverket har konferert med mener at etter progresjon på et andregenerasjons antiandrogen, vil påfølgende behandling være docetaxel. Deretter kabazitaxel og Radium-223 (hvis aktuelt).

For å fullt ut reflektere norsk klinisk praksis er det i tillegg tatt hensyn til at pasientene som mottok et andregenerasjons antiandrogen i metastaserende fase, altså pasienter som ble behandlet med ADT alene i nmCRPC, mottar anbudsvinneren i innebærende anbudsperiode (enzalutamid).

Tabell 34: Påfølgende behandling i mCRPC uten bruk av andregenerasjons antiandrogen i flere linjer

Behandling - mCRPC	Førstelinjje Andel pasienter (%)		Andrelinje Andel pasienter (%)		Tredjelinje Andel pasienter (%)	
	APA+ADT i MFS	ADT i MFS	APA+ADT i MFS	ADT i MFS	APA+ADT i MFS	ADT i MFS
Abirateron	0,00 %	0,0%	0,0%	0,00 %	0,00 %	0,0%
Enzalutamid	0,00 %	100,0%	0,0%	0,00 %	0,00 %	0,0%
Docetaxel	90,00 %	0,0%	10,0%	90,00 %	0,00 %	10,0%
Kabazitaxel	0,00 %	0,0%	90,0%	0,00 %	10,00 %	90,0%
Radium-223	0,00 %	0,0%	0,0%	0,00 %	35,00 %	0,0%
Andre behandlinger	10,00 %	0,0%	0,0%	10,00 %	55,00 %	0,0%

Dersom man legger til grunn påfølgende behandling som vist i Tabell 34 i den helseøkonomiske analysen og det forutsettes at den kliniske effekten som ble vist i SPARTAN-studien er overførbart til et behandlingsløp uten bruk av andregenerasjons antiandrogen i flere linjer blir merkostnad per vunne QALY på NOK 858 458 når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP ekskl. mva. Dersom legemiddelprisene baseres på LIS AUP ekskl. mva. blir merkostnad per vunne QALY på NOK [REDACTED]

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for apalutamid sammenlignet med ADT alene:

- 1 235 634 NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).
- 1 136 209 NOK per vunne leveår med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).

I scenarioanalysen med endret påfølgende behandling iht. til norsk klinisk praksis er merkostnaden for apalutamid sammenlignet med ADT alene:

- 858 458 NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).
- 788 884 NOK per vunne leveår med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 70 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ca. [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets scenarioanalyse med endret påfølgende behandling har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 53 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene på ca. [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten, som inkluderer kostnader for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene, er av Legemiddelverket estimert å være små (øker budsjettkonsekvensene i år 5 i Legemiddelverkets hovedanalyse med ca. 2 millioner NOK). Beregningene er ikke presentert separat.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten utover kostnader i spesialisthelsetjenesten antas å være ubetydelige, og er ikke vurdert.

6 OPPSUMMERING

Diskusjon og oppsummering

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Erleada (apalutamid) i henhold til bestilling «ID2018_014: Apalutamid (Erleada) - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft». Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Erleada ved aktuell indikasjon: til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Innsendt dokumentasjon baserer seg på den pivotale SPARTAN-studien. SPARTAN-studien er en fase III, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hvor effekt og sikkerhet av apalutamid ble vurdert hos voksne menn med høyrisiko, ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft. Sammenligningsgrunnlaget var apalutamid + ADT versus placebo + ADT. SPARTAN-studien viste en signifikant lengre metastasefri overlevelse (MFS) ved behandling med apalutamid + ADT. Behandling med apalutamid + ADT viste å gi statistisk signifikant lengre tid til fjernmetastaser eller død sammenlignet med placebo + ADT (HR=0,28; 95 % KI 0,24–0,36; P<0,001). Median MFS var 40,5 måneder i apalutamid + ADT-armen og 15,7 måneder i placebo + ADT-armen. Dataene for totaloverlevelse (OS) ved tidspunktet for den andre interimanalysen (IA2) var fortsatt umodne. Det ble ikke vist en statistisk signifikant overlevelsesgevinst etter det pre-spesifiserte signifikansnivået (p=0,0121) (HR=0,75; 95 % KI 0,59–0,96; P<0,0197). Median overlevelse ved IA2 ble ikke nådd for noen av behandlingsarmene. Ettersom mange av pasientene i studien ikke hadde gjennomgått en hendelse (MFS og/eller OS) ved IA2, har både Janssen-Cilag og Legemiddelverket fremskrevet effekten i et livstidsperspektiv.

