TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Erleada (apalutamid)

Filmdragerad tablett

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom.

Behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 3664/2020
Datum för nämndmöte: 2021-04-22/23
Punkt enligt föredragningslista: 8

Översikt

Produkten	
Varumärke	Erleada
Aktiv substans	apalutamid
ATC-kod	L02BB05
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Janssen-Cilag AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-05-29
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med hög risk att utveckla metastaserad sjukdom (nmCRPC) Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög för både nmCRPC och mHSPC
Relevant jämförelsealternativ	nmCRPC: behandling med enbart androgen deprivationsterapi (ADT) mHSPC: behandling med enbart ADT, docetaxel som tillägg till ADT och Zytiga+prednisolon som tillägg till ADT
Antal patienter aktuella för behandling med Erleada i Sverige	nmCRPC: [--] nya patienter/år (företagets uppgift) mHSPC: [--] patienter/år (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde/år (fullskalig försäljning, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen)	AIP cirka [--] miljoner kronor (nmCRPC och mHSPC)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Erleada	60 mg	112 stycken	28 789,00	29 411,03

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom), Christoffer Knutsson (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: 3664/2020

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 1	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
Subventioneras endast för behandling av vuxna män med 1) icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

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. Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) är prostatacancer som bildat metastaser men inte är påvisat kastrationsresistent.
- TLV bedömer svårighetsgraden för högrisk-nmCRPC och mHSPC som mycket hög.
- Erleada är indicerat för behandling av vuxna män med nmCRPC som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom samt för behandling av vuxna män med mHSPC. I båda fallen kombineras Erleada med ADT.
- Den aktiva substansen i Erleada, apalutamid, är en androgenreceptorhämmare.
- TLV bedömer att vid nmCRPC är relevant jämförelsealternativ till Erleada+ADT behandling med enbart ADT.
- TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till Erleada+ADT vid mHSPC är behandling med enbart ADT, docetaxel som tillägg till ADT och, för en andel patienter, även Zytiga+prednisolon som tillägg till ADT.
- Apalutamids effekt och säkerhet vid högrisk-nmCRPC utvärderades i fas III-studien SPARTAN. Studiedata visar en signifikant förlängning av både metastasfri och total överlevnad vid behandling med apalutamid+ADT jämfört med enbart ADT.
- Apalutamids effekt och säkerhet vid mHSPC utvärderades i fas III-studien TITAN. Studiedata visar en signifikant förlängning av både radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) och total överlevnad vid behandling med apalutamid+ADT jämfört med enbart ADT. Företaget har även inkommit med en indirekt effektjämförels mot docetaxel+ADT som visar en effektfördel för apalutamid+ADT både avseende rPFS och OS. Företaget har däremot inte inkommit med någon indirekt effektjämförelse mot Zytiga+ADT för den andel patienter med mHSPC som skulle kunna behandlas med Zytiga+ADT.
- Företaget har kommit in med tre hälsoekonomisk analyser. I den första analysen jämförs Erleada+ADT med ADT vid nmCRPC. I den andra och tredje analysen jämförs Erleada+ADT med ADT och med Docetaxel+ADT vid mHSPC.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
    - Antaganden kring relativ effekt och kvarvarande lägre mortalitetsrisk
    - Antaganden kring efterföljande behandling
    - Kostnad för behandling med Erleada+ADT
- Till ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Erleada till cirka 32 000 kronor per månad. Företaget har uppskattat läkemedelskostnaden för ADT till cirka 1 000 kronor per månad.

- 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 Erleada inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Erleada till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Sidoöverenskommelsen leder till att samtliga känslighetsanalyser för jämförelserna mot ADT (nmCRPC och mHSPC) visar en kostnad per vunnet QALY som bedöms som rimlig i förhållande till effekten för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Det finns fortsatt en hög osäkerhet kring jämförelsen med Docetaxel+ADT vid mHSPC.
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY för jämförelsen med ADT vid nmCRPC till cirka 360 000 kronor och för jämförelsen med ADT vid mHSPC till cirka 640 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY vid mHSPC ligger i nivå med uppskattning i utvärderingen av Zytiga (dnr. 430/2018).
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för jämförelsen med Docetaxel+ADT vid mHSPC till cirka 850 000 kronor
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Erleada ska ingå i läkemedelsförmånerna.
- TLV har endast prövat om kostnaden för Erleada är rimlig i förhållande till läkemedlets nuvarande godkända indikationer. Eftersom studier pågår gällande användning av Erleada för nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till de godkända indikationerna.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 1

2.1 Generellt om prostatacancer 1
2.2 Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) 1
2.3 Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) 2
2.4 Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) 3
2.5 Läkemedlet 3
2.6 Behandling 4

3 Erleada vid nmCRPC 4

3.1 Behandling och svårighetsgrad 4
3.2 Klinisk effekt och säkerhet 5

4 Erleada vid mHSPC 11

4.1 Behandling och svårighetsgrad 11
4.2 Klinisk effekt och säkerhet 11

5 Hälsoekonomi vid nmCRPC 19

5.1 Effektmått 19
5.2 Kostnader och resursutnyttjande 24

6 Resultat vid nmCRPC 27

6.1 Företagets grundscenario 27
6.2 TLV:s grundscenario 28
6.3 Budgetpåverkan 30
6.4 Samlad bedömning av resultaten 30

7 Hälsoekonomi vid mHSPC 31

7.1 Effektmått 31

8 Resultat vid mHSPC 40

8.1 Resultat företagets analyser 40
8.2 Resultat TLV:s analyser 43
8.3 Osäkerheter i resultaten 46
8.4 Budgetpåverkan 46
8.5 Samlad bedömning av resultaten 46

9 Subvention och prisnivåer i andra länder 47

9.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 47
9.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 47

10 Regler och praxis 48

10.1 Den etiska plattformen 48
10.2 Författningstext m.m. 48

10.3 Praxis 48
11 Sammanvägning 50
12 Referenser 52
Bilagor 54
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 54

Ordlista

ADT: androgen deprivationsterapi. Används i denna utredning synonymt med ”kastrationsbehandling”. (androgen deprivation therapy)
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CRPC: kastrationsresistent prostatacancer (castration-resistant prostate cancer)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. Skala för bedömning av allmäntillstånd/funktionsstatus.
GnRH: Gonadotropinfrisättande hormon (gonadotropin-releasing hormone)
mCRPC: metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (metastatic castration-resistant prostate cancer)
MFS: metastasfri överlevnad (metastasis free survival)
mHSPC: metastaserad hormonkänslig prostatacancer
nmCRPC: icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (non-metastatic castration-resistant prostate cancer)
OS: total överlevnad (overall survival)
PFS: progressionsfri överlevnad (progression-free survival)
PFS2: progressionsfri överlevnad vid första efterföljande behandling (progression-free survival during first subsequent therapy)
PSA: prostataspecifikt antigen (prostate specific antigen)
PSADT: PSA dubbleringstid (PSA doubling time)
rPFS: radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (radiographic progression-free survival)

1 Bakgrund

Denna utvärdering avser följande indikationer för Erleada (apalutamid):

1- Behandling av vuxna män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom
2- Behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT)

Företaget har tidigare ansökt om subvention (766/2020), men valde att återkalla sin ansökan efter att regionerna tackade nej till att inleda trepartsförhandlingar med företaget i syfte att reducera behandlingskostnaderna för Erleada. Inom ramen för nuvarande ansökan (3664/2020) beslutade regionerna att inleda trepartsöverläggningar med företaget.

2 Medicinskt underlag

2.1 Generellt om prostatacancer

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige, cirka 120 000 män har diagnostiserats med sjukdomen. År 2016 diagnostiserades 10 474 nya fall av sjukdomen. Medianåldern för diagnos var 70 år [1]. Prostatacancer är också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige, med 2 345 avlidna år 2017.

Prostatans tillväxt och funktion styrs av manliga könshormoner (androgener), testosteron och dihydrotestosteron. Testosteron bildas främst i testiklarna, medan dihydrotestosteron bildas då testosteron omvandlas av andra vävnader i kroppen [3]. Risken att avlida av prostatacancer påverkas av tumörens utbredning, tillväxttakt och hur aggressiv den är [1, 2]. När tumören har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserat) är cancern inte längre möjlig att bota.

Ungefär hälften av alla män med prostatacancer genomgår behandling i botande syfte, vilken kan vara operation (radikal prostatektomi[1]) eller strålbehandling [1]. Vid senare återfall med stigande prostataspecifikt antigen (PSA)[2] kan det för en del patienter bli aktuellt med hormonell behandling. Flera läkemedel finns att tillgå i detta skede. Bikalutamid (antiandrogen)[3] är ett vanligt förstahandsalternativ [2]. Vid sjukdomsprogression byter man till kastrationsbehandling, vilken kan ske kirurgiskt genom borttag av testiklarna, eller medicinskt med injektion av GnRH[4]-analog eller GnRH-antagonist [1, 2]. I följande text används begreppet androgen deprivationsterapi (ADT) synonymt med begreppet kastrationsbehandling.

2.2 Icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

nmCRPC definieras som prostatacancer som påvisar kastrationsresistens men som ännu inte 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. Förr eller senare progredierar prostatacancern under ADT-behandling och kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) utvecklas [2]. CRPC definieras som prostatacancer som progredierar trots kastrationslåga nivåer av testosteron under pågående kastrationsbehandling [4].

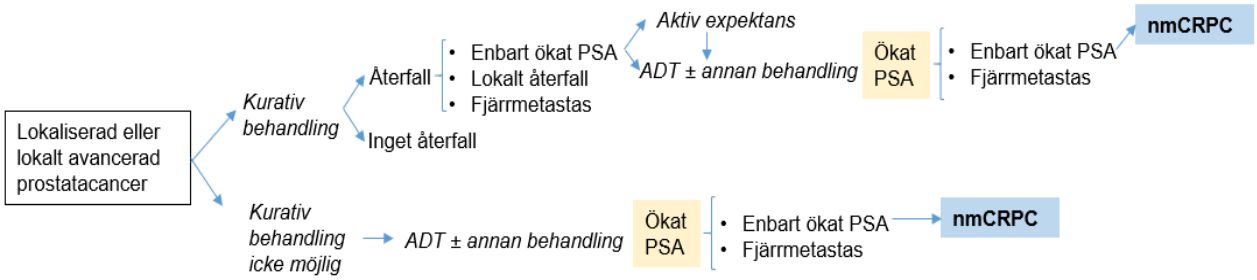
[1] Bortoperation av prostatakörteln
[2] PSA är ett ämne som utsöndras av såväl normala prostatakörtlar som av prostatacancerceller. PSA mäts i blodprov vid utredning och uppföljning av prostatacancer.
[3] Bikalutamid är en icke-steroidal antiandrogen som hämmar bindningen av testosteron vid androgenreceptorn utan att minska testosteronnivån i plasma.
[4] GnRH = Gonadotropin-releasing hormone/Gonadotropinfrisättande hormon.

