

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Nubeqa (darolutamid)

Filmdragerad tablett

## Utvärderad indikation

Nubeqa är indicerat för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom

## Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt

| Produkten  |   |
|--|---|
| Varumärke  | Nubeqa  |
| Aktiv substans   | darolutamid   |
| ATC-kod  | Lo2BB06   |
| Beredningsform   | Filmdragerad tablett  |
| Företag  | Bayer   |
| Typ av ansökan   | Nytt läkemedel  |
| Sista beslutsdag   | 2020-05-17  |
| Beskrivning av sjukdomen   |   |
| Sjukdom och användningsområde  | Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med hög risk att utveckla metastaserad sjukdom (nmCRPC) |
| Sjukdomens svårighetsgrad  | Mycket hög  |
| Relevant jämförelsealternativ  | Behandling enbart med androgen deprivationsterapi (ADT)   |
| Antal patienter i Sverige  | 500 patienter med högrisk-nmCRPC varav cirka [-] aktuella för behandling med Nubeqa, enligt företaget         |
| Beskrivning av marknaden   |   |
| Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning) | [-] miljoner kronor (AUP) utan hänsyn till sidoöverenskommelse  |

## Ansökta förpackningar

| Produkt | Styrka | Förp.strl.  | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|--------|-------------|-----------|-----------|
| Nubeqa  | 300 mg | 112 stycken | 29 932,00 | 30 576,89 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom), Ida Ahlin (hälsoekonom) och Åsa Levin (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 2858/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

|   |  |
|---|--|
| <b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>                  | Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.<br><br>Begreppet listpris används inte.  |
| <b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>          | Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.<br><br>Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte. |
| <b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>   | Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.  |
| <b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b> | Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.   |
| <b>Behandlingskostnad</b>                                 | 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

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Apotekens försäljningspris</b> | 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.<br><br>Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |
|-----------------------------------|--|

### Klinikläkemedel och medicinteknik

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Avtalat pris</b>    | Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).<br><br>Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.                  |
| <b>Företagets pris</b> | Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.<br><br>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***

Subventioneras endast för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom.

### ***Villkorstext***

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

- Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) är prostatacancer som visar tecken på progress trots kastrationsbehandling (androgen deprivationsterapi, ADT) och låga nivåer av testosteron. Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) är kastrationsresistent prostatacancer utan tecken till metastasering.
- TLV bedömer svårighetsgraden för nmCRPC som mycket hög.
- Nubeqa är avsett för behandling av vuxna män med nmCRPC som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom. Nubeqa kombineras ADT.
- Den aktiva substansen i Nubeqa, darolutamid, är en androgenreceptorhämmare.
- TLV bedömer att, vid nmCRPC, är relevant jämförelsealternativ till Nubeqa+ADT behandling med enbart ADT.
- Darolutamid:s effekt och säkerhet vid högrisk-nmCRPC utvärderades i fas III-studien ARAMIS. Studiedata visar en signifikant förlängning av både metastasfri, och total överlevnad vid behandling med darolutamid+ADT jämfört med enbart ADT.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
  - Antaganden kring kvarvarande lägre mortalitetsrisk
  - Antaganden kring efterföljande behandling
  - Kostnad för behandling med Nubeqa+ADT
- Ansökt pris för Nubeqa är 30 576,89 kronor per förpackning (112 tabletter á 300mg). Den rekommenderade dagliga dosen är 1 200mg, vilket leder till en månadskostnad på ca 33 000 kronor. Kostnaden för ADT, som ges tillsammans med Nubeqa samt utgör jämförelsealternativ, är cirka 1000 kronor i månaden.
- Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Nubeqa inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Nubeqa till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Sidoöverenskommelsen gör resultatet robust för förändringar i osäkra parametrar.
- Med hänsyn till sidoöverenskommelsen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 430 000 kronor.
- Med hänsyn till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Nubeqa ska få ingå i läkemedelsförmånerna.
- TLV har endast prövat om kostnaden för Nubeqa är rimlig i förhållande till läkemedlets nuvarande godkända indikation. Eftersom studier pågår gällande användning av

Nubeqa för nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till den godkända indikationen.

# Innehållsförteckning

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Bakgrund.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Medicinskt underlag.....</b>                                       | <b>1</b>  |
| 2.1      | Prostatacancer.....   | 1         |
| 2.2      | Läkemedlet.....   | 2         |
| 2.3      | Behandling och svårighetsgrad.....                                    | 2         |
| 2.4      | Klinisk effekt och säkerhet.....                                      | 3         |
| <b>3</b> | <b>Hälsoekonomi.....</b>  | <b>10</b> |
| 3.1      | Effektått.....  | 10        |
| 3.2      | Kostnader och resursutnyttjande.....                                  | 17        |
| <b>4</b> | <b>Resultat.....</b>  | <b>19</b> |
| 4.1      | Företagets grundscenario.....   | 19        |
| 4.2      | TLV:s grundscenario.....  | 20        |
| 4.3      | Budgetpåverkan.....   | 22        |
| 4.4      | Samlad bedömning av resultaten.....                                   | 22        |
| <b>5</b> | <b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>                  | <b>23</b> |
| 5.1      | Utvärdering från myndigheter i andra länder.....                      | 23        |
| 5.2      | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....       | 23        |
| <b>6</b> | <b>Regler och praxis.....</b>   | <b>24</b> |
| 6.1      | Den etiska plattformen.....   | 24        |
| 6.2      | Författningstext m.m. ....  | 24        |
| 6.3      | Praxis.....   | 24        |
| <b>7</b> | <b>Sammanvägning.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>8</b> | <b>Referenser.....</b>  | <b>27</b> |
|          | <b>Bilagor.....</b>   | <b>28</b> |
|          | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. .... | 28        |

# 1 Bakgrund

---

Företaget har tidigare ansökt om subvention för läkemedlet Nubeqa för samma indikation (dnr 1493/2020), men valde att återkalla sin ansökan efter att regionerna tackade nej till att inleda trepartsförhandlingar med företaget i syfte att reducera behandlingskostnaderna för Nubeqa. Inom ramen för nuvarande ansökan (2858/2020) beslutade regionerna att inleda trepartsöverläggningar med företaget.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Prostatacancer

#### **Generellt om prostatacancer [1] [2]**

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige. År 2016 diagnostiserades 10 474 nya fall av sjukdomen. Medianåldern för diagnos var 70 år. Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige.

Prostatans tillväxt och funktion styrs av manliga könshormoner (androgener), testosteron och dihydrotestosteron. Prostatacancer kan variera mellan att vara långsamt växande eller mer aggressiv, snabbt växande och livshotande. När tumören har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserat) är canceren inte längre möjlig att bota.

Ungefär hälften av alla män med prostatacancer genomgår behandling i botande syfte, vilken kan vara operation (radikal prostatektomi<sup>1</sup>) eller strålbehandling. Vid senare återfall med stigande prostataspecifikt antigen (PSA<sup>2</sup>) kan det för en del patienter bli aktuellt med hormonell behandling. Flera läkemedel finns tillgå i detta skede. Bicalutamid (antiandrogen) är ett vanligt förstahandsalternativ. Vid sjukdomsprogression byter man till kastrationsbehandling, vilken kan ske kirurgiskt genom borttagande av testiklarna, eller medicinskt med injektion av GnRH<sup>3</sup>-analog eller GnRH-antagonist. I följande text används begreppet androgen deprivationsterapi (ADT) synonymt med begreppet kastrationsbehandling.

#### **Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)**

Hos cirka 30 procent av alla patienter med lokaliserad sjukdom kommer sjukdomen att progrediera under ADT-behandling, kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) utvecklas. CRPC definieras som prostatacancer som progredierar trots kastrationslåga nivåer av testosteron under pågående kastrationsbehandling. Om man, vid progressionen, kan påvisa metastaser så har metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) utvecklats. Om progressionen däremot sker enbart i form av biokemiskt återfall (snabbt stigande PSA-nivåer) så har nmCRPC utvecklats. nmCRPC definieras alltså som prostatacancer som påvisar kastrationsresistens men som ännu inte har bildat metastaser. Den resistens som utvecklas mot ADT kan bland annat förklaras av kvarvarande androgenproduktion i binjurar, uppreglering av tumörens egen testosteronproduktion och ändrade egenskaper hos androgenreceptorn. Med tiden utvecklar merparten av patienterna med nmCRPC metastaser, och sjukdomen övergår i mCRPC. Det uppskattas att en tredjedel av de med stigande PSA-värden utvecklar skelettmetastaser inom två år [3]. Risken är särskilt uttalad vid snabbt stigande PSA-nivåer uttryckt i form av dubbling av PSA-nivåer på kortare tid än 10 månader.

Enligt företagets experter ligger den årliga incidensen för högrisk-nmCRPC på cirka 500 individer i Sverige.

---

<sup>1</sup> Bortoperation av prostatakörteln

<sup>2</sup> PSA är ett ämne som utsöndras av såväl normala prostatakörtlar som av prostatacancer celler. PSA mäts i blodprov vid utredning och uppföljning av prostatacancer.

<sup>3</sup> GnRH = Gonadotropin-releasing hormone/Gonadotropinfrisättande hormon.

## 2.2 Läkemedlet

Nubeqa (filmdragerad tablett) innehåller den aktiva substansen darolutamid. Darolutamid är en oralt administrerad androgenreceptorhämmare. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa i mars 2020.

### 2.2.1 Indikation

Nubeqa är indicerat för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Darolutamid är en androgenreceptorhämmare. Genom att binda till androgenreceptorn samt genom att förhindra androgenreceptorers förflyttning till cellkärnan motverkas uttrycket av gener nödvändiga för tumörcellernas tillväxt och förökning. Sammantaget leder detta till att programmerad celledöd i tumören ökar och att tumörtillväxten avstannar.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 600 mg darolutamid (två 300 mg tabletter) två gånger dagligen, vilket motsvarar en sammanlagd daglig dos på 1 200 mg. Medicinsk kastration med en LHRH-analog (luteiniserande hormonfrisättande hormon) ska bibehållas vid behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [2]

ADT bör pågå under hela det fortsatta sjukdomsförloppet, även vid metastaserad sjukdom. ADT ges huvudsakligen i form av medicinsk kastrationsbehandling i Sverige. För medicinsk kastration finns flera likvärdiga GnRH-analoger att tillgå. Bicalutamid som tillägg till kastrationsbehandlingen ger sjunkande PSA-värden hos en tredjedel av patienterna under några månader. Vårdprogrammet uppger att de kliniska studierna för apalutamid (Erleada), enzalutamid (Xtandi) och darolutamid (Nubeqa) har visat förlängd tid till metastas. TLV har beslutat att Xtandi inte subventioneras för denna indikation. Vid lokal progress av primärtumören bör lokal strålbehandling i symtomlindrande syfte övervägas.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget jämför Nubeqa i kombination med ADT mot behandling med enbart ADT. Företaget framför att detta är i enlighet med behandling enligt svensk klinisk praxis och gällande kunskap inom området. Företaget framför vidare att det, i dagsläget, inte ingår några läkemedel specifikt för patienter med högrisk-nmCRPC i läkemedelsförmånerna.