I SPARTAN-studien ble helserelatert livskvalitet målt for tilstandene som inngår i den helseøkonomiske modellen; metastasefri overlevelse (MFS/nmCRPC) og metastaserende sykdom (mCRPC). Målingene ble gjennomført ved bruk av pasientrapporterte EuroQol 3-dimensjon (EQ-5D-3L) spørreskjema. Det ble ikke vist forskjeller av betydning i de rapporterte nytteverdiene for pasienter i intervensjonsarmen versus komparatorarmen, men pasientene rapporterte en høyere livskvalitet i helsetilstanden PFS (progresjonsfri sykdom) sammenlignet med helsetilstanden PD (progresdiert sykdom). I den helseøkonomiske modellen er bivirkninger hensyntatt med negative nyttevekter.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelutgifter utgjør den største utgiftsandelen i den helseøkonomiske analysen. Dette gjelder både om kostnadene tilfaller i ikke-metastaserende fase gjennom bruk av apalutamid + ADT som erstatning for ADT alene, eller i metastaserende fase gjennom påfølgende behandlingslinjer. Legemiddelverket har i sine analyser tatt utgangspunkt i den påfølgende behandling som ble gitt i SPARTAN-studien. I SPARTAN-studien fikk en vesentlig andel av pasientene ny behandling med andregenerasjons antiandrogener etter

progresjon. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det mindre aktuelt å gi andregenerasjons antiandrogener i flere linjer i norsk klinisk praksis. Dette påvirker kostnadene i analysen i stor grad, og Legemiddelverket har derfor supplert hovedanalysen med et scenario der påfølgende behandling i større grad reflekterer forventet klinisk praksis i Norge. Dette innebærer at pasientene kun får behandling med andregenerasjons antiandrogener i en behandlingslinje.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har beregnet alvorligheten ut fra dagens behandling, androgen deprivasjonsterapi (ADT) alene etterfulgt av påfølgende behandling i metastaserende fase, som tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6,4 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

De største usikkerhetsmomentene knyttet til metodevurderingen av apalutamid er størrelsen av overlevelseeffekter, re-behandling med legemidler med samme virkningsmekanisme og/eller stor grad av kryssresistens (f. eks enzalutamid og abirateron), behandlingsslengde og tilhørende utgifter.

På bakgrunn av at overførbarheten fra SPARTAN studien, i forhold til forventet klinisk praksis i Norge med tanke på påfølgende behandling etter progresjon er lite aktuell, har Legemiddelverket presentert resultatene i denne metodevurderingen i to scenarier. Hovedanalysen bygger direkte på data fra SPARTAN-studien, mens scenarioanalysen i større grad reflekterer forventet klinisk praksis i Norge. I scenarioanalysen har Legemiddelverket antatt samme effekt av påfølgendebehandling som det som ble vist i SPARTAN-studien. Det vil i praksis si at behandling med andregenerasjons antiandrogener i flere linjer ikke gir bedre effekt enn behandling med andregenerasjons antiandrogener i en behandlingslinje. Denne antagelsen er ikke dokumentert. Legemiddelverket mener scenarioanalysen med endret påfølgende behandling er det mest sannsynlige scenariet i norsk klinisk praksis. Dersom bruk av andregenerasjons antiandrogener i flere linjer gir bedre effekt enn å kun gi behandlingen i en behandlingslinje er imidlertid IKER i dette scenariet underestimert.

