

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan

Lynparza (olaparib)

Utvärderad indikation

Monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonella läkemedel (NHA)

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lynparza
Aktiv substans	olaparib
ATC-kod	L01XK01
Beredningsform	tabletter
Företag	Astra Zeneca
Typ av ansökan	Ny indikation (nyansökan för aktuell indikation)
Sista beslutsdag	2022-06-16
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Bästa understödjande vård
Antal patienter i Sverige	Företaget uppskattar att [--] patienter per år kan vara aktuella för behandling
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljning (fullskalig försäljning)	[--] miljoner kronor (AUP) per år för detta användningsområde

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Filmdragerad tablett	100 mg	56 tablett(er)	23 357,32	23 870,72
Filmdragerad tablett	150 mg	56 tablett(er)	23 357,32	23 870,72

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anja Wikström (medicinsk utredare och hälsoekonom), Lina Book (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: David Robinson, docent och överläkare vid urologiska kliniken Region Jönköping, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experters ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 4052/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext: Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Villkorstext: Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Lynparza (olaparib) ingår sedan tidigare i förmånen med begränsad subvention.
- Aktuell ansökan gäller indikationen som rör prostatacancer: Vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer som har progredierat på behandling inkluderande nya hormonella läkemedel (NHA).
- TLV bedömer att mCRPC har mycket hög svårighetsgrad.
- Patienter med mCRPC som har behandlats med NHA skulle idag främst behandlas med docetaxel, Jevtana (kabazitaxel) eller Xofigo (radium-223).
- Företaget ansöker nu om subvention för patienter som redan har behandlats med docetaxel och kabazitaxel alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig.
- I PROfound jämfördes olaparib mot NHA (abirateron eller enzalutamid) hos patienter som progredierat på en NHA. NHA bedöms inte vara en effektiv behandling efter tidigare progress på NHA och vårdprogrammet avråder från en sådan användning.
- I aktuell ansökan används NHA-armen i PROfound som en proxy för bästa understödjande vård (BSC). TLV bedömer att detta kan vara rimligt för patienter som redan har behandlats med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 900 000 kronor vid jämförelse mot BSC.
- TLV bedömer osäkerheten i resultaten som medelhög vilket relaterar främst till efterföljande behandling i båda armarna. En majoritet av patienterna i NHA-armen inledde behandling med Lynparza efter progression och val av justeringsmetod för cross-over får stor påverkan på skattad effektskillnad. Många patienter i Lynparza armen inledde också efterföljande behandling, främst med taxaner, och det är osäkert hur detta bidrar till överlevnaden.

- I företagets beskrivning av patientpopulationen saknas en avgränsning gentemot radium-223 samtidigt som underlaget indikerar att Lynparza inte är kostnadseffektivt i den jämförelsen.
- Sammantaget bedömer TLV därför att subventionen bör förenas med följande begränsning: som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	7
2	Medicinskt underlag.....	7
2.1	Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med BRCA1/2-mutation.....	7
2.2	Läkemedlet.....	8
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	8
2.4	Klinisk effekt och säkerhet - fas III-studien PROfound	12
3	Hälsoekonomi	21
3.1	Effektmått	22
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	26
4	Resultat	28
4.1	Företagets grundscenarion.....	28
4.2	TLV:s grundscenarion	30
4.3	Budgetpåverkan.....	32
4.4	Samlad bedömning av resultaten	32
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	32
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	32
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	33
6	Regler och praxis.....	34
6.1	Den etiska plattformen	34
6.2	Författningstext m.m.	34
6.3	Praxis.....	34
7	Sammanvägning.....	35
8	Referenser.....	37
	Bilagor	38
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	38
	Bilaga 2 – Företagets resultat vid jämförelse mot Radium-223.....	39

1 Bakgrund

Lynparza, kapslar, beviljades initialt en generell subvention med uppföljningsvillkor (dnr 4034/2014). Lynparza, tabletter, ingår idag i läkemedelsförmånerna med begränsning och ges som underhållsbehandling till vuxna patienter med avancerad höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling. Enligt både indikation och begränsning ska patienterna även ha BRCA1/2-mutation eller annan defekt homolog rekombination (som definieras av genomisk instabilitet). Vid genomisk instabilitet ska Lynparza ges tillsammans med bevacizumab medan patienter med BRCA1/2-mutation kan få Lynparza antingen som monoterapi eller i kombination med bevacizumab (dnr 515/2019, 3736/2020).

Aktuell ansökan gäller indikationen som rör prostatacancer: Vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer som har progresserat på behandling inkluderande nya hormonella läkemedel (NHA). Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter som redan har behandlats med docetaxel och Jevtana (kabazitaxel), alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig.

2 Medicinskt underlag

2.1 Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med BRCA1/2-mutation

Nedanstående sammanfattning utgår från det nationella vårdprogrammet för prostatacancer (2021-06-22, version 6.1, [1]).

Var femte svensk man diagnosticeras någon gång i livet med prostatacancer. Medianåldern vid diagnos är 69 år. Sjukdomen förekommer nästan aldrig före fyrtio års ålder och sällan före femtio års ålder. Idag lever cirka 108 000 män i Sverige med prostatacancer. Prevalensen har ökat till följd av att det finns fler äldre i befolkningen men också tack vare tidigare diagnostisering och bättre behandlingsmöjligheter. Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Varje år avlider cirka 2 400 patienter i prostatacancer, varav tre fjärdedelar är över 75 år. Vid metastasering till lymfkörtlar är medianöverlevnaden sex år med enbart hormonell behandling. Skelettmetastasering vid diagnos samt lever- och lungmetastaser innebär sämre prognos.

Ärftlighet är en stark riskfaktor för prostatacancer. Endast två gener av klinisk betydelse har identifierats: BRCA2 och HOXB13. Mutation i genen BRCA1 ger måttligt förhöjd risk för prostatacancer medan mutation i BRCA2 medför cirka tre gångers förhöjd risk för prostatacancer. Vid mutation i BRCA2 uppträder cancer ofta i låg ålder, är lågt differentierad¹ och sprider sig snabbt. Män med mutation i BRCA2 har betydande risk för:

- cancer med låg PSA-produktion
- progress från lågrisk till obotlig cancer under aktiv monitorering
- metastaserad prostatacancer *samt*
- kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) med särskilt dålig prognos

¹ En lågt differentierad tumör utgår från omogen vävnad och skiljer sig därmed mycket från den friska normalvävnaden. Lågt differentierade tumörer medför ofta sämre prognos och snabbare förlopp.

Vid misstanke om mutation i BRCA2 erbjuds därför genetisk testning för ärftlig benägenhet. Vårdprogrammet uppskattar att detta rör ett hundratal män per år (se vidare avsnitt 2.3.1). Hos fem procent av patienterna i sextioårsåldern med spridd prostatacancer identifieras BRCA2-mutation. Bland yngre patienter är förekomsten högre.

2.2 Läkemedlet

Lynparza innehåller den verksamma substansen olaparib.

2.2.1 Indikation

Lynparza är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonnella läkemedel (NHA). Idag finns flera läkemedel som räknas till NHA, exempelvis Zytiga (abirateron), Xtandi (enzalutamid), Erleada (apalutamid) och Nubeqa (darolutamid).

Patienterna måste ha en bekräftat skadlig eller misstänkt skadlig *BRCA1/2*-mutation innan behandling med Lynparza sätts in. Indikationen innebär att patienter som har ärftlig mutation (germline) liksom patienter med förvärvad (somatic) mutation kan bli aktuella för behandling. *BRCA1/2*-mutationsstatus ska fastställas av ett erfaret laboratorium med en validerad testmetod.

2.2.2 Verkningsmekanism

Olaparib hämmar PARP², ett specifikt polymeras (enzym) som är involverat i reparation av enkelsträngsbrott i DNA. Vid en alternativ process för reparation av dubbelsträngsbrott i DNA, så kallad homolog rekombinant reparation (HRR), är BRCA1 och BRCA2 involverade.

2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade doseringen av Lynparza vid aktuell indikation är 600 mg dagligen, vilket ges som två tabletter i styrkan 150 mg morgon och kväll. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående medicinska sammanfattning baseras på det nationella vårdprogrammet för prostatacancer (2021-06-22, version 6.1, [1]). Delar av underlaget är återgivet i sin helhet och i vissa fall ordagrant. Indikationen för Lynparza gäller metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Eftersom val av behandling vid mCRPC bland annat beror av vilka behandlingar som givits tidigare redovisas även kortfattat vilken läkemedelsbehandling som rekommenderas för patienter med spridd prostatacancer som ännu inte blivit kastrationsresistent (mHSPC) respektive kastrationsresistent prostatacancer som ännu inte metastaserat (nmCRPC).

² poly (ADP)-ribos polymeras

Genetisk testning

I vårdprogrammet anges att behandlingsprediktiv genetisk testning inte rekommenderas, men att testning kan bli aktuell om PARP-hämmare beviljas subvention för behandling av mCRPC. Följande män med tidigt debuterande allvarlig prostatacancer som har BRCA2-associerad cancer i familjen erbjuds idag onkogenetisk utredning:

- Män med flera familjemedlemmar med bröstcancer eller äggstockscancer.
- Män under 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5 med förstegradssläktingar som har diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer

Prostatacancer utan spridning (PC)

Docetaxel efter fulldos strålbehandling *kan* övervägas för män i gott allmäntillstånd med flera prognostiskt ogynnsamma faktorer.

Kastrationsresistent prostatacancer utan spridning (nmCRPC)

Patienter med PSA ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ och dubblingstid för PSA < 10 mån bör erbjudas behandling med antingen apalutamid (Erleada) eller darolutamid (Nubeqa).

Hormonkänslig prostatacancer med spridning (mHSPC)

Tillägg av docetaxel, apalutamid (Erleada) eller abirateron (Zytiga) med prednisolon bör erbjudas till patienter i gott allmäntillstånd vid start av kastrationsbehandling för nyligen påvisad fjärrmetastaserad prostatacancer³. Tillägg av abirateron med prednisolon kan erbjudas när docetaxel inte är lämpligt och 2-3 av följande riskfaktorer föreligger: ≥ 3 skelettmetastaser, visceral⁴ metastasering (lymfkörtelmetastaser är inte visceral), Gleasonsumma ≥ 8 .

Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)

Män med mCRPC (med gott allmäntillstånd) bör erbjudas första linjens behandling med antingen docetaxel, abirateron (Zytiga) med prednisolon, eller enzalutamid (Xtandi).

Andra och tredje linjens behandling beror bland annat på vilket preparat som använts i första linjen. Byte från en NHA till en annan, dvs. behandling med abirateron efter progress på enzalutamid eller omvänt rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt.⁵ Utöver preparaten som är aktuella i första linjen tillkommer även kabazitaxel (Jevtana) i andra linjen. I tredje linjen tillkommer radium-223 (Xofigo) för patienter som har minst 6 sklerotiska⁶ symtomgivande skelettmetastaser och inga visceral metastaser. Radium-223 kan bli aktuellt redan som andra linjens behandling om cytostatika, det vill säga docetaxel och kabazitaxel, inte har kunnat och inte kan användas.

Kombination av radium-223 med abirateron och prednisolon ger påtagligt ökad risk för frakturer. Detta har lett till att Läkemedelsverket har begränsat indikationen för radium-223 och stärkt kravet på uppföljning av skelettstatus och behandling för att reducera frakturnrisken. För män med hög risk för frakturer bör den möjliga nyttan med radium-223 vägas mot en eventuell, behandlingsrelaterad riskökning för frakturer.

