

Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019_113

Apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19-05-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einsskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsumming av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risikobalansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Erleada (apalutamid). Legemiddelverket har oppsummert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Erleada i henhold til bestilling ID2019_113 «en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader for apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressive terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakreft», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

Bakgrunn

Erleada er et legemiddel til behandling av blant annet metastaserende, hormonfølsom prostatakreft (mHSPC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av mHSPC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Etablert førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis for pasienter med *nydiagnostisert* mHSPC er tidsavgrenset off label-behandling med docetaxsel i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT); behandling for øvrige mHSPC-pasienter er *vent-og-se*.

Janssen-Cilag har etter avtale med Legemiddelverket sendt inn effektdokumentasjon fra TITAN-studien (apalutamid) og gjenbrukt modellen, inkludert effektdata, Legemiddelverket vurderte for Zytiga (abirateron; ID2017_054). Apalutamid og abirateron anses av LIS spesialistgruppe for onkologi som likeverdige preparater.

Legemiddelverket anslår at omtrent 400 pasienter med mHSPC er aktuelle for behandling med Erleada hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, dobbelblindete fase III-studien LATITUDE, hvor behandling med Zytiga i kombinasjon med prednison og androgensuppressiv behandling (ADT), bestående av luteiniserende hormonfrisettende hormon eller orkiektomi, ble sammenlignet med ADT alene. Resultater fra studien viste at behandling med Zytiga i kombinasjon med prednison og ADT ga signifikant lengre tid til både radiografisk sykdomsprogresjon og død enn ADT alene.

Legemiddelverket har konferert med kliniske eksperter som bekrefter overførbarhet av effektdata til aktuell pasientpopulasjon, og mener effekten er godt dokumentert for hele pasientpopulasjonen med mHSPC. Legemiddelverket påpeker likevel en viss grad av usikkerhet når det gjelder overførbarhet av effekten som ble observert for totalpopulasjonen i studien til subgruppen med pasienter med *nydiagnostisert* mHSPC som ikke er egnet for behandling med docetaxsel.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at mHSPC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at høyrisiko mHSPC for subgruppen som behandles med ADT alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALY (se metodevurdering for ID2017_054).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Erleada står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Det foreligger en LIS-pris for flere legemidler, inkludert Erleada, som inngår i analysen. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnad for Erleada sammenliknet med ADT ved bruk av rabatterte priser:

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

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle subgruppen med pasienter med *nydiagnostisert* mHSPC som er uegnet for behandling med docetaxel og pasienter med progressiv mHSPC med Erleada (apalutamid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ██████████ (LIS AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	5
LOGG	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKREFT.....	9
1.2 BEHANDLING AV METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKREFT	9
1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING	10
1.3.1 Prosjektramme.....	10
1.3.2 Endringar i ramma for metodevurderinga.....	10
1.4 BEHANDLING MED APALUTAMID	11
1.5 BEHANDLING MED ANDROGENDEPRIVASJONSTERAPI	11
2 INNSENDT DOKUMENTASJON.....	12
2.1 RELATIV EFFEKT OG SIKKERHEIT	12
2.1.1 Indirekte samanlikningar.....	13
2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET	13
3 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON	14
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR	15
3.4 UTFALL	16
3.4.1 Utfallsmål/effektendepunkt	16
3.4.2 Relativ effekt og sikkerheit	16
3.4.3 Helsenytte/helsetap.....	19
3.4.4 Oppsummering av Legemiddelverkets endringar	19
4 HELSEØKONOMISK ANALYSE	20
4.1 KOSTNADER (INPUT DATA)	20

4.1.1	<i>Direkte kostnader</i>	20
4.2	RESULTAT	23
4.2.1	<i>Legemiddelverkets hovudanalyse</i>	23
4.3	ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	23
5	BUDSJETTKONSEKVENSAER	24
6	DISKUSJON	25
	REFERANSER	26
	VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	27

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_113: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft.</i>	
Forslagstillar:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag	
Preparat:	Erleada	
Virkestoff:	Apalutamid	
Indikasjon:	Apalutamid er indisert til vaksne menn til behandling av metastaserende, hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT)	
Dato for MT:	12.12.2019	
ATC-nr:	L02BB05	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		20-11-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		07-10-2020
Klinikere kontaktet for første gang		28-01-2021
Rapport ferdigstilt:		19-05-2021
Saksbehandlingstid:		224 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 224 dager.
Saksutredere:		Tove Ragna Reksten David Mwaura
Kliniske eksperter:		Arne Stenrud Berg – Vestre Viken HF Karol Axcrona – Akershus Universitetssykehus
Kliniske ekspertar har bidratt med avklaringar av sentrale forutsetningar i metodevurdering (bl.a. samanliknande 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

AAP	Abirateronacetat + prednison
ADT	Androgensuppressiv behandling
APA	Apalutamid
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike informasjonskriteriet
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian informasjonskriteriet
BSC	Best supportive care
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HSPC	hormonsensitiv prostatakraft
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mCRPC	Metastaserende kastrasjonsresistant prostatakraft
mHSPC	Metastaserende hormonfølsom prostatakraft
MT	marknadsføringsløyve
MVA	Meirverdiavgift
OS	Totaloverleving
PFS	Progresjonsfri overleving
PSA	prostataspesifikt antigen
QALY	Kvalitetsjustert leveår
rPFS	Radiografisk progresjonsfri overleving

1 BAKGRUNN

Hurtig metodevurdering av Erleada (apalutamid) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsam prostatakraft med oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader ([ID2019 113](#)).

1.1 METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKRAFT

Prostatakraft stod for rundt eit av fire kreftilfelle i 2019 (1) og reknast som den mest vanlege kreftforma i menn over 50 år. Risikoen for å utvikle prostatakraft er høg: ein av 8 menn vil ha fått diagnosen ved fylte 75 år. Insidensen har stabilisert seg på rundt 200 tilfelle per 100 000 personår, og kan sjå ut til å gå noko ned, men utgjorde likevel nesten 5000 nye tilfelle i 2019. Mykje takka vere betre diagnostiske verkty og behandlingalternativ, har mortaliteten vore på veg ned frå midten av 1990-talet, og i dag står prostatakraft for 8 % av kreftrelaterte dødsfall. Median alder ved diagnose er 69 år, ein reduksjon på fem år samanlikna med 1980-talet.

Prostatakraft utviklar seg ved først å vekse lokalt i prostatakjertelen, for så å trengje gjennom kjertelkapselen og ut i feittvevet rundt. Fleire faktorar er viktige for prognosen ved prostatakraft, inkludert prostataspesifikt antigen (PSA)-nivå, Gleason-skår¹ og tumorstadium (2). Det kan ta inntil 20 år frå dei første celleforandringane i prostata til utvikling av klinisk kreft. Kreften kan spreie seg til regionale lymfeknutar og vidare til organ; fjernmetastasar oppstår oftast først i skjelettet. Pasientar med metastatisk prostatakraft på diagnosetidspunktet har ofte ein meir aggressiv biologi og hurtigare utvikling enn pasientar som får metastasar etter behandling for lokal kreft.