Resultatene som er presentert i denne metodevurderingen er basert på datakuttet ved interimanalyse 2 (IA2) fra SPARTAN-studien, hvor data for totaloverlevelse var umodne. I slutfasen av metodevurderingen ble Legemiddelverket informert av Janssen-Cilag om at det nå foreligger oppdaterte opplysninger og data fra den endelige dataanalysen («final analysis», mai 2020). Den tilsendte dokumentasjonen fra Janssen-Cilag presenterte mer modne OS-data. De nye OS-dataene er nå publisert, men Janssen-Cilag har ikke oppdatert den helseøkonomiske modellen med disse dataene. Legemiddelverket finner det ikke hensiktsmessig å avvente en slik oppdatering av søknaden på nåværende tidspunkt i saksbehandlingen. Forskjellen i median OS mellom apalutamid + ADT og ADT alene, estimert med den tidligere innsendte helseøkonomiske modellen, er imidlertid mindre enn forskjellen i median OS som de oppdaterte analysene antyder (henholdsvis 10,5 måneder vs. 14 måneder). På bakgrunn av dette kan den estimerte nyttegevinsten av behandling med apalutamid + ADT basert på innsendt modell være underestimert i forhold til en oppdatert modell som inkluderer mer modne OS-data. Resultatene i denne

metodevurderingen er derfor sannsynligvis konservative anslag i den forstand at IKER kan være overestimert.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Det er i Legemiddelverkets beregning av budsjettvirkninger anslått at om lag 50-100 nye pasienter årlig vil kunne være aktuelle for behandling med apalutamid i ikke-metastaserende fase. Basert på data og antagelser nevnt tidligere, har det blitt estimert at å behandle pasienter med apalutamid i ikke-metastaserende fase, med fordeling av påfølgende behandling hentet fra SPARTAN-studien og den helseøkonomiske modellen, vil de totale årlige budsjettkonsekvensene vil være om lag 70 millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl. mva. Dersom antagelsen om fratrekk av andregenerasjons antiandrogene i påfølgende behandlingslinjer blir hensyntatt, blir budsjettkonsekvensene i år fem om lag 53 millioner NOK. Dersom legemiddelprisene i budsjettberegningene baseres på LIS-AUP inkl. mva., blir budsjettkonsekvensene i år fem for de to scenariene på henholdsvis ca. ■ millioner NOK og ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 20-08-2020

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Ida Kommandantvold
Kristian Samdal
Nils Gunnar Løvsletten
Randi Krøntveit

REFERANSER

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.
2. Oncolex - Onkologisk oppslagsverk. Prostatakraft [updated 25.10.2016. Available from: <http://oncolex.no/Prostata>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. 2015.
4. Holm HV, Dahl AA, Klepp OH, Fosså SD. Moderne behandling av prostatakraft med fjernmetastaser. Tidsskr Nor Legeforen. 2017;137(11):803–5.
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. Guidelines on Prostate Cancer 2019 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
6. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. Expert Review of Anticancer Therapy. 2017;17(7):625-33.
7. Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinot J, Flinois A, Le Cl  ac'h JY. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. Value in Health. November 2014;17(7):A619.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Erleada (apalutamid) [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_no.pdf.
9. Nye metoder. Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon I-IV [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder#k=enzalutamid>.
10. Nye Metoder. Abirateron (Zytiga) - F  rste- og andrelinjehandling av prostatakraft [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/abirateron-zytiga>.
11. Nye Metoder. Kabazitaksel (Jevtana) - Andrelinjehandling av prostatakraft 2017 [updated 21.08.2017. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/kabazitaksel-jevtana>.
12. Statens legemiddelverk. FINOSE joint assessment report: Xtandi (enzalutamide). 2019.
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Zoladex (goserelin) 3,6 mg implantat.
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Eligard (leuprorelin) 7,5 mg pulver og v  ske til injeksjonsv  ske, oppl  sning.
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Firmagon (degarelix).
16. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. 2018;378(15):1408-18.
17. European Medicines Agency. Erleada (apalutamide): CHMP assessment report (EMA/H/C/004452/0000) [updated 15.11.2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2019;30(11):1813-20.
19. Janssen-Cilag AS. Innsendt dokumentasjon til hurtig metodevurdering av apalutamid (Erleada) til behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC).

20. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: ID2017_054 - Abirateron (Zytiga) 2018.
21. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. . Medical Care. 1997;35(11):1095-108.
22. J Diels 1 PH, D Ford, P Wheatley Price, M Spencer, R N Dass. Mapping FACT-P to EQ-5D in a Large Cross-Sectional Study of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Quality of life reseach. 2015;24(3):591-8.
23. Sun S IR, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County. Scand J Public Health. 2006;40(2):115-25.
24. Burström K JM, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life reseach. 2001;10(7):621 - 35.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREKNINGER

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

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 74$ år. Kilder for alder er basert på informasjon fra norske klinikere som oppgir at gjennomsnittsalderen på pasientene i norsk klinisk praksis stemmer overens med det som er observert i SPARTAN-studien. Janssen-Cilag har levert dokumentasjon basert på SPARTAN-studien som hadde en gjennomsnittsalder på 73,9 år. Legemiddelverket velger å bruke 74 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁶ og Burström et al (2001)⁷. Tabell 37 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over. I dette tilfelle vil det ved 74 års alder være gjennomsnittlig forventet 10,1 kvalitetsjusterte gjenværende leveår.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med

⁵ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁶ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

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

komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «symptomfri» (nmCRPC/MFS) livskvalitetsvekt 0,822 for en gjennomsnittlig 74 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot, er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 74-åring i den generelle befolkningen lavere – den er 0,76 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å multiplisere prognosen med faktoren 0,76/0,822.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 35: Beregning av alvorlighet – Janssen-Cilag

Table 46: Calculation of absolute shortfall

Average age at the start of treatment	A	74.9
Expected remaining QALYs (undiscounted) for the general population without the disease	$QALY_{SA}$	9.50
Expected remaining QALYs (undiscounted) for those with the disease and without the new treatment (that is, prognosis of patients treated with current standard treatment))	P_A	0.65
If adjustments are made: Expected remaining QALYs (undiscounted) for those with the disease without the new treatment (prognosis) - adjusted.	P^*_A	8.14
Number of QALYs lost due to disease (absolute shortfall)	AS	1.36

Janssen-Cilag har regnet seg frem til et absolutt prognosetap på 1,36 QALYs, og Legemiddelverket er usikker på metoden Janssen-Cilag har benyttet i beregningene. Janssen-Cilag konkluderer med at alvorligheten er lav grunnet pasientpopulasjonens høye alder, samt at en lav APT medfører liten grad av usikkerhet når det gjelder utfallet av beregningene. Legemiddelverket har beregnet alvorlighet i henhold til egne retningslinjer og punkt 1-5 ovenfor. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 6,4 QALY.

Tabell 36: Beregnet alvorlighetsgrad - Legemiddelverket

Alder	A	74
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	10,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	3,96
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	3,67
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	6,43

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 37 under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁸.

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

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

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

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 37: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene presenteres kun for legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten.

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten som inkluderer kostnader for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene er vist å være små og er derfor ikke presentert i detalj (øker budsjettkonsekvensene i år 5 med ca. 2 millioner NOK). Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten utover kostnader i spesialisthelsetjenesten antas å være ubetydelige, og er ikke vurdert.

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

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

Janssen-Cilag har anslått pasientpopulasjonen i Norge med høyrisiko nmCRPC til 225 pasienter. Dette er basert på Janssen-Cilags egne interne data og i samråd med kliniske eksperter som firmaet har vært i kontakt med. I budsjettberegningene antar de at maksimalt 45 % av disse pasientene vil få behandling med Erleada (apalutamid). Dette tilsvarer 102 pasienter per år. Klinikene som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er vanskelig å gi gode estimater på pasientantallet for indikasjonen til Erleada (apalutamid). De anslo likevel at om lag 50-100 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med Erleada (apalutamid) per år i Norge. Klinikernes anslag på antall aktuelle pasienter er i samsvar med beregningene til Janssen-Cilag, og Legemiddelverket benytter derfor de samme estimatene på antall pasienter per år som ble anslått av Janssen-Cilag.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Erleada (apalutamid), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med ADT alene i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Erleada (apalutamid) besluttet tatt i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erleada (apalutamid) + ADT	78	87	101	102	102
ADT alene	0	0	0	0	0

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erleada (apalutamid) + ADT	0	0	0	0	0
ADT alene	78	87	101	102	102

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift.