Patienterna bör också om möjligt erbjudas att delta i kliniska studier och att lämna biobanksprover.

³ Även enzalutamid (Xtandi) ingår numera i läkemedelsförmånerna vid denna indikation (dnr. 1939/2021).

⁴ Visceral, invärtes (de inre organen)

⁵ En tredjedel av patienterna har primär behandlingsresistens mot abirateron och enzalutamid.

⁶ Sklerotisk, förhårdnad/förtätad

Sammanfattning av läkemedelsalternativ vid mCRPC enligt vårdprogrammet

Första linjens behandling av mCRPC:

Docetaxel, abirateron (+ prednisolon) eller enzalutamid

Senare linjers behandling beror av vilket/vilka preparat som använts tidigare. Abirateron efter enzalutamid eller omvänt rekommenderas inte.

Andra linjens behandling av mCRPC:

kabazitaxel tillkommer för patienter som tidigare behandlats med docetaxel (radium-223 kan bli aktuellt här, enligt kriterierna nedan, enbart om taxaner inte kan användas)

Tredje linjens behandling av mCRPC:

radium-223 tillkommer för patienter som har minst 6 skelettrelaterade metastaser och inga visceral metastaser

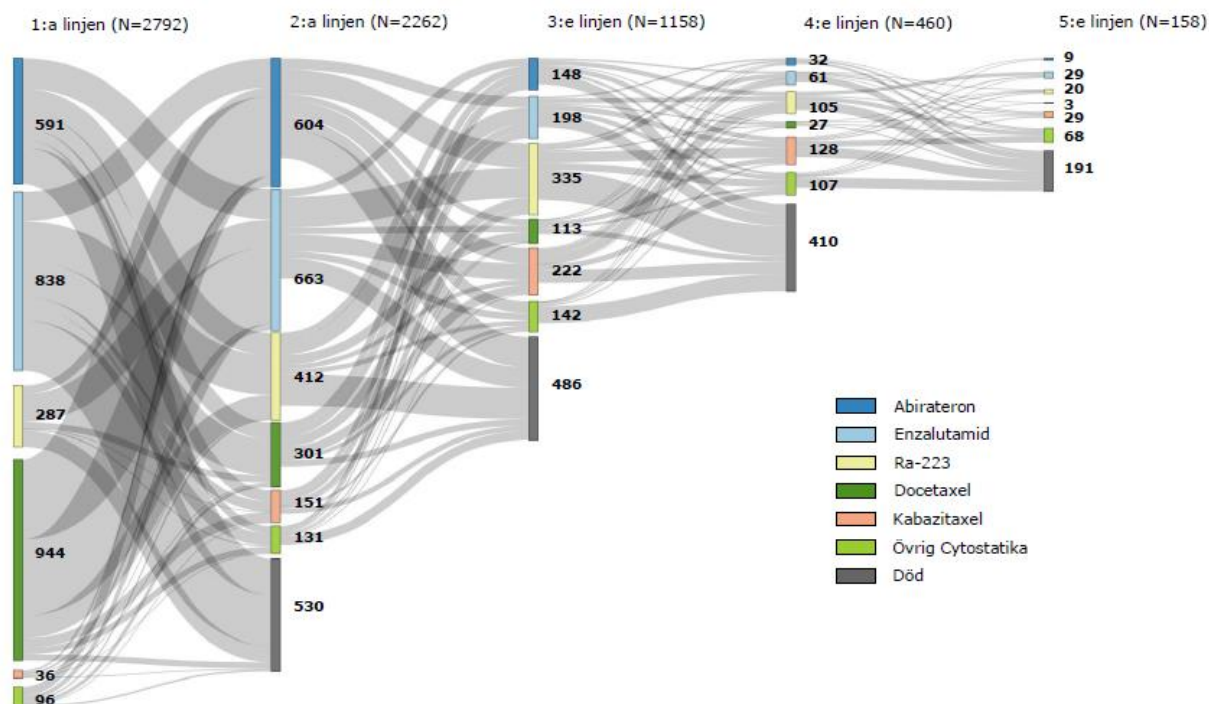
Det finns enligt vårdprogrammet även ett antal olika cytostatikaregimer som är i kliniskt bruk med begränsad dokumentation av överlevnadseffekt. Dessa behandlingar kan hos vissa patienter vara av värde i symtomlindrande syfte om andra mer potenta läkemedel av något skäl inte kan ges.

Avslutande av sjukdomsspecifik behandling

De flesta patienter med mCRPC är eller blir snart svårt sjuka av sin cancer. De senaste årens nya behandlingar kan förlänga livet, men enligt aktuellt vårdprogram är livskvaliteten ofta överordnad i detta skede av sjukdomen. Effekterna av behandlingarna måste därför värderas i förhållande till sina bieffekter. Vid kraftigt försämrat allmäntillstånd då den kvarvarande livstiden bedöms vara veckor snarare än månader, bör ett så kallat brytpunktssamtal genomföras och samtliga sjukdomsspecifika behandlingar avslutas, eventuellt också kastrationsbehandlingen.

2.3.2 Behandling i klinisk praxis

Enligt en rapport från det nationella kvalitetsregistret för prostatacancer ([2]) behandlades knappt 3 000 (2 792) patienter med mCRPC i första linjen varav hälften (1 429) behandlades med NHA och en tredjedel (944) med docetaxel, se Figur 1. Majoriteten av de patienter som initialt behandlades med docetaxel fick NHA i andra linjen. För patienter som behandlats med NHA i första linjen sågs en större variation i vilken behandling som gavs i andra linjen (radium-223, docetaxel, kabazitaxel, annan cytostatika eller ännu en NHA).



Figur 1: Patientflöde, patienter med mCRPC och behandlingssekvens

Källa: Prostatacancer, Nationell kvalitetsrapport för 2019, Nationella prostatacancerregistret (NPCR)

2.3.3 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ

Företaget har ansökt om en begränsad subvention till patienter som antingen redan har behandlats med docetaxel och kabazitaxel alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig. Företaget anser inte att radium-223 är ett relevant jämförelsealternativ, bland annat p.g.a. det låga patientantalet och de begränsningar som redan finns för respektive behandling. Lynparza har därför jämförts med bästa understödande vård (BSC).

TLV:s diskussion

Enligt indikationen för Lynparza ska patienter med mCRPC och BRCA1/2-mutation ha progredierat på NHA, till exempel Xtandi eller Zytiga, innan behandling med Lynparza kan bli aktuellt. Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter som redan har behandlats med docetaxel och Jevtana alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig.

NHA efter NHA rekommenderas inte. Enligt aktuellt vårdprogram utgör docetaxel, Jevtana och Xofigo (radium-223) därför möjliga behandlingsalternativ för patienter som omfattas av Lynparzas prostatacancerindikation. För patienter som inte kan, eller som redan har, behandlats med docetaxel och Jevtana återstår då Xofigo. Xofigo kan endast bli aktuellt för patienter som har minst sex skelettmetastaser och inga metastaser i de inre organen (viscerala metastaser).

I studien PROfound hade cirka hälften av patienterna viscerala metastaser⁷ vid studieinklusion. För patienter med viscerala metastaser och för patienter med färre än sex skelettmetastaser är inte Xofigo något alternativ. För dessa patienter återstår då BSC. TLV:s expert anger också att få patienter får Xofigo.

⁷ Metastaser i lunga, lever eller andra lokaliseringar, exklusive skelett och lymfkörtlar.

TLV:s bedömning: För patienter som redan har behandlats med docetaxel och Jevtana (kabazitaxel) alternativt där detta inte är lämpligt kan Xofigo (radium-223) bli aktuellt för en begränsad grupp patienter med ett flertal skelettmetastaser och inga visceral metastaser. För övriga patienter återstår bästa understödande vård (BSC). TLV bedömer att både behandling med Xofigo samt BSC utgör relevanta jämförelsealternativ i aktuellt ärende.

2.3.4 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt att metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) har hög svårighetsgrad (exempelvis dnr. 4852/2014, Xtandi). Den dåvarande skalan inkluderade inte ”mycket hög”. Icke-metastaserad hög-risk prostatacancer respektive metastaserad hormonkänslig prostatacancer har därefter bedömts ha mycket hög svårighetsgrad (senast i dnr. 1939/2021, Xtandi). Enligt indikationen ska patienter tidigare ha behandlats med NHA. Enligt den föreslagna begränsningen ska de också ha behandlats med ytterligare behandlingsalternativ. För patienterna återstår därmed få möjliga behandlingsalternativ och den förväntade överlevnaden är kort.

TLV:s bedömning: För patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), den patientgrupp som är aktuell för behandling här, bedöms tillståndet ha mycket hög svårighetsgrad.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet - fas III-studien PROfound

I fas III-studien PROfound jämfördes olaparib mot läkarens val av NHA⁸ hos patienter med mCRPC som tidigare hade progredierat på NHA ([3], [4], [5]). Patienterna behövde ha mutationer/alterationer av förväntad betydelse för DNA-reparation⁹ och delades in i två kohorter baserat på typ av mutationer. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) i kohort A. En översikt av studien kan ses i Tabell 1. PROfound beskrivs utförligare nedan.

Tabell 1 Sammanfattning av PROfound

Studie och design	Jämförelse	Population	Utfall
PROfound [3] Öppen, randomiserad, fas III-studie	Olaparib vs. läkarens val av NHA (2:1) Betydande cross-over	Kohort A: 162 vs 83 patienter	PFS: 7,4 vs. 3,6 månader (p <0,0001) PFS HR = 0,34 (0,25-0,47) OS: 19,1 vs. 14,7 månader (p=0,0175) OS HR = 0,69 (0,50-0,97)
		Kohort B 94 vs. 48 patienter	OS: 14,1 vs. 11,5 månader OS HR = 0,96 (0,63, 1,49)

95-procentiga konfidensintervall är angivna inom parentes

Förkortningar: HR, hasardkvot, NHA, typen nya hormonella läkemedel, PFS, progressionsfri överlevnad, OS, överlevnad

TLV:s diskussion

Eftersom patienterna i kontrollarmen får NHA efter att tidigare ha behandlats med NHA, något som vårdprogrammet avråder ifrån, kan effekten av behandlingen de får förväntas vara begränsad. Företaget har använt den aktuella studien för sin jämförelse mot bästa understödande vård (BSC). Att få NHA antas då i praktiken motsvara att inte ha tillgång till någon effektiv cancerbehandling.

⁸ Nya hormonella läkemedel, exempelvis Xtandi (enzalutamid) eller Zytiga (abirateron).

⁹ Patienter med mutation i någon av 15 gener av bekräftad eller förväntad betydelse för DNA-reparation (homolog rekombinant reparation, HRR).

2.4.1 Metod och studiedesign

Studiepopulation

Kohort A utgjordes av patienter med BRCA1, BRCA2 eller ATM-mutation, oavsett andra tillkommande mutationer, medan kohort B samlade patienter med mutation i någon av 12 övriga gener relaterade till DNA-reparation. Patienter med BRCA1/2-mutation utgjorde cirka två tredjedelar av kohort A. Endast patienter med relativt gott allmäntillstånd (ECOG PS 0 till 2) inkluderades.