Rundt 10 % av nye tilfelle er metastatisk prostatakraft; i 2017 utgjorde det 340 tilfelle (1). Om lag like mange pasientar diagnostisert med lokal sjukdom vil årleg utvikle metastatisk sjukdom som må behandlast. Eldre pasientar mottar oftast beste støttebehandling i primærhelsetenesta og blir sjeldan utreia og behandla av onkolog; denne pasientgruppa er ikkje inkludert i pasienttalet relevant for denne metodevurderinga. Metastatisk prostatakraft delast i *hormonsensitiv* og *kastrasjonsresistent* kreft. Denne metodevurderinga gjeld metastatisk hormonsensitiv prostatakraft, og omfattar pasientar med ubehandla sjukdom og sjukdom som haldast under kontroll med effektiv kastrasjonsbehandling (serumtestosteron < 1,7 ng/L) (3).

1.2 BEHANDLING AV METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKRAFT

I det sist oppdaterte (november 2020) nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft (3) er livslang kastrasjon tilrådd for å oppnå sjukdomskontroll. Medikamentell kastrasjonsbehandling (androgendeprivasjonsterapi; ADT) inkluderer gonadotropinfrigjerande hormonanalogar (goserelin eller leuprorelin), gjerne i kombinasjon med

¹ Gleason-skår: verkty for å vurdere pasientens prognose ved hjelp av vevsprøver frå prostata. Gir ein skår frå 2 (låg risiko) til 10 (høg risiko).

antiandrogen (biklutamid) dei første fire vekene, eller gonadotropinfrigjerande hormonantagonist (degarelix). Orkiektomi er eit ikkje-medikamentelt alternativ. Alle pasientar som startar androgendeprivasjonsterapi (ADT) for nydiagnostisert metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (HSPC) bør innan tre månader vurderast for induksjonskjemoterapi med 6 kurar docetaksel 75 mg/m² kvar 3. veke. Pasientar som av ulike grunnar ikkje kan få docetaksel har for tida ingen godkjente behandlingalternativ utover ADT; klinikarar Legemiddelverket har kontakta estimerer at 10-20 % av pasientane med nydiagnostisert metastatisk HSPC blir vurdert som uaktuelle for docetaksel. Pasientar som har progrediert og fått metastasar blir normalt ikkje vurdert for docetaksel, ettersom effektdokumentasjon for denne pasientgruppa er dårleg. Desse pasientane får livslang ADT-behandling.

1.3 FORMÅL OG RAMME FOR METODEVURDERING

Legemiddelverket har gjort ei forenkla metodevurdering av Erleada (apalutamid) i tråd med bestilling ID2019_113 «ei forenkla metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader for apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressive terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft», og godkjend preparatomtale. Den generelle kliniske effekten av Erleada til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve (MT).

1.3.1 Prosjektramme

I 2018 vurderte Legemiddelverket Zytiga (abirateron) for nydiagnostisert metastatisk hormonsensitiv prostatakraft ([ID2017_054](#)). I denne metodevurderinga vart det gjort ei eiga vurdering av pasientar som *ikkje* kunne få docetaksel, og som berre har tilbod om ADT-behandling. Beslutningsforum avgjorde 28.01.2019 å ikkje innføre abirateron til pasientgruppa som av ulike grunnar ikkje kan få docetaksel, og grunn gav avgjerda med at kostnaden ikkje stod i rimeleg forhold til effekt. Erleada (apalutamid) vart nyleg godkjent for ikkje-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft ([ID2018_014](#), 31.08.2020).

I det gjeldande LIS anbodet for onkologi blir enzalutamid og apalutamid samanlikna med kvarandre for indikasjonen *ikkje-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft*; enzalutamid og abirateron blir samanlikna med kvarandre for indikasjonen *metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft* ([ID2013_014](#), [ID2013_019](#), [ID2013_035](#)). Alle tre legemidla er konkurransegrunnlaget til LIS vurdert å ha like god effekt som docetaksel, og docetaksel er førsteval i behandlingsrangeringa. Hurtig metodevurdering av Xtandi (enzalutamid) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft er bestilt ([ID2019_014](#)).

1.3.2 Endringar i ramma for metodevurderinga

Apalutamid er indisert for hormonsensitiv metastatisk prostatakraft, men i tråd med vurderingane gjort i samband med hurtig metodevurdering av Zytiga ([ID2017_054](#)) og føringar i LIS onkologianbod, gjeld denne metodevurderingar berre populasjonen som ikkje er eigna for behandling med kjemoterapi. Dette utgjør rundt 10-20 % av pasientpopulasjonen med *nydiagnostisert* hormonsensitiv metastatisk prostatakraft, altså rundt 45 pasientar, og i praksis alle pasientar med primær progressiv type (rundt 340 pasientar). Ettersom effekt og sikkerheit av apalutamid og abirateron er vurdert som lik, vart Legemiddelverket og Janssen-Cilag samde om å gjenbruke modellen Legemiddelverket vurderte i

ID2017_054. Populasjonane i desse to metodevurderingane er ikkje heilt overlappanda: abirateron vert vurdert for *nydiagnostiserte* pasientar medan apalutamid vert vurdert for både nydiagnostisert og primær progressiv metastatisk prostatakraft. Legemiddelverket har diskutert gjenbruk av modell med kliniske ekspertar og fått stadfesta at demografi og forventa effekt overlappar mellom populasjonane. I denne metodevurderinga vil vi presentere studieresultat frå TITAN-studien (apalutamid+ADT vs ADT), men modellresultat berekna med LATITUDE-resultat (abirateron+ADT vs ADT). Vi viser til hurtig metodevurdering av abirateron ([ID2017_054](#)) for grundig skildring og vurdering av modellen.

1.4 BEHANDLING MED APALUTAMID

- Indikasjon
Apalutamid er indisert til vaksne menn til behandling av metastaserande, hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT). Apalutamid er òg indisert til vaksne menn til behandling av ikkje-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft som har høg risiko for å utvikle metastaserande sjukdom.
- Verknadsmekanisme
Apalutamid er ein selektiv androgenreseptor (AR)-hemmar som bind direkte til det ligandbindande domenet til AR. Apalutamid hindrar nukleær translokasjon av AR, hemmar DNA-binding, hemmar AR-mediert transkripsjon og manglar androgenreseptoragonistaktivitet. Apalutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon og aukar apoptose, og har følgeleg potent antitumoraktivitet.
- Dosering
Fire tablettar à 60 mg (240 mg) takast i éin dagleg dose. Dosereduksjon (120 mg eller 180 mg) er tilrådd framfor seponering ved alvorlege biverknader.
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadene er fatigue, hudutslett, hypertensjon, hetetokter, artralgi, diaré, fall og vekttap. Andre viktige biverknader inkluderer frakturar og hypotyreose.