Enligt det nationella vårdprogrammet [2] innebär CRPC att nivån av testosteron i plasma är under 1,7 nmol/l (50 ng/dl) med minst ett av nedanstående tecken till progress:

- lokal progress värderad genom palpation eller bilddiagnostik.
- nytillkomna eller växande metastaser.
- ökning av PSA-värdet med > 1 µg/l vid totalt PSA > 2 µg/l i minst två på varandra följande prov med minst en veckas mellanrum.

Bilddiagnostik i form av skelettskintigrafi och datortomografi genomförs för att kartlägga tumörens utbredning och identifiera eventuella metastaser. Om inga metastaser kan identifieras är detta nmCRPC. Med tiden utvecklar merparten av patienterna med nmCRPC metastaser, och sjukdomen övergår i metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Det uppskattas att en tredjedel av de med stigande PSA-värden utvecklar skelettmetastaser inom två år [5]. Figur 1 beskriver den kliniska utvecklingen av nmCRPC.

Figur 1. Kliniskt förlopp över utveckling av icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.



TLV:s tidigare anlitade expert i ärende 766/2020 uppskattade att 1000-2000 män diagnostiseras med denna form av prostatacancer, varav ungefär hälften klassificeras som högrisk. Vidare antas förekomsten vara ungefär lika stor, då patienterna inte befinner sig så länge i detta stadie av sjukdom.

2.3 Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

mHSPC definieras som prostatacancer som bildat metastaser men inte är påvisad kastrationsresistens [6]. I denna patientpopulation finns män med nydiagnostiserad prostatacancer, där metastaser upptäckts i samband med diagnos. Patientpopulationen består också av män som haft lokaliserad prostatacancer, som sedan har progredierat och bildat metastaser. Sjukdomen är i detta stadie obotlig. För detta sjukdomstillstånd förekommer både begreppen mHSPC och mCSPC. Begreppen är utbytbara och avser samma patientpopulation. I denna utvärdering används begreppet mHSPC. mHSPC definieras som prostatacancer som bildat metastaser men inte är påvisad kastrationsresistens.

Prognostiska faktorer som påverkar överlevnad vid mHSPC inkluderar följande: hög PSA-nivå vid diagnos, hög Gleasonsumma[5], högt tumörstadie[6], sämre funktionsstatus enligt WHO[7], hög ålder och förekomst av skelettmetastaser. De flesta män med mHSPC progredierar till kastrationsresistent tillstånd inom en mediantid på ungefär ett år [6].

Uppgifter från europeiska registerstudier antyder att upp emot 30 procent av alla män med nydiagnostiserad prostatacancer kan ha fjärrmetastaser vid diagnostillfället [6]. TLV:s tidigare anlitade expert i ärende 766/2020 uppskattade att cirka 1000 svenska män diagnostiseras årligen med denna cancerform.

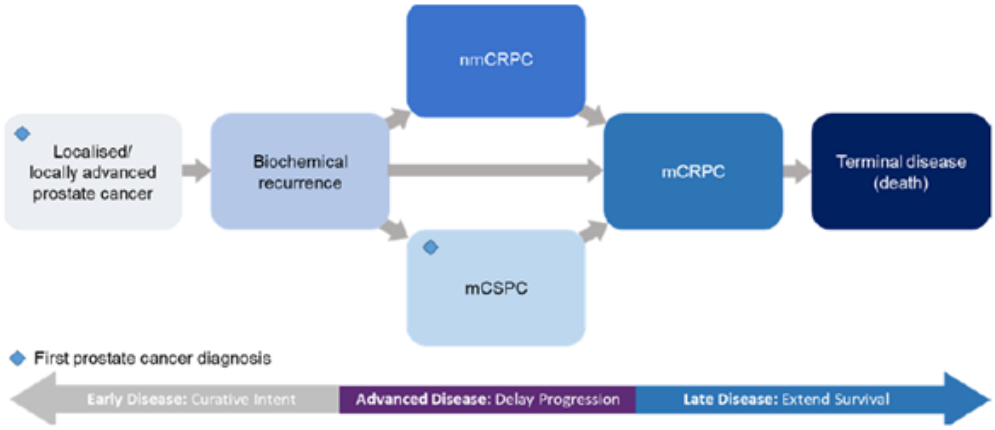
[5] Gleasonsumma är ett mått på tumörcellernas differentieringsgrad. Ju högre värde (max 10) på Gleasonsumma desto aggressivare cancer
[6] Enligt TNM-stadieindelningssystemet där T relaterar till storlek och utbredning av primärtumören, N till utbredning i regionala lymfkörtlar och M till förekomst av fjärrmetastaser
[7] Sträcker sig från 0 (inga/milda symtom) till 5 (död)

2.4 Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)

Med tiden utvecklar merparten av patienterna med nmCRPC metastaser, och sjukdomen övergår i mCRPC. Även mHSPC blir så småningom kastrationsresistent och övergår i mCRPC. Vid konstaterad fjärrmetastasering[8], utbredd regional lymfkörtelmetastasering eller överväxt på andra organ än sädesblåsor anses prostatacancern vara obotlig [2].

Figur 2 visar schematiskt de olika stadierna i utvecklingen av prostatacancer.

Figur 2. Schematisk bild över de olika stadierna av prostatacancer



nmCRPC: icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, mCSPC=mHSPC: metastaserad hormonkänslig prostatacancer, mCRPC: metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. Kastrationskänslig: en patient som sedan tidigare är obehandlad med hormonell behandling eller har behandlats men inte utvecklat resistens. Kastrationsresistent: en patient med sjukdomsprogression trots pågående behandling med hormonell behandling (ADT)

2.5 Läkemedlet

Erleada (filmdragerad tablett) innehåller den aktiva substansen apalutamid. Apalutamid är en oralt administrerad androgenreceptorhämmare. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa i januari 2019 för behandling av vuxna män med nmCRPC som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom. I januari 2020 godkändes Erleada även för behandling av vuxna män med mHSPC i kombination med ADT.

2.5.1 Indikation

Erleada är avsett att användas för:

- Behandling av vuxna män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom.
- Behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

2.5.2 Verkningsmekanism

Erleada är en selektiv androgenreceptorhämmare. Erleada förhindrar androgenreceptorns förflyttning till cellkärnan samt hämmar DNA-bindning och uttrycket av gener nödvändiga för tumörcellernas tillväxt/förökning. Sammantaget leder detta till att programmerad celldöd i tumören ökar och att tumörtillväxten avstannar [4, 7].

2.5.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Erleada är 240 mg (fyra tabletter om 60 mg) dagligen som en oral engångsdos. Medicinsk kastration med en gonadotropinfrisättande hormonanalog/-antagonist (GnRH-analog/-antagonist) ska bibehållas hos patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

[8] Fjärrmetastasering = metastas i annat organ än prostata

2.6 Behandling

2.6.1 Aktuella behandlingsrekommendationer - primärbehandling [2]

Olika behandlingsalternativ för primärbehandling är expektans, aktiv monitorering, strålbehandling, operation (radikal prostatektomi) och primär hormonell behandling. Operation (radikal prostatektomi) eller strålbehandling är behandling som ges i botande syfte. Primär hormonell behandling (bikalutamid i första hand och GnRH-analog i andra hand) rekommenderas för patienter med högriskcancer och mer än fem års förväntad kvarvarande livstid som av något skäl inte är aktuella för behandling i botande syfte, samt för dem med kortare förväntad kvarvarande livstid som har symtom av cancern.

3 Erleada vid nmCRPC

3.1 Behandling och svårighetsgrad

3.1.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [2]

Vid lokal progress av primärtumören bör lokal strålbehandling, i symtomlindrande syfte, övervägas. Bikalutamid 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 tidpunkten för vårdprogrammets revidering hade Nubeqa inte godkänd indikation för nmCRPC.

ADT bör pågå under hela det fortsatta sjukdomsförloppet, även vid metastaserad sjukdom. För medicinsk kastration finns flera likvärdiga GnRH-analoger att tillgå. I Sverige tillämpas kirurgisk kastration hos en minoritet av patienterna.

Efterföljande behandling vid mCRPC

Som första linjens behandling vid mCRPC hos män med gott allmäntillstånd rekommenderas antingen abirateronacetat (Zytiga) med prednisolon, Xtandi eller docetaxel. I andra linjen rekommenderas samma läkemedel samt kabazitaxel (Jevtana). Radium-223 rekommenderas enbart om cytostatika inte har kunnat eller kan användas. Behandlingsvalet påverkas av vilken behandling som gavs i första linjen. Behandling med abirateronacetat med prednisolon efter progress på enzalutamid eller tvärtom rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt. Docetaxel och kabazitaxel är cytostatika. Abirateronacetat och enzalutamid är vanligt förekommande i svensk klinisk praxis i första linjen.

3.1.2 Jämförelsealternativ

Företaget jämför Erleada 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.

TLV:s diskussion

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. Nubeqa 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 Erleada i kombination med ADT.

3.1.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion
Män med kastrationsresistent prostatacancer kan ha metastaserad eller icke-metastaserad sjukdom. Merparten av patienterna med högrisk-nmCRPC utvecklar med tiden metastaser. Metastasering innebär högre symtombörda, mer komplikationer och ökad dödlighet. Skelettmetastasering vid prostatacancer kan orsaka smärta och frakturer [1, 2] och påverka den hälsorelaterade livskvaliteten negativt [9, 10].

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

3.2 Klinisk effekt och säkerhet

3.2.1 Klinisk studie

Effekt och säkerhet för apalutamid har utvärderats i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad, multicenter fas III-studie (SPARTAN) [10].

Tabell 1. Sammanfattning av SPARTAN [10, 11]

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
SPARTAN	Randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad	Apalutamid + ADT vs placebo + ADT	1 207 patienter med nmCRPC och hög risk för metastasering	**MFS** (mediantid): Apalutamid: 40,5 månader Placebo: 16,2 månader HR 0,280 (95% KI: 0,227-0,346) till förmån för apalutamid **OS** (mediantid): Apalutamid: 73,9 månader Placebo: 59,9 månader HR 0,784 (95% KI: 0,643-0,956) till förmån för apalutamid

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

Metod
I SPARTAN-studien inkluderades, under perioden oktober 2013 till december 2016, 1 207 patienter med nmCRPC och hög risk för metastasering. Hög risk för metastasering definierades som dubbleringstid för PSA (PSADT) ≤10 månader. Kastrationsresistens verifierades med tre förhöjda PSA-värden. Patienterna randomiserades, dubbelblindat i 2:1 förhållande, till att antingen erhålla apalutamid+ADT eller placebo+ADT. Patienterna fick fortsätta behandlingen fram till sjukdomsprogression definierat som blindad oberoende central granskning (BICR), påbörjad ny behandling, oacceptabel toxicitet eller tillbakadraget samtycke.

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). Andra kriterier för inklusion i studie var ECOG[9]-funktionsstatus 0 eller 1 samt adekvat organfunktion. Tidigare behandling med följande läkemedel var skäl för exklusion ur studien: andra generationens antiandrogen (t.ex. enzalutamid, abirateronacetat, apalutamid), radioaktiva läkemedel och kemoterapi som inte utgjort adjuvant/neoadjuvant behandling. Tidigare krampanfall eller medicinskt tillstånd som ökar risken för krampanfall fick inte förekomma.