Genetisk testning

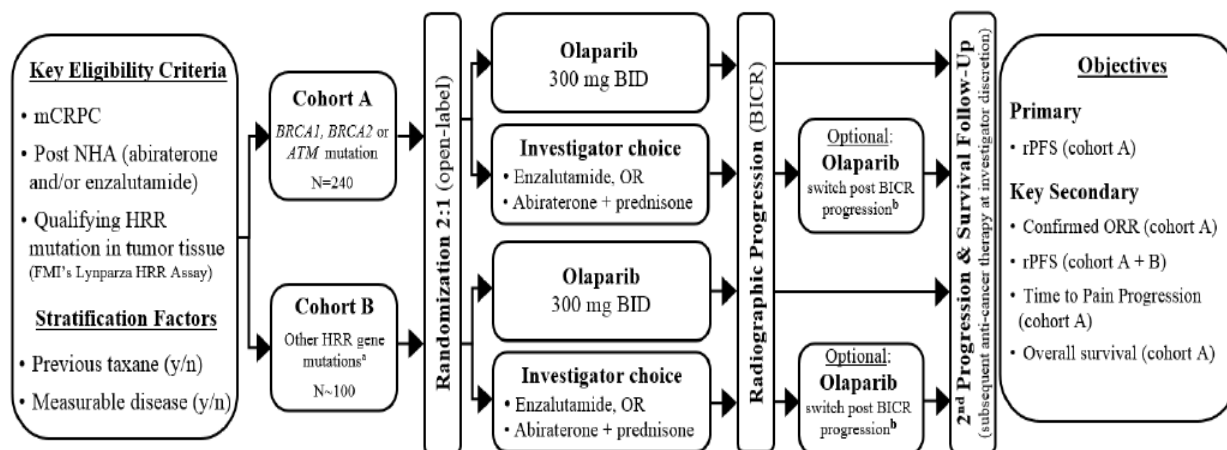
4 425 patienter screenades till studien, biomarkörstatus uppnåddes för 2 792 patienter varav 778 hade en av de prespecificerade mutationerna och 387 uppfyllde inklusionskriterierna. Patienter med BRCA-mutation inkluderades baserat på prospektiv central testning i nytagna eller befintliga vävnadsprov. Av 160 patienter med BRCA-mutation testades 114 patienter även retrospektivt i syfte att bestämma om mutationen var ärftlig eller förvärvad.

Randomisering och stratifiering

Patienterna i respektive kohort stratifierades mot bakgrund av tidigare taxananvändning (ja/nej) och sjukdomsstatus (mätbar sjukdom, ja/nej).

Intervention

Patienterna randomiserades till antingen olaparib, 600 mg per dag, eller läkarens val av NHA (1000 mg abirateron per dag, tillsammans med prednison/prednisolon, eller 160 mg enzalutamid per dag). Behandlingen fortgick till radiologiskt verifierad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som behandlades med NHA hade möjlighet att byta till behandling med olaparib efter konstaterad sjukdomsprogression. Patienterna hade också möjlighet till annan efterföljande behandling efter progression. En schematisk beskrivning av studiedesignen visas i Figur 1.



Figur 1: Studiedesign

Primära och sekundära effektmått

Det primära effektmåttet var radiologisk progressionsfri överlevnad (rPFS) i kohort A utvärderat av en blindad, oberoende granskare (BICR¹⁰). Primärt effektmått, PFS i kohort A, testades när 71 procent av patienterna hade progredierat eller dött (databrytpunkt, juni, 2019) och resultaten har publicerats i de Bono et al (2020, [3], [4]). Sekundära effektmått testades i en hierarkisk ordningsföljd baserat på statistisk signifikans i högre rankade effektmått. I samband

¹⁰ BICR, blinded independent central review

med att det primära effektmåttet för PROfound publicerades genomfördes en interimsanalys av överlevnad (OS). Final utvärdering av OS i kohort A genomfördes när 60 procent av patienterna hade dött (databrytpunkt, mars, 2020, publicerat i Hussain et al (2020, [5])).

Hälsorelaterad livskvalitet undersöktes också i PROfound. Var fjärde vecka fyllde patienter i en smärtdagbok. Patienterna skattade även sin smärta med hjälp av BPI-SF¹¹. Var åttonde vecka skattade de sin upplevda hälsa med det prostatacancerspecifika frågeformuläret, FACT-P¹².

2.4.2 Resultat

I kohort A uppvisade patienter som behandlades med olaparib istället för med NHA signifikant förlängd PFS och OS. Den objektiva svarsfrekvensen var också signifikant bättre och det tog längre tid innan patienter försämrades avseende upplevd smärta. Resultaten beskrivs utförligare nedan. Justering av cross-over beskrivs i slutet av resultatavsnittet.

Patientkaraktäristika inklusive tidigare behandling

Patienterna i kohort A hade en medianålder på 68 respektive 67 år i olaparib- och NHA-armen. Cirka hälften av patienterna hade visceral metastaser vid studieinklusion (lunga, lever eller andra lokaliseringar, exklusive skelett och lymfkörtlar). En majoritet av patienterna hade skelettmetastaser vid studieinklusion varav 26 respektive 30 procent enbart hade skelettmetastaser och ytterligare 16 respektive 17 procent enbart hade skelett- och lymfkörtelenagemang.

Samtliga patienter hade behandlats med NHA, i enlighet med inklusionskriterierna. Två av tre patienter i respektive arm hade tidigare behandlats med taxaner. En av fem i olaparibgruppen respektive en av fyra i NHA-gruppen hade behandlats med både docetaxel och kabazitaxel. Cirka hälften av patienterna hade med anledning av skelettmetastaserna behandlats med exempelvis strålning (radioterapi), denosumab, alendronat eller zoledronsyra och knappt sju procent hade fått radium-223 (Xofigo). Tidigare cancerbehandlingar i kohort A är sammanfattade i Tabell 2.

Tabell 2: Tidigare behandling i kohort A

Tidigare behandling i kohort A	Olaparib Antal (procent)	NHA Antal (procent)
Tidigare behandling med NHA (enzalutamid eller abirateron)	162 (100)	83 (100)
Enzalutamid enbart	68 (42)	40 (48)
Abirateron enbart	62 (38)	29 (35)
Både enzalutamid och abirateron	32 (20)	14 (17)
Tidigare behandling med taxaner	106 (65)	52 (63)
Docetaxel enbart	74 (46)	32 (39)
Kabazitaxel enbart	2 (1)	0
Både docetaxel och kabazitaxel	29 (18)	20 (24)
Enbart paklitaxel	1 (<1)	0
Radium-223	7 (5,5)	6 (9,0)

Förkortning: NHA, typen nya hormonella läkemedel, abirateron eller enzalutamid

Progressionsfri överlevnad (PFS)

I kohort A uppnådde patienter som behandlades med olaparib en längre PFS än patienter som fick NHA: 7,4 respektive 3,6 månader i median. Det motsvarar en hasardkvot (HR) för PFS på 0,34. PFS i kohort A och subgrupper sammanfattas i Tabell 3.

¹¹ Brief pain inventory short form

¹² Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate

Tabell 3: Progressionsfri överlevnad i kohort A respektive i BRCA1/2

Population (antal patienter)	Median PFS (månader)		HR PFS (95% konfidensintervall)	Källa
	olaparib	NHA		
kohort A: 162 vs. 83	7,4	3,6	0,34 (0,25-0,47)	EPAR sid. 87 och 102
kohort A: 56 vs. 31, <i>taxannaiva</i>	[--]	[--]	0,55 (0,32-0,97)	De Bono [4]
kohort A: 106 vs. 52, <i>taxanexponerade</i>	[--]	[--]	0,28 (0,19-0,41)	
BRCA1/2: 102 vs. 58*	9,8	3,0	0,22 (0,15-0,32)	Data on file
BRCA1/2, [--], <i>taxannaiva</i> *	[--]	[--]	[-----]	
BRCA1/2, [--], <i>taxanexponerade</i> *	[--]	[--]	[-----]	

*BRCA1/2 är inte någon fördefinierad subgrupp och taxananvändning är inte stratifierat i BRCA1/2 Förkortningar: NHA, nya hormonella läkemedel, abirateron eller enzalutamid, PFS, progressionsfri överlevnad, OS, överlevnad

Efterföljande behandling

I kohort A erhöll 49 procent av patienterna i olaparibarmen och 77 procent av patienterna i NHA-armen efterföljande behandling efter progression (Hussain et al. 2020, [5]). 67 procent av patienterna i NHA-armen inledde behandling med olaparib (cross-over). Utöver olaparib var taxaner den vanligaste behandlingen, se Tabell 4.

Tabell 4: Efterföljande behandling i kohort A

Efterföljande behandling i kohort A	Olaparib Antal (procent)	NHA Antal (procent)
Antal patienter i armarna	162 (100)	83 (100)
Efterföljande behandling	79 (49)	64 (77)
olaparib	-	56 (67)
docetaxel	26 (16)	11 (13)
kabazitaxel	19 (12)	10 (12)
enzalutamid	16 (10)	
Ingen efterföljande behandling	83 (51)	19 (23)

Tid till andra progression (PFS2)

För patienter som inledde annan behandling efter progression, inklusive med olaparib, tog det från randomisering till en andra progression 15,5 månader i olaparibarmen och 10,6 månader i NHA-armen.¹³ Det motsvarar 8,1 respektive 7 månader från medianprogression på olaparib respektive NHA till progression på den efterföljande behandlingen.¹⁴

Total överlevnad (OS)

I kohort A levde patienter som behandlades med olaparib längre än patienter som fick NHA: 19,4 respektive 14,7 månader i median. Det motsvarar en HR för OS på 0,69, se Figur 2. Efter justering för cross-over¹⁵ erhölls en HR för OS på 0,42, se Figur 3. Resultat för total överlevnad i kohort A respektive subgrupper, exklusive justering för cross-over, sammanfattas i Tabell 5.

Tabell 5: Överlevnad i PROfound: hasardkvoter (HR) för överlevnad (OS)

Population (antal patienter)	Median OS (månader)		HR OS (95% KI)	Källa
	olaparib	NHA		
kohort A: 162 vs. 83	19,1	14,7	0,69 (0,50-0,97)	Hussain et al
kohort A: 56 vs. 31 <i>taxannaiva</i>	[--]	[--]	1,03 (0,57-1,92)	Hussain et al samt data on file
kohort A: 106 vs. 52 <i>taxanexponerade</i>	[--]	[--]	0,56 (0,38-0,84)	
BRCA1/2: 102 vs. 58	20,1	14,4	0,63 (0,42-0,95)	EPAR sid. 94,160
BRCA1/2, 23 vs. 20, <i>taxannaiva</i> *	N.R.	18,8	0,30 (0,10-0,78)	Hussain et al, supplement
BRCA1/2, 66 vs. 32, <i>taxanexponerade</i> *	17,4	12,6	0,64 (0,39-1,08)	
ATM: 62 vs. 24	18,0	15,6	0,93 (0,53-1,75)	
ATM, 27 vs. 9, <i>taxannaiva</i> *	18,4	N. R.	2,82 (0,96-12,03)	
ATM, 35 vs. 15, <i>taxanexponerade</i> *	17,6	12,4	0,45 (0,22-0,95)	

*BRCA1/2 respektive ATM är inte fördefinierade subgrupper. Förkortningar: KI, konfidensintervall, NHA, typen nya hormonella läkemedel, abirateron eller enzalutamid, N.R, non reached/ej uppnått, OS, överlevnad