For utfyllande informasjon om apalutamid viser vi til preparatomtalen (4).

1.5 BEHANDLING MED ANDROGENDEPRIVASJONSTERAPI

Androgendeprivasjonsterapi (ADT) omfattar ulike legemiddelgrupper med kjemisk kastrasjon som behandlingsmål. Gonadotropinfrigjerande hormon (LHRH-agonistar), som inkluderer leuprorelin (injeksjon eller implantat), triptorelin (injeksjon) og goserelin (implantat), er vanlegast i norsk klinisk praksis. Legemidla skal administrerast kvar 3.-6. månad avhengig av formulering og virkestoff. For utfyllande informasjon om behandling og sikkerheitsprofil viser vi til preparatomtalane for leuprorelin (5), triptorelin (6) og goserelin (7). Gonadotropinfrigjerande hormon frigjer kroppens testosteron og stoppar vidare produksjon av hormonet. I den første fasen av behandlinga, når lagera tømmast, er det vanleg å gje ein androgen reseptorantagonist, biklutamid eller flutamid, for å førebygge oppblussing av tumor.

2 INNSENDT DOKUMENTASJON

Legemiddelverket viser til hurtig metodevurdering av Zytiga (abirateron) ([ID2017_054](#)) for ei grundig skildring og vurdering av LATITUDE-studien som ligg grunn i den helseøkonomiske modellen. I dette kapitlet skildrar vi TITAN-studien som var utgangspunkt for utferding av marknadsføringsløyvet for Erleada (apalutamid).

2.1 RELATIV EFFEKT OG SIKKERHEIT

Effekten av å legge til apalutamid til androgendeprivasjonsterapi (ADT) for behandling av hormonsensitiv metastatisk prostatakraft er studert i TITAN, ein randomisert, placebokontrollert, fase 3 studie (8).

Tabell 1. Innsendte kliniske studiar

Studie	TITAN (8)	LATITUDE
Rasjonale	MT-studie	Brukt i modellen
Design	Dobbeltblinda, randomisert, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie	Dobbeltblinda, randomisert, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie
Populasjon	Metastatisk (nydiagnostisert eller primær progressiv) hormonsensitiv prostatakraft, ECOG 0 eller 1, stratifisert etter Gleason-skår (>7 vs ≤ 7), geografi (EU og Nord-Amerika vs andre), og tidlegare docetaxel-behandling.	Nydiagnostisert metastatisk hormonsensitiv prostatakraft, høgrisiko (definert som å ha minst 2 av følgande 3 risikofaktorer: (1) Gleason-skår ≥ 8, (2) ≥ 3 lesjonar på skjelettscan, (3) målbar visceral (unntatt lymfeknutesjukdom) metastase
Intervensjon	240 mg apalutamid (4 x 60 mg tablettar) ein gong dagleg i kombinasjon med ADT (n=525)	Abirateron (1000 mg) i kombinasjon med prednison (5 mg dagleg) og ADT (n=597).
Komparator	Placebo + androgendeprivasjonsterapi (ADT) (n=527)	Placebo+ADT (n=602).
Primære utfallsmål	Radiografisk PFS og OS	Radiografisk PFS og OS
Sekundære utfallsmål	Tid til cytotoksisk kjemoterapi, tid til progresjon etter Brief Pain Inventory–Short Form (BPI-SF), tid til kronisk opioidbruk, tid til skjelett-relatert hending.	Tid til neste skjelettrelaterte hending, tid til PSA-progresjon, tid til påfølgande behandling, tid til oppstart av kjemoterapi, tid til smerteprogresjon

2.1.1 Indirekte samanlikningar

Ein nyleg publisert nettverksmetaanalyse av 7 randomiserte kliniske studiar konkluderte med at docetaxel, abirateron og apalutamid i kombinasjon med ADT hadde signifikant betre overlevingsvinst samanlikna med ADT aleine (9). Apalutamid hadde noko lågare førekomst av alvorleg biverknader enn dei to andre.

2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET

Helserelatert livskvalitet målt i TITAN (10) viste at pasientane i begge armene hadde same førekomst av smerte og fatigue. Pasientane som gjekk inn i studien var relativt asymptotiske, men hadde låg smerte- og fatigueintensitet ved baseline. Smertelindringa var stabil i begge armar gjennom heile studieperioden. Etersom det er livskvalitet målt i LATITUDE som ligg til grunn i modellen, viser Legemiddelverket til metodevurderinga av abirateron (11) for detaljar og grundig vurdering av dataa.

3 VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON

3.1 PASIENTPOPULASJON

Marknadsføringsløyvet for apalutamid gjeld alle pasientar med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (HSPC); studiepopulasjonen i TITAN er presentert i Tabell 2. Berre pasientar med nydiagnostisert metastatisk HSPC blir i norsk klinisk praksis vurdert for docetaksel; dette er skildra i det nasjonale handlingsprogrammet (3). Det vart i samband med metodevurdering av abirateron ([ID2017_054](#)) vurdert at studiepopulasjonen frå LATITUDE var representativ for pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis og forventa relativ effekt av abirateron ikkje var avhengig av kor vidt pasienten var aktuell for docetaksel. Legemiddelverket påpeikte at dette likevel tilfører vesentleg uvisse i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 2 Pasientkarakteristika i TITAN (8)

Characteristic	Apalutamide (N = 525)	Placebo (N = 527)
Median age (range) — yr	69 (45–94)	68 (43–90)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	328 (62.5)	348 (66.0)
1	197 (37.5)	178 (33.8)
2	0	1 (0.2)
Gleason score at initial diagnosis — no. (%)‡		
<7	41 (7.8)	39 (7.4)
7	133 (25.3)	130 (24.7)
>7	351 (66.9)	358 (67.9)
Metastatic stage at initial diagnosis — no. (%)		
M0	85 (16.2)	59 (11.2)
M1	411 (78.3)	441 (83.7)
MX	29 (5.5)	27 (5.1)
Disease volume — no. (%)		
Low	200 (38.1)	192 (36.4)
High	325 (61.9)	335 (63.6)
Previous treatment with docetaxel — no. (%)§	58 (11.0)	55 (10.4)
Previous therapy for localized prostate cancer — no. (%)¶	94 (17.9)	79 (15.0)
Median prostate-specific antigen level (range) — µg/liter	5.97 (0–2682)	4.02 (0–2229)
Mean baseline BPI-SF pain score — no. (%)		
0: no pain	198 (37.7)	200 (38.0)
1 to 3: mild pain	195 (37.1)	207 (39.3)
4 to 7: moderate pain	98 (18.7)	95 (18.0)
8 to 10: severe pain	12 (2.3)	11 (2.1)
Missing data	22 (4.2)	14 (2.7)

BPI-SF: Brief Pain Inventory–Short Form. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Skilnader mellom gruppene er ikkje testa.