### TLV:s diskussion

Behandling med bicalutamid ger endast en övergående sänkning av PSA-nivåerna hos en minoritet av patienter med nmCRPC och kan därför inte betraktas som relevant jämförelsealternativ. Xtandi har godkänd indikation för behandling av högrisk-nmCRPC hos vuxna män. TLV:s tidigare utvärdering av Xtandi (dnr 2610/2018) visade att dess användning inte var kostnadseffektiv för denna indikation. Erleada är också avsett för behandling av vuxna män med högrisk-nmCRPC, men ingår inte i läkemedelsförmånen.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, liksom företaget, att behandling med enbart ADT utgör relevant jämförelsealternativ till behandling med Nubeqa i kombination med ADT.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### TLV:s diskussion

Patienter med nmCRPC har generellt en bra livskvalitet och låg symtombörda. Merparten av patienterna med högrisk-nmCRPC utvecklar med tiden metastaser. Metastasering innebär högre symtombörda, mer komplikationer och ökad dödlighet. Skelettmastasering vid prostatacancer kan orsaka smärta och frakturer och den hälsorelaterade livskvaliteten påverkas mycket negativt vid metastaserad sjukdom.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Merparten av patienterna progredierar med tiden till metastaserat tillstånd. Metastasering innebär högre symtombörda, mer komplikationer och ökad dödlighet.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för darolutamid har utvärderats i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad, multicenter fas III-studie (ARAMIS) [4].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

| Studie | Studiedesign                                       | Jämförelse-alternativ              | Studiepopulation  | Utfall   |
|--------|--|------------------------------------|---|--|
| ARAMIS | Randomiserad, dubbelblind och placebo-kontrollerad | Darolutamid + ADT vs placebo + ADT | 1 509 patienter med nmCRPC och hög risk för metastasering | <b>MFS</b> (mediantid):<br>Darolutamid: 40,4 månader<br>Placebo: 18,4 månader<br>HR 0,41 (95% KI: 0,34-0,50, p<0,001)<br>till förmån för darolutamid<br><br><b>OS</b> (mediantid):<br>Darolutamid: ej uppnådd<br>Placebo: ej uppnådd<br>HR 0,69 (95% KI 0,53 – 0,88; p=0,003)<br>till förmån för darolutamid |

\*nmCRPC: icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer MFS: Metastasfri överlevnad OS: Total överlevnad

#### Metod

ARAMIS-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad och multicenterstudie som pågick under perioden september 2014 – september 2018. 1 509 patienter (medianålder 74 år) med nmCRPC och hög risk för metastasering lottades i 2:1 förhållande till att antingen erhålla darolutamid 600 mg två gånger dagligen eller placebo som tillägg till behandling med ADT. Hög risk för metastasering definierades som dubbleringstid för PSA (PSADT) ≤10 månader (hos 70 procent var PSADT ≤6 månader). PSA-nivån vid baslinjen skulle vara ≥ 2 ng/ml. Randomiseringen av studien stratifierades baserat på PSADT (≤ 6 månader eller > 6 månader).

Samtliga deltagare hade genomgått antingen kirurgisk kastration eller hade pågående medicinsk kastrationsbehandling med en testosteronnivå i serum om <50 ng/dl (1,7 nmol/l). Kastrationsresistens verifierades med tre förhöjda PSA-värden. Andra kriterier för inklusion i studie var ECOG<sup>4</sup>-funktionsstatus 0 eller 1 samt adekvat organfunktion.

Behandlingarna gavs tills dess att fjärrmetastas upptäcktes eller att oacceptabla biverkningar uppstod.

<sup>4</sup> ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funktionsstatus. En femgradig skala som beskriver hur påverkad patienten är av sin sjukdom. Från 0 (=fullt aktiv och kapabel att fortsätta med samtliga aktiviteter utan restriktioner) till 5 (=död).

Tidigare behandling med andra generationens antiandrogen (t.ex. enzalutamid), abirateronacetat, kemoterapi/immunoterapi som inte utgjort adjuvant/neoadjuvant behandling och strålning/radiofarmaka inom de senaste 12 månaderna innan randomisering var skäl för exklusion ur studien. Däremot var sjukdomshistoria på krampanfall eller medicinskt tillstånd som ökar risken för anfall inga skäl för exklusion ur studien.

Studiens **primära** effektmått var metastasfri överlevnad (MFS), definierat som tid från randomisering tills fjärrmetastaser i skelett eller vävnad, alternativt dödsfall. Bedömningen av fjärrmetastasering skedde centralt och inte av behandlande läkare.

Viktiga **sekundära** effektmått var:

- Total överlevnad (OS): tid från randomisering till dödsfall
- Tid till smärtpgression: tid till minst två poängs ökning i särskild smärtskala<sup>5</sup> eller behov av behandling med opioider
- Tid till första symtomatiska skelethändelse: tid från randomisering till symptom som kräver strålbehandling av skelett, nya patologiska frakturer, ryggmärgskompression eller behov av tumörrelaterad ortopedisk kirurgi
- Tid till insättande av första cellgiftsbehandling: tid från randomisering till påbörjad cytostatikabehandling mot prostatacancer

**Övriga** explorativa effektmått var bland andra: progressionsfri överlevnad<sup>6</sup>, tid till PSA-progression, PSA-respons, tid till första invasiva procedur för prostatacancer samt tid till insättande av första efterföljande cancerbehandling.

## Resultat

Vid slutlig dataanalys av studiens primära effektmått (MFS) i september 2018 var median uppföljningstiden 17,9 månader. Vid denna tidpunkt stod 64 procent av patienterna i darolutamidgruppen fortfarande på behandling med detta läkemedel mot 36 procent i placebogruppen som fortfarande erhöll placebo. Median behandlingstiden var 14,8 månader i darolutamid-gruppen och 11,0 månader i placebogruppen.

I november 2018 oblidades studien och då var det möjligt för patienter som fortfarande stod på placebo att erhålla antingen öppen behandling med darolutamid eller annan efterföljande behandling. Alla de 170 patienter som fortfarande behandlades med placebo vid denna tidpunkt korsade över till att behandlas öppet med darolutamid.

Baslinjekarakteristika hos patienterna i ARAMIS-studien framgår i tabell 2.

---

<sup>5</sup> Brief Pain Inventory Short-Form [BPI-SF] questionnaire

<sup>6</sup> PFS definierades som tiden från randomisering till död oavsett orsak eller radiografiskt verifierad sjukdomsprogression som även inkluderade lokalt återfall eller nya patologisk lymfkörtelengagemang.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika i ARAMIS-studien

| Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.* |                         |                    |
|---|-------------------------|--------------------|
| Characteristic  | Darolutamide<br>(N=955) | Placebo<br>(N=554) |
| Median age (range) — yr   | 74 (48–95)              | 74 (50–92)         |
| Geographic region — no. (%)   |                         |                    |
| North America   | 108 (11)                | 76 (14)            |
| Asia-Pacific  | 119 (12)                | 67 (12)            |
| Rest of the world†  | 728 (76)                | 411 (74)           |
| Median time from initial diagnosis (range) — mo                         | 86.2 (2.6–337.5)        | 84.2 (0.5–344.7)   |
| Presence of lymph nodes on central imaging review — no. (%)             |                         |                    |
| Yes   | 163 (17)                | 158 (29)           |
| No  | 792 (83)                | 396 (71)           |
| Median serum PSA level (range) — ng/ml                                  | 9.0 (0.3–858.3)         | 9.7 (1.5–885.2)    |
| PSA doubling time   |                         |                    |
| Median (range) — mo   | 4.4 (0.7–11.0)          | 4.7 (0.7–13.2)     |
| ≤6 mo — no. (%)   | 667 (70)                | 371 (67)           |
| >6 mo — no. (%)   | 288 (30)                | 183 (33)           |
| Median serum testosterone level (range) — nmol/liter‡                   | 0.6 (0.2–25.9)          | 0.6 (0.2–7.3)      |
| ECOG performance status — no. (%)§                                      |                         |                    |
| 0   | 650 (68)                | 391 (71)           |
| 1   | 305 (32)                | 163 (29)           |
| Use of bone-sparing agent — no. (%)                                     |                         |                    |
| Yes   | 31 (3)                  | 32 (6)             |
| No  | 924 (97)                | 522 (94)           |
| Previous hormonal therapy agents received — no. (%)¶                    |                         |                    |
| One   | 177 (19)                | 103 (19)           |
| Two or more   | 727 (76)                | 420 (76)           |
| Not applicable  | 51 (5)                  | 31 (6)             |

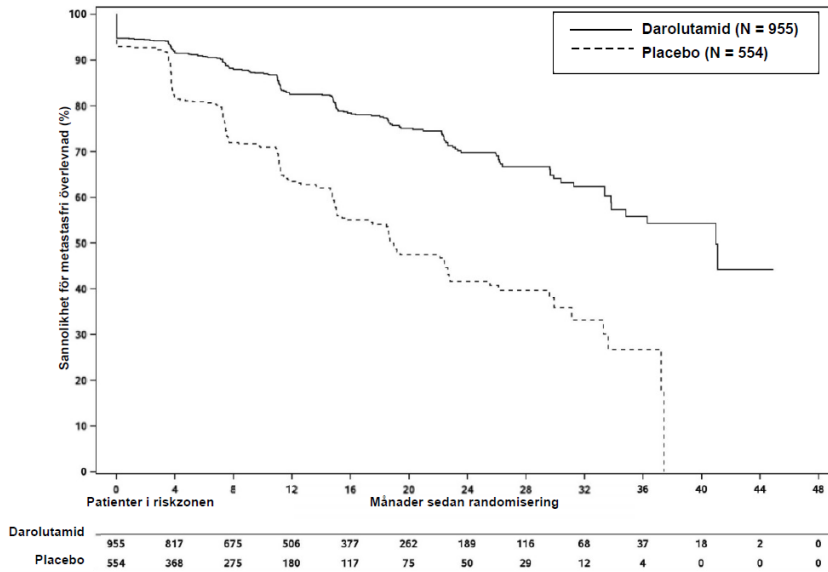
### Primärt effektmått

En MFS-händelse konstaterades hos 23,1 procent av patienterna i darolutamid-armen mot 39,0 procent i placeboarmen. Mediantiden för MFS var 40,4 månader i darolutamid-armen mot 18,4 månader i placeboarmen (HR 0,41; 95% KI: 0,34-0,50,  $p < 0,001$ ). Resultaten var samstämmiga för samtliga undersökta subgrupper inklusive hos patienter med PSADT  $\leq$  6 månader eller  $>$  6 månader som utgjorde stratifieringsfaktorer i studien