Skelettskintigrafi och datortomografi genomfördes för att dokumentera metastaserna. Vid konstaterad metastas och avslutad behandling med apalutamid/placebo rekommenderades

[9] 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).

abirateronacetat (Zytiga) i kombination med prednison som förstahandsval. En första interimanalys har redovisats baserad på datauttag i maj 2017. Denna blev också slutlig analys för MFS. Efter utvärdering av effekt och biverkningar för apalutamid kunde studien oblindas i juli 2017. Då blev det möjligt för patienterna i placeboarmen att få behandling med apalutamid. Slutlig analys för total överlevnad skedde med datauttag den 1 februari 2020.

Studiens **primära** effektmått var metastasfri överlevnad (MFS), definierat som tid från randomisering tills fjärrmetastasering i skelett eller vävnad, alternativt dödsfall.

Viktiga **sekundära** effektmått var:
- Total överlevnad (OS): tid från randomisering till dödsfall
- Tid till symptomgivande progression: tid från randomisering till symtom såsom fraktur, ryggmärgskompression, behov av kirurgi/strålning av skelett eller förvärrade symtom
- Tid till påbörjad cytostatikabehandling: tid från randomisering till påbörjad cytostatikabehandling mot prostatacancer

Övriga effektmått var:
- Progressionsfri överlevnad på första efterföljande behandling (PFS 2): Tid från randomisering till prövarbedömd sjukdomsprogression under första efterföljande behandling mot prostatacancer, alternativt dödsfall.
- Tid till PSA-stegring: Tid från randomisering till PSA-stegring
- Hälsorelaterad livskvalitet och cancerspecifika symptom utvärderade med det prostatacancerspecifika frågeformuläret FACT-P[10] samt med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D.

Resultat

Vid slutlig analys var median behandlingstid 33 månader för apalutamid-armen, jämfört med 12 månader för placeboarmen [11]. Baslinjekarakteristika hos patienterna i SPARTAN-studien framgår i tabell 2.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika i SPARTAN-studien [10]

Table 1. Demographic and Disease Characteristics at Baseline.*

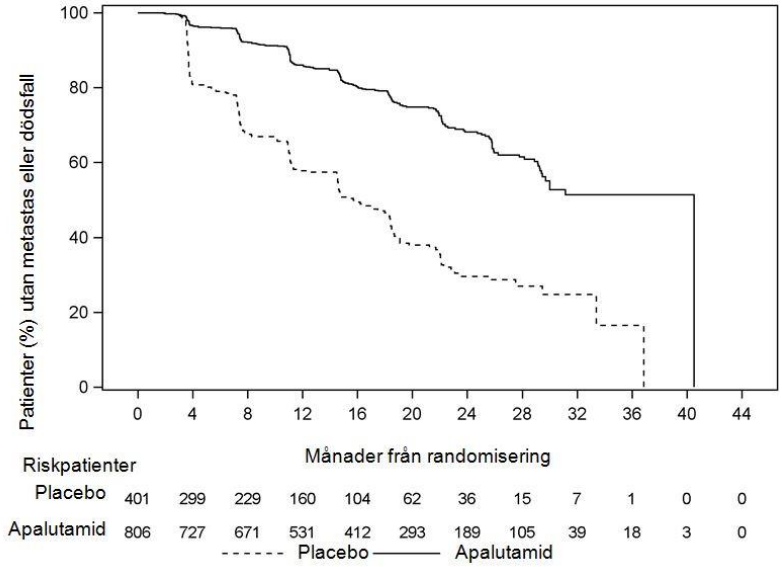
Characteristic	Apalutamide (N = 806)	Placebo (N = 401)
Age — yr		
Median	74	74
Range	48–94	52–97
Median time from initial diagnosis to randomization — yr	7.95	7.85
Prostate-specific antigen doubling time		
Median — mo	4.40	4.50
≤6 Mo — no. (%)	576 (71.5)	284 (70.8)
>6 Mo — no. (%)	230 (28.5)	117 (29.2)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

[10] Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate

Primärt effektmått
En MFS-händelse konstaterades hos 25,9 procent av patienterna i apalutamid-armen mot 52,4 procent i placebo-armen. Mediantiden för MFS var 40,5 månader i apalutamid-armen mot 15,7 månader i placeboarmen (HR 0,297; 95% KI: 0,244-0,362, p<0,001). Resultaten var samstämmiga för samtliga undersökta subgrupper[11].

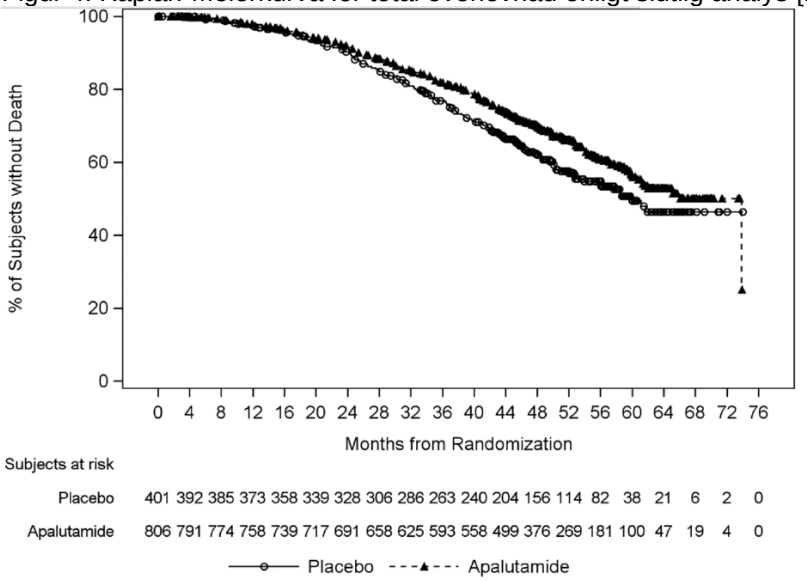
Kaplan-Meierkurva för metastasfri överlevnad visas i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier kurva för metastasfri överlevnad



Sekundära effektmått
Vid slutlig analys [11] hade 34 procent i apalutamid-armen avlidit mot 38 procent i placeboarmen. Median OS var 74 månader i apalutamid-armen mot 60 månader i placeboarmen (HR=0,784; 95% KI: 0,643-0,956, p=0,0161). Se figur 4 för Kaplan-Meierkurva.

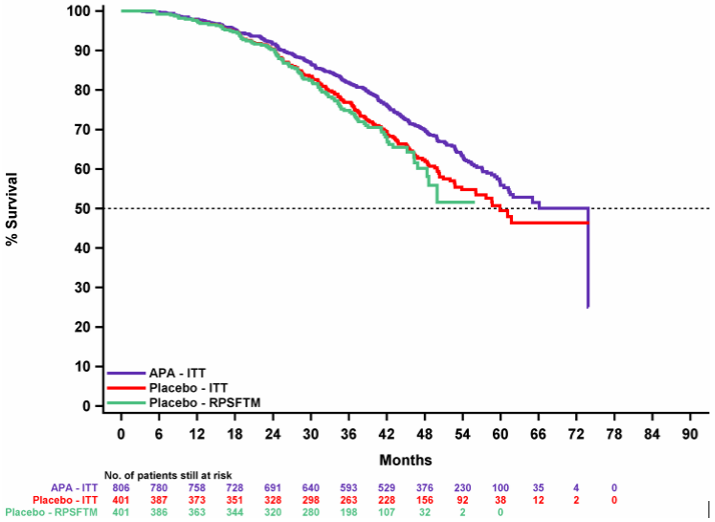
Figur 4. Kaplan-Meierkurva för total överlevnad enligt slutlig analys [11].



[11] Inklusive hos patienter med PSADT ≤ 6 månader eller > 6 månader som utgjorde stratifieringsfaktorer i studien

När studien oblindades övergick 20 procent av patienterna i placeboarmen till behandling med apalutamid. Företaget presenterar data som justerats för denna överkorsning[12], se figur 5. Hasardkvot för OS med denna justering är HR=0,692 (95% KI: 0,550-0,872, p=0,0018).

Figur 5. Kaplan-Meierkurva för total överlevnad justerad för överkorsning [11]



ADT= Androgen deprivation therapy; CCO= Clinical cut-off; IA= Interim analysis; ITT= Intent-to-Treat; RPSFTM= Rank preserving structural failure time model

Tid till symptomgivande progression var vid första datauttag signifikant längre för apalutamid (HR=0,45, 95% KI:0,32-0,63, p<0,001). Mediantid till symptomgivande progression kunde inte beräknas för någon av behandlingsarmarna.

Vid slutlig analys behandlades 19 procent i apalutamid-armen och 26 procent i placeboarmen med cytostatika. Mediantid till påbörjad cytostatikabehandling kunde inte uppskattas för någon av armarna. Risken var dock signifikant lägre med apalutamid (HR=0,629, 95% KI: 0,489-0,808; P=0,0002).

Övriga effektmått

39,6 procent i apalutamid-armen och 47,4 procent i placeboarmen progredierade i prostatacancer alternativt avled under efterföljande behandling. Median PFS2 var 55,6 månader i apalutamid-armen mot 41,2 månader för placebo (HR=0,57; 95% KI: 0,47-0,68; P < 0,0001).

Tid till PSA-stegring redovisas i primäranalysen. Vid denna tidpunkt hade majoriteten av patienterna i placeboarmen (83,3 procent) haft PSA-stegring. Motsvarande andel för patienterna i apalutamid-armen var 23,8 procent. Mediantid till PSA-stegring var 3,71 månader i placeboarmen, men hade inte uppnåtts för apalutamid-armen (HR= 0,06, 95% KI: 0,05-0,08).

Efterföljande behandling

Efterföljande behandlingar samt fördelning mellan olika behandlingsalternativ vid slutlig analys visas i tabell 3.

[12] Justeringen sker enligt metoden Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM). Syftet med denna metod är att prognosticera ett sjukdomsförlopp vid överkorsning som om att de patienter som bytte behandlingsalternativ aldrig behandlades med Erleada.

Tabell 3. Efterföljande behandlingar i SPARTAN vid slutlig analys [11]

Treatment in nmCRPC	Treatment line	Abiraterone	Enzalutamide	Docetaxel	Cabazitaxel	Radium-223	Other treatments
Apalutamide + ADT	1st line	81.4%	8.9%	9.2%	0.0%	0.6%	0.0%
	2nd line	18.6%	22.4%	49.1%	5.0%	5.0%	0.0%
	3rd line	17.2%	24.1%	32.2%	18.4%	8.0%	0.0%
ADT alone	1st line	78.3%	14.2%	6.7%	0.4%	0.4%	0.0%
	2nd line	23.9%	32.1%	34.9%	4.6%	4.6%	0.0%
	3rd line	20.8%	29.9%	31.2%	11.7%	6.5%	0.0%

Biverkningar

Enligt företagets opublicerade och konfidentiella uppgifter krävdes dosreduktion på grund av biverkningar hos [--] procent i apalutamidarmen och [--] procent i placeboarmen. Tillfälliga avbrott i behandlingen på grund av biverkningar krävdes för [--] procent av de som behandlades med apalutamid respektive [--] procent vid behandling med placebo.