Tilbakemeldingar Legemiddelverket har fått frå det kliniske fagmiljøet tilseier at det ikkje er vesentlege skilnader i studiepopulasjonane i TITAN (apalutamid) og LATITUDE (abirateron). I norsk klinisk praksis har fleirtalet (70 %) av pasientane med metastatisk HSPC primær progressiv type, altså kreft som har utvikla seg frå lokal til metastatisk. At LATITUDE ikkje inkluderte pasientar med primær progressiv kreft betyr, ifølgje dei norske kliniske ekspertane, lite for kor vidt resultata og forventa effekt kan seiast å vere relevante for den vidare norske pasientpopulasjonen. Legemiddelverket godtar derfor, i samråd med fagmiljøet, å bruke effektdata frå LATITUDE som proxy for effektdata for pasientar med nydiagnostisert eller primær progressiv metastatisk prostatakreft som ikkje er aktuelle for kjemoterapi.

Etter innspel frå det kliniske fagmiljøet, vel Legemiddelverket å bruke snittalderen vi brukte i abirateron-saken. Ein snittalder på 75 år i staden for 71 år har ingen innverknad på kostnadseffektivitetsberekningane, men påverker berekning av alvorsgrad (absolutt prognosetap [APT]; sjå kap 4.3).

3.2 INTERVENSJON

Dosering i TITAN var 240 mg apalutamid ein gong dagleg i kombinasjon med ADT, og median behandlingsslengde var 20,5 månader. Ved studieslutt (median oppfølgingstid 22,7 månader) stod 2 av 3 pasientar framleis på apalutamid.

I den helseøkonomiske modellen er dosering og behandlingsslengde konvertert frå abirateron til apalutamid, sjå kap. 4. Val av etterfølgande behandling er ikkje påverka av kor vidt abirateron eller apalutamid blir gitt, men er påverka av kor vidt pasientane er nydiagnostiserte eller primær progressive; Legemiddelverket diskuterer dette i kap. 4.1.1.5. Legemiddelverket godtar denne forenkla framgangsmåten gitt føresetnadene og føringane for denne metodevurderinga.

3.3 KOMPARATOR

Val av androgendeprivasjonsterapi i TITAN-studien var opp til utprøvar. Alle pasientar som ikkje hadde vore gjennom kirurgisk kastrasjon fekk og vart ståande på eit ADT-regime gjennom heile sjukdomsforløpet. Dosering og bruk var i tråd med godkjent indikasjon (12).

I modellen ligg data frå LATITUDE-studien til grunn. Ei grundig skildring og vurdering av komparator finst i metodevurdering av abirateron ([ID2017 054](#)). Legemiddelverket påpeikte at modellering av komparator var noko forenkla, men at ADT var modellert likt i begge armene og justering av føresetnadene knytt til ADT i modellen hadde lite innverknad på resultatet av analysen.

Legemiddelverket bruker Janssen-Cilag sine føresetnader.

3.4 UTFALL

3.4.1 Utfallsmål/effektendepunkt

Utfallsmåla i LATITUDE og modellering av desse vart skildra og vurdert i metodevurdering av abirateron; desse utfallsmåla vart vurdert som relevante og godtatt i modellen.

Resultat frå TITAN-studien blir presentert i dei neste kapitla; desse resultatane er ikkje vurdert av Legemiddelverket utover EMAs vurdering i samband med utferding av marknadsføringsløyvet. Klinikarar Legemiddelverket har kontakta meiner resultatane frå LATITUDE er representative for resultatane frå TITAN og derfor kan brukast til å modellere forventane effekt av apalutamid i norsk klinisk praksis.

3.4.2 Relativ effekt og sikkerheit

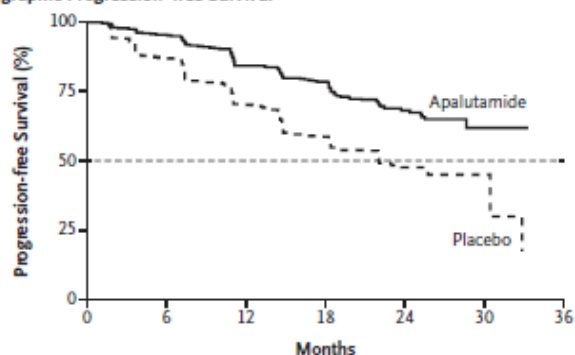
Radiografisk progresjonsfri overleving (rPFS) og totaloverleving (OS) var primære endepunkt i TITAN. Radiografisk PFS var definert som tid frå randomisering til første biletdokumenterte² progresjon eller død. Ved tjuetjue månader oppfølging var 68 % av pasientane i apalutamidarmen og 48 % av pasientane i placeboarmen progresjonsfrie (HR 0,48. 95 % KI: 0,39 – 0,60). Figur 1 viser Kaplan-Meier-kurvane for rPFS (A) og balansediagram for subgruppeanalyser (B).

Etter tjuetjue månader var 82 % av pasientane i apalutamidarmen og 74 % av pasientane i placeboarmen framleis i live (Figur 2 A); hasardratioen for død var 0,67 (95 % KI: 0,51-0,89). Figur 2 B illustrerer OS i subgrupper i balansediagram.

Sikkerheitsprofilen er tilsvarande som for abirateron (11).

² Bilettaking med anten computertomografi (CT) eller magnetisk resonans (MR). Diagnose stadfesta av sentral evalueringskomité

A Radiographic Progression-free Survival



	No. of Patients	Median Radiographic Progression-free Survival (95% CI) mo	Patients with Radiographic Progression-free Survival at 24 Mo (95% CI) %
Apalutamide	525	NE	68.2 (62.9–72.9)
Placebo	527	22.1 (18.5–32.9)	47.5 (42.1–52.8)

Hazard ratio for radiographic progression or death, 0.48 (95% CI, 0.39–0.60)
P<0.001

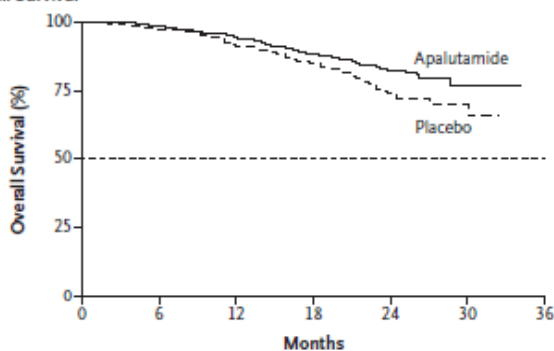
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Apalutamide	525	469	389	315	89	2	0
Placebo	527	437	325	229	57	3	0