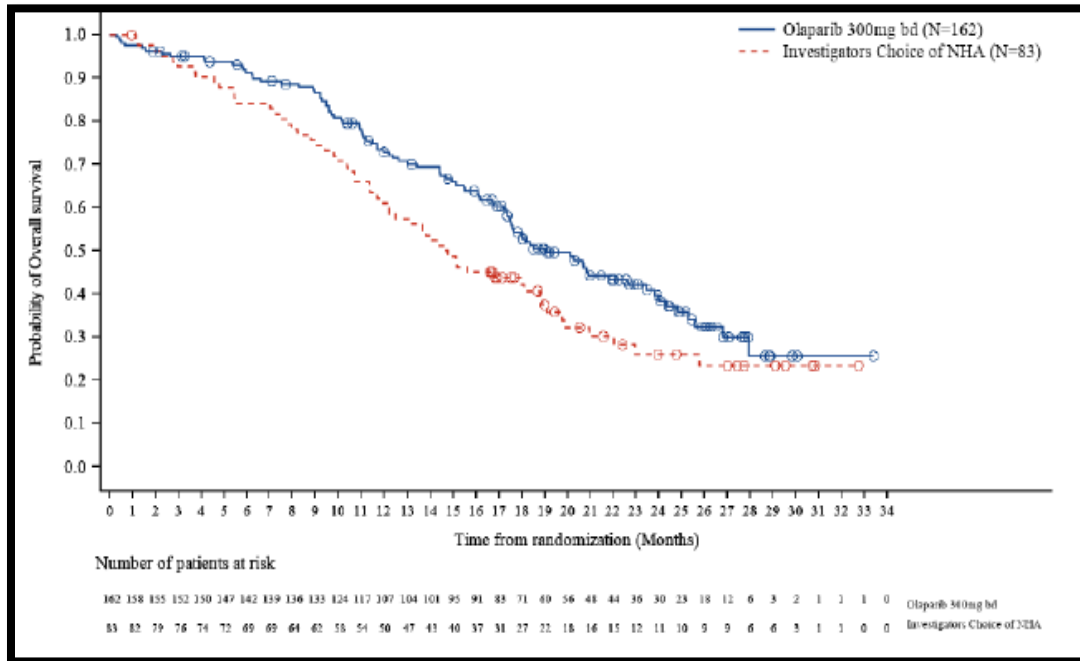
¹³ Enligt Hussain et al. Supplementary appendix. I EPAR (sidan 112) står istället 17,22 månader jämfört med 10,64 månader.

¹⁴ Jämförelsen är gjord mot median-PFS för eftersom mått för subgruppen som inledde efterföljande behandling inte är tillgänglig.

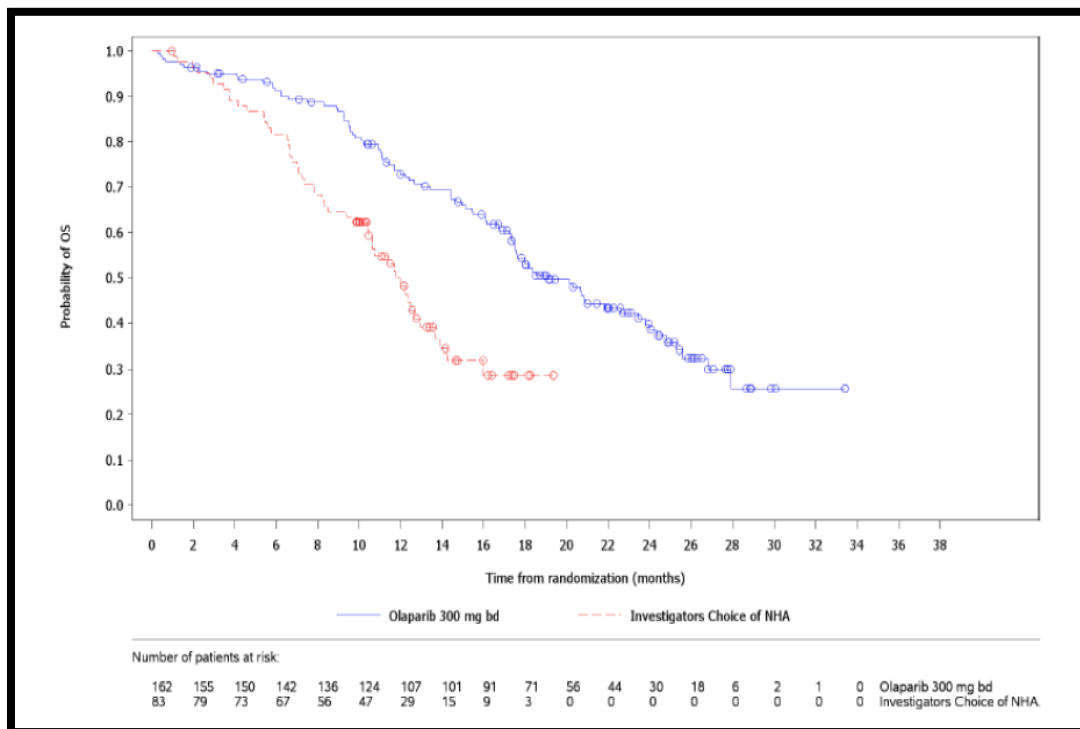
¹⁵ RPSFTM, rank preserving structural failure time, inklusive recensoring, användes

Kaplan-Meier-data för överlevnad i kohort A före respektive efter justering för cross-over presenteras i Figur 2 respektive Figur 3, nedan.

Figur 2: Kohort A: olaparib vs. NHA, total överlevnad (OS) ojusterad



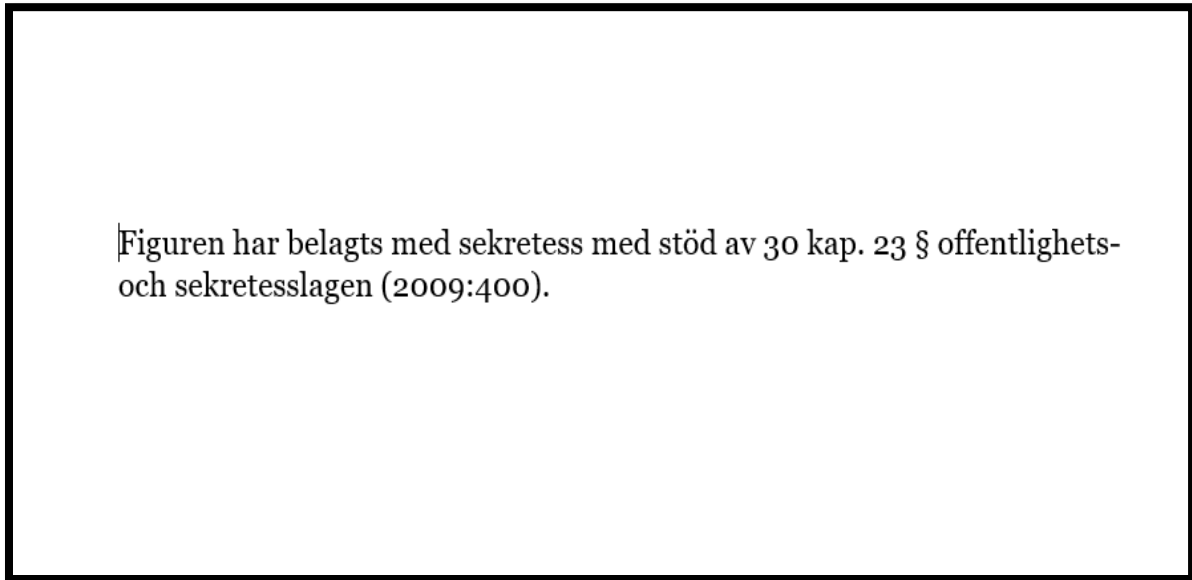
Figur 3: Kohort A: olaparib vs. NHA, total överlevnad (OS) justerad för cross-over



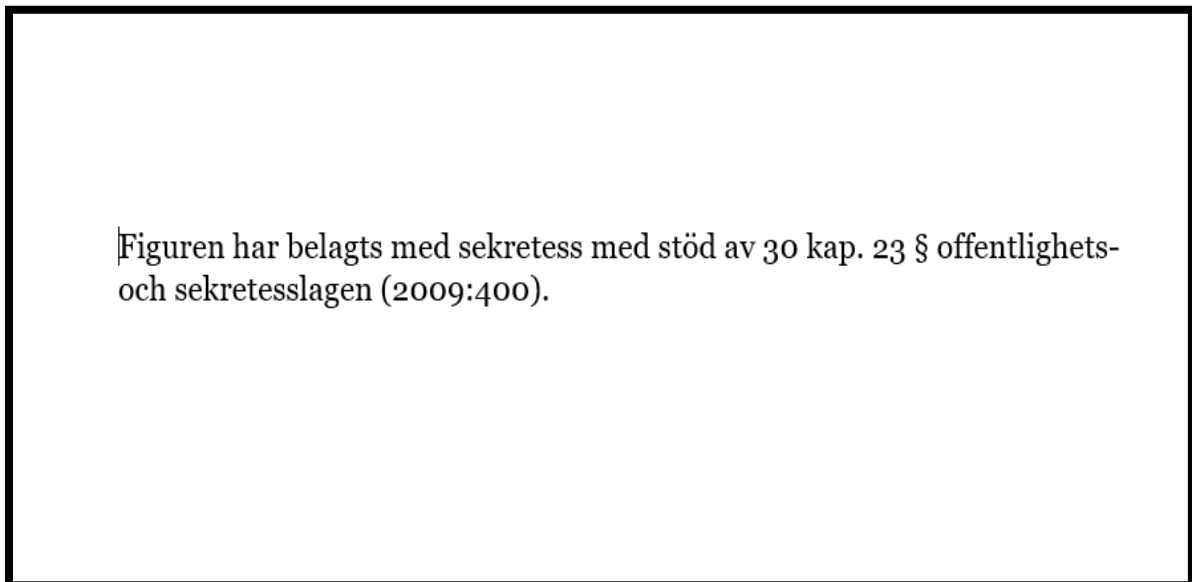
Överlevnad baserat på tidigare taxananvändning

En analys av överlevnad i kohort A baserat på tidigare taxananvändning (ja/nej) var förspecifierad. För patienter som inte tidigare behandlats med taxaner sågs ingen överlevnadsvinst. Med olaparib respektive NHA uppnåddes en medianöverlevnad på [--] respektive [--] månader (HR = 1,03). Patienter som tidigare behandlats med taxaner och som därefter behandlades med olaparib respektive NHA hade en medianöverlevnad på [--] respektive [--] månader (HR = 0,56). Kaplan-Meier data för överlevnad i kohort A i gruppen taxannaiva respektive taxanexponerade redovisas i Figur 4 respektive Figur 5.

Figur 4 kohort A: olaparib vs. NHA, total överlevnad (OS) taxannaiva



Figur 5 kohort A: olaparib vs. NHA, total överlevnad (OS) taxanexponerade



Överlevnad för patienter med BRCA1/2 respektive ATM

I BRCA1/2 levde patienter i olaparibarmen i median i 20,1 månader och patienter i NHA-armen i 14,4 månader. Innan justering för cross-over uppskattades HR för OS till 0,63 (0,42-0,95). En tredjedel av patienterna i kohort A hade inte BRCA1/2-mutation utan enbart ATM-mutationer. Dessa patienter omfattas inte av indikationen för Lynparza. HR för OS för patienter med ATM-mutation uppskattades till 0,93 (0,53-1,75).