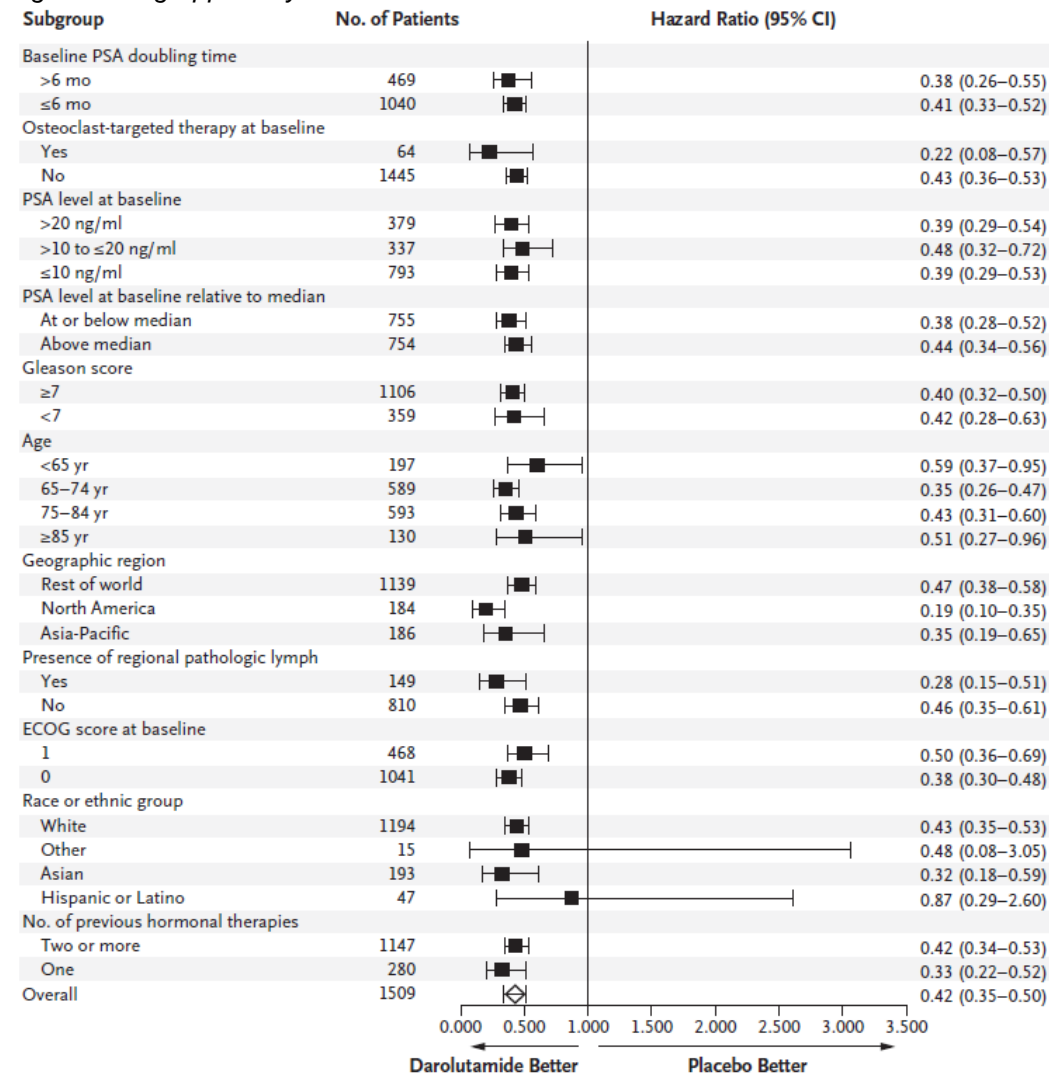
Kaplan-Meierkurva för metastasfri överlevnad visas i figur 1. Studiens resultat för effektmåttet MFS i de undersökta subgrupperna framgår av figur 2.

Vid den centrala bilddiagnostiska utvärderingen av de inträffade misstänkta metastaserna kom det fram att 5,2 procent av patienterna i darolutamid-gruppen och 7,0 procent i placebo-gruppen hade haft metastaser redan vid randomiseringen till studien. Effekten av darolutamid på MFS var bevarad även efter censurering av dessa patienter i en separat analys (HR 0,36; 95% KI: 0,29-0,44,  $p < 0,001$ ).

Figur 1. Kaplan-Meier kurva för metastasfri överlevnad i ARAMIS



Figur 2. Subgruppsanalys av effektmåttet MFS i ARAMIS

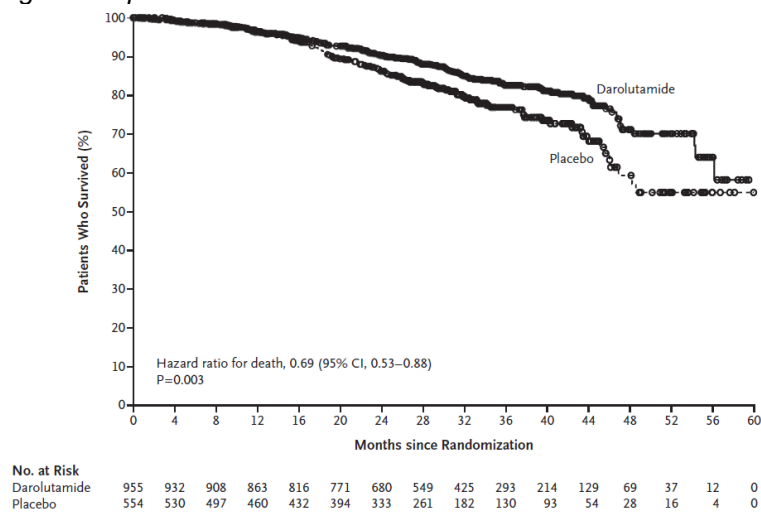


## Total överlevnad (OS)

Vid den senaste dataanalysen avseende OS i nov 2019 [5] var median uppföljningstiden 29,0 månader (11,2 månader längre än för MFS-dataanalysen). Median behandlingstiderna i studiens dubbelblinda fas var då 25,8 månader i darolutamid-gruppen och 11,6 månader i placebogrupper. För patienter i placebogrupper som hade korsat över till öppen behandling med darolutamid var behandlingstiden 11,0 månader i median vid analystillfället.

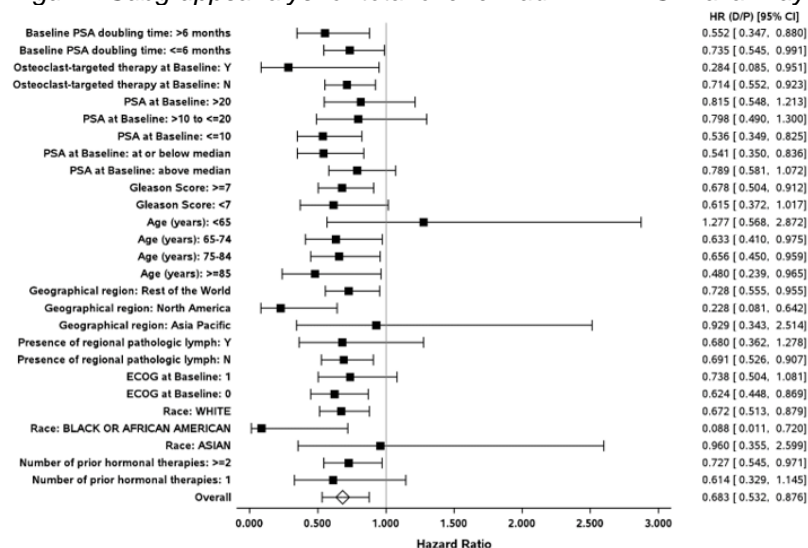
Vid tidpunkten för den slutgiltiga dataanalysen hade 254 dödsfall konstaterats med 148 dödsfall (15,5 procent) i darolutamid-gruppen och 106 dödsfall (19,1 procent) i placebogrupper. Tre års OS var 83 procent i darolutamid-gruppen och 77 procent i placebogrupper. Median-OS var inte uppnådd i någon grupp men behandling med darolutamid resulterade i en signifikant lägre risk för total mortalitet (HR 0,69; 95% KI 0,53 – 0,88). HR för OS efter justering för överkorsning från placebo till darolutamid var 0,65 (95% KI 0,51 – 0,847). Kaplan-Meierkurva för total överlevnad visas i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad i ARAMIS



Studiens resultat för effektmåttet OS i de undersökta subgrupperna framgår av figur 4. Subgruppen patienter yngre än 65 år utgjorde endast 13 procent av det totala patientmaterialet därav breda konfidensgränser runt hasardkvoten för OS i denna subgrupp.

Figur 4. Subgruppsanalys för total överlevnad i ARAMIS. Källa: Bayer data on file 2020



<sup>7</sup> P-värde framgår inte av underlaget

## Övriga effektmått

Behandling med darolutamid förlängde signifikant mediantiden till smärtprogression från 25,4 månader till 40,3 månader (HR 0,65; 95% KI 0,53 – 0,79;  $p < 0,001$ ).

Mediantiderna till första symtomatiska skeletthändelse var inte uppnådda i någon av grupperna. Behandling med darolutamid var associerad med signifikant längre tid till symptomgivande skelettrelaterad händelse (HR 0,43; 95% KI 0,22 – 0,84;  $p = 0,01$ ).

Mediantiderna till insättande av första cellgiftsbehandling var inte uppnådd i darolutamid-armen men var 38,2 månader i placebogruppern. Behandling med darolutamid var associerad med signifikant längre tid till första behandling med cellgifter (HR 0,43; 95% KI 0,31 – 0,60;  $p < 0,001$ ).

Progressionsfri överlevnad var i median 36,8 månader i darolutamid-gruppen mot 14,8 månader i placebogruppern (HR 0,38; 95% KI 0,32 – 0,45;  $p < 0,001$ ).