Enligt slutlig analys av SPARTAN-studien var de vanligaste biverkningarna i apalutamid-armen trötthet (33 procent), högt blodtryck (28 procent), hudutslag (26 procent), diarré (23 procent), illamående (20 procent), fall (22 procent), viktminskning (20 procent), artralgi (20 procent), ryggvärk (18 procent), frakturer (18 procent) och värmevallningar (15 procent). Benskörhet är vanligt vid kastrationsbehandling, vilket medför ökad risk för fraktur. Hälften av patienterna har benskörhet efter fyra års kastrationsbehandling. Vid justering för behandlingstid var krampanfall, hudutslag, fall och fraktur vanligare hos patienter i studiens apalutamidarm jämfört med hos patienterna i placeboarmen. Enligt företagets slutliga analys har krampanfall rapporterats hos 0,6 procent av studiedeltagarna i apalutamidarmen, inga krampanfall har rapporterats för placeboarmen [11].

CHMP:s synpunkter [4]

Den utvärdering som gjorts av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) baseras huvudsakligen på effektdata från datauttag i maj 2017. OS-data var omogna och inga slutsatser kunde dras för detta effektmått. CHMP anger att huvudsaklig slutsats som kan dras baserat på SPARTAN-studien är att apalutamid fördröjer metastasutveckling för den studerade patientpopulationen. I avsaknad av mogna OS-data (observera att uppdaterade OS-data har tillhandahållits efter utvärderingen från CHMP) anser CHMP att det är svårt att dra några slutsatser om relevansen av förlängd MFS ur ett långtidsperspektiv. Som helhet bedömdes nytta-riskbalansen som positiv till fördel för Erleada.

TLV:s diskussion

Data från SPARTAN-studien visar en signifikant förlängd metastasfri överlevnad samt total överlevnad vid behandling av patienter med högrisk-nmCRPC med apalutamid+ADT jämfört med placebo+ADT. Median överlevnaden var 14 månader längre med apalutamid+ADT.

Merparten av patienterna i SPARTAN-studien behandlades med abirateronacetat i kombination med prednison som första efterföljande behandling. Därefter var enzalutamid och docetaxel vanligast. För placeboarmen ter sig efterföljande behandling vara i linje med svenska behandlingsriktlinjer. Nationella vårdprogrammet rekommenderar inte behandling med abirateronacetat efter progress på enzalutamid då evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt. Mot denna bakgrund borde cytostatika utgöra ett mera rationellt val efter progress på apalutamid. Storleken på den relativa effekten vid val av annan efterföljande behandling, såsom cytostatika, kan därför inte bedömas utifrån SPARTAN-studien.

TLV:s bedömning:
SPARTAN-studien visar att tillägg av apalutamid till ADT jämfört med enbart ADT vid högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer resulterar i statistiskt signifikant och kliniskt relevant effekt på både metastasfri överlevnad och total överlevnad.

4 Erleada vid mHSPC

4.1 Behandling och svårighetsgrad

4.1.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I det nationella vårdprogrammet för prostatacancer [2] rekommenderas:

1- ADT som basbehandling
2- Tillägg av docetaxel vid gott allmäntillstånd och ringa samsjuklighet
3- Tillägg av Zytiga (abirateronacetat) med prednisolon hos män med nydiagnostiserad mHSPC när docetaxel inte är lämpligt och minst två av följande riskfaktorer föreligger:
   - tre eller fler skelettmetastaser
   - visceral metastasering
   - Gleasonsumma ≥ 8
4- Tillägg av strålbehandling mot primärtumören hos patienter med liten metastasbörda

4.1.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger behandling med enbart ADT som det mest relevanta jämförelsealternativet till att behandla med Erleada i kombination med ADT. Företaget anger även att behandling med docetaxel som tillägg till ADT är ett jämförelsealternativ hos patienter med gott allmäntillstånd. När det gäller Zytiga+prednisolon som tillägg till ADT anger företaget att denna behandling är aktuell för en subgrupp av patienter med mHSPC. På grund av smalare indikation för Zytiga anser därför företaget att Zytiga som tillägg till ADT inte bör betraktas som ett relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, liksom företaget, att behandling med enbart ADT och docetaxel som tillägg till ADT utgör relevanta jämförelsealternativ till att behandla med Erleada i kombination med ADT. TLV bedömer även att för en andel patienter med mHSPC utgör Zytiga+prednisolon som tillägg till ADT ett relevant jämförelsealternativ. TLV har valt att inte fokusera på strålning som jämförelsealternativ till apalutamid inom ramen för den nuvarande utredningen.

4.1.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

De flesta patienter med mHSPC progredierar och utvecklar kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Skelettmetastaser vid prostatacancer, liksom lever- och lungmetastaser, är förenade med förkortad överlevnad. Metastasering innebär även högre symtombörda, mer komplikationer och nedsatt livskvalitet/allmäntillstånd. Skelettmetastasering vid prostatacancer kan orsaka smärta och frakturer och påverka den hälsorelaterade livskvaliteten negativt.

TLV:s bedömning: Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) har en mycket hög svårighetsgrad eftersom tillståndet innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och livslängd.

4.2 Klinisk effekt och säkerhet

4.2.1 Klinisk studie

Effekt och säkerhet av apalutamid i kombination med ADT i jämförelse med enbart ADT vid mHSPC har studerats i den randomiserade dubbelblinda studien TITAN [12].

Tabell 4. Sammanfattning över TITAN-studien

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
TITAN	Randomiserad dubbelblind och placebo-kontrollerad	Apalutamid + ADT vs ADT	1 052 patienter med mHSPC	**OS**: mediantiderna ej uppnådda. HR 0,67 (95% KI 0,51 – 0,89; p=0,005) till förmån för apalutamid **rPFS**: Median tid 22,1 månader i placebo-gruppen och ej uppnådd i apalutamid-gruppen. HR 0,48; 95% KI 0,39 – 0,60; p<0,001 till förmån för apalutamid

mHSPC Metastaserad hormonkänslig prostatacancer OS Total överlevnad rPFS Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad

Metod

Från december 2015 till juli 2017 randomiserade TITAN-studien dubbelblindat 1 052 patienter med mHSPC till att antingen erhålla apalutamid (240 mg dagligen som en oral engångsdos) eller placebo (1:1 förhållande). Båda alternativen gavs som tillägg till ADT som bestod av antingen behandling med GnRH-analog eller av bilateral orkidektomi (kirurgisk kastration).

För inklusion i studien krävdes att patienterna skulle ha minst en skelettmetastas påvisad med skelettscintigrafi med eller utan visceralt- eller lymfkörtelengagemang. Patienterna befann sig i ECOG funktionsstatus 0 eller 1. Studien tillät tidigare behandling med docetaxel och inkluderade både patienter med hög och låg volym av metastaser[13].

Medianåldern på de inkluderade patienterna var 68 år och mediantiden från diagnostisering av tumörsjukdomen till randomisering i studien var fyra månader. 10,7 procent av patienterna hade tidigare behandlats med docetaxel. 81 procent av patienterna uppvisade metastasering vid diagnostillfället och resten hade progredierat efter tidigare kurativ behandling. Metastaserna klassades som högvolym hos 62,7 procent och som lågvolym hos 37,3 procent av patienterna. Studiepopulationen stratifierades baserat på Gleasonsumma vid diagnos (≤7 vs >7), tidigare användning av docetaxel samt region i världen.

Studiens **primära** effektmått var total överlevnad (**OS**) och prövarbedömd radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (**rPFS**), vilket definierades som tiden från randomisering till dokumentation av sjukdomsprogression med hjälp av bilddiagnostik eller död oavsett orsak.

Studiens **sekundära** effektmått var:
- mediantid till initiering av efterföljande kemoterapi
- signifikant ökad smärtupplevelse
- initiering av kronisk behandling med opioider
- skelettrelaterade allvarliga händelser såsom patologiska frakturer och kotkompression

Övriga effektmått var:
- mediantid till symtomatisk lokal progression
- PSA-progression
- PFS2[14]
- första efterföljande systemisk behandling för prostatacancer
- försämring i ECOG funktionsstatus[15].

Resultat

För detaljer gällande baslinjekarakteristika i TITAN-studien se tabell 5.

[13] Med hög volym av metastaser menas visceral metastasering och minst en skelettmetastas eller minst fyra skelettmetastaser varav en utanför kotkropparna eller bäckenet. Med låg volym av metastaser menades förekomst av minst en skelettmetastas som för övrigt inte uppfyllde kriterierna för hög volym av metastaser
[14] Definierat som mediantiden från randomisering till första progression på efterföljande behandling
[15] Definierat som försämring med minst 1 poäng i ECOG skalan

Tabell 5. Baslinjekarakteristika i TITAN

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

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

Median uppföljningstid för studiens båda armar var 22,7 månader vid studiens första dataanalystillfälle i november 2018. Då de statistiska kraven för signifikans avseende effektmåttet rPFS var uppnådda redan vid detta tillfälle beslutade man att upphöra med blindningen och det blev därmed möjligt för patienter randomiserade till placebo att erhålla fortsatt aktiv behandling med apalutamid. Denna möjlighet utnyttjades av ca 40 procent av patienterna i placebogruppen.

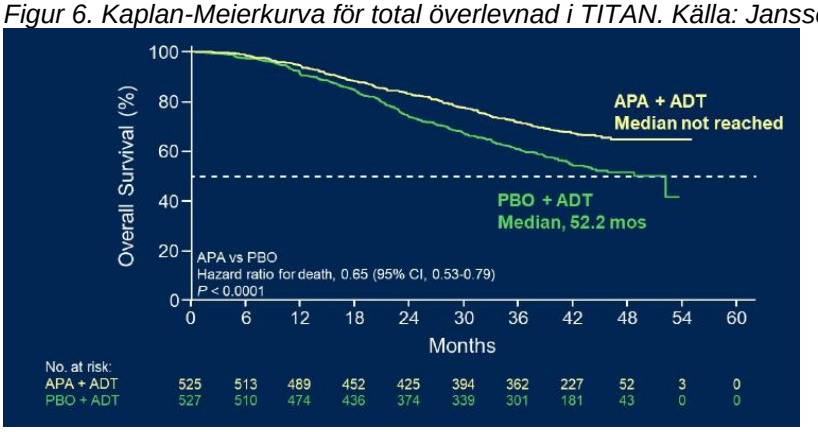
Vid studiens senaste, och uppdaterade, dataanalys var median uppföljningstid 44,0 månader. Vid denna tidpunkt stod 39,6 procent av patienter ursprungligen randomiserade till placebo på behandling med apalutamid.

Primära effektmått

Vid det senaste dataavläsningstillfället hade 405 dödsfall noterats; 32,4 procent av patienterna i apalutamid-gruppen hade då avlidit mot 44,6 procent i placebogruppen. Medianöverlevnad hade inte uppnåtts i apalutamid-gruppen men var 52,2 månader i placebogruppen (HR för död 0,651; 95% KI 0,534 – 0,793; p<0,0001).

Figur 6 visar Kaplan-Meierkurva för total överlevnad i TITAN.