B Subgroup Analysis

Subgroup	Apalutamide no. of events/no. of patients	Placebo no. of events/no. of patients	Apalutamide median radiographic progression-free survival (mo)	Placebo median radiographic progression-free survival (mo)	Hazard Ratio for Radiographic Progression or Death (95% CI)
All patients	134/525	231/527	NE	22.1	0.49 (0.40–0.61)
Baseline ECOG performance status					
0	79/328	142/348	NE	30.5	0.52 (0.39–0.68)
1	55/197	89/178	28.7	15.0	0.42 (0.30–0.59)
Geographic region					
North America and European Union	32/173	67/173	NE	30.5	0.43 (0.28–0.66)
Other	102/352	164/354	NE	21.4	0.51 (0.40–0.65)
Bone metastasis only at baseline					
Yes	49/289	102/269	NE	32.9	0.38 (0.27–0.54)
No	85/236	129/258	NE	18.2	0.60 (0.46–0.80)
Visceral disease and bone metastasis at baseline					
Yes	25/56	38/72	23.7	14.9	0.71 (0.43–1.18)
No	109/469	193/455	NE	23.0	0.46 (0.37–0.59)
Gleason score at diagnosis					
≤7	41/174	65/169	NE	30.5	0.53 (0.36–0.78)
>7	93/351	166/358	NE	18.6	0.48 (0.37–0.61)
Previous docetaxel use					
Yes	10/58	19/55	NE	22.1	0.47 (0.22–1.01)
No	124/467	212/472	NE	22.0	0.49 (0.39–0.62)
Age					
<65 yr	40/149	85/182	NE	18.4	0.45 (0.31–0.66)
65–74 yr	61/243	105/232	NE	22.0	0.47 (0.34–0.64)
≥75 yr	33/133	41/113	NE	32.9	0.65 (0.41–1.03)
Baseline PSA above median					
Yes	92/285	119/241	NE	15.4	0.51 (0.39–0.67)
No	42/240	112/286	NE	30.5	0.39 (0.27–0.56)
Baseline LDH above ULN					
Yes	21/60	30/60	22.4	14.6	0.57 (0.33–1.00)
No	109/443	191/442	NE	23.0	0.48 (0.38–0.61)
Baseline ALP above ULN					
Yes	69/177	98/180	22.4	14.7	0.54 (0.40–0.74)
No	64/346	133/345	NE	30.5	0.42 (0.31–0.57)
Disease volume					
High	109/325	173/335	NE	14.9	0.53 (0.41–0.67)
Low	25/200	58/192	NE	30.5	0.36 (0.22–0.57)
Metastasis stage at initial diagnosis					
M0	17/85	23/59	NE	NE	0.41 (0.22–0.78)
M1	108/411	196/441	NE	22.0	0.49 (0.39–0.63)

Figur 1 Progresjonsfri overleving i TITAN. A: Kaplan-Meier kurver. B: Balansediagram for subgruppeanalyser

A Overall Survival

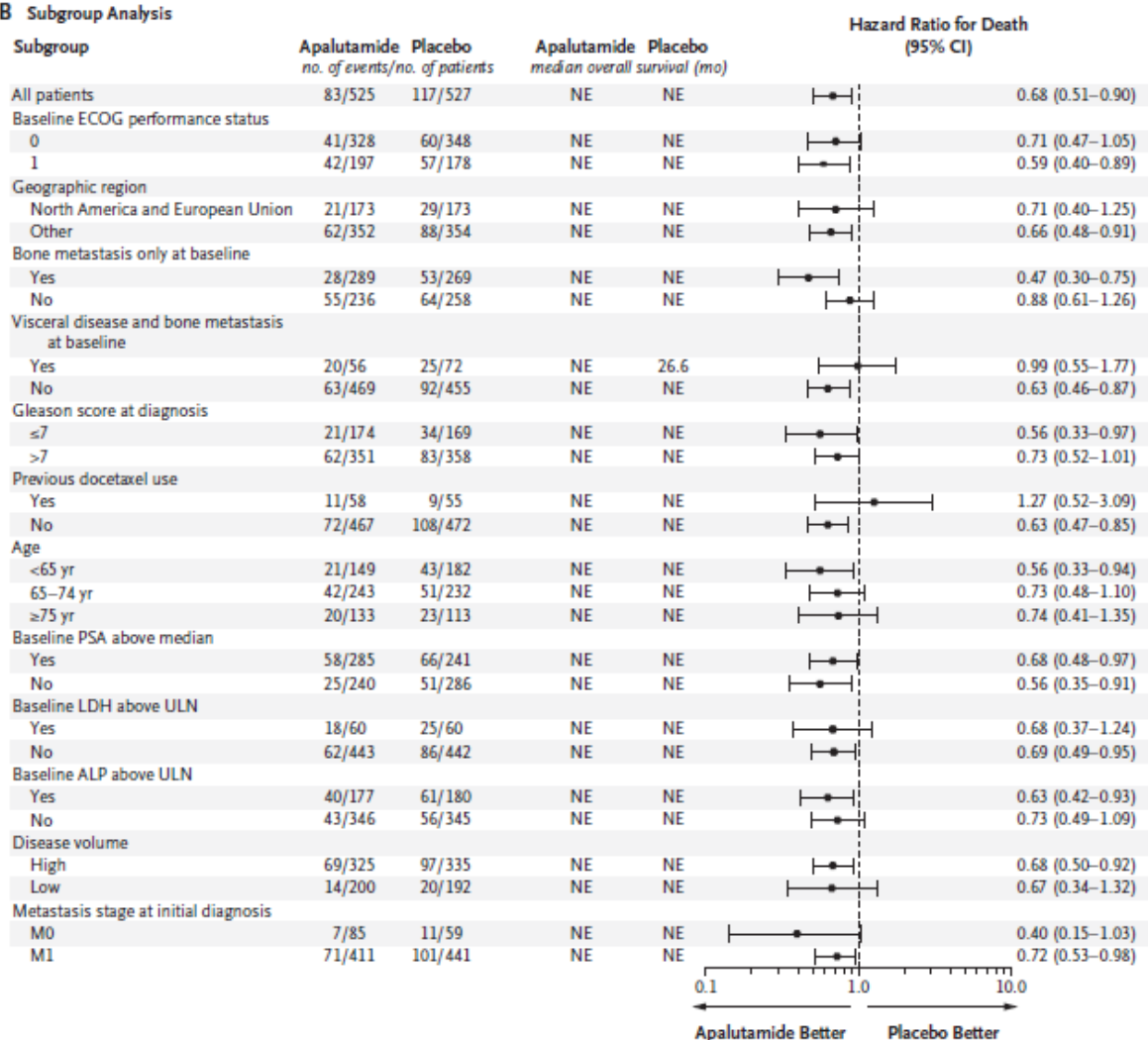


	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	Patients with Overall Survival at 24 Mo (95% CI) %
Apalutamide	525	NE	82.4 (78.4–85.8)
Placebo	527	NE	73.5 (68.7–77.8)

Hazard ratio for death, 0.67 (95% CI, 0.51–0.89)
P=0.005

No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Apalutamide	525	513	490	410	165	14	0
Placebo	527	509	473	387	142	16	0

B Subgroup Analysis



Figur 2 Totaloverleving i TITAN. A: Kaplan-Meier kurver. B: Balansediagram for subgruppeanalyse

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Tabell 3 Nyttevekter frå LATITUDE brukt i modellen (11).