Mediantiden till PSA-progression var 33,2 månader i darolutamid-gruppen mot 7,3 månader i placebogruppern (HR 0,13; 95% KI 0,11 – 0,16;  $p < 0,001$ ). 83,6 procent av patienterna i darolutamid-gruppen uppvisade PSA-respons (över 50 procent minskning från basvärdet) mot 7,6 procent av patienterna i placebogruppern.

Mediantiderna till första invasiva procedur för prostatacancer samt till insättande av första efterföljande cancerbehandling var inte uppnådda i båda grupperna men behandling med darolutamid var associerad med signifikant längre tid till båda effektmåtten.

## Efterföljande behandling

Första efterföljande behandling samt fördelning mellan olika behandlingsalternativ visas i tabell 3.

Tabell 3. Efterföljande behandling i första efterföljande behandling i ARAMIS

| Patients, n (%)  | Darolutamide | Placebo    |
|--|--------------|------------|
|  | (N=955)      | (N=554)    |
| Discontinued study treatment                                 | 339 (35.5)   | 354 (63.9) |
| Received cytotoxic chemotherapy<br>or antineoplastic therapy |              |            |
| Abiraterone, abiraterone<br>acetate                          | 13 (13.0)    | 23 (17.7)  |
| Docetaxel  | 49 (49.0)    | 66 (50.8)  |
| Enzalutamide   | 18 (18.0)    | 19 (14.6)  |
| Other <sup>a</sup>   | 13 (13.0)    | 16 (12.3)  |

<sup>a</sup>Other<sup>a</sup> includes all treatments given to  $\geq 2\%$  of patients who received subsequent therapies (bicalutamide, flutamide, carboplatin, cisplatin, and estramustine).

## Biverkningar

I tabell 4 återges några utvalda biverkningar rapporterade för darolutamid från den kliniska studien ARAMIS.

Tabell 4. Utvalda biverkningar i ARAMIS-studien

|  | Darolutamid + ADT | Placebo + ADT |
|--|-------------------|---------------|
| Alla allvarliga biverkningar                         | 24,8%             | 20,0%         |
| Biverkningar av grad $\geq 3^*$                      | 28,6%             | 22,7%         |
| Biverkningar som resulterade i behandlingsutsättning | 8,9%              | 8,7%          |
| Trötthet   | 12,1%             | 8,7%          |
| Fall   | 3,8%              | 4,2%          |
| Frakturer  | 4,2%              | 3,6%          |
| Kramp  | 0,2%              | 0,18%         |
| Mental påverkan                                      | 0,4%              | 0,2%          |
| Högt blodtryck                                       | 7,3%              | 6,0%          |

\* 5-gradig skala där 1 är milda biverkningar och 5 består av biverkningsrelaterad död. Grad 4 biverkan är potentiellt livshotande händelser som kräver omedelbar åtgärd. Grad 3 är svår biverkan som dock inte är livshotande och inte kräver omedelbar sjukhusinläggning.

**TLV:s bedömning:** Behandling med darolutamid som tillägg till androgen deprivationsterapi (ADT) hos patienter med icke-metastaserad kastrationsresistens prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom resulterar i statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av både metastasfri, och total överlevnad.

#### 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Nubeqa (darolutamid), Erleada (apalutamid) och Xtandi (enzalutamid) vid högrisk-nmCRPC. Företaget har inkommit med en indirekt effektjämförelse enligt analysmetoden MAIC (Matching-adjusted indirect comparisons) [6].

Endast effektmåttet MFS har utvärderats i analysen. Analysen visar HR 1,29 (95% KI 0,95-1,74;  $p=0,10$ ) för jämförelsen darolutamid vs apalutamid före matchning/justering och 1,14 (95% KI 0,83-1,58;  $p=0,42$ ) efter matchning/justering. Motsvarande siffror för jämförelsen darolutamid vs enzalutamid var 1,23 (95% KI 0,93-1,64;  $p=0,15$ ) före matchning/justering respektive 1,20 (95% KI 0,87-1,65;  $p=0,27$ ) efter matchning/justering.

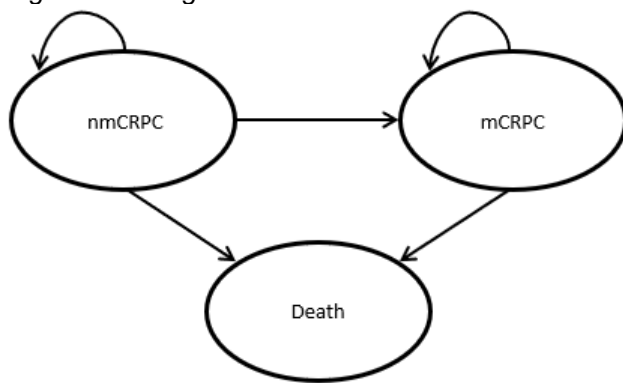
**TLV:s bedömning:** Baserat på indirekt jämförelse genomfört av företaget bedömer TLV att behandlingseffekten av darolutamid är jämförbar med behandlingseffekterna av apalutamid och enzalutamid avseende metastasfri överlevnad (MFS) vid högrisk-nmCRPC.

### 3 Hälsoekonomi

För att uppskatta om kostnaden för Nubeqa+ADT vid nmCRPC är rimlig i förhållande till effekten av läkemedelsbehandlingen har företaget gjort en hälsoekonomisk analys där Nubeqa+ADT jämförs med enbart ADT. Företagets analys är baserad på en så kallad "partitioned-survival-modell" som består av tre olika hälsotillstånd: *icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer*, *metastaserad kastrationsresistent prostatacancer* och *död*. Modellen syftar till att återspegla sjukdomsförloppet med och utan behandling med Nubeqa. En cykel i modellen motsvarar 28 dagar och under den här perioden kan en patient antingen stanna kvar i samma hälsotillstånd eller så kan sjukdomen övergå till ett sämre tillstånd. Företaget har använt data från den kliniska fas III-studien ARAMIS för antaganden om hur sjukdomen utvecklas.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart i den hälsoekonomiska analysen är 74 år. Företaget antar en livstidshorisont motsvarande 27 år i sina beräkningar.

Figur 5. Företagets hälsoekonomiska modell



#### 3.1 Effektmått

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är metastasfri överlevnad (MFS) och total överlevnad (OS). För patienter behandlade med Nubeqa är även MFS tillståndet indelat baserat på om patienter står på behandling med Nubeqa eller inte (time on treatment, ToT). Samtliga patienter antas få ADT under hela sjukdomsförloppet.

Företaget har angett att de använt data från 15 november 2019 för OS och ToT. För MFS har företaget använt data från 3 september 2018. Detta eftersom 3 september 2018 är senaste tillfället då information om MFS har samlats in.

##### 3.1.1 Klinisk effekt och behandlingslängd

Företaget har anpassat olika sannolikhetsfördelningar<sup>8</sup> till underliggande KM-estimat för att estimeras MFS, ToT och OS över hela tidshorisonten. Företaget har utvärderat vilken parametrisk fördelning som är bäst lämpad att använda med statistiska tester som studerar anpassning till underliggande KM-data (AIC/BIC<sup>9</sup>), visuell inspektion och med en klinisk bedömning av rimligheten i resultaten.

##### Metastasfri överlevnad, MFS

När patienterna från ARAMIS-studien analyserades av "blinded central review group" upptäcktes det att 5,2 procent av patienterna som fått Nubeqa+ADT samt 7 procent av patienterna som fått enbart ADT hade metastaser vid inklusion i studien. Företaget presenterar två alternativa metoder för att ta hänsyn till effekten detta får på MFS. Vid den metod som föredras av företaget censureras samtliga patienter med metastaser vid behandlingsstart på dag 1. Med

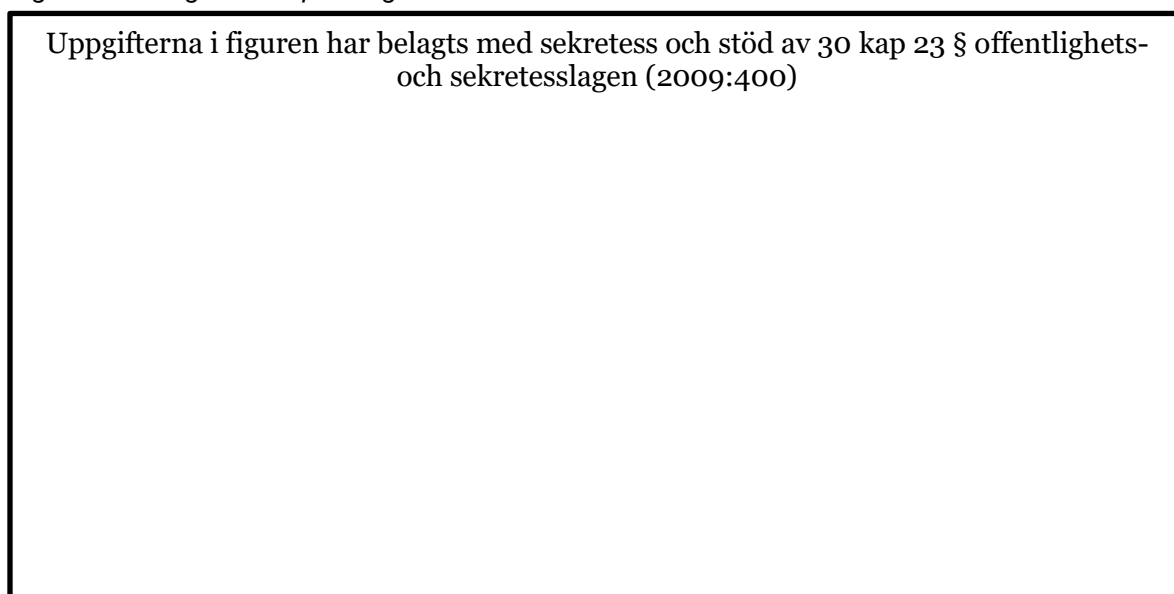
<sup>8</sup> Weibull, exponentiell, log-normal, log-logistisk, generaliserad gamma och gompertz

<sup>9</sup> Akaike information criterion (AIC) och Bayesian information criterion (BIC).

den alternativa metoden räknas patienter med metastaser vid behandlingsstart som händelser på dag 1. Företaget menar att eftersom patienter i Sverige utvärderas av multidisciplinära team minskar risken att inte upptäcka metastaser innan påbörjan av behandlingen, vilket talar för metoden där patienter censureras på dag 1.