Kostnader per pasient er hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der AUP ligger til grunn for legemiddelprisene. Kostnadene er vist i tabellene under.

Tabell 3: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Erleada blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	36 683 630	38 536 468	31 615 288	23 487 602	15 811 204
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		44 326 053	46 564 898	38 201 806	28 380 852
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			51 458 981	54 058 100	44 349 223
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				51 968 476	54 593 329
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					51 968 476

Tabell 4: Legemiddelutgifter (NOK) per pasient per år – dersom Erleada IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	34 517 675	30 117 923	15 743 702	7 013 035	2 745 943
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		41 708 857	36 392 490	19 023 640	8 474 084
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			48 420 627	42 248 753	22 084 916
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				48 900 039	42 667 057
Erleada (apalutamid), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					48 900 039

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erleada (apalutamid) får refusjon	36 683 630	82 862 521	129 639 167	167 715 984	195 103 084
Erleada (apalutamid) ikke refundert	34 517 675	71 826 780	100 556 819	117 185 467	124 872 038
Budsjettvirkning av anbefaling	2 165 955	11 035 741	29 082 348	50 530 517	70 231 046

Dersom konfidensielle prisavtaler ligger til grunn for legemiddelprisene (LIS AUP inkl mva) blir budsjettkonsekvensene i år 5 på ca. ■ millioner NOK.

Scenario med endret påfølgende behandling:

Hvilken behandling pasientene får som eventuell påfølgende behandling har stor betydning både for kostnad per QALY og budsjettvirkningene. Dersom man legger til grunn Legemiddelverkets scenarioanalyse der påfølgende behandling ikke baseres på studiedata fra SPRATAN, men i større grad reflekterer norsk klinisk praksis blir budsjettkonsekvensene som følger når legemiddelpriser er basert på AUP inkl. mva.:

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erleada (apalutamid) får refusjon	30 871 839	65 122 646	97 817 309	122 572 999	139 399 857
Erleada (apalutamid) ikke refundert	24 083 532	50 025 077	69 991 044	81 532 524	86 863 329
Budsjettvirkning av anbefaling	6 788 307	15 097 568	27 826 264	41 040 476	52 536 528

Dersom konfidensielle prisavtaler ligger til grunn for legemiddelprisene (LIS AUP inkl mva) blir budsjettkonsekvensene i år 5 på ca. ■ millioner NOK.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:**

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 70 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl mva) blir budsjettkonsekvensene på ca. ■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets scenarioanalyse med endret påfølgende behandling har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 53 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl mva) blir budsjettkonsekvensene på ca. ■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:**

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene, er av Legemiddelverket estimert å være små (øker budsjettkonsekvensene i år fem i Legemiddelverkets hovedanalyse med ca. 2 millioner NOK). Beregningene er ikke presentert separat.

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:**

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige, og er ikke vurdert.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Janssen erkjenner at SLV ble gjort kjent med data fra den endelige analysen av SPARTAN-studien sent i evalueringsprosessen. Vi er glad for at SLV til dels har tatt hensyn til data fra den endelige analysen i rapportens konklusjon. I rapporten skriver SLV at de seneste data fra SPARTAN studien viser en svak, men positiv trend i overlevelsesgevinst. Janssen ønsker å benytte anledningen til å påpeke at de seneste data viser en signifikant overlevelsesgevinst i favør av Erleada + ADT over ADT alene. Endelig analyse viser en 14 måneders forlenget median overlevelse (OS) versus ADT alene. Median total overlevelse var 73,9 måneder med Erleada + ADT og 59,9 måneder med ADT alene (HR: 0.784, $p=0.0161$). Justert for crossover er median total overlevelse 73,9 måneder for Erleada + ADT mot 52,8 måneder med ADT alene ($p=0.0002$). Disse datane blir presentert på ASCO i Juni 2020. I og med at den seneste analysen viser en signifikant forbedring i OS på 14 måneder, mener Janssen dette kunne vært beskrevet som noe mer enn en svak positiv trend slik det står beskrevet i denne rapporten.