Justering av cross-over

En analys för justering av cross-over i hela kohort A har tidigare publicerats (Hussain et al 2020, [5]). Företaget har också bifogat en rapport där OS-data justerats för cross-over baserat på olika metoder, både naiva och mer avancerade [6].¹⁶ Följande metoder testas i den bifogade rapporten:

- Naiva: att exkludera eller censurera patienter som byter över till olaparib
- Rank-preserving structural failure time model (RPSFTM)
- Two-stage estimation (TSE)
- Inverse probability of censoring weights (IPCW)

I PROfound är patienterna randomiserade i förhållandet 2:1. Få patienter ingick i NHA-armen i kohort A och eftersom en majoritet av patienterna byter över till olaparib efter progression så kvarstår få patienter i NHA-armen. Antalet krymper ytterligare om man istället för kohort A tittar på BRCA1/2 eller kohort A, *taxanexponerade*. I subgruppen kohort A, *taxanexponerade* fick 52 patienter NHA varav [--] bytte över till olaparib och [--] kvarstod i NHA-armen.

Rapporten resonerar kring för- och nackdelar med de olika metoderna, exempelvis att de naiva metoderna och även IPCW är känsliga för små populationer och hög andel som byter behandling. Justeringsmetoder som använder viktning eller censurering reducerar patientantalet ytterligare. TSE innebär att man identifierar en andra baslinje, exempelvis relaterar switch till progression. I detta fall var det inte möjligt att göra. Det var en fördröjning mellan progression och switch för vissa patienter och när de patienter som bytt till olaparib dog kvarstod få patienter i NHA-armen. RPSFTM använder all data från samtliga patienter, både de som byter till olaparib och de som kvarstår i NHA-armen, vilket kan vara en fördel vid små patientunderlag. Det är också den metod som användes i den publicerade analysen som beskriver överlevnad i hela kohort A [5]. Punkttestimaten för HR för OS påverkas även av om man använder så kallad recensering eller inte. Censurering leder ofta till en underskattad effekt i kontrollarmen och därmed en överskattad effektskillnad medan effektskillnaden istället kan underskattas om recensering inte tillämpas [7]. I Tabell 6 presenteras HR för OS för olaparib versus NHA i olika subgrupper efter justering för cross-over med hjälp av RPSFTM inklusive och exklusive recensering.

I olaparibarmen var medianöverlevnaden 19,1 månader i kohort A, 20,1 månader i BRCA1/2 och [--] i kohort A, *taxanexponerade*. Innan justering för cross-over var medianöverlevnaden i kontrollarmen 14,7 månader i hela kohort A, 14,4 månader i BRCA1/2 och [--] månader i kohort A, *taxanexponerade*. Efter justering för cross-over sjunker medianöverlevnaden i kontrollarmen till [--] till [--] månader beroende på val av justeringsmetod.

¹⁶ Rapporten i sin helhet är 90 sidor lång och innehåller också uppgifter om hur metoderna fungerar, vilka statistiska testningar som genomförts samt presenterar även figurer över justerad KM-data.

Tabell 6: Punktestimat för hasardkvoter för överlevnad (HR för OS) för olaparib jämfört med NHA efter justering av cross-over i PROfound baserat på olika metoder

Metod för justering för cross-over	Hasardkvot (HR) för överlevnad (OS) för olaparib vs. NHA efter justering för cross-over					
	Kohort A		Kohort A + taxan		BRCA1/2	
Ojusterad data	0,69		0,56		0,63	
RPSFTM +/- recensering	+/- recensering		+/- recensering		+/- recensering	
	+	-	+	-	+	-
Weibull	Delar av tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).					
Log-rank test						
Cox-proportional hazards						

Hälsorelaterad livskvalitet

Patienter som fick olaparib upplevde längre tid till försämring avseende patientrapporterade utfallsmått jämfört med patienter som fick NHA. Vid tidpunkten för EMA:s utvärdering hade mediantid till förvärrad smärta¹⁷ baserat på BPI-SF ännu inte uppnåtts i olaparibarmen men det var en signifikant skillnad avseende tid till försämring jämfört med i NHA-armen. EMA konstaterade att resultaten inte var robusta nog för att inkluderas i produktresumén. Hälsorelaterad livskvalitet och nyttovinster beskrivs utförligare i den hälsoekonomiska delen.

Biverkningar

Enligt EMA var säkerhetsprofilen för olaparib baserat på PROfound i linje med vad som tidigare framkommit i poolade säkerhetsdata från andra studier. I jämförelse med NHA rapporterades en högre incidens av biverkningar oavsett grad, av grad 3 eller högre, av allvarliga biverkningar samt av biverkningar som ledde till dosreduktion, behandlingsuppehåll eller behandlingsavbrott.

2.4.3 TLV:s diskussion samt bedömning av relativ effekt

Företaget har ansökt om en begränsad subvention till patienter som antingen redan har behandlats med såväl docetaxel som kabazitaxel alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig. I PROfound jämförs olaparib mot NHA hos patienter som redan progredierat på en NHA. Den kliniska effekten av NHA efter NHA förväntas vara begränsad. NHA-armen kan därför betraktas som en rimlig proxy för bästa understödande vård för de patienter som redan tidigare har behandlats med övriga tillgängliga behandlingsalternativ.

Två tredjedelar av patienterna i PROfound hade tidigare fått taxaner. Samtidigt hade drygt 80 procent i olaparibarmen och 75 procent i NHA-armen inte behandlats med kabazitaxel. Patienter som var taxannaiva levde längre än patienter som tidigare behandlats med taxaner och det var ingen skillnad i överlevnad mellan behandlingsarmarna i den taxannaiva gruppen, vilket talar för att efterföljande behandling med taxaner kan bidra till överlevnadsvinsten. Sextiosju procent av patienterna i NHA-armen inledde behandling med olaparib efter progression (cross-over) och överlevnadsdata justeras därför för detta. Nästan hälften av patienterna i olaparibarmen inledde också efterföljande behandling, varav över hälften med taxaner.¹⁸

På frågan om hur efterföljande behandling kan tänkas bidra till överlevnaden i PROfound har TLV:s expert framfört att patienterna i PROfound är extremt selekterade, då de har specifika mutationer, har progredierat på NHA samt majoriteten även på docetaxel, vilket gör det omöjligt att utifrån tidigare kunskap inom prostatacancerområdet dra några slutsatser. Det saknas

¹⁷ Time to pain progression, TTPP

¹⁸ "In addition, 82% of men in the control arm were permitted to crossover to the olaparib arm. This may have confounded the treatment effect of the control arm given that patients in the control arm may have had a delay in other effective treatments, such as taxane therapy." LeVee A., et al. 2021 [8]

även evidens för att annan behandling än olaparib efter progression skulle göra nytta för den aktuella gruppen.

Primärt effektmått i PROfound är baserat på hela kohort A som till två tredjedelar utgjordes av patienter med BRCA1/2-mutation. En tredjedel av patienterna i kohort A hade ATM-mutation och omfattas inte av indikationen för Lynparza. Samtidigt var studien inte dimensionerad för att kunna analysera enskilda mutationer och BRCA1/2 utgör en subgrupp som definierades i efterhand (post-hoc). För att i möjligaste mån särskilja effekten av taxaner från effekten av olaparib kommer TLV att utgå från den fördefinierade gruppen kohort A, *taxanexponerade*, där tidigare taxananvändning är balanserad mellan armarna. Den uppskattade effektskillnaden i överlevnad mellan behandlingsarmarna efter justering för cross-over är [-----] i subgruppen kohort A *taxanexponerade* respektive BRCA1/2. HR för OS är för [-----] [--] inklusive recensering och [--] respektive [--] exklusive recensering. [-----] är effektskillnaden i progressionsfri överlevnad [-----] i hela kohort A jämfört med i BRCA1/2. HR för PFS är 0,28 respektive 0,22. Att utgå från kohort A, *taxanexponerade* skulle därmed kunna medföra att skillnaden i progressionsfri överlevnad underskattas något.

TLV:s bedömning: Enligt studien PROfound ger behandling med olaparib (Lynparza) längre progressionsfri och total överlevnad än behandling med läkarens val av enzalutamid (Xtandi) eller abirateron (Zytiga) hos en grupp patienter som redan behandlats med Xtandi eller Zytiga. Vårdprogrammet avråder från att ge Xtandi eller Zytiga till patienter som redan erhållit sådan behandling eftersom effekten då förväntas vara begränsad.

En stor andel patienter i studien, cirka två tredjedelar, hade behandlats med taxaner, docetaxel och i vissa fall även Jevtana (kabazitaxel). Ingen överlevnadsvinst sågs hos taxannaiva patienter. Företaget har ansökt om en begränsad subvention till patienter som redan har behandlats med såväl docetaxel som kabazitaxel alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig. För patienter som saknar andra lämpliga behandlingsalternativ bedömer TLV att det kan vara rimligt att använda kontrollarmen i PROfound som en proxy för bästa understödjande vård. TLV bedömer vidare att det är lämpligt att utgå från den fördefinierade gruppen kohort A, *taxanexponerade*, eftersom patienter i kohort A stratifierats baserat på tidigare taxananvändning.

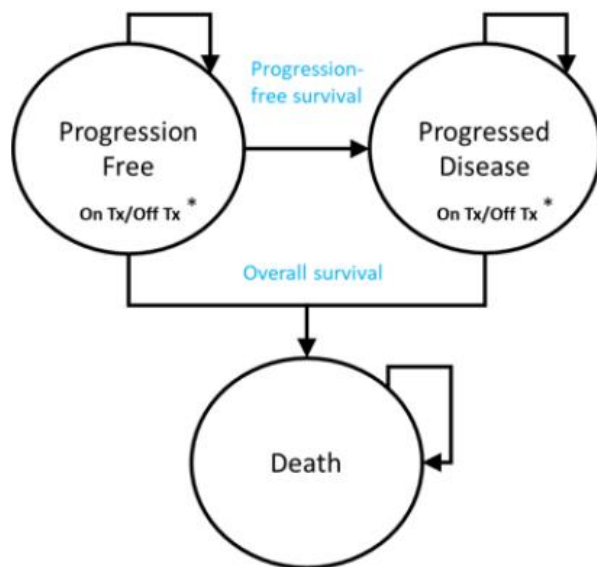
3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där behandling med Lynparza (olaparib) jämförs med bästa understödjande behandling (BSC) för vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA1/2-mutationer som har progredierat på NHA, docetaxel och kabazitaxel och inte har några andra behandlingsalternativ.

Modellen har en tidshorisont på 10 år vilket enligt företaget anses fånga upp patienternas förväntade livstid.

Företagets partitioned survival-modell inkluderar tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 6. Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsotillståndet. Vid slutet av varje cykel, vars längd motsvarar 28 dagar, kan patienter i det progressionsfria hälsotillståndet stanna kvar i samma stadie, gå vidare till progredierad sjukdom eller dö. Modellerad progressionsfri överlevnad (PFS) dikterar andelen patienter som stannar kvar i det progressionsfria hälsotillståndet. Modellerad total överlevnad (OS) dikterar andelen patienter vid liv, det vill säga som antingen befinner sig i det progressionsfria eller progredierade tillståndet. Resterande patienter befinner sig i det absorberande tillståndet ”död”. Företaget inkluderar halvcykelkorrigering i modellen för att undvika över/underestimering av kostnad och effekt. Halvcykelkorrigering appliceras dock inte för läkemedelskostnader och administrationskostnader då medicinering administreras vid början av varje cykel.

Figur 6. Modellstruktur i företagets hälsoekonomiska modell



Patientkaraktäristika i modellen är främst baserade på tidigare nämnda fas III-studien PROfound. Patienternas genomsnittsalder är således 67,1 år vid behandlingsstart och patienternas vikt uppgår till 80 kg. Patienternas kroppsmassa antas uppgå till 1,91 m², vilket motsvarar genomsnittet hos manliga vuxna cancerpatienter i Storbritannien.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen reflekterar sjukdomsförloppet för vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA1/2-mutationer.