Figur 6. Kaplan-Meierkurva för total överlevnad i TITAN. Källa: Janssen-Cilag AB

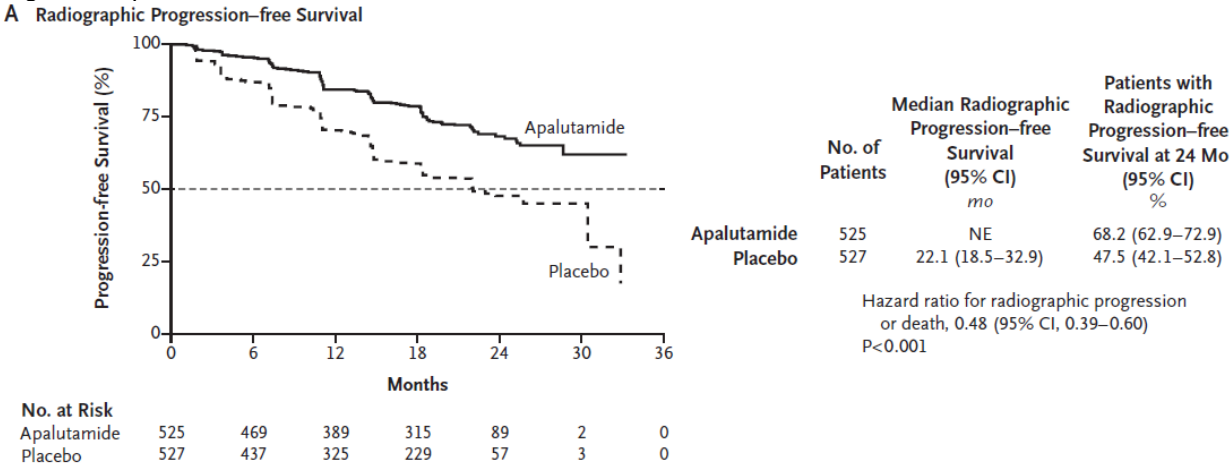


Studiens resultat avseende total överlevnad för de stratifierade grupperna samt i övriga prespecificerade subgrupper var samstämmiga med hela studiematerialet[16]. Hasardkvoten för död var 1,12 (95% KI 0,59 – 2,12) hos patienter med tidigare docetaxel-behandling. Denna grupp utgjorde dock endast 10,7 procent av patientmaterialet.

I en känslighetsanalys presenterar företaget OS-data som justerats[17] för den överkorsning som förekom från placeboarmen till apalutamid-behandling. Hasardkvot för OS med denna justering är HR=0,604 (95% KI 0,479 - 0,762; p<0,001).

Mediantiden för rPFS var inte uppnådd i apalutamid-gruppen men var 22,1 månader i placebogruppen. Vid 24 månader var 68,2 procent av patienterna i apalutamid-gruppen progressionsfria mot 47,5 procent i placebo-gruppen (HR 0,48; 95% KI: 0,39 – 0,60; p<0,001 till förmån för apalutamid). Resultaten var samstämmiga i alla undersökta patientsubgrupper inklusive de stratifierade grupperna[18]. Bedömning av de inträffade händelserna skedde även av oberoende kliniker ej direkt involverade i studien. I 84,5 procent av fallen var dessa samstämmiga med de prövarbedömda händelserna. Figur 7 visar Kaplan-Meierkurva för rPFS i TITAN.

Figur 7. Kaplan-Meierkurva för rPFS i TITAN



[16] Ytterligare analyser utöver de prespecificerade subgrupperna visade samstämmiga resultat vid både hög- och lågrisk. Som högrisk definierades förekomst av minst två av följande tre kriterier: tre eller fler skelettmetastaser, visceral metastasering eller Gleasonsumma ≥ 8

[17] Justeringen sker enligt metoden Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM). Syftet med denna metod är att prognosticera ett sjukdomsförlopp vid överkorsning som om att de patienter som bytte behandlingsalternativ aldrig behandlades med Erleada.

[18] Ytterligare analyser utöver de prespecificerade subgrupperna visade samstämmiga resultat vid både hög- och lågrisk. Som högrisk definierades förekomst av minst två av följande tre kriterier: tre eller fler skelettmetastaser, visceral metastasering eller Gleasonsumma ≥ 8

Sekundära effektmått
Mediantiderna för initiering av efterföljande kemoterapi (huvudsakligen med docetaxel) var inte uppnådda i någon av studiens två armar men risken var signifikant lägre i apalutamid-gruppen (HR 0,469; 95% KI 0,350 – 0,630; p<0,0001).

Mediantiderna till signifikant ökad smärtupplevelse[19] var inte uppnådda i någon av studiens två armar och skillnaden mellan grupperna var inte statistisk signifikant (HR 0,868; 95% KI 0,700 – 1,076; p=0,1966).

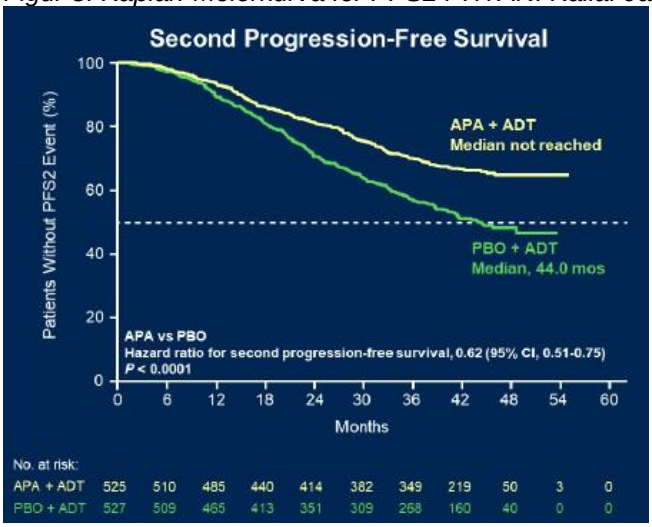
Mediantiderna för initiering av kronisk behandling med opioider var inte uppnådda i någon av studiens armar (HR 0,794; 95% KI 0,576 – 1,094). På grund av neutralt resultat för effektmåttet mediantiden till ökad smärtupplevelse skedde inget formellt signifikanstest av effektmåttet.

Mediantiderna för skelettrelaterade händelser var inte uppnådda i någon av studiens två armar (HR 0,857; 95% KI 0,615 – 1,194). På grund av neutralt resultat för effektmåttet mediantiden till ökad smärtupplevelse skedde ingen formell statistiskt signifikanstest för detta mått.

Övriga effektmått
PSA-nivåerna uppnådde icke-detekterbara nivåer hos 68,4 procent av patienterna i apalutamid-gruppen jämfört med 28,7 procent i placebo-gruppen. Mediantiden till PSA progression var inte uppnådd i apalutamid-gruppen men var 12,9 månader i placebo-gruppen (HR 0,266; 95% KI 0,218 – 0,325; p<0,0001 till förmån för apalutamid).

Median PFS2 var inte uppnådd i någon av armarna. Hasardkvot var 0,62 (95% KI 0,51 – 0,75; p<0,0001) till förmån för apalutamid. Figur 8 visar Kaplan-Meierkurva för PFS2 i TITAN.

Figur 8. Kaplan-Meierkurva för PFS2 i TITAN. Källa: Janssen-Cilag AB



Mediantiderna för initiering av första efterföljande systemiska behandling för prostatacancer var inte uppnådda i någon av behandlingsarmarna. Hasardkvoten var 0,39 (95% KI 0,30 – 0,50; p<0,0001) till förmån för apalutamid.

Efterföljande behandlingar
87 patienter i apalutamid-gruppen erhöll första efterföljande systemisk behandling för prostatacancer mot 190 patienter i placebogruppen. För typ av alla efterföljande behandlingar se tabell 6.

[19] Skattades med hjälp av Brief Pain Inventory–Short Form (BPI-SF), en skala från 0 till 10 där lägre poäng indikerar lägre smärtintensitet och en förändring på minst 2 poäng betraktas som kliniskt relevant.

Tabell 6. Efterföljande systemiska behandlingar TITAN

Treatment in mHSPC	Treatment line	Abiraterone	Enzalutamide	Docetaxel	ADT	Prednisone	BSC	Cabazitaxel	Radium-223
apalutamide + ADT	1st line	23.3%	7.8%	36.2%	1.7%	0.0%	25.0%	1.7%	4.3%
	2nd line	17.6%	9.8%	25.5%	0.0%	0.0%	29.4%	11.8%	5.9%
	3rd line	17.9%	25.0%	17.9%	0.0%	0.0%	10.7%	21.4%	7.1%
ADT alone	1st line	30.0%	9.7%	35.0%	0.5%	0.9%	20.7%	1.4%	1.8%
	2nd line	20.4%	15.5%	29.1%	0.0%	1.9%	13.6%	14.6%	4.9%
	3rd line	17.0%	24.5%	17.0%	0.0%	1.9%	24.5%	13.2%	1.9%
DOC + ADT	1st line	23.3%	44.0%	0.0%	1.7%	0.0%	25.0%	1.7%	4.3%
	2nd line	17.6%	35.3%	0.0%	0.0%	0.0%	29.4%	11.8%	5.9%
	3rd line	17.9%	42.9%	0.0%	0.0%	0.0%	10.7%	21.4%	7.1%

Mediantiderna till försämring i ECOG funktionsstatus var inte uppnådda i någon av studiens armar. Hasardkvoten för apalutamid jämfört mot placebo var 0,79 (95% KI 0,60 – 1,03; p=0,0842).

Synpunkter från EMA [6]
Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA anser att det hade varit mer informativt om jämförelsen av apalutamid skett direkt mot docetaxel i stället för placebo, särskilt då behandlingseffekterna av docetaxel vid mHSPC var kända när TITAN-studien påbörjades.

Studien har inkluderat patienter med gott allmäntillstånd utifrån ECOG funktionsstatus och 62,7 procent av patienterna hade hög volym av metastaser, en patientsubgrupp som förefaller ha särskilt god nytta av docetaxel-behandling. Trots detta har en förhållandevis låg andel (10,7 procent) av deltagarna i studien varit behandlade med docetaxel sedan tidigare.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att tillägg av apalutamid till ADT jämfört med enbart ADT vid metastaserad hormonkänslig prostatacancer resulterar i statistiskt signifikant och kliniskt relevant gynnsam effekt på både radiologiskt verifierad progressionsfriöverlevnad och total överlevnad.

4.2.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Indirekt jämförelse mot docetaxel
Då det saknas direkt jämförande studier mellan apalutamid och docetaxel vid mHSPC har företaget genomfört en Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA) som belyser frågan. Genom systematisk litteraturöversikt har företaget identifierat kliniska studier där effekten av docetaxel i kombination med ADT jämförts med kontrollarmen i TITAN-studien (ADT). Litteratursökningen har resulterat i att tre kliniska studier med docetaxel identifierats som tillsammans med TITAN studien med apalutamid bildar ett öppet nätverk (figur 9). De inkluderade studierna i nätverket bedöms vara generellt homogena bland andra avseende inkluderade patientpopulationer.