Företaget bedömer att weibullfördelningen är den bäst lämpade då den även används för OS extrapoleringen (se stycket "total överlevnad, OS") samt att den inte leder till en extrapolering som ligger över OS-kurvan. Även gompertzfördelningen inkluderas i ett alternativt scenario. Företaget menar dock att gompertzfördelningen riskerar att underskatta MFS för patienter behandlade med Nubeqa+ADT eftersom två av företagets kliniska experter uppskattar att cirka 10 procent av patienterna kan antas vara metastasfria efter 10 år.

Figur 6. Företagets extrapolering av MFS och ToT

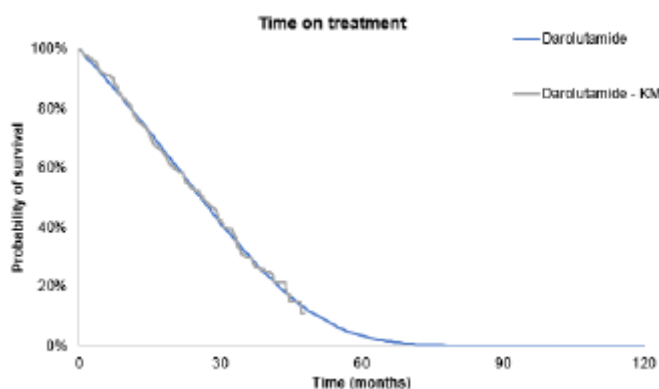


### Behandlingslängd, ToT

ToT visar tiden patienten behandlas med Nubeqa från och med randomiseringen. Vid sista data cut-off var den maximala uppföljningstiden 48 månader. Under den tiden hade 488 av 955 patienter avslutat behandling. Den främsta anledningen till behandlingsavslut var utveckling av metastaser eller oacceptabla biverkningar. Därutöver kunde patienten antingen själv välja att avsluta behandlingen eller så kan dennes behandlande läkare välja att avsluta behandling baserat på klinisk utvärdering.

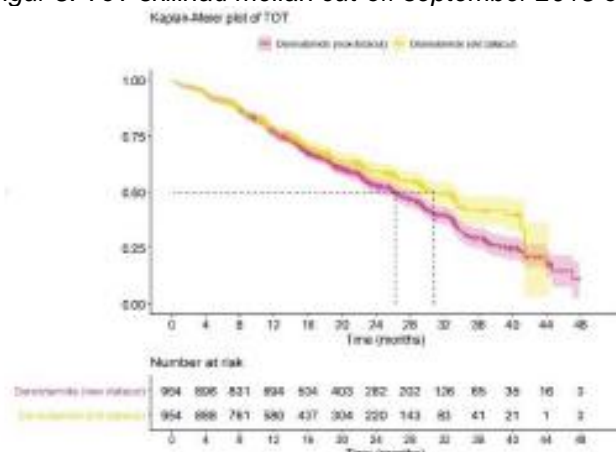
Företaget bedömer att Gompertz är den fördelning som bäst speglar de underliggande KM-estimatet och leder till kliniskt rimlig estimering av behandlingstiden efter uppföljningens slut, se figur 7.

Figur 7. Företagets extrapolering av ToT



Företaget har även inkluderat figur 8 som visar hur ToT förändras från september 2018 som är sista uppföljningstillfället för MFS, till november 2019 som är sista uppföljningstillfället för ToT. Företaget menar att skillnaden mellan de respektive ToT kurvorna har sin förklaring i att det finns färre patienter på behandling vid den senare cut-off:en och därmed också färre patienter med censurering, vilket medför att kurvan dras ner vid en längre uppföljningstid (median uppföljningstid är 29 månader).

Figur 8. ToT skillnad mellan cut-off september 2018 och november 2019

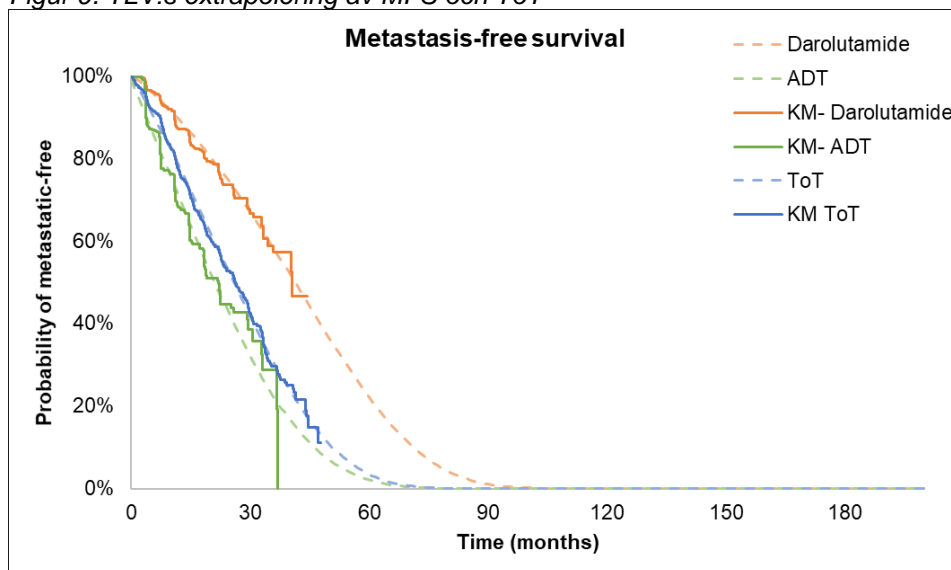


### TLV:s diskussion, ToT och MFS

TLV bedömer att det finns en risk att weibullfördelningen överskattar andelen patienter i MFS. Anledningen är att weibullfördelningen resulterar i att skillnaden mellan ToT och MFS ökar efter MFS-uppföljningens slut. Ett sådant antagande är förenat med osäkerhet då den främsta anledningen till att patienter avbryter behandlingen är progression.

Företaget argumenterar för att KM-estimatet för ToT vid den senare cut-off:en, november 2019, kan vara underskattade. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från den data cut-off där uppföljningstiden är längst. Uppföljningstiden är cirka 14 månader längre för ToT än för MFS. TLV finner det därför rimligt att utgå från ToT-kurvan för att informera valet av MFS-kurva. Att använda weibullfördelningen, likt företaget, leder till att en stor andel patienter förblir metastasfria lång tid efter att behandlingen med Nubeqa avslutats. TLV bedömer att ett sådant antagande är förenat med hög osäkerhet. Det är även oklart hur MFS skulle påverkats vid en längre uppföljningstid, givet att ToT-kurvan justerades ner vid längre uppföljning. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från gompertzfördelningen där förhållandet mellan ToT och MFS inte påverkas i någon större utsträckning över tid. Gompertzfördelningen leder till att cirka 22 procent av patienter behandlade med Nubeqa+ADT estimeras vara metastasfria efter 5 år, motsvarande siffra i ADT-armen är cirka 2 procent. Efter cirka 9 år estimeras samtliga patienter ha metastaserat. TLV:s val av extrapoleringar för ToT och MFS presenteras i figur 9.

Figur 9. TLV:s extrapolering av MFS och ToT



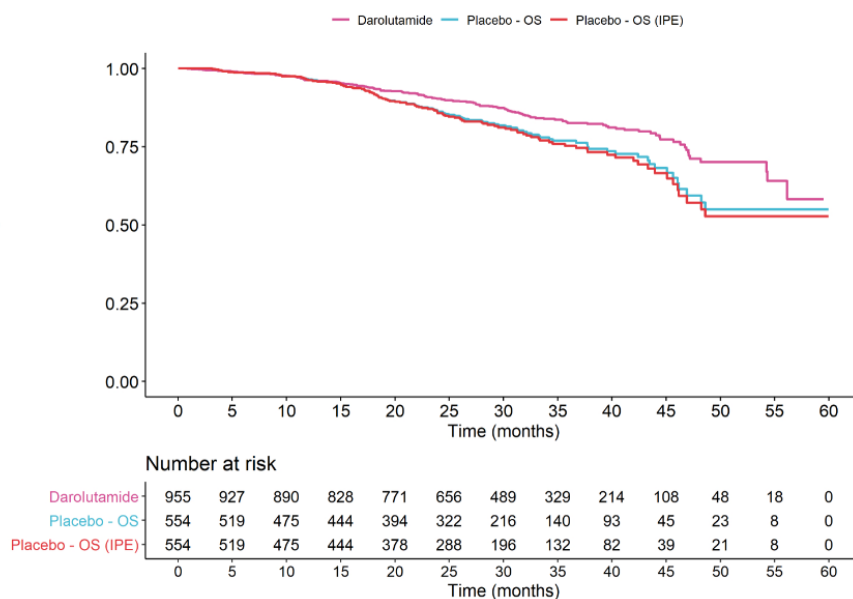
**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är rimligt att estimerar MFS med gompertzfördelningen. Valet av statistisk fördelning baseras på följsamhet till ToT, där uppföljningstiden är cirka 14 månader längre än för MFS.

### Total överlevnad, OS

#### Justering för överkorsning ("cross-over")

Överkorsning tilläts när studien oblandades efter första interimanalysen. Det innebär att patienter som enbart fått ADT fick möjlighet att behandlas med Nubeqa som tillägg till ADT. Detta leder till en risk att överlevnaden för jämförelsearmen överskattas. Företaget har justerat sina beräkningar för överkorsning med en så kallad "iterative parameter estimation, IPE". Detta leder till att KM-estimatet för ADT-armen sjunker något, se figur 10. Hasardkvoten för OS ändras från 0,685 (CI: 0,533, 0,881; p=0,00305) till 0,65 (CI: 0,51, 0,84<sup>10</sup>).

Figur 10. Justering för överkorsning



### Estimering av OS

<sup>10</sup> P-värde saknas

Weibullfördelningen är den fördelning med bäst statistiskt passform till KM-estimaterna. Företaget framför att deras kliniska experter menar att weibullfördelningen leder till den mest sannolika extrapoleringen. Samtidigt framför företaget att weibullfördelningen tenderar att ha en utplanande kurva, vilket medför en viss risk att OS överskattas. Företaget inkluderar ett alternativt scenario där gompertzfördelningen används istället, men menar att denna extrapolering är allt för konservativ då patienter spenderar en kort tid i det metastaserade hälsotillståndet samt att det leder till att samtliga patienter har dött efter 10 år.

Företaget använder överlevnadsdata från den kliniska studien SPARTAN, en studie av Erleada<sup>11</sup> med längre uppföljningstid, för att validera extrapoleringarna som görs för Nubeqa. Företagets validering görs på median OS för både Nubeqa+ADT och ADT.