3.1 Effektmått

För att utvärdera effekten av Lynparza används PROfound-studien, en öppen, randomiserad fas III-studie där effekten av Lynparza jämfördes mot läkarens val av NHA. Kaplan-Meier-estimaterna från PROfound som tillämpas i företagens modell är för PFS baserade på datauttag med brytdatum 4 juni 2019, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om 1,5 år. Kaplan-Meier-estimaterna för OS är baserade på datauttaget med brytdatum 20 mars 2020, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om 2,75 år (33 månader).

TLV:s bedömning: Företaget har utgått från populationen med BRCA1/2-muterade som även inkluderar taxannaiva patienter medan TLV bedömer att det är lämpligare att utgå från den fördefinierade gruppen Kohort A, taxanexponerade, som endast inkluderar patienter som tidigare behandlats med docetaxel, se diskussion i det kliniska avsnittet 2.4.3.

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (10 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studie som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sin data. Överlevnadskurvorna (PFS och OS) för Lynparza- och BSC (NHA)-armen är baserade på KM-estimat från PROfound och har extrapolerats separat från varandra.

PFS

Lynparza och NHA

I företagens grundscenario extrapoleras båda armarna med hjälp av en Gompertzfördelning, då det enligt företaget är mest rimligt utifrån statistisk relevans samt kliniskt förväntad långsiktig progressionsrisk.

Tabell 7. PFS-kurvor i företagens grundscenario, subgrupp BRCA1/2.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

OS

Korrigerad av OS-kurvor

Företagens grundscenario utgår från antagandet att mortalitetsrisken för patienterna vid liv i en behandlingsarm ej kan underskrida mortalitetsrisken för normalpopulationen (SCB, 2017). Företaget har även justerat för cross-over-effekt i OS-armarna, se avsnitt 2.4.

Lynparza och NHA

OS-kurvorna extrapoleras med hjälp av en Weibullfördelning då det enligt företaget genererar rimliga långsiktiga projektioner samt är statistiskt relevant.

Tabell 8. OS-kurvor i företagets grundscenario, subgrupp BRCA1/2

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

TLV utgår från Kohort A – taxanexponerade i sitt grundscenario på grund av osäkerheter nämnda i stycke 2.4.3. En osäkerhet i effektdatan är att de flesta i Kohort A inte har fått kabazitaxel utan enbart docetaxel. Detta medför att en andel får kabazitaxel som efterföljande behandling i PROfound-studien vilket innefattar en bättre effekt efter progression än om patienterna hade stått utan behandling.

Extrapolering av OS:

Enligt den statistiska passformen utgör Gompertz, Weibull och generaliserad gamma bäst statistisk passform för Lynparza-armen och Weibull, log-logistisk och lognormal för NHA-armen. Weibull ger numeriskt lägst AIC/BIC-värden för NHA-armen medan Gompertz ger lägst värden för Lynparza-armen, men AIC/BIC-värdena ligger mycket nära varandra (<5 enheters skillnad). Företaget har utgått från Weibullfördelningen vid extrapolering av båda armarna, vilket ger en skattad överlevnad som är bättre än om man hade valt Gompertz eller generaliserad gamma men sämre än om man hade valt exponential, lognormal eller loglogistisk.

Extrapolering av PFS:

Enligt den statistiska passformen utgör Gompertz, Weibull och generaliserad gamma bäst statistisk passform för Lynparza-armen och generaliserad gamma, log-logistisk och lognormal för NHA-armen. Generaliserad gamma ger numeriskt lägst AIC/BIC-värden för NHA-armen medan Gompertz ger lägst värden för Lynparza-armen, men AIC/BIC-värdena ligger mycket nära varandra (<5 enheters skillnad). Företaget har utgått från Gompertzfördelningen vid extrapolering av båda armarna, vilket ger en skattad progressionsfri överlevnad som är bättre än om man hade valt generaliserad gamma men sämre än om man hade valt Weibull, exponential, lognormal eller loglogistisk.

PFS- och OS-data är relativt mogna och patienterna avlider tidigt i analysen även när man väljer en mer optimistisk extrapoleringsfördelning. Effektskillnaden avseende PFS är även bättre i BRCA1/2 än i kohort A – taxanexponerade och eftersom efterföljande behandling inte ska påverka PFS får det anses konservativt att utgå från kohort A – taxanexponerade med avseende på PFS-kurvan. TLV har därmed valt att utgå från samma extrapoleringsfördelningar som företaget i sitt grundscenario.

Företaget har justerat för cross-over då en stor andel av patienterna i NHA-armen bytte till behandling med Lynparza innan progression. Företaget har använt sig av metoden RPSFTM som använder data från samtliga patienter, både de som bytt till Lynparza och de som kvarstår i NHA-armen. Utöver detta har företaget använt recensering vilket jämfört med punkttestimat utan recensering tenderar att överskatta effektskillnaden, se avsnitt 2.4.2.

TLV bedömer att justering av cross-over resulterar i omfattande osäkerheter i resultatet. TLV varierar därför antagandet om inkludering/exkludering av recensering i känslighetsanalyser.

Tabell 9. PFS-kurvor i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell 10. OS-kurvor i TLV:s grundscenario.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns omfattande osäkerheter i hur väl effekten från PROfound-studien korrekt motsvarar effekten för den aktuella patientpopulationen samt hur länge effektfördelen kvarstår för Lynparza efter progression. TLV har genom att utgå från Kohort A, taxanexponerade i sitt grundscenario försökt ta höjd för detta.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I PROfound-studien samlades data över patienters livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. Dattainsamling skedde var åttonde vecka i 24 veckor efter progression. Företaget har omvandlat sitt EQ-5D-5L-data till EQ-5D-3L-data och har därefter transformerat dessa data till nyttovikter med hjälp av den brittiska tariffen. Företaget inkluderar även nyttoförluster till följd av biverkningar respektive begränsad återstående livslängd.

Tabell 11. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsotillstånd	Nyttovikt
PF	0,7379
PD	0,6770
Återstående livslängd	Nyttoförlust
Död inom 1 månad	-0,4651
Död om mer än 1 månad men mindre än 3 månader	-0,2651
Död om mer än 3 månader men mindre än 6 månader	-0,0703
Död om mer än 6 månader men mindre än 9 månader	-0,0605
Död om mer än 9 månader men mindre än 12 månader	-0,0467

Företaget inkluderar även nyttoförlust till följd av biverkningar där nyttovikterna baseras på tidigare utredningar av NICE och multipliceras med biverkningsfrekvensen i respektive behandlingsarm. Nyttoförlust till följd av biverkningar appliceras vid behandlingsstart. Patienter

som behandlas med Lynparza estimeras få en nyttoförlust om 0,0331 och patienter som behandlas med BSC estimeras få en nyttoförlust om 0,0107. Företaget applicerar även nyttoförluster till följd av skelettrelaterade händelser (SRE) om 0,1781 och 0,2110 för Lynparza respektive BSC.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att nyttovikterna som företaget tillämpar är rimliga. Nyttovikterna är något lägre än i tidigare utredning för metastaserande prostatacancer (dnr 2881/2011) och högre än i tidigare utredning för kastrationsresistent prostatacancer (dnr 1313/2013). Det är dock svårt att utröna i vilken utsträckning tillämpade nyttovikter skulle kunna vara överskattade/underskattade och således bedömer TLV att det mest rimliga alternativet är att tillämpa den livskvalitet som uppmätts hos patienterna i PROfound.

Vidare bedömer TLV det rimligt att patienter drabbas av en ökad nyttoförlust ju kortare tid de har kvar att leva men att storleken på nyttoförlusten är mycket osäker. TLV varierar därför detta antagande i en känslighetsanalys.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I företagets modell appliceras läkemedelskostnader för Lynparza samt BSC. Läkemedelskostnad per modellcykel, om en 28 dagar, återfinns i tabell 12 och 13. För läkemedel vars dosering är beroende av patienters storlek, vikt och kroppsyta, är doseringen baserad på medelpatientens storlek. Medelpatienten antas, av företaget, väga 80 kg medan deras kroppsyta antas uppgå till 1,91 m².

Företaget inkluderar relativ dosintensitet i sin analys för Lynparza baserat på data från PROfound-studien vilket betyder att tillämpade läkemedelsdoser underskrider rekommenderade doser. Detta i sin tur resulterar i lägre läkemedelskostnader jämfört med om rekommenderade doser hade beaktats.

Tabell 12. Läkemedelskostnad per modellcykel för Lynparza.

Behandling	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per cykel*
Lynparza			
Olaparib	300 mg två gånger om dagen	91,5%	47 486 kr

*En cykel motsvarar 28 dagar.

Tabell 13. Läkemedelskostnad per modellcykel för BSC.

BSC	Komponent	Kostnad per cykel**	Frekvens*	Total kostnad
Smärtstillande	Diklofenak	129,99 kr	0,215	27,95 kr
Palliativ strålbehandling	DRG X140 (NordDRG)*	2 577 kr	0,43	1 108,11 kr
Kortikosteroider	Prednisolon	68,91 kr	0,255	17,57 kr
Total				1 153,63 kr

*Kostnad för palliativ strålbehandling är hämtat från NordDRG 2021 systemet (X140) – Mindre strålbehandling (0,043); samma antal (1) behandlingar per modellcykel som för radium-223 antas av företaget.

**En cykel motsvarar 28 dagar.

*Frekvensen är baserad på NICE TA391.

Behandlingsduration

Företaget använder PFS-kurvan som en proxy för andelen patienter som får behandling i samtliga behandlingsarmar. Företaget argumenterar att detta reflekterar svensk klinisk praxis där behandling pågår till progression.

TLV:s bedömning: TLV har inte bedömt huruvida antagandena om relativ dosintensitet är rimliga då det i nuläget inte påverkar TLV:s förslag till beslut, men varierar antagandet i känslighetsanalyser

Att använda PFS som en proxy för TTD bedömer TLV vara mindre relevant än om en estimerad TTD-kurva från kliniska studier används. TLV bedömer därför att behandlingduration med Lynparza bör baseras på estimerad TTD-kurva från PROfound och justerar efter detta i TLV:s grundscenario.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar vårdkostnader och resursutnyttjande i modellen i form av vårdbesök, blodprov, PSA-test, BRCAM-test, datortomografi och vård i hemmet. Kostnaden appliceras utifrån patientens behov av vård i respektive behandlingsarm vid olika tidpunkter och om de har en pågående behandling eller ej, se tabell 14 för kostnader under behandlingstiden. När patienten står utan behandling appliceras en månatlig kostnad om 2 570 kr per månad för samtliga behandlingsarmar relaterat till resursutnyttjande.

Tabell 14. Resursutnyttjande per månad under behandlingstiden.

Resurs	Lynparza		BSC	
	Månad 1-3	Månad 4+	Månad 1-3	Månad 4+
Poliklinisk onkologisk konsultation	0,67	0,33	0,33	0,33
Datortomografi	0,33	0	0,33	0
Besök sjuksköterska	1	0,33	1	0,33
Blodstatus	2	1	1	0,33
PSA-test	1	0,33	1	0,33
Månatlig kostnad	5 113 kr	1 902 kr	3 730 kr	1 876 kr

Företaget har även inkluderat en engångskostnad för BRCA1- och BRCA2-mutationstest. Kostnaden appliceras som en engångskostnad vid modellstart och omfattar 10 000 kronor per patient dividerat med procentandelen som har testat positivt för BRCAM. Andelen med BRCAM-mutation antas uppgå till 9,7 procent baserat på PROfound-studien.