Figur 9. Företagets nätverksmetaanalys över studier med apalutamid och docetaxel vid mHSPC

Figur 10 visar forest plot för apalutamid+ADT vs docetaxel+ADT för effektmåttet OS. Hasardkvoten beräknas[20] till [--] (95% CrI [--] - [--]) till förmån för apalutamid+ADT. Sannolikheten för att apalutamid+ADT ska vara det effektivare valet ur överlevnadssynpunkt skattas till [--] procent och för docetaxel+ADT till [--] procent.

Figur 10. Forest plot för apalutamid+ADT vs docetaxel+ADT för effektmåttet OS

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

När hänsyn tas till den överkorsning från placebogruppen till apalutamid-behandling som förekom i TITAN-studien[21] noteras HR [--] (95% CrI [--] - [--]) till förmån för apalutamid+ADT. Sannolikheten för att apalutamid+ADT ska vara det bättre valet ur överlevnadssynpunkt skattas då till [--] procent. Motsvarande siffra för docetaxel+ADT är [--] procent i denna analys.

Figur 11 visar forest plot för apalutamid+ADT vs docetaxel+ADT för effektmåttet rPFS. HR beräknas till [--] (95% CrI [--] - [--]) till förmån för apalutamid+ADT. Sannolikheten för att apalutamid+ADT ska vara det effektivare valet för effektmåttet rPFS skattas till [--] procent och för docetaxel+ADT till [--] procent.

Figur 11. Forest plot för apalutamid+ADT vs docetaxel+ADT för effektmåttet rPFS

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

Indirekt jämförelse mot Zytiga (abirateronacetat)+prednisolon+ADT

Företaget har inte kommit in med något underlag för bedömning av den relativa effekten av apalutamid+ADT i förhållande till abirateronacetat+prednisolon+ADT vid mHSPC.

TLV:s diskussion

TLV har identifierat en oberoende NMA vid mHSPC av Wang och medarbetare [13], som indirekt, har jämfört behandlingseffekterna av abirateronacetat, docetaxel, apalutamid och enzalutamid (alla i kombination med ADT) vid mHSPC.

För effektmåttet OS noteras HR 0,85 (0,63-1,14) för jämförelsen apalutamid+ADT vs docetaxel+ADT, [----------]. HR för effektmåttet OS i jämförelsen abirateronacetat+prednisolon+ADT versus apalutamid+ADT är 0,92 (0,67-1,25) i denna analys. Sannolikheten för att utgöra det bästa valet ur överlevnadssynpunkt var skattad till 64 procent för abirateronacetat, 27 procent för apalutamid, 9 procent för enzalutamid och 0 procent för docetaxel.

[20] Analys enligt fixed effect models
[21] Cirka 40% av patienterna i placebogruppen korsade över till apalutamid i TITAN-studien när studien avblindades 2018.

För effektmåttet rPFS noteras HR 0,72 (0,57-0,92) i jämförelsen mellan apalutamid och docetaxel och till 1,07 (0,83-1,37) för jämförelsen abirateronacetat versus apalutamid. Sannolikheten för att utgöra det bästa valet för rPFS var skattad till 88 procent för enzalutamid, 11 procent för apalutamid, en procent för abirateronacetat och 0 procent för docetaxel.

TLV:s bedömning: Baserat på de indirekta jämförelserna mellan apalutamid och docetaxel, bedömer TLV att sannolikheten för att apalutamid ska utgöra det effektivare valet av dessa två avseende såväl total överlevnad (OS) som radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) är större.

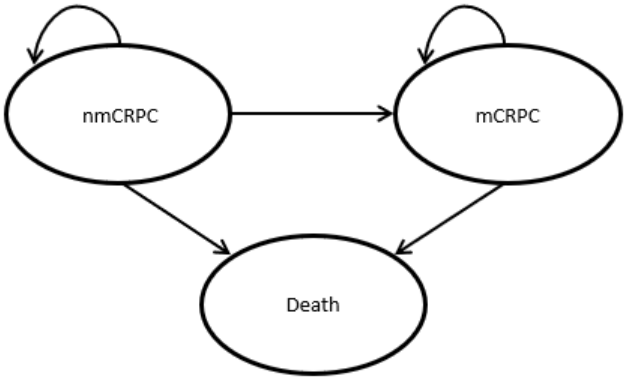
TLV bedömer behandlingseffekterna av apalutamid och abirateronacetat som jämförbara vid mHSPC. Den kliniska studien med apalutamid vid mHSPC har inkluderat en bredare patientpopulation jämfört med de kliniska studierna med abirateronacetat, vilket utgör en osäkerhet vid tolkningen av indirekta jämförelser.

5 Hälsoekonomi vid nmCRPC

För att uppskatta om kostnaden för Erleada+ADT vid nmCRPC är rimlig i förhållande till effekten av läkemedelsbehandlingen har företaget gjort en hälsoekonomisk analys där Erleada+ADT jämförs med enbart ADT. Företagets modell är en så kallad ”partitioned-survival-model” som består av tre olika hälsotillstånd: icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och död, se figur 12. Modellen syftar till att återspegla sjukdomsdomsförloppet med och utan behandling med Erleada. En cykel i modellen motsvarar en vecka och under den här perioden kan en patient antingen stanna kvar i samma hälsotillstånd eller så kan sjukdomen progrediera till ett sämre tillstånd. Företaget har använt data från den kliniska studien SPARTAN för antaganden om hur sjukdomen utvecklas.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart i den hälsoekonomiska analysen är 74 år. Företaget antar en tidshorisont på 30 år i sina beräkningar.

Figur12. Företagets hälsoekonomiska modell



5.1 Effektmått

5.1.1 Klinisk effekt

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

Företaget har angett att de använt data från 1 februari 2020 för OS och TTD. För MFS har företaget använt data från 19 maj 2017, vilket är det senaste tillfället då information om MFS har samlats in.

5.1.2 Behandlingslängd och klinisk effekt

Företaget har anpassat olika sannolikhetsfördelningar till underliggande KM-estimat för att estimera TTD, MFS och OS över hela tidshorisonten. Det finns flera olika sannolikhetsfördelningar som kan användas och i företagets underlag inkluderas följande: Weibull, exponentiell, log-normal, log-logistisk, gamma och Gompertz. Företaget har utvärderat vilken parametrisk fördelning som är bäst lämpad att använda med statistiska tester som studerar anpassning till underliggande KM-data (AIC/BIC[22]), visuell inspektion och med en klinisk bedömning av rimligheten i resultaten.

[22] Akaike information criterion (AIC) och Bayesian information criterion (BIC).

Metastasfri överlevnad (MFS)

Enligt de statistiska testerna är gammafördelningen bäst lämpad för jämförelsearmen. Företaget framför dock att gammafördelningen inte är rimlig då den leder till att patienter estimeras vara metastasfria längre än patienter som lever i den generella populationen. Företaget anser att endast Weibull och Gompertz genererar kliniskt trovärdig modellering av MFS, och att extrapoleringar med övriga fördelningar leder till att en allt för stor andel patienter förblir mestastasfria över lång tid.

För att välja mellan Gompertz och Weibull har företaget jämfört antalet levnadsår i metastaserat tillstånd i ADT-armen med förväntat utfall från extrapoleringar av brittiska NICE [14] för Zytiga i kombination med prednisolon vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. I genomsnitt är Weibull den parametriska funktion som enligt företaget ger mest rimliga utfall. Företaget lyfter även att de har valt att modellera både OS och MFS med en weibullfördelning för att vara konsekventa i metod för modellering av OS och MFS. I figur 13 presenteras företagets modellering av MFS.

Behandlingslängd, TTD

Enligt godkänd indikation ska patienter behandlas med Erleada+ADT till metastas. Företaget har tagit fram kurvor baserat på data från den kliniska studien som visar hur stor andel av patienterna som över tid behandlas med Erleada+ADT. Dessa kurvor kallas för TTD-kurvor (TTD=*time to treatment discontinuation*). Företaget har modellerat andelen som står på behandling med en weibullfördelning. Detta för att TTD antas följa MFS. Vidare antas TTD vara lägre eller lika med MFS eftersom behandling med Erleada+ADT ska pågå till metastas, vilket illustreras i figur 13. För ADT antar företaget att behandling pågår under återstående livslängd.

Figur 13. Företagets modellering av MFS och TTD

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

TLV:s diskussion, MFS och TTD

Företagets extrapolering av TTD-kurvorna korsar de extrapolerade MFS-kurvorna och företaget har vid den tidpunkt då kurvorna korsar antagit att andelen som står på behandling är i enlighet med extrapolerad kurva för MFS. TLV anser att detta är en osäkerhet i analysen eftersom det kan tyda på att de extrapolerade TTD-kurvorna inte är rimliga. Antingen har en andel patienter behandlats under en kort period efter utveckling av metastaser eller så kan MFS-kurvan vara något underskattad. Eftersom behandlingen ska ges till metastasering samt att modellen inkluderar kostnader för efterföljande behandling direkt efter utveckling av metastaser bedömer TLV det som rimligt att TTD följer MFS vid tidpunkten kurvorna korsar.

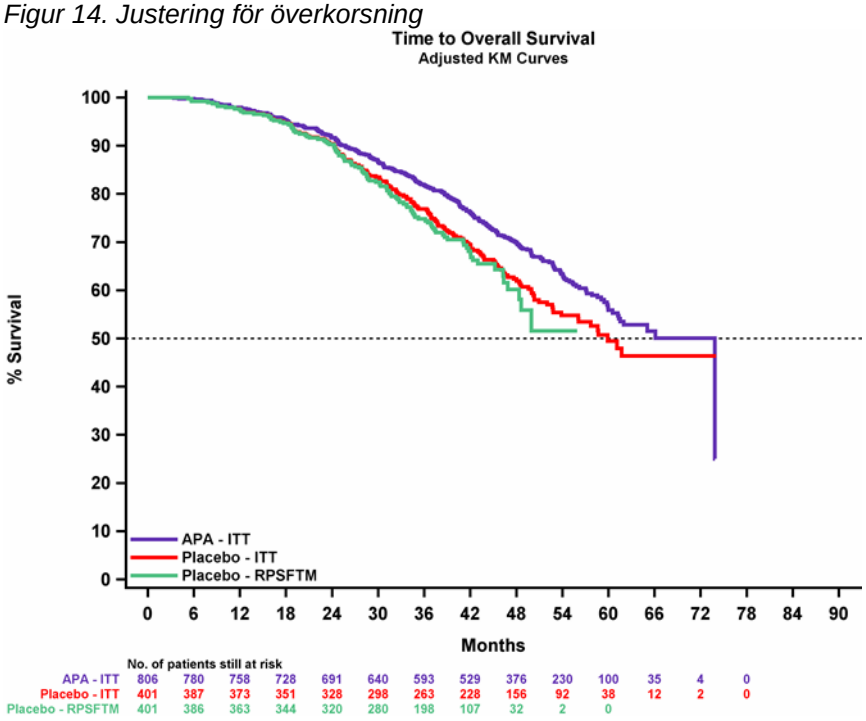
TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att använda weibullfördelningen för att modellera MFS samt att låta TTD kurvan följa MFS vid tillfället kurvorna korsar.