Stadium	Parameter	Progresjon definert som:		
		rPFS	Treatment discontinuation (TDCP)	Start of subsequent treatment (TST)
Progresjonsfri	Baseline	0,773		
	Endring fra baseline: pasienter på behandling			
	AAP+ADT	0,042	0,040	0,043
	ADT	0,00	0,00	0,00
	Docetaksel+ADT	-0,070	-0,070	-0,070
	Endring fra baseline: pasienter av behandling			
	AAP+ADT	0,042	0,040	0,043
	ADT	0,00	0,00	0,00
	Docetaksel+ADT	0,00	0,00	0,00
	Post progresjon	Nyttetap ved progresjon	-0,0961	-0,1300
Nyttevekt i progrediert		0,6772	0,64320	0,6745

AAP= abirateronacetat + prednisolon; rPFS= Radiografisk progresjonsfri overlevelse

Legemiddelverket godtok ikkje føresetnaden om vedvarande nyttegevinst i intervensjonsarmen etter avslutta behandling i vurderinga vår av abirateron. I modellen Janssen-Cilag har sendt inn for denne metodevurderinga er denne føresetnaden korrigert og Legemiddelverket gjer ingen endringar i modellering av helsenytte eller helsetap.

3.4.4 Oppsummering av Legemiddelverkets endringar

Janssen-Cilag har levert ein modell oppdatert med dei endringane Legemiddelverket la til grunn i vår hovudanalyse av abirateron (11), med unntak av alder og bruk av etterfølgande behandling (sjå kap. 4.1.1.5). Klinikarar Legemiddelverket har kontakta meiner det ikkje er nokon alderskilnad mellom pasientpopulasjonen som er nydiagnostisert og populasjonen med primær progressiv sjukdom. Basert på desse klinikarinnspela vel vi å beholde gjennomsnittsalderen brukt i Legemiddelverkets hovudanalyse i metodevurderinga av abirateron. Gjennomsnittsalderen har ingen innverknad på resultatata men påverkar berekninga av absolutt prognosetap.

4 HELSEØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen samanliknar vi apalutamid i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) med ADT aleine. Modellen er den same som vart brukt i hurtig metodevurdering av abirateron (ID2017_054 (11)), og er grundig skildra og vurdert i den rapporten. Janssen-Cilag har sendt inn same modell med same effektdata, og har oppdatert sitt basecase med dei endringane Legemiddelverket gjorde for ID2017_054. Skilnader i pasientpopulasjon som følgje av skilnad i indikasjon er presentert i kap. 3. Denne skilnaden gjev potensielt ulike regimer for etterfølgande behandling, og desse blir diskutert i dette kapitlet.

4.1 KOSTNADER (INPUT DATA)

Kostnader og ressursbruk i modellen er basert på metodevurderinga av abirateron (Zytiga (11)) bortsett frå intervensjonskostnader (for apalutamid). Legemiddelverket har oppdatert modell med LIS-prisar og nye einingskostnader der det er relevant.

4.1.1 Direkte kostnader

4.1.1.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene brukt i modellen er som i metodevurderinga av abirateron (Zytiga (11)) bortsett frå at intervensjonskostnaden er endra frå *abirateron i kombinasjon med prednisolon* til *apalutamid*. Prednisolon brukast berre i kombinasjonen med abirateron og kostnaden for prednisolon er derfor tatt ut av analysen.

Doseringa brukt i berekning av legemiddelkostnader for intervensjonsbehandling er henta frå TITAN-studien (240 mg daglig).

4.1.1.2 Ressursbruk (monitorering/oppfølging)

Modellen inkluderer kostnader for administrering av legemidla (der det er relevant) samt jamleg oppfølging av legepersonell og PSA-måling. Denne ressursbruken er ulikt fordelt mellom armene. Vidare er det lagt til grunn at pasientar med progrediert sjukdom og som fortsatt får behandling vil ha same ressursbruk som i PFS-stadiet. Når pasienten ikkje mottar aktiv behandling blir ressursbruken knytt til besøk hos onkolog, urolog og fastlege redusert; det er for desse pasientane inkludert kostnader knytt til 2 besøk til onkolog og urolog, samt 4 besøk til fastlegen per år. Desse kostnadene er dei same som i metodevurderinga av abirateron (11). Tabellen under viser ei oppsummering av modellert ressursbruk per år i intervensjonsarmen og komparatorarmen.

Tabell 4: Modellert årleg ressursbruk i begge behandlingsarmene

	På behandling	Av behandling
Apalutamid + ADT	NOK 17 240,81	NOK 1 702,80
ADT	NOK 7 953,00	NOK 1 702,80

4.1.1.3 Biverknader

Kostnader knytt til handtering av biverknader er dei same som i abirateron-vurderinga (11), og er estimert basert på observerte hendingar i LATITUDE-studien. Biverknader som inntreffer i progrediert fase etter etterfølgande behandling er modellert som ein eingongskostnad i den første syklusen.

4.1.1.4 Kostnader i livets slutfase

Terminale kostnader er modellert som ein eingongskostnad og er lik Legemiddelverkets hovudanalyse i metodevurderinga av abirateron (NOK 84 252). Desse kostnadene påverker som regel ikkje modellen i særleg grad når alle pasientane døyr i løpet av modelleringa i begge armar.