- Vid en extrapolering med den parametriska funktionen Gompertz är den estimerade median OS för Nubeqa+ADT 67,2 månader jämfört med 51,5 månader för enbart ADT.
- Den parametriska funktionen Weibull estimerar en median OS om 81,9 månader för Nubeqa+ADT och 59,9 månader för enbart ADT.
- Median OS (observerad) för Erleada+ADT är 74 månader och 60 månader för ADT i SPARTAN studien.<sup>12</sup>

Företaget menar att detta ger anledning att anta att den sanna extrapoleringen ligger närmare weibullfördelningen eller åtminstone mellan de två extrapoleringarna weibull och gompertz. Hasardkvoten för OS för Nubeqa och Erleada är 0,69 (CI: 0,53–0,88) och 0,78 (CI: 0,65–0,96).

Figur 11. Företagets extrapolering av OS

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

### TLV:s diskussion

TLV noterar att valet mellan de två fördelningar som företaget lyfter fram som mest lämpliga har stor påverkan på resultatet eftersom extrapoleringarna skiljer sig väsentligt efter uppföljningens slut. I båda fördelningarna fortsätter hasardkvoten att sjunka under hela modellens tidshorisont dvs den relativa effektfördelen för Nubeqa+ADT fortsätter att öka. TLV anser inte att det finns tillräckligt med evidens för ett sådant antagande.

<sup>11</sup> Erleada tillhör samma läkemedelsgrupp som Nubeqa. Företaget har även genomfört en MAIC som visar att det inte föreligger någon statistiskt signifikant skillnad i MFS mellan behandlingarna.

<sup>12</sup> Smith et al 2020

Företaget har validerat sitt val av extrapoleringsfunktion med hjälp av uppföljningsdata från SPARTAN-studien. Baserat på observerad OS från SPARTAN bedömer TLV att gompertzfordelningen bör betraktas som en konservativ analys för vad som kan förväntas för Nubeqa+ADT och ADT. Vidare bedöms överlevnaden i ADT-armen bli för kort jämfört med vad som kan förväntas i klinisk praxis. Samtidigt leder weibullfordelningen till att OS för Nubeqa+ADT överskattas under flera månader i förhållande till befintligt KM-data. Denna överskattning ligger sedan till grund för extrapoleringen efter uppföljningens slut. För patienter som behandlas med enbart ADT leder weibullfordelningen till att OS ligger i nivå med vad som observerades i SPARTAN-studien.

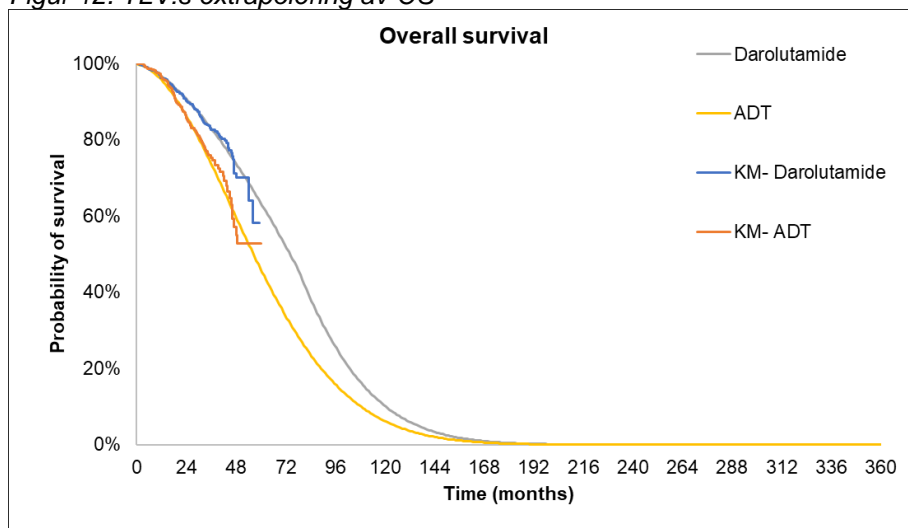
Den generaliserade gammafordelningen genererar en median OS på runt 74 månader för patienter som behandlats med Nubeqa+ADT, vilket ligger mellan vad som estimeras med Gompertz och Weibull. Denna estimering ligger även i nivå med vad som observerats för patienter som behandlats med Erleada+ADT i SPARTAN-studien. Den generaliserade gammafordelningen minskar således risken för en överskattning av OS mot uppföljningens slut, som sedan skulle leda till grund för den resterande tiden i modellen. Att använda den generaliserade gammafordelningen för Nubeqa+ADT och weibullfordelningen för ADT leder även till att den relativa effektfördelen som observeras under studietiden minskar efter studiens slut. TLV bedömer därför att det är lämpligt att utgå från den generaliserade gammafordelningen.

Företaget delar inte TLV:s bedömning utan anser att både Nubeqa+ADT och ADT bör utgå från weibullfordelningen då denna genererar bäst statistisk passform och eftersom olika fördelningsfunktioner har olika statistiska antaganden kring överlevnad bör samma funktion användas för båda armarna. Företaget framför dock samtidigt att weibullfordelningen kan leda till att andelen patienter som är vid liv i slutet av tidsperioden blir överskattad.

TLV bedömer även att den relativa effektfördelen mellan Nubeqa+ADT och ADT bör begränsas då det inte finns stöd för att den håller i sig under hela modellens tidshorisont. Det finns en mycket stor osäkerhet kring hur överlevnaden kommer att se ut i det metastaserade tillståndet. En orsak till detta är att introduktionen av Nubeqa+ADT i det icke-metastaserade tillståndet ändrar behandlingsmöjligheterna i senare behandlingslinjer. Patienter som behandlas med Nubeqa+ADT har, till skillnad från patienter som behandlas med ADT, inte samma möjlighet att behandlas med Zytiga och Xtandi då dessa läkemedel inte bör ges direkt efter behandling med Nubeqa. Företaget menar att patienter som behandlats med Nubeqa+ADT och som progredierar till mCRPC kan antas ha en något bättre allmänstatus än patienter som endast behandlats med ADT. Företaget menar därför att Docetaxel kan användas i större utsträckning och medföra en likvärdig effekt på OS som observerats för Xtandi och Zytiga i pivotala studier.

TLV bedömer att företagets antagande om en effekt vid en förändrad behandlingssekvens i nuläget inte går att validera. TLV bedömer därför att det är lämpligt att anta att mortalitetsrisken är samma ( $HR_{OS}=1$ ) för Nubeqa+ADT och ADT efter 6,5 år, vilket motsvarar cirka 18 månader efter uppföljningens slut. Efter 6,5 år estimeras samtliga patienter i Nubeqa-armen ha avslutat behandling. Denna tidpunkt sammanfaller även med att endast runt 5 procent av patienter behandlade med Nubeqa+ADT fortfarande estimeras vara metastasfria. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras alternativa scenarion för när den relativa mortalitetsrisken antas vara samma.

Figur 12. TLV:s extrapolering av OS



**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den generaliserade gammafördelningen är den bäst lämpade av de inkluderade fördelningarna att använda för estimering av OS för patienter behandlade med Nubeqa+ADT. För patienter som enbart får ADT används en weibullfördelning då den genererar resultat i nivå med vad som observerats i ADT-armen i den kliniska studien för Erleada.

TLV bedömer att det är osäkert om den överlevnadsvinst som observerats under studietiden sträcker sig över hela modellens tidshorisont. TLV antar att mortalitetsrisken är samma efter 6,5 år (18 månader efter uppföljningens slut) för patienter som fått Nubeqa+ADT jämfört med patienter som fått ADT.

Dessa bedömningar är förenade med hög osäkerhet.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet har mätts i den kliniska studien med EQ-5D-3L. Företaget har sedan använt en tariff från Dolan et al. 1997 [7] för att översätta dessa mätningar till livskvalitetsvikter.

Företaget utgår från att patienter som behandlats med Nubeqa+ADT och enbart ADT har samma livskvalitet (0,813) i det icke-metastaserade tillståndet. Därefter antas ett avdrag på livskvaliteten till följd av biverkningar av respektive behandling. Företaget menar att detta är ett konservativt antagande då EQ-5D mätningarna visar en fördel för patienter som behandlas med Nubeqa+ADT. Denna fördel är dock inte statistiskt signifikant.

Eftersom EQ-5D endast hämtas under den tidiga delen i den kliniska studien är informationen begränsad för patienter som har metastaserat. Av den anledningen väljer företaget att hämta livskvalitetsvikter för det metastaserade tillståndet från externa källor. Det metastaserade tillståndet består av flera olika behandlingslinjer; mCRPC 1, mCRPC 2, mCRPC 3 och palliativ vård. Livskvalitetsvikterna för vardera behandlingslinje hämtas från utvärderingarna av NICE [8] och FINOSE för läkemedlet Xtandi [9]. Företaget har sedan använt den genomsnittliga tiden patienter antas befinna sig i dessa behandlingslinjer för att beräkna den genomsnittliga livskvaliteten för det metastaserade tillståndet.

Tabell 5. Genomsnittlig livskvalitet i det metastaserade hälsotillståndet.

| Behandlingslinje | Genomsnittligt antal levnadsår | Livskvalitetsvikter | Viktad livskvalitet |
|------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| mCRPC1           | 0,601                          | 0,810               | 0,704               |
| mCRPC2           | 0,586                          | 0,798               |                     |

|                |       |       |
|----------------|-------|-------|
| mCRPC3         | 0,438 | 0,688 |
| Palliativ vård | 0,988 | 0,59  |

### TLV:s diskussion

TLV ser att det är en styrka att livskvalitet för det icke-metastaserade tillståndet baseras på EQ-5D-3L. Att göra avdrag på dessa EQ-5D mätningar, baserat på biverkningsprofil, leder till en risk för dubbelräkning då dessa skillnader i livskvalitet redan bör fångas av EQ-5D. Företaget menar att det finns en numerär skillnad i EQ-5D mätningarna till fördel för Nubeqa+ADT, men att denna inte inkluderas då skillnaden inte är signifikant. Huruvida avdrag för biverkningar inkluderas eller inte är dock inte drivande i analysen.

Osäkerheten är större för patienter i det metastaserade tillståndet. Den viktade livskvalitetsvikten baseras på estimeringar av livskvalitet i respektive efterföljande behandlingslinje samt tiden patienter befinner sig i dessa behandlingslinjer. Huruvida en patient initialt behandlas med Nubeqa+ADT eller enbart ADT kan påverka på hur länge patienter befinner sig i respektive efterföljande behandlingslinje. Detta leder till osäkerhet i uppskattning av livskvalitet efter patienter har metastaserat.