Total överlevnad (OS)

Justering för överkorsning ("cross-over")

Överkorsning tilläts när studien oblindades efter första interimanalysen. Det innebär att patienter som enbart fått ADT fick möjlighet att behandlas med Erleada som tillägg till ADT. Företaget har angett att det finns en risk att överlevnaden för jämförelsearmen därmed överskattas. Den metod företaget använt för att justera för överkorsning kallas för "Rank Preserving Structural Failure Time Model". Syftet med denna metod är att prognosticera ett sjukdomsförlopp vid överkorsning som om de patienter som bytte behandlingsalternativ aldrig behandlades med Erleada [23]. Detta leder till att KM-estimaten för ADT-armen sjunker, se figur 14. Hasardkvoten för OS ändras från 0,784 (CI: 0,643, 0,956; p=0,016) till 0,69 (CI: 0,550, 0,872, p=0,0018).

Figur 14. Justering för överkorsning



Estimering av OS

I företagets hälsoekonomiska analys antas att en större andel patienter överlever över tid vid behandling med Erleada+ADT jämfört med behandling med ADT. Företaget antar att denna relativa effektfördel som observeras under studietiden kvarstår under hela modellens tidshorisont. Med hänvisning till statistiska tester bedömer företaget att det är rimligt att utgå från att den relativa mortalitetsrisken mellan behandlingsarmarna är konstant och lägre för patienter behandlade med Erleada+ADT under hela modellens tidshorisont. Företaget har valt att extrapolera med en weibullfördelning. Den log-logistiska fördelningen har näst bäst passform efter Weibull, men leder till att en andel patienter estimeras överleva över en lång tid. Figur 15 visar företagets modellering av OS.

[23] Metodiken som används beskrivs ytterligare i en rapport av brittiska NICE, referens: N. R. Latimer och K. R. Abrams, "NICE DSU Technical support document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching, report by the decision support unit, July 2014, se URL: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD16_Treatment_Switching.pdf

Figur 15. Företagets modellering av totalt överlevnad (justerat för överkorsning).

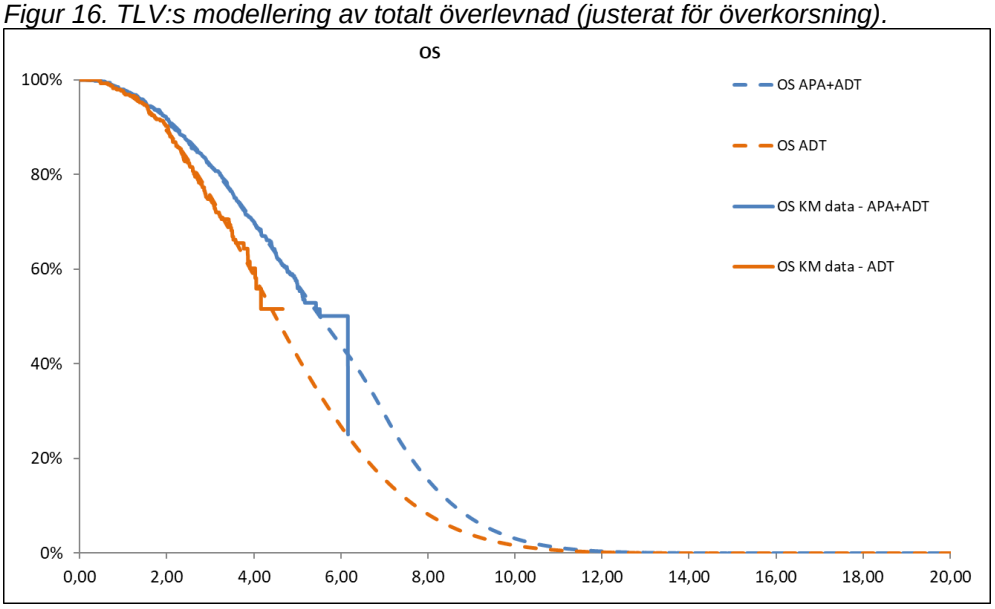
Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

TLV bedömer även att den relativa effektfördelen mellan Erleada+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 Erleada+ADT i det icke-metastaserade tillståndet ändrar behandlingsmöjligheterna i senare linjer. Patienter som behandlas med Erleada+ADT har, till skillnad från patienter som behandlas enbart med ADT, inte samma möjlighet att behandlas med Zytiga och Xtandi då dessa läkemedel inte bör ges direkt efter behandling med Erleada.

För att hantera en del av osäkerheten kring långtidseffekten bedömer TLV att det är lämpligt att anta att mortalitetsrisken är samma ($HR_{OS}=1$) för Erleada+ADT och ADT efter 7,1 år, vilket motsvarar cirka 12 månader efter uppföljningens slut. Efter 7,1 år estimeras även samtliga patienter i Erleada-armen ha avslutat behandling samt att det endast är runt 5 procent av dessa patienter som fortfarande estimeras vara metastasfria. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras alternativa scenarion för när den relativa mortalitetsrisken antas vara samma.

Figur 16. TLV:s modellering av totalt överlevnad (justerat för överkorsning).



TLV:s bedömning:
TLV bedömer att weibullfördelningen är den bäst lämpade av de inkluderade fördelningarna att använda för estimering av OS.

TLV bedömer att det är osäkert om den överlevnadsvinst som observerats under studietiden sträcker sig över hela modellens tidshorisont. TLV antar därför att mortalitetsrisken är samma efter 7,1 år för patienter som fått Erleada+ADT jämfört med patienter som fått enbart ADT.

Dessa bedömningar är förenade med hög osäkerhet.

5.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har i den kliniska studien SPARTAN uppskattat hälsorelaterad livskvalitet med det generiska måttet EQ-5D-3L[24]. Svaren från dessa uppskattningar har viktats samman till så kallade livskvalitetsvikter med den brittiska tariffen av Dolan et al [15].

Företaget utgår från att både patienter som behandlats med Erleada+ADT och enbart ADT har samma livskvalitet, men att livskvaliteten skiljer sig åt beroende på om patienter står på behandling eller inte. Vid inträffande av biverkningar under behandling i det icke-metastaserade tillståndet görs ett avdrag från livskvalitetsvikterna. De biverkningar som inkluderas i modellen är hämtade från SPARTAN, över grad 3 samt är rapporterade bland minst 1 procent av patienterna i någon av behandlingsarmarna. Livskvalitetsförlusten har hämtats från en studie av Evidera [16].

Företaget har angett att livskvalitet uppskattades maximalt upp till tolv månader efter progression. Dessa patienter kan enligt företaget fortfarande vara asymtomatiska och således överskattar de livskvaliteten hos patienter med metastaserad sjukdom. Företaget har därför utgått från en studie av Zytiga för att ta fram livskvalitetsvikter som kan användas i den hälsoekonomiska analysen för att uppskatta hälsorelaterat livskvalitet i mCRPC. Dessa bygger på data avseende det sjukdomsspecifika måttet FACT-P. Svaren från FACT-P har därefter omvandlats till EQ-5D med en algoritm från en studie av Diels et al [17].

Tabell 7. Livskvalitetsvikter i företagets hälsoekonomiska analys

Tillstånd	Livskvalitetsvikt (SE)
Icke-metasterat utan behandling	0,839 (0,005)
Icke-metasterat tillstånd vid behandling med Erleada+ADT eller enbart ADT	0,822 (0,005)
Metastaserat tillstånd	0,580 (0,014)

TLV:s diskussion
TLV anser att det är en styrka att livskvalitet för det icke-metastaserade tillståndet baseras på EQ-5D-3L. TLV bedömer dock att det inte finns stöd för att anta en skillnad i livskvalitet mellan patienter med eller utan behandling. TLV antar att samtliga patienter i det icke-metastaserade tillståndet har en livskvalitet i linje med de patienter som står på behandling (0,822). Att göra avdrag på dessa EQ-5D mätningar baserat på externa källor leder till en risk för dubbelräkning då dessa skillnader i livskvalitet redan bör fångas av EQ-5D. Huruvida avdrag för biverkningar inkluderas eller inte är dock inte drivande i analysen.

Osäkerheten är större för patienter i det metastaserade tillståndet. Vid metastaserat tillstånd antar företaget en kraftigt försämrad livskvalitet. Det är dock osäkert om den livskvalitetsvikt företaget antagit återspeglar patienternas livskvalitet över hela tiden i metastaserat tillstånd. I TLV:s utvärderingen av Xtandi (dnr. 2610/2018) antogs olika livskvalitetsvikter beroende av

[24] EQ-5D är ett formulär som används för att uppmäta livskvalitet. I formuläret mäts livskvalitet på fem dimensioner: Hygien, smärtor/besvär, förmåga att utföra huvudsakliga aktiviteter, rörlighet och rädsla/oro. I versionen som heter EQ-5D-3L kan patienten svara utifrån tre olika nivåer för varje dimension av hälsa.

hur långt sjukdomen progredierat vid metastaserat tillstånd. Den livskvalitetsvikt företaget antar vid metastaserat tillstånd är lägre än vad som antagits i utvärderingen av Xtandi oberoende av hur långt sjukdomen progredierat vid metastaserat tillstånd. TLV antar att livskvalitetsvikten för patienter i de olika behandlingslinjerna i det metastaserat tillståndet är samma som antogs vid utredningen av Xtandi. Tiden patienter befinner sig i de olika behandlingslinjerna i det metastaserade tillståndet baseras på data som företaget har skickat in från prostatacancerregistret.

Tabell 8. Livskvalitetsvikter vid mCRPC

Behandlingslinje	Genomsnittligt antal månader	Livskvalitetsvikter	Viktad livskvalitet
mCRPC1	10	0,810	0,754
mCRPC2	8,3	0,798	
mCRPC3	6,6	0,688	
Palliativ vård	3	0,59	

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att samtliga patienter i det icke-metastaserade tillståndet har samma livskvalitet. För patienter i det metastaserade tillståndet utgår TLV från livskvalitetsvikterna från utvärderingen av Xtandi.

5.2 Kostnader och resursutnyttjande

5.2.1 Kostnader för läkemedlet

En förpackning Erleada 60 mg med 112 tabletter kostar till ansökt AUP 29 411,03 kronor. Rekommenderad dos är 240 mg, det vill säga fyra tabletter per dag. Det motsvarar en kostnad på runt 32 000 kronor i månaden, och tillsammans med ADT blir läkemedelskostnaden cirka 33 000 kronor per månad. Företaget räknar med dosering baserat på följsamhet till behandlingen under den kliniska studien på 91,12 procent för Erleada och 94,83 procent för ADT.

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.

Läkemedelskostnaden för ADT uppgår enligt företagets uppskattningar till cirka 1 000 kronor per månad. ADT ges i båda armarna under hela modellens tidshorisont.

5.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för vård av patienter kopplat till hälsotillstånd, kostnader för efterföljande behandlingar och biverkningar. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i kostnader för biverkningar varpå TLV inte presenterar information gällande kostnader kopplat till biverkningar.