4.1.1.5 Etterfølgande behandling

Av pasientane i TITAN-studien som framleis var i live ved avslutta behandling, fekk halvparten i apalutamid-armen (n=87) vidare systemisk kreftbehandling, mot 70 % i placeboarmen (n=190) (8). Eit utval av desse behandlingane er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Etterfølgande behandling gitt i TITAN-studien (12)

	Placebo	Apalutamide
Analysis set: Intent-to-treat population	527	525
Discontinued study treatment	284	177
Number of subjects alive at treatment discontinuation (denominator for table below)	271	170
Number of subjects with selected subsequent therapy for prostate cancer		
Docetaxel	165 (60.9%)	64 (37.6%)
Abiraterone	89 (32.8%)	37 (21.8%)
Enzalutamide	69 (25.5%)	30 (17.6%)
Cabazitaxel	35 (12.9%)	10 (5.9%)
Radium-223	18 (6.6%)	6 (3.5%)
Sipuleucel-T	10 (3.7%)	6 (3.5%)
Cabazitaxel Acetone	6 (2.2%)	2 (1.2%)
	1 (0.4%)	0

Janssen-Cilag har valt å bruke ei anna fordeling av etterfølgande behandling enn den Legemiddelverket la til grunn i hovudanalysen i vår metodevurderinga av abirateron (11) med følgande argumentasjon:

- Etterfølgande behandling som er tilgjengelig for pasientar i norsk klinisk praksis etter abirateron + ADT, vil ikkje vere lik etterfølgande behandling som blir tilgjengelig etter apalutamid + ADT.
- Distribusjonen for etterfølgande behandling brukt i metodevurderinga av abirateron er basert på LATITUDE-studien og derfor relevant for abirateron + ADT, og ikkje for apalutamid + ADT.
- Abirateron er ikkje eit sannsynleg alternativ etter apalutamid + ADT, mens abirateron kan brukast etter ADT monoterapi i norsk klinisk praksis

Janssen-Cilags fordeling gjer at modellerte kostnader ved etterfølgande behandling blir om lag NOK 178 000 i intervensjonsarmen vs. NOK 372 000 i ADT-armen.

Ein viktig føresetnad i denne metodevurderinga, er at sentrale parameter når det kjem til relativ effekt, nytte og kostnader for apalutamid er samanliknbare med dei for abirateron. I utgangspunktet skal derfor ikkje etterfølgande behandling vere ulik, slik Janssen-Cilag har lagt til grunn. Det er viktig å påpeike at ei ev. innføring av apalutamid i førstelinje vil erstatte dagens bruk av enzalutamid og abirateron i andrelinje. I denne saken er det likevel to ulike populasjonar å ta omsyn til som påverkar bruk av docetaxel som etterfølgande behandling:

- *Nydiagnostiserte pasientar* med metastatisk HSPC som ikkje kan få docetaxel, vil normalt ikkje få docetaxel ved progresjon til kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft
- *Pasientar med primær progressiv* metastatisk HSPC blir ikkje vurdert for docetaxel, men docetaxel er eit relevant etterfølgande behandlingalternativ ved progresjon til kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft.

Norske klinikarar informerer om at bruk av docetaxel vil vere lik i begge armar, men behovet vil melde seg litt seinare i apalutamid + ADT-armen ettersom progresjon utsettast.

Legemiddelverket vel, etter innspel frå det kliniske miljøet, å bruke fordelinga i Tabell 6. Dette gir ein modellert kostnad for intervensjonsarmen på NOK 117 389 og for komparatorarmen på NOK 413 650.

Tabell 6: Legemiddelverkets fordeling av etterfølgande behandling basert på klinikarinnspel vs. innsendte fordeling frå Janssen-Cilag

Subsequent Treatments in mCRPC (Market Basket)	Median treatment duration for treat to progression drugs /Mean percentage completion of the full course of fixed duration drugs	Etterfølgande behandling SLV basecase		Etterfølgande behandling Janssen-Cilag	
		APA + ADT	ADT	APA + ADT	ADT
Abiraterone	14 months	0 %	0 %	0 %	30%
Enzalutamide	17 months	0 %	90 %	50 %	70%
ADT	Indefinite	100 %	100 %	0 %	0%
Prednisone	Indefinite	0 %	0 %	0 %	0%
Palliative Care	3 months	100 %	100 %	100 %	100%
BSC	Indefinite	0 %	0 %	0 %	0%
Docetaxel §	95,00 %	50 %	50 %	70 %	60%
Cabazitaxel + prednisone	60,00 %	40 %	40 %	15 %	15%
Radium-223	58,00 %	20 %	20 %	20 %	20%
Apalutamide	10 months	0 %	0 %	0 %	0%
Sum (Values greater than 100% indicate patients were on >1 mCRPC treatment):		310 %	400 %	255 %	295 %

§ Føreset at halvparten av pasientane er primær progressive og ikkje var vurdert for docetaxel i utgangspunktet

4.2 RESULTAT

4.2.1 Legemiddelverkets hovudanalyse

Tabell 7: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår per pasient, utan mva. Diskonterte tal (LIS AUP)

	Apalutamid + ADT	ADT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	████████	████████
Totale QALYs	3,16	2,24	0,91
Totale leveår	4,11	3,13	0,98
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY			████████
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår			████████

4.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteria skal vurderast opp mot alvorsgraden til den aktuelle tilstanden/sjukdommen. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert til å stå i rimelag forhold til nytta av behandlinga.

Legemiddelverket har ikkje gjort nye berekningar av alvorsgrad, og viser til berekningane i metodevurderinga av abirateron som tilsa eit absolutt prognosetap på ca. 7 QALY for pasientar med hormonsensitiv metastatisk prostatakraft. Som skildra i kap. 3.1, påverker gjennomsnittsalderen for pasientpopulasjonen absolutt prognosetap (APT). Gjennomsnittsalderen som låg til grunn i vurderinga av abirateron gjeld pasientpopulasjonen med nydiagnostisert, høgrisiko mHSPC som ikkje er aktuelle for docetaxel. Vi har fått stadfesta at den populasjonen jamt over tilsvarer populasjonen vi vurderer i denne metodevurderinga, og vi har ikkje gjort ny vurdering av alder.

5 BUDSJETTKONSEKVENSA

Legemiddelverket har i samråd med kliniske ekspertar estimert at rundt 400 pasientar er aktuelle for behandling med apalutamid + ADT ved hormonsensitiv metastatisk prostatakraft. Dette er fire gongar fleire pasientar enn Legemiddelverket la til grunn i budsjettanalysane for abirateron, og utgjer, i følge tall frå Reseptregisteret og Farmalogg, i underkant av halvparten av pasientane som i dag får abirateron eller enzalutamid (13, 14). Estimert reflekterer at 90 % av nydiagnostiserte pasientar med metastatisk HSPC vil få docetaxel i første linje, og at ein del pasientar vil diagnostiserast med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Abirateron og enzalutamid er av kliniske ekspertar i LIS spesialistgruppe for onkologi vurdert som medisinsk likeverdige ved kastrasjonsresistent, metastatisk prostatakraft.

Spesialisthelsetenesta bruker i dag om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva) på abirateron og enzalutamid. Ei eventuell innføring av apalutamid flyttar hormonbehandling fram ei behandlinglinje. Utgiftene vil truleg auke noko som følge av at nokre fleire pasientar har nytte av å få det i førstelinje enn i seinare behandlinglinjer. Dessutan er behandlingsslengda lengre i førstelinje (median 24 månader) enn andrelinje (14-17 månader), og utgiftene dermed større. Ei innføring vil samtidig bety reduserte utgifter for spesialisthelsetenesta i andrelinje då pasientar ikkje vil få hormonbehandling i meir enn ei linje (ca. 40 % av dagens pasientpopulasjon i andrelinje). Gjennomsnittleg behandlingsskostnad per pasient er [REDACTED] ved den modellerte behandlingsslengda på 26,7 månader. Dette gir ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK ved behandling av hele den estimerte pasientpopulasjon på 400 pasientar.