En kostnad vid livets slutskede om 51 435 kr inkluderas i modellen.

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för sammedicinering och biverkningar.

TLV:s bedömning: TLV har inte bedömt huruvida kostnader för sammedicinering och biverkningar är rimliga då de i nuläget ej påverkar förslag till beslut.

3.2.4 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

4 Resultat

Enligt företagets grundscenarioppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 730 000 kronor vid jämförelse mot bästa understödande behandling (BSC). Företagets grundscenariopresenteras mer utförligt i avsnitt 4.1 och deras känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.1.3. Resultat för jämförelsealternativet radium-223 presenteras i bilaga 2.

I TLV:s grundscenarioppgår kostnader per QALY till cirka 900 000 kronor vid jämförelse mot BSC. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.2.4.

4.1 Företagets grundscenarion

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarion

- Tioårig tidshorisont.
- Tillämpat jämförelsealternativ: BSC.
- Relevant patientpopulation vid jämförelse mot BSC antas vara subgruppen med BRCA1/2-mutationer.
- Justering för cross-over inklusive recensering inkluderas.
- PFS-KM-estimatet för Lynparza samt BSC (NHA) extrapoleras med en Gompertzfördelning.
- OS-KM-estimatet för Lynparza samt BSC (NHA) extrapoleras med en Weibullfördelning.
- Behandling till progression antas för båda jämförelsearmarna.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenariop

Företagets grundscenariomed BSC som jämförelsealternativ resulterar i en kostnad per vunnet QALY på cirka 730 000 kronor, se tabell 15. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 660 000 kronor medan antal vunna QALY uppgår till 0,91.

Tabell 15. Resultat i företagets grundscenariop för Lynparza jämfört med BSC.

	Lynparza	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	632 318 kr	9 483 kr	622 835 kr
Vårdkostnader under behandling	29 243 kr	10 798 kr	18 445 kr
Vårdkostnader efter behandling	38 178 kr	16 667 kr	21 511 kr
Kostnader, totalt	767 315 kr	106 946 kr	660 639 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	0,89	0,30	0,59
Levnadsår (odiskonterat)	2,21	0,85	1,36
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,37	0,46	0,91
Kostnad per vunnet levnadsår		514 193 kr	
Kostnad per vunnet QALY		729 460 kr	

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 615 000 – 900 000 kronor, se tabell 16.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser.

	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad	Skillnad i QALY	ICER
Grundscenario			660 369 kr	0,91	729 460 kr
Genrella antaganden					
Tidshorisont	10 år	15 år	660 514 kr	0,91	728 657 kr
		5 år	654 205 kr	0,85	770 784 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	668 287 kr	0,95	700 085 kr
		5%	655 513 kr	0,88	748 652 kr
Effektantaganden					
OS extrapolering	Weibull	Generaliserad gamma	652 911 kr	0,73	895 615 kr
		Gompertz	654 436 kr	0,75	873 150 kr
PFS extrapolering	Gompertz	Weibull	699 881 kr	0,91	768 590 kr
		Generaliserad gamma	660 730	0,90	731 210 kr
Extrapolering OS och PFS	Som ovan	Generaliserad gamma	653 163 kr	0,73	898 319 kr
Cross-over	Med recensoring	Utan recensoring	654 481 kr	0,77	848 694 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd	Behandling till progression	TTD: Gompertz	667 484 kr	0,91	737 320 kr
		TTD: Generaliserad gamma	661 027 kr	0,91	730 187 kr
		TTD olaparib: Gompertz TTD NHA: lognormal	666 933 kr	0,91	736 712 kr
		Median behandlingslängd från PROfound	654 053 kr	0,91	722 484 kr
Kostnader					
Kostnad för genmutations-test	Inkluderat	Exkluderat	557 276 kr	0,91	615 581 kr
Efterföljande behandling	Exkluderat	Inkluderat	660 886 kr	0,91	730 031 kr
Sammedicinering	Inkluderat	Exkluderat	659 186 kr	0,91	729 154 kr
Biverkningskostnader	Inkluderat	Exkluderat	656 928 kr	0,91	725 659 kr
SRE kostnader	Inkluderat	Exkluderat	665 433 kr	0,91	735 054 kr
Vårdkostnader "under behandling"	Behandlings-specifik	Resursutnyttjande för Lynparza appliceras för BSC	657 318 kr	0,91	726 102 kr
Vårdkostnader	Inkluderat	Exkluderat	622 395 kr	0,91	687 513 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttoförlust till följd av begränsad återstående livslängd	Inkluderat	Exkluderat	660 369 kr	0,86	770 580 kr
Nyttoförlust pga. biverkningar och SRE	Inkluderat	Exkluderat	660 369	0,90	731 167 kr

4.2 TLV:s grundscenari

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

- Relevant patientpopulation vid jämförelse mot BSC antas vara Kohort A - taxanexponerade.
- Behandlingstid för Lynparza baseras på estimerad TTD-kurva från PROfound-studien.
- Övriga antaganden motsvarar företagets grundscenari.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

TLV:s grundscenari med BSC som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet QALY på cirka 900 000 kronor, se tabell 17. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 600 000 kronor medan antal vunna QALYs uppgår till 0,67.

Tabell 17. Resultat i TLV:s grundscenari för Lynparza jämfört med BSC.

	Lynparza	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	587 950 kr	8 975 kr	578 976 kr
Vårdkostnader under behandling	27 320 kr	10 288 kr	17 032 kr
Vårdkostnader efter behandling	30 048 kr	16 652 kr	13 395 kr
Kostnader, totalt	714 301 kr	106 059 kr	608 242 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	0,72	0,28	0,44
Levnadsår (odiskonterat)	1,83	0,83	1,01
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,12	0,45	0,67
Kostnad per vunnet levnadsår		632 565 kr	
Kostnad per vunnet QALY		901 883 kr	

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med stor osäkerhet, för mer detaljer se tabell 18. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är val av extrapoleringsfördelningar, behandlingens längd, inkludering/exkludering av recensering samt val av patientpopulation/subgrupp. Variation av tidshorisont har liten påverkan på resultatet då majoriteten av effektvinsten sker tidigt i modellen vilket minskar osäkerheterna på lång sikt.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnad per vunnet QALY mellan 550 000 – 1,02 miljoner kronor vid jämförelse med BSC. Majoriteten av känslighetsanalyserna resulterar i en rimlig kostnad i relation till nyttan vid en mycket hög svårighetsgrad.

Tabell 18. TLV:s känslighetsanalyser

	Grundscenari	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad	Skillnad i QALY	ICER
Grundscenario			608 242 kr	0,67	901 883 kr
Generella antaganden					
Tidshorisont	10 år	15 år	608 245 kr	0,67	901 867 kr
		5 år	606 491 kr	0,66	914 259 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	613 858 kr	0,70	875 405 kr
		5%	604 755 kr	0,66	919 151 kr
Effektantaganden					
OS extrapole-ring	Weibull	Generaliserad gamma	604 751 kr	0,59	1 020 423 kr
		Gompertz	605 293 kr	0,59	1 022 322 kr
		Exponential	613 182 kr	0,77	795 131 kr
		Log-normal	623 418 kr	1,10	565 080 kr
		Log-logistisk	615 867 kr	0,89	695 318 kr
PFS extrapole-ring	Gompertz	Weibull	607 276 kr	0,68	897 733 kr
		Generaliserad gamma	607 683 kr	0,67	902 084 kr
		Exponential	607 267 kr	0,68	892 027 kr
		Log-normal	604 590 kr	0,69	874 629 kr
		Log-logistisk	604 712 kr	0,69	872 221 kr
Extrapolering OS och PFS	OS: Weibull PFS: Gompertz	OS och PFS: Generaliserad gamma	604 161 kr	0,59	1 020 810 kr
		OS och PFS: Exponential	612 503 kr	0,78	787 992 kr
		OS och PFS: Log-normal	621 101 kr	1,12	554 390 kr
		OS och PFS: Log-logistisk	612 707 kr	0,91	675 428 kr
Cross-over	Med re-censoring	Utan recensoring	606 140 kr	0,63	968 653 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd Lynparza	TTD: generaliserad gamma	TTD: gompertz	608 920 kr	0,67	902 888 kr
		TTD: weibull	626 134 kr	0,67	928 413 kr
		Median behandlingslängd från PROfound	650 040 kr	0,67	963 860 kr
		Behandling till progression	554 577 kr	0,67	822 310 kr
Kostnader					
Efterföljande behandling	Exkluderat	Inkluderat	609 182 kr	0,67	903 277 kr
Biverkningskostnader	Inkluderat	Exkluderat	604 801 kr	0,67	896 780 kr
SRE kostnader	Inkluderat	Exkluderat	612 493 kr	0,67	908 187 kr
Vårdkostnader "under behandling"	Behandlings-specifik	Resursutnyttjande för Lynparza appliceras för BSC	605 393 kr	0,67	897 659 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttoförlust till följd av begränsad återstående livslängd	Inkluderat	Exkluderat	608 242 kr	0,64	948 926 kr
Nyttoförlust pga. biverkningar och SRE	Inkluderat	Exkluderat	608 242 kr	0,67	903 860 kr
Subgrupp					

Subgrupp samt cross-over	Kohort A – taxanexponerade	BRCA1/2-mutation	663 276 kr	0,91	732 672 kr
		Med recensering BRCA1/2-mutation			
	Med recensering	Utan recensering	657 389 kr	0,77	852 464 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som medelhög. Osäkerheten relaterar främst till efterföljande behandling i båda armarna. En majoritet av patienterna i NHA-armen inledde behandling med Lynparza efter progression och val av justeringsmetod för cross-over får stor påverkan på skattad effektskillnad. Många patienter i Lynparza armen inledde också efterföljande behandling, främst med taxaner, och det är osäkert hur detta bidrar till överlevnaden.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [--] patienter per år kommer att få behandling med Lynparza för den analyserade populationen. Patienterna antas ha en genomsnittlig behandlingstid på [--] månader vilket resulterar i en årlig försäljning på [--] miljoner kronor (AUP).

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Lynparza som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Relevant jämförelsealternativ utgörs av bästa understödjande vård (BSC).

I TLV:s grundscenarion uppgår kostnaden per vunnet QALY cirka 900 000 kronor vid jämförelse mot bästa understödjande behandling. Skillnaden i kostnader samt QALYs uppgår till cirka 600 000 kronor respektive 0,67. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 550 000 – 1,02 miljoner kronor.

Osäkerheten i resultaten är medelhög och relaterar främst till efterföljande behandling i båda armarna. En majoritet av patienterna i NHA-armen inledde behandling med Lynparza efter progression och val av justeringsmetod för cross-over får stor påverkan på skattad effektskillnad. Många patienter i Lynparza armen inledde också efterföljande behandling, främst med taxaner, och det är osäkert hur detta bidrar till överlevnaden

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

CADTH, den kanadensiska HTA myndigheten, rekommenderar inte subvention för Lynparza för aktuell indikation vid nuvarande prisnivå. Beslutet grundas främst på bristen av robusta direkta eller indirekta jämförande studier mellan Lynparza och jämförelsealternativen docetaxel, kabazitaxel och radium-223 vilket gör det svårt att bedöma relativ effekt.