I FINOSE-rapporten för Xtandi uppges att patienter befinner sig i det metastaserade tillståndet i 3 månader, vilket är kortare tid än vad företaget har använt. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från FINOSE-rapporten för antagandet kring palliativ vård. Den viktade livskvaliteten för det metastaserade tillståndet blir 0,75.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att företagets livskvalitetsvikter är rimliga. TLV justerar dock tiden patienter befinner sig i det palliativa tillståndet i linje med FINOSE-rapporten för Xtandi.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets ansökta pris för Nubeqa är 30 576,89 kronor per förpackning, 112 tabletter á 300mg. Den rekommenderade dagliga dosen är 1 200mg, vilket leder till en månadskostnad på ca 33 000 kronor.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse som innebär att kostnaderna för användning minskar.

Företaget har räknat med att priset för ADT (Leuprorelin) är 3 128,97 kronor per förpackning, 1 injektion á 11,25mg. Den rekommenderade dosen är 11,25 mg var tredje månad, vilket leder till en månadskostnad på cirka 1 000 kronor. ADT ges i båda armarna under hela modellens tidshorisont.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för administrering, biverkningar och diagnostisering hämtas från Södra sjukvårdsregionen prislista 2019 [10]. Resursanvändning i sjukvården antas vara samma i båda behandlingsarmarna. Detta antagande baseras på utlåtande från företagets kliniska experter.

Kostnader för efterföljandebehandling har inkluderats i företagets analys. Val av efterföljande behandling påverkar endast kostnader i den hälsoekonomiska analysen och har ingen påverkan på effekten. Vilka typer av efterföljande behandling patienter får, andelen patienter som får respektive behandling samt hur länge patienter behandlas baseras på utlåtanden från två kliniska experter som företaget har tillfrågat.

Tabell 6. Företagets antagande kring behandling i efterföljande behandlingslinjer

|  | mCRPC1 |     | mCRPC2 |     | mCRPC3 |     |
|--|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
|  | N+ADT  | ADT | N+ADT  | ADT | N+ADT  | ADT |
| Zytiga   | 10%    | 25% | 75%    | 25% | 0%     | 0%  |
| Xtandi   | 0%     | 25% | 0%     | 25% | 0%     | 0%  |
| Docetaxel  | 90%    | 50% | 0%     | 40% | 20%    | 20% |
| Jevtana  | 0%     | 0%  | 12,5%  | 0%  | 20%    | 20% |
| Xofigo   | 0%     | 0%  | 12,5%  | 10% | 10%    | 10% |
| Ingen behandling/bästa under-<br>stödande behandling | 0%     | 0%  | 0%     | 0%  | 50%    | 50% |

### TLV:s diskussion

Det finns alltid en mycket hög osäkerhet när efterföljande behandlingar ska uppskattas flera år fram i tiden. Introduktionen av Nubeqa vid nmCRPC kommer även påverka fördelningen mellan de olika efterföljande behandlingarna. TLV finner det därför rimligt att efter första linjens efterföljande behandling anta samma fördelning mellan behandlingsarmarna. TLV utgår från prostatacancerregistret 2019 [11], med undantag för första linjens efterföljande behandling efter Nubeqa+ADT, se tabell 7. I prostatacancer registret uppges en mindre andel patienter få "annan cytostatikabehandling". TLV antar samma kostnader för dessa som för Docetaxel. TLV bedömer att det är sannolikt att endast en liten andel patienter kommer behandlas med Xtandi eller Zytiga direkt efter behandling med Nubeqa. I den kliniska studien för Nubeqa var det cirka 10 procent av patienterna som avslutade behandling till följd av biverkningar. TLV bedömer, i linje med företaget, att det är rimligt att utgå från att dessa 10 procent är de som får Zytiga i första linjens efterföljande behandling.

Enligt siffror från prostatacancer registret är det 81 procent av patienterna som får andra linjens behandling och 41,5 procent som får tredje linjens behandling. Detta gör att senare linjers behandling inte summerar till 100 procent.

Tabell 7. TLV:s antagande kring behandling i efterföljande behandlingslinjer

|           | mCRPC1 |     | mCRPC2 |     | mCRPC3 |     |
|-----------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
|           | N+ADT  | ADT | N+ADT  | ADT | N+ADT  | ADT |
| Zytiga    | 10%    | 21% | 22%    | 22% | 5%     | 5%  |
| Xtandi    | 0%     | 30% | 24%    | 24% | 7%     | 7%  |
| Docetaxel | 90%    | 34% | 15%    | 15% | 9%     | 9%  |
| Jevtana   | 0%     | 1%  | 5%     | 5%  | 8%     | 8%  |
| Xofigo    | 0%     | 10% | 15%    | 15% | 12%    | 12% |

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att antaganden kring efterföljande behandling är behäftade med mycket hög osäkerhet. Till följd av den stora osäkerheten väljer TLV att utgå från samma fördelning mellan de två behandlingarna baserat på uppgifter från prostatacancerregistret, men justerar första linjens efterföljande behandling för patienter som fått Nubeqa+ADT.

## 4 Resultat

Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, för behandling med Nubeqa+ADT jämfört med ADT, till cirka 430 000 kronor. TLV:s analys tar hänsyn till sidoöverenskommelsen som har tecknats mellan TLV, regionerna och företaget.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelse redovisas i stycke 4.2.2

TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelse redovisas i stycke 4.2.3 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.4.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisont 27 år.
- MFS och OS extrapoleras med en weibullfördelning.
- ToT extrapoleras med en gompertzfördelning.
- Livskvalitetsvikten för patienter som utvecklat metastaser viktas baserat på NICE utvärdering av läkemedlet Xtandi för mCRPC.
- Fördelningen av efterföljande behandlingar baseras på utlåtanden från företagets kliniska experter.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar att behandling med Nubeqa+ADT leder till att patienter vinner [----] QALYs jämfört med patienter som behandlas med ADT. Kostnaden per vunnet QALY uppskattas till cirka 540 000 kronor.

Tabell 8 Resultat i företagets grundscenario

|                                | Nubeqa + ADT | ADT     | Ökning/minskning |
|--------------------------------|--------------|---------|------------------|
| Läkemedelskostnad              | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Övriga sjukvårdskostnader      | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Kostnader, totalt              | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Levnadsår (odiskonterade)      | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| QALYs                          | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| <b>Kostnad per vunnet QALY</b> |              |         | 536 494 kr       |

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 9 Företagets känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser                                |  | Kostnad/<br>QALY |
|--|--|------------------|
| Tidshorisont                                       | 10 år  | 714 462 kr       |
|  | 15 år  | 567 899 kr       |
| Livskvalitet MFS                                   | +10 %  | 489 704 kr       |
|  | -10 %  | 593 171 kr       |
| Livskvalitet PPS                                   | +10 %  | 534 121 kr       |
|  | -10 %  | 538 889 kr       |
| Censureringsmetod för MFS                          | Patienter med metastas vid baseline räknas som events                              | 497 805 kr       |
| Extrapolering MFS                                  | Log-normal   | 491 984 kr       |
| Extrapolering ToT                                  | Generaliserad gamma  | 545 885 kr       |
|  | Weibull  | 587 061 kr       |
| Extrapolering OS                                   | Log-logistisk  | 537 714 kr       |
| Fördelning efterföljande behandling i andra linjen | ADT: 87.5%<br>Zytiga: 0%<br>Xtandi: 75%<br>Radium 223: 12.5%<br>Cabazitaxel: 12.5% | 566 732 kr       |
|  | ADT: 100%<br>Zytiga: 100%<br>Xtandi: 0%<br>Radium 223: 0%<br>Cabazitaxel: 0%       | 539 984 kr       |

## 4.2 TLV:s grundscenario

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan TLV, regionerna och företaget bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för behandling med Nubeqa+ADT jämfört med ADT uppgår till cirka 430 000 kronor.

TLV genomför endast känslighetsanalyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- För att extrapolera MFS används gompertzfördelningen
- För att extrapolera OS för Nubeqa+ADT används generaliserad gamma, vilket gör att den relativa effekten avtar mot slutet av uppföljningen. Weibullfördelningen används för att extrapolera OS för ADT.
- Mortalitetsrisken antas vara samma 18 månader efter uppföljningens slut.
- Tiden i det palliativa tillståndet justeras i linje med FINOSE- utvärderingen för Xtandi. Detta ökar livskvalitetsvikten i det metastaserade tillståndet från 0,704 till 0,75.
- Efterföljande behandlingar baseras på prostatacancerregistret 2019, med undantag från första linjens efterföljande behandling för patienter som behandlats med Nubeqa+ADT.

## 4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario, utan sidoöverenskommelse

Tabell 10. Resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelse

|                                  | Nubeqa + ADT | ADT     | Ökning/minskning |
|----------------------------------|--------------|---------|------------------|
| Läkemedelskostnad                | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Övriga sjukvårdskostnader        | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Kostnader, totalt                | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Totalt, levnadsår (odiskonterat) | [-----]      | [-----] | 0,97             |
| Totalt, QALYs                    | [-----]      | [-----] | 0,69             |
| <b>Kostnad per vunnet QALY</b>   |              |         | [-----]          |

## 4.2.3 Resultat i TLV:s grundscenario, med sidoöverenskommelse

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelse

|                                  | Nubeqa + ADT | ADT     | Ökning/minskning |
|----------------------------------|--------------|---------|------------------|
| Läkemedelskostnad                | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Övriga sjukvårdskostnader        | [-----]      | [-----] | [-----]          |
| Kostnader, totalt                | [-----]      | [-----] | 301 116 kr       |
| Totalt, levnadsår (odiskonterat) | [-----]      | [-----] | 0,97             |
| Totalt, QALYs                    | [-----]      | [-----] | 0,69             |
| <b>Kostnad per vunnet QALY</b>   |              |         | 434 620 kr       |