6 DISKUSJON

Legemiddelverket har gjort ei forenkla metodevurdering for apalutamid (APA) i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC). Til grunn for analysane ligg same modell og effektdata som Legemiddelverket vurderte i metodevurderinga av abirateron for nydiagnostisert høgrisiko mHSPC (bestilling ID2017_054 (11)), og vi har i denne metodevurderinga ikkje gjort nye vurderingar av nytte, alvorsgrad eller uvisse. Sjølv om denne metodevurderinga er gjort med effektdata for eit anna legemiddel (abirateron) og ein litt anna pasientpopulasjon (nydiagnostisert og primær progressiv mHSPC), vurderer Legemiddelverket at uvisse knytt til dette i denne saken er liten, all den tid legemidla er vurdert som likeverdige i gjeldande LIS onkologianbod og norske klinikarar stadfestar at skilnaden mellom pasientpopulasjonane betyr svært lite. Etersom Legemiddelverket ikkje har gjort ei omfattande metodevurdering, har vi ikkje sett på potensielle moment for uvisse, inkludert alder, som i denne saken ikkje betyr noko for analyseresultata men kanskje kan påverke alvorsgrad.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Føresetnadene som ligg til grunn i berekninga av ressursbruken knytt til APA + ADT behandling er dei same som for Legemiddelverkets hovedanalyse i metodevurdering av abirateron (11) bortsett frå legemiddelkostnader for intervensjonen. I tillegg har Legemiddelverket valt å endre fordeling og bruk av etterfølgande behandling etter innspel frå klinikarar i fagmiljøet.

I Legemiddelverkets analyse er meirkostnad per vunne kvalitetsjusterte år (IKER) basert på gjeldande LIS-prisar for alle legemidla i analysen om lag [redacted] (eks. mva). Meirkostnad per vunne leveår med gjeldande LIS-prisar blir om lag [redacted] (eks. mva).

Legemiddelverket har vurdert budsjettverknader:

Legemiddelverket estimerer at å behandle heile den aktuelle pasientpopulasjon på ca. 400 pasientar med apalutamid + ADT vil ha ein total budsjettkonsekvens på om lag [redacted] inkl. mva. (LIS-prisar). Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Statens legemiddelverk, 19-05-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Tove Ragna Reksten
David Mwaura

REFERANSAR

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2019-Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2020 [Available from: https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf].
2. Oncolex. Prostatakraft 2016 [Available from: <http://oncolex.no/Prostata>].
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft 2020.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Erleada 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_no.pdf].
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Enanton Depot Dual 2008 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4184.pdf>].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Pamorelin 2004 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/04-2772.pdf>].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Zoladex 1996 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1994-02930.pdf>].
8. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2019;381(1):13-24.
9. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA oncology. 2021.
10. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2019;20(11):1518-30.
11. Statens legemiddelverk. Hurtig Metodevurdering - Zytiga (ID2017_054)2018. Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Abirateron%20\(Zytiga\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Abirateron%20(Zytiga)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf).
12. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Variation - Erleada2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.
13. Legemiddelstatistikk [Internet]. 2021.
14. Legemiddelstatistikk [Internet]. 2021.

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Firma ønsker med dette å belyse usikkerheten rundt alder på pasientpopulasjonen og hvilken konsekvens dette har for betalingsvillighet i henhold til prioriteringskriteriene.

I denne vurderingen av apalutamid (Erleada), indisert for metastatisk hormonfølsom prostatakraft (mHSPC), er helseøkonomimodellen for abirateron (Zytiga), indisert for høyrisiko, nydiagnostisert metastatisk hormonfølsom prostatakraft (HRxND mHSPC), gjenbrukt.

Legemiddelverket skriver følgende i rapporten på apalutamid:

«Legemiddelverket har ikke gjort nye beregninger av alvorgrad, og viser til beregningane i metodevurderinga av abirateron som tilsa eit absolutt prognosetap på ca. 7 QALY for pasientar med hormonsensitiv metastatisk prostatakraft.»

Basert på utspill fra en kliniker som Legemiddelverket var i kontakt med i 2018 i forbindelse med evalueringen av abirateron (Zytiga) (ID2017_054) ble det anslått «at gjennomsnittsalderen for pasienter som diagnostiseres med metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (...) kan ligge i området 70-74 år»¹.

Basert på dette og med begrunnelsen at det er pasienter som er uegnet for docetaxel som vil få abirateron i klinisk praksis valgte Legemiddelverket å bruke 75 år som gjennomsnittsalder i evalueringen av abirateron. Legemiddelverket har valgt å beholde 75 år som gjennomsnittsalder i vurderingen av apalutamid selv om apalutamid har en bredere indikasjon (den totale pasientgruppen med mHSPC; dvs. nydiagnostisert og primær progressiv mHSPC).

I det innsendte materiale på apalutamid benyttet Janssen 71 år som snittalder for utregning av absolutt prognosetap. Kontrollarmen i den kliniske studien på apalutamid, TITAN, hadde en medianalder på 69 (range 45-94).

Bakgrunnen for 71 år som snittalder ligger i en empirisk studie som viser at pasienter med, nydiagnostisert mHSPC gjerne har en høyere alder enn pasienter med primær progressiv mHSPC. En retrospektiv kohortstudie fra USA finner at pasienter med primær progressiv mHSPC er mer enn 3 år yngre enn ND mHSPC².

Ettersom apalutamid er indisert for den totale pasientgruppen som inkluderer både pasienter med primær progressiv mHSPC og pasienter med nydiagnostisert mHSPC er det mulig at denne totalgruppen har en lavere snittalder enn pasienter med høyrisiko nydiagnostisert mHSPC (jmf. indikasjon til abiraterone).

Hva firma har regnet ut og hva legemiddelverket har beholdt fra vurderingen på abiraterone representerer to ulike grupper for alvorlighet³ og henholdsvis to ulike nivå for betalingsvillighet. Forskjellen i prognosetap avhengig av om gjennomsnittsalder er 71 vs. 75 utgjør en differanse i betalingsvilje på omkring 126 000 kr per QALY⁴.

¹ [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Abirateron%20\(Zytiga\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Abirateron%20(Zytiga)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

² Finianos, A. et al., 2017. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clinical genitourinary cancer*, 16(1), pp. 85-89.

³ Tabell 3:

https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/paa_ramme_alvor.pdf

⁴ Justert for inflasjon til dagens pengeverdi