Den preliminära bedömningen från NICE, den engelska HTA-myndigheten, är avslag för Lynparza vid aktuell indikation [9]. NICE konstaterar att NHA inte förväntas vara en effektiv behandling för patienter som redan fått NHA och att annan effektiv behandling finns att tillgå. För patienter som tidigare har behandlats med taxaner betraktas återbehandling med docetaxel, behandling med kabazitaxel respektive behandling med radium-223 som relevanta

jämförelsealternativ till olaparib (Lynparza). Gällande justering för cross-over i PROfound rekommenderar ERG (Evidence Review Group) att punkttestimat skattas med och utan recensoring) men justering inklusive recensoring har därefter accepterats i grundscenariot.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

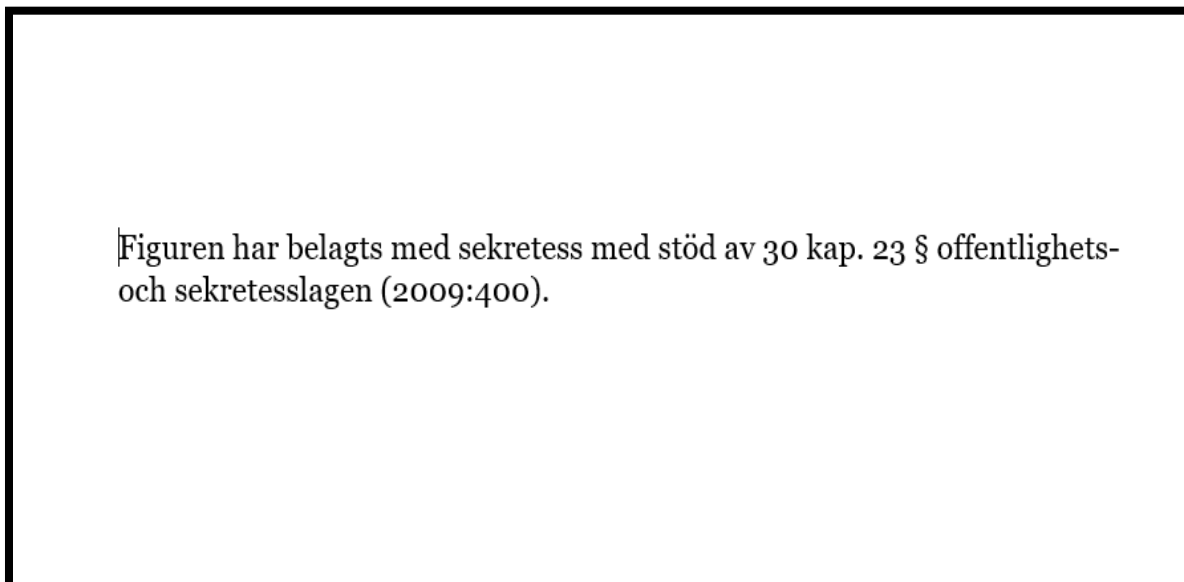
Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

I Tabell 19 nedan redovisas de prisuppgifter företaget lämnat in.

Tabell 19. Prisnivåer för Lynparza i andra länder



Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6.3 Praxis

6.3.1 Exempel på bifall vid höga kostnader vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

6.3.2 Tukysa (dnr 3694/2021)

TLV beslutade i april 2022 att Tukysa (tukatinib), tabletter, skulle ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Tukysa används i kombination med trastuzumab och kapecitabin för behandling av HER2-positiv lokalt avancerad eller spridd bröstcancer vid minst två tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer.

TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin var trastuzumab i kombination med kemoterapi i form av vinorelbin eller kapecitabin. Evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt av Tukysa, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, på progressionsfri överlevnad och totala överlevnaden bedömdes vara god då resultateten byggde på en randomiserad och placebokontrollerad studie med en av TLVs relevanta jämförelsealternativ som komparator.

TLV bedömde osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som hög, främst beroende på osäkerheter gällande relativ effekt och Tukysas långvariga behandlingseffekt. Med beaktande av innehållet i den sidoöverenskommelse som träffades avseende Tukysa uppgick kostnaden per vunnen QALY till 995 000 kr. TLV genomförde ett flertal känslighetsanalyser där kostnaden per vunnen QALY varierade mellan 800 000 och 1,2 miljoner kronor. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden för användningen av Tukysa var rimlig.

6.3.3 Talzenna (dnr 3108/2020)

Under juni 2021 beviljade TLV subvention för läkemedlet Talzenna (talazoparib), kapsel, med begränsning till patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. Talzenna är avsett för behandling av vuxna med medfödda BRCA1/2-mutationer som har

HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. TLV bedömde att både platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika var kliniskt relevanta jämförelsealternativ för patienter med Talzennas indikation.

I beslutet för Talzena presenterade TLV scenarioanalyser istället för grundscenarion till följd av att resultaten omgärdades av alltför hög osäkerhet för att TLV skulle kunna fastställa grundscenarion. Scenarioanalyserna var samtliga baserade på kostnad efter återbäring till följd av den sidoöverenskommelsen som tecknades. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierade mellan cirka 240 000 och 1,1 miljon kronor i analyserna med icke-platinumbaserad kemoterapi som jämförelsealternativ. När jämförelsealternativet i stället utgjordes av platinumbaserad kemoterapi varierade motsvarande kostnad i stället mellan 2,6 och 3,8 miljoner kronor.

TLV bedömde att kostnaden för behandling med Talzena inte var rimlig i förhållande till nytan för hela den utvärderade indikationen. TLV kompletterade sina scenarioanalyser med ytterligare analyser för att utröna huruvida kostnaden för behandling med Talzena var rimlig för behandling av patienter som inte var lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. En majoritet av TLV:s ytterligare analyser för den begränsade patientgruppen visade att kostnaden för behandling med Talzena med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen var rimlig i förhållande till nyttan.

7 Sammanvägning

Lynparza (olaparib) ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånen med begränsad subvention. Aktuell utredning gäller behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer som har progredierat på behandling inkluderande nya hormonella läkemedel (NHA).

Vid prostatacancer som metastaserat till lymfkörtlar är medianöverlevnaden sex år med enbart hormonell behandling. Skelettmetastasering samt lever- och lungmetastaser innebär sämre prognos. Män med mutation i BRCA2 har betydande risk för kastrationsresistent prostatacancer med särskilt dålig prognos. TLV bedömer att metastaserad kastrationsresistent prostatacancer har mycket hög svårighetsgrad.

Det finns idag flera möjliga behandlingsalternativ för patienter med mCRPC. I ett första skede rekommenderas antingen docetaxel eller typen nya hormonella läkemedel (NHA), det vill säga Xtandi eller Zytiga, utan inbördes rangordning. Valet i andra linjen beror av vilket läkemedel som givits tidigare. Utöver de alternativ som är aktuella i första linjen tillkommer även behandlingsalternativen kabazitaxel (Jevtana) och radium-223 (Xofigo).

I fas III-studien, PROfound, som ligger till grund för godkännandet jämfördes olaparib mot läkarens val av NHA, hos patienter med mCRPC som progredierat på en NHA. I Sverige skulle patienter som tidigare fått NHA inte ges sådan behandling igen eftersom effekten förväntas vara begränsad och vårdprogrammet avråder från detta.

PROfound inkluderade patienter med mutation i någon av 15 gener av bekräftad eller förväntad betydelse för DNA-reparation (homolog rekombinant reparation, HRR). Patienterna i PROfound delades in i två olika kohorter (A och B) baserat på typ av mutation/alteration. Patienter med BRCA1/2-mutation utgjorde cirka två tredjedelar av kohort A.

Enligt studien PROfound ger behandling med olaparib längre progressionsfri och total överlevnad än behandling med läkarens val av NHA hos en grupp patienter som redan behandlats med NHA.

En stor andel patienter i studien, cirka två tredjedelar, hade behandlats med taxaner, docetaxel och i vissa fall även kabazitaxel. Ingen överlevnadsvinst för olaparib sågs hos patienter som var taxannaiva samtidigt som dessa patienter levde längre, vilket talar för att taxaner har god effekt i patientgruppen.

Företaget har ansökt om en begränsad subvention till patienter som redan har behandlats med såväl docetaxel som kabazitaxel alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig. För patienter som saknar andra lämpliga behandlingsalternativ bedömer TLV att det kan vara rimligt att använda kontrollarmen i PROfound som en proxy för bästa understödjande vård (BSC).

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 900 000 kronor vid jämförelse mot BSC. Osäkerheten i resultaten som medelhög och relaterar främst till efterföljande behandling i båda armarna. En majoritet av patienterna i NHA-armen inledde behandling med Lynparza efter progression och val av justeringsmetod för cross-over får stor påverkan på skattad effektskillnad. Många patienter i Lynparza-armen inledde också efterföljande behandling, främst med taxaner, och det är osäkert hur detta bidrar till överlevnaden.

I företagets beskrivning av patientpopulationen saknas en avgränsning gentemot radium-223 samtidigt som underlaget indikerar att Lynparza inte är kostnadseffektivt i den jämförelsen.

TLV bedömer därför att kostnaden per QALY för Lynparza vid det ansökta användningsområdet inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad ifall användningsområdet även avgränsas i förhållande till radium-223. Förslaget till beslut är därför bifall med begränsning enligt följande:

Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

8 Referenser

- [1] Regionala cancercentrum i samverkan, "Prostatacancer, Nationellt vårdprogram" version 6,1, 2021-06-22
- [2] Regionala cancercentrum i samverkan, "Prostatacancer – nationell kvalitetsrapport för 2019", Sep. 2019.
- [3] de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S. et al., "Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", *N Eng J Med*, 382(22): p. 2091-2102, Nov. 11, 2020.
- [4] de Bono, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Robaud., G., Ozguroglu, M., et al., "PROfound: Efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations", *J. of Clin. Onco.* 38, no. 6, suppl, 134-134, Feb. 20, 2020
- [5] Hussain, M., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S. et al., "Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", *N Engl J Med*, 383:2345-2357, Dec. 10, 2020.
- [6] Evans, R., Hawkins, N., Abrams, K., Dequen-O'Byrne, P., Visible Analytics, "Lynparza in metastatic prostate cancer: adjusting for treatment switching, version 3.0", Nov. 6, 2020
- [7] Latimer, N.R., White, I.R., Abrams, K. R., and Siebert, U., "Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times?" *Stat Meth Med Res*, 28(8) 2475–2493, 2019
- [8] LeVee A., Lin C.Y., Posadas E., Figlin R., Bhowmick N.A., Di Vizio D. et al., "Clinical Utility of Olaparib in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of Current Evidence and Patient Selection", *Onco Targets Ther*, 14:4819-4832. Sep 15, 2021, Erratum in: Oct 26, 2021; 14:5167-5168.
- [9] National institute for health and care excellence (NICE), "Olaparib for previously treated, hormone-relapsed metastatic prostate cancer with homologous recombination repair gene mutations [ID1640]", document, available: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10584/documents>

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Företagets resultat vid jämförelse mot Radium-223

Resultatet i företagets grundscenario med Radium-223 som jämförelsealternativ

Företagets grundscenario med Radium-223 som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 2,1 miljoner kronor, se tabell 28. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 500 tusen kronor medan antal vunna levnadsår uppgår till 0,37.

Tabell 20. Resultat i företagets grundscenario för Lynparza jämfört med Radium 223.

	Lynparza	Radum-223	Δ
Läkemedelskostnader	660 385 kr	129 230 kr	531 165 kr
Administrationskostnader	0 kr	19 761 kr	-19 761 kr
Kostnader, totalt	827 756 kr	330 202 kr	497 554 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	0,94	0,94	0
Levnadsår (odiskonterat)	1,85	1,48	0,37
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,15	0,91	0,24
Kostnad per vunnet levnadsår		1 424 427 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		2 106 845 kr	