## 4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

TLV har genomfört ett antal känslighetsanalyser. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY ligger under en nivå som generellt anses som rimlig för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Tabell 12 TLV:s känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser                                   |  | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY |
|---|--|---------------|-----------|--------------|
| Censureringsmetod för MFS                             | Patienter med metastas vid baslinjen räknas som events | 298 858 kr    | 0,75      | 399 484 kr   |
| Livskvalitet PPS                                      | Enligt företagets uppskattning: 0,704                  | 301 116 kr    | 0,71      | 421 380 kr   |
| Kvarvarande lägre mortalitetsrisk                     | HR=[-] efter [-] år                                    | 302 561 kr    | 0,73      | 414 521 kr   |
|   | [-----]<br>[-----]<br>[-----]                          | -             | -         | -            |
| Extrapolering OS                                      | Nubeqa+ADT: Weibull<br>ADT: Weibull                    | 306 232 kr    | 0,82      | 371 581 kr   |
|   | Nubeqa+ADT: Gompertz<br>ADT: Gompertz                  | 298 603 kr    | 0,63      | 475 235 kr   |
| Extrapolering MFS                                     | Weibull  | 292 363 kr    | 0,73      | 401 586 kr   |
| Extrapolering ToT                                     | Enligt MFS   | 496 635 kr    | 0,69      | 716 823 kr   |
| Kostnad Nubeqa  | +10%   | 344 267 kr    | 0,69      | 496 902 kr   |
|   | -10%   | 257 966 kr    | 0,69      | 372 337 kr   |
| Efterföljande behandling                              | Enligt företagets uppskattning                         | 381 319 kr    | 0,69      | 551 238 kr   |
| Antagande kring återbäringsnivå för Xtandi och Zytiga | [-----]  | 335 100 kr    | 0,69      | 483 670 kr   |
|   | [-----]  | 369 083 kr    | 0,69      | 532 720 kr   |

## 4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet i flera parametrar i analysen. Däribland antaganden kring hur länge patienter är metastasfria efter avslutad behandling samt kring långsiktig överlevnad. TLV har utgått från en fördelning som är mer konservativ sett till underliggande

KM-estimat, men där förhållandet mellan ToT och MFS förblir relativt konstant. Detta minskar osäkerheten vid extrapolering av MFS. När extrapolering av OS jämförs med data från Erleadas studie [12] för samma indikation framstår den generaliserade gammafördelningen samt weibullfördelningen som de mest rimliga. Till följd av osäkerhet kring långsiktig överlevnad samt att weibullfördelningen tycks överskatta överlevnaden mot slutet av uppföljningstiden bedömer TLV att det är lämpligt att utgå från den generaliserade gammafördelningen. Till följd av osäkerhet kring långsiktig överlevnad och effekt av efterföljande behandling antar TLV att mortalitetsrisken är samma i båda behandlingsarmarna 18 månader efter uppföljningens slut. Även vid mer optimistiska extrapoleringar i TLV:s känslighetsanalyser är kostnaden per vunnet QALY rimlig i förhållande till effekten av Nubeqa+ADT. TLV ser även en osäkerhet kring behandlingstid samt övriga kostnader som resursförbrukning och efterföljande behandlingar.

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är robust för förändringar i dessa parametrar.

### **4.3 Budgetpåverkan**

Företaget uppskattar att cirka 500 patienter drabbas av nmCRPC per år. Av dessa uppskattar företaget att [---] patienter kommer att behandlas med Nubeqa+ADT. Det motsvarar en försäljning på cirka [-----] kronor. Den uppskattade försäljningen tar inte hänsyn till den sidoöverenskommelse som tecknats mellan TLV, regionerna och företaget.

### **4.4 Samlad bedömning av resultaten**

I TLV:s grundscenario, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 430 000 kronor. Det finns en hög osäkerhet i flera parametrar i analysen. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar en kostnad per vunnet QALY som generellt bedöms som rimlig för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE<sup>13</sup> i England rekommenderar Nubeqa för rutinmässig användning. Rekommendationen är beroende av det avtal som tecknats med företaget som gör att kostnaden minskar. NICE utvärdering pekar på hög osäkerheter kring långsiktig överlevnad och därför presenteras två scenarion för att ta hänsyn till denna osäkerhet. I båda dessa scenarion bedöms kostnaden per vunnet QALY ligga på en rimlig nivå i förhållande till effekten.

CADTH<sup>14</sup> i Kanada bedömer att Nubeqa inte är kostnadseffektivt till ansökt pris i Kanada. CADTH bedömer dock att Nubeqa+ÁDT är bättre än enbart ADT och rekommenderar därför användningen givet att priset reduceras för att förbättra kostnadseffektiviteten.

Legemiddelsverket i Norge har tidigare gjort en hälsoekonomisk utvärdering av läkemedlet Erleada vid nmCRPC<sup>15</sup> och rekommenderar användningen givet det rabatterade pris som Janssen-Cilag har erbjudit. Vid utvärderingen av Nubeqa bedömer Legemiddelsverket att effekten är jämförbar med Erleada och därför görs en kostnadsminimeringsanalys mellan läkemedlen. Analysen baseras på ansökt pris och tar inte hänsyn till de rabatterade priserna. Baserat på Legemiddelsverkets kostnadsminimerings analys kan ett avtal tecknas mellan Bayer och Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS) som gör att priset för behandling med Nubeqa blir samma eller lägre än Erleada.

### 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.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 13. Företaget uppgifter över subvention och pris i andra länder

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

<sup>13</sup> NICE = National Institute for Health and Care Excellence

<sup>14</sup> CADH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

## 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

TLV beslutade den 13 juni 2019 (dnr 2610/2018) att Xtandi ska kvarvara i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus. Som skäl för beslutet angavs bl.a. följande. TLV bedömde att högrisk icke-metastaserad CRPC är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, då sjukdomen leder till en för tidig död. TLV bedömde, i likhet med företaget, att det mest relevanta jämförelsealternativet var behandling med androgendepriationsterapi (ADT), då det speglar den nuvarande användningen. TLV ifrågasatte företagets hälsoekonomiska analys, eftersom företaget antog en betydande överlevnadsvinst vid behandling med Xtandi i kombination med ADT i det icke-metastatiska skedet jämfört med behandling med enbart ADT. TLV ansåg att det inte gick att dra den slutsatsen utifrån det kliniska underlaget. Utan en betydande överlevnadsvinst gick det inte utifrån underlaget att dra slutsatsen att den ökade kostnaden av behandling med Xtandi vid den nya indikationen högrisk icke-metastaserad CRPC står i rimlig relation till hälsovinsten. TLV bedömde att företaget inte hade visat att en sådan överlevnadsvinst existerar.

## 7 Sammanvägning

---

Nubeqa (darolutamid) är indicerat för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom. nmCRPC är prostatacancer som progredierar trots låga nivåer av testosteron under pågående kastrationsbehandling (ADT), samt att inga tecken till metastasering kan ses via bilddiagnostik.

TLV bedömer att högrisk-nmCRPC är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Merparten av patienterna progredierar med tiden till metastaserat tillstånd. Metastasering innebär högre symtombörda, mer komplikationer och ökad dödlighet.

Nubeqa (darolutamid) är en androgenreceptorhämmare. Den binder till androgenreceptorn i prostata och leder till ökad programmerad celledöd i tumören samt minskad tumörtillväxt.

I det svenska vårdprogrammet för prostatacancer rekommenderas behandling med ADT vid nmCRPC. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Nubeqa+ADT vid högrisk-nmCRPC är behandling med enbart ADT.

Den kliniska fas III-studien ARAMIS utvärderade effekt och säkerhet för behandling med darolutamid, jämfört med placebo, som tillägg till ADT vid nmCRPC hos patienter som bedömdes löpa hög risk för nära förestående metastaserad sjukdom. Studien visade att behandling med darolutamid+ADT resulterade i förlängd metastasfri överlevnad (MFS) samt förlängd total överlevnad (OS) jämfört med behandling med enbart ADT. Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant avseende både MFS och OS.

Företagets ansökta pris för Nubeqa är 30 576,89 kronor per förpackning, 112 tabletter á 300mg. Den rekommenderade dagliga dosen är 1 200mg, vilket leder till en månadskostnad på ca 33 000 kronor. Kostnaden för ADT, som ges tillsammans med Nubeqa samt utgör jämförelsealternativ, är cirka 1000 kronor i månaden.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet i flera parametrar i analysen. Detta beror främst på antaganden kring bibehållen lägre mortalitetsrisk och kostnader kopplat till efterföljande behandling.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Nubeqa inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Nubeqa till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med hänsyn till sidoöverenskommelsen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 430 000 kronor. Vidare visar samtliga av TLV:s känslighetsanalyser att kostnaden ligger på en nivå som generellt bedöms som rimlig i förhållande till effekten för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Med hänsyn till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Nubeqa ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

TLV har endast prövat om kostnaden för Nubeqa är rimlig i förhållande till läkemedlets nuvarande godkända indikation. Eftersom studier pågår gällande användning av Nubeqa för

nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till den godkända indikationen.

## 8 Referenser

---

- [1] "Socialstyrelsen. (2018, 2019-10-01). Cancer i siffror 2018. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>."
- [2] "R. C. i. samverkan, "Nationellt vårdprogram Prostatacancer," 2020-03-03 2020.."
- [3] M. R. Smith, F. Kabbinavar, F. Saad, A. Hussain, M. C. Gittelman, D. L. Bilhartz, *et al.*, "Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 2918-25, May 1 2005.
- [4] K. Fizazi, N. Shore, T. L. Tammela, A. Ulys, E. Vjaters, S. Polyakov, *et al.*, "Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer," *N Engl J Med*, vol. 380, pp. 1235-1246, Mar 28 2019.
- [5] K. Fizazi, N. Shore, T. L. Tammela, A. Ulys, E. Vjaters, S. Polyakov, *et al.*, "Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide," *N Engl J Med*, vol. 383, pp. 1040-1049, Sep 10 2020.
- [6] S. Jiang, "Darolutamide versus apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons. Presented at the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 2020 Annual Meeting, April 21–24, Houston, TX."
- [7] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [8] "National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA580: Enzalutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer. 2019 [31 May 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580..>"
- [9] "FINOSE joint assessment report Xtandi (enzalutamide) Assessed indication. Enzalutamide for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration resistant prostate cancer: [https://www.tlv.se/download/18.44daa2b916b2b015a09a7409/1560430441257/finose\\_assessment\\_xtandi.pdf](https://www.tlv.se/download/18.44daa2b916b2b015a09a7409/1560430441257/finose_assessment_xtandi.pdf)."
- [10] "Södra Regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2019. 2019. Available from: <https://sodrasjukvardsregionen.se/verksamhet/avtal-priser/>."
- [11] "Prostatacancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019. [https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/prostatacancer/rapporter/20200907\\_npcr\\_nationell\\_rapport\\_2019.pdf](https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/prostatacancer/rapporter/20200907_npcr_nationell_rapport_2019.pdf) ".
- [12] M. R. Smith, F. Saad, S. Chowdhury, S. Oudard, B. A. Hadaschik, J. N. Graff, *et al.*, "Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer," *Eur Urol*, vol. 79, pp. 150-158, Jan 2021.

## 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.