För kostnader gällande resursförbrukning kopplat till vård av patienter hänvisar företaget till utredningen av Zytiga (dnr. 430/2018) vid metastaserad prostatacancer. Baserat på dessa data gör företaget antaganden kring kostnader och resursförbrukning för icke-metastaserade och metastaserade patienter i analysen, se tabell 9. Företaget har antagit att kostnaden i det icke-metastaserade tillståndet för patienter som behandlas med Erleada+ADT är samma som för Zytiga vid mHSPC. För ADT antas kostnaden vara samma som för Zytiga vid nmCRPC. Kostnaden för metastaserade patienter baseras också på utredningen av Zytiga, men viktas baserat på antaganden kring efterföljande behandling.

Tabell 9. Kostnader för vård av patienter i företagets modell

Tillstånd	Behandling	Kostnad genomsnitt
Icke-metastaserat tillstånd (per år)	Erleada+ADT	58 444 kr
	ADT	27 798 kr
Metastaserat tillstånd (resterande livstid, i mCRPC)	Erleada+ADT	155 606 kr
	ADT	188 166 kr

Kostnader för efterföljande behandling har inkluderats i företagets analys. Val av efterföljande behandling påverkar endast kostnader i den hälsoekonomiska analysen och har ingen påverkan på effekten. Vilken typ av efterföljande behandling patienter får samt andelen patienter som får respektive behandling baseras på SPARTAN-studien. Företaget har angett att progression för varje efterföljande behandling inte uppskattades i SPARTAN-studien. Därför har företaget hänvisat till data från ett internationellt prostatacancerregister för antaganden om hur länge en patient befinner sig i respektive efterföljande behandlingslinje [25]. Tiden har sedan justerats i enlighet med tiden i det metastaserade tillståndet i modellen.

Tabell 10. Företagets antagande kring behandling i efterföljande behandlingslinjer

	mCRPC1		mCRPC2		mCRPC3	
	APA+ADT	ADT	APA+ADT	ADT	APA+ADT	ADT
Zytiga	81,4%	78,3%	18,6%	23,9%	17,2%	20,8%
Xtandi	8,9%	14,2%	22,4%	32,1%	24,1%	29,9%
Docetaxel	9,2%	6,7%	49,1%	34,9%	32,2%	31,2%
Jevtana	0,0%	0,4%	5,0%	4,6%	18,4%	11,7%
Xofigo	0,6%	0,4%	5,0%	4,6%	8,0%	6,5%

TLV:s diskussion

TLV har inte fått någon tydlig förklaring kring de skillnader som görs avseende resursförbrukning beroende av underliggande behandling och sjukdomstillstånd. I TLV:s grundscenario antas resursförbrukningen vara samma oavsett underliggande behandling. TLV utgår från kostnaden i ADT-armen i MFS-tillståndet. I det metastaserade tillståndet utgår TLV från företagets uppskattning för resursanvändning för Xtandi/Zytiga+ADT.

Det finns alltid en mycket hög osäkerhet när efterföljande behandlingar ska uppskattas flera år fram i tiden. Introduktionen av Erleada 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 prostatcancerregistret 2019, med undantag för första linjens efterföljande behandling efter Erleada+ADT, se tabell 11. 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 Erleada. I den kliniska studien för Erleada 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 patienter 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.

[25] Företaget hänvisar till egna sammanställningar baserat på uppgifter från ”International Prostate Cancer Registry” (NCT02236637)

Tabell 11. TLV:s antagande kring behandling i efterföljande behandlingslinjer

	mCRPC1		mCRPC2		mCRPC3	
	APA+ADT	ADT	APA+ADT	ADT	APA+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. TLV bedömer att efterföljande behandling i företagets kliniska studie sannolikt inte återspeglar hur patienter kommer att behandlas i svensk klinisk praxis. TLV väljer därför att utgår från prostatacancer registret, men justerar första linjens efterföljande behandling för patienter som fått Erleada+ADT.

6 Resultat vid nmCRPC

Företaget uppskattar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,1 miljoner kronor. Med hänsyn till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Erleada+ADT jämfört med ADT uppgår till cirka 350 000 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 6.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 6.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 6.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 6.2.3.

6.1 Företagets grundscenario

6.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patienter som får Erleada+ADT har en lägre mortalitetsrisk i varje period jämfört med patienter som initialt får ADT.
- Livskvalitetsvikt i icke-metastaserat tillstånd kommer från SPARTAN-studien och livskvalitetsvikten i metastaserat tillstånd kommer från en studie av Zytiga.
- Efterföljande behandlingar baseras på uppgifter från studien SPARTAN
- Vårdkostnader kopplat till hälsotillstånd baseras på uppgifter från TLV:s utredning av Zytiga (dnr. 430/2018).

6.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar i sitt grundscenario en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår motsvarande cirka 1,1 miljoner kronor. I tabell 12 presenteras företagets grundscenario.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario utan sidoöverenskommelse

	Erleada+ADT	ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga vårdkostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	[----------]
QALYs	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnad per vunnet QALY			1 055 292 kr

6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Ett urval av företagets känslighetsanalyser redovisas nedan, se tabell 13. I en majoritet av dessa överstiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 1 miljon kronor.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (livstidshorisont, 30 år)	20 år	[----------]	[----------]	1 055 292
Behandlingsduration (TTD-kurvor och maximalt enligt MFS-kurvor)	Median behandlingsduration	[----------]	[----------]	1 092 381
	Behandling till progression, MFS	[----------]	[----------]	1 175 678
OS-data (kombinerad anpassning, slutlig analys, justerat för överkorsning)	Separat parametrisk anpassning för varje behandlingsarm	[----------]	[----------]	1 017 843
	Interimanalys 1	[----------]	[----------]	1 141 529
	Interimanalys 2	[----------]	[----------]	986 733
Behandlingseffekt OS (kvarvarande fördel över hela tidshorisonten)	Samma mortalitetsrisk i båda behandlingsarmarna efter uppföljningstiden i den kliniska studien, HR=1	[----------]	[----------]	1 140 447
	Avtagande effekt, från uppföljningstidens slut till dess att 5 % är metastasfria. Därefter ingen effektskillnad, HR=1	[----------]	[----------]	1 121 858
Livskvalitetsvikter vid icke-metastaserat tillstånd (olika livskvalitetsvikt beroende på om patienter står på behandling eller inte)	Samma livskvalitetsvikt oberoende av om patienter står på behandling eller inte	[----------]	[----------]	1 075 699
OS-extrapolering (Weibull)	Gamma	[----------]	[----------]	1 050 106
	Gompertz	[----------]	[----------]	1 140 079
MFS-extrapolering (Weibull)	Gompertz	[----------]	[----------]	1 131 223
Efterföljande behandling (baserat på SPARTAN)	Baserat på uppgifter från svenska registerdata	[----------]	[----------]	1 153 304

6.2 TLV:s grundscenario

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan TLV, regionerna och företaget bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för behandling med Erleada+ADT jämfört med ADT uppgår till cirka 350 000 kronor.

TLV genomför endast känslighetsanalyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

6.2.1 Antaganden i TLV:s känslighetsanalyser

- OS kurvorna modelleras separat från varandra (individual fits)
- Den relativa effekten avtar efter studiens slut. Mortalitetsrisken är samma i båda behandlingsarmarna efter 7,1 år.
- Livskvalitetsvikten i det icke-metastaserat tillstånd baseras på patienter som står på behandling i den kliniska studien SPARTAN. Livskvalitetsvikten för det metastaserade tillstånd baseras utredningarna från NICE och FINOSE för Xtandi.
- Efterföljande behandlingar baseras på prostatacancer registret 2019, med undantag från första linjens efterföljande behandling för patienter som behandlats med Erleada+ADT.
- Månadskostnaden för resursutnyttjande antas vara samma för patienter som behandlats med Erleada+ADT och patienter som endast behandlats med ADT.

6.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario *utan* sidoöverenskommelse

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelse

	Erleada + ADT	ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Totalt, levnadsår (diskonterat)	[----------]	[----------]	0,80
Totalt, QALYs	[----------]	[----------]	0,61
Kostnad per vunnet QALY			[----------]

6.2.3 Resultat i TLV:s grundscenario *med* sidoöverenskommelse

Tabell 15. Resultat i TLV:s grundscenario med sidoöverenskommelse

	Erleada + ADT	ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	216 236 kr
Totalt, levnadsår (odiskonterat)	[----------]	[----------]	0,80
Totalt, QALYs	[----------]	[----------]	0,61
Kostnad per vunnet QALY			355 897 kr

6.2.4 TLV:s känslighetsanalyser *med* sidoöverenskommelse

TLV har genomfört ett antal känslighetsanalyser. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är robust för förändringar i osäkra parametrar.

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		**+/- Kostnader**	**+/- QALYs**	**Kostnad/QALY**
Crossoverjustering	IPCW	199 958 kr	0,57	349 180 kr
Livskvalitet PPS	nmCRPC enligt SPARTAN mCRPC enligt Zytiga studien	216 236 kr	0,75	289 225 kr
Extrapolering OS	HR=[--] efter [--] år	240 008 kr	0,72	331 117 kr
	[----------]	257 612 kr	0,81	319 093 kr
	Antagande om proportionella hasarder	200 971 kr	0,57	353 443 kr
	Gamma	197 159 kr	0,59	333 886 kr
Extrapolering MFS	Gompertz	190 524 kr	0,55	349 117 kr
Extrapolering ToT	Enligt MFS	259 790 kr	0,61	427 592 kr
Kostnad Erleada	+10 %	260 332 kr	0,61	428 473 kr
	-10 %	172 140 kr	0,61	283 321 kr
Efterföljande behandling	Enligt SPARTAN	199 961 kr	0,61	329 110 kr

Resursförbrukning och vårdkostnader	nmCRPC: Enligt företagets uppskattning mCRPC: Samma kostnader antas oavsett efterföljande behandling, motsvarande den företaget antar vid behandling med ADT	307 881 kr	0,61	506 734 kr
	nmCRPC: Samma kostnader antas oavsett behandling, motsvarande den företaget antar vid behandling med ADT mCRPC: Samma kostnader antas oavsett efterföljande behandling, motsvarande den företaget antar vid behandling med kemoterapi	205 186 kr	0,61	337 711 kr
	Samma antagande som företaget	310 319 kr	0,61	511 725 kr
Antagande kring återbäringsnivå för Xtandi och Zytiga	[----------]	273 094 kr	0,61	449 479 kr
	[----------]	329 953 kr	0,61	543 061 kr

6.2.5 Osäkerhet i resultaten

Det finns en hög osäkerhet i flera parametrar i analysen. Främst vid antaganden kring hur mortalitetsrisken ser ut efter studiens slut, behandlingstid samt övriga kostnader som resursförbrukning och efterföljande behandlingar.

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

6.3 Budgetpåverkan

Företagets antar att cirka [---] patienter per år kommer att behandlas med Erleada vid nmCRPC. Läkemedelskostnaden per patient och år uppskattar företaget till [----------] kronor (AIP utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen). Eftersom dessa patienter idag behandlas med endast ADT kommer hela kostnaden för Erleada att ge en ökad budgetpåverkan.

Företagets uppskattade budgetpåverkan vid nmCRPC: [----------] kronor (AIP utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen)

6.4 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 350 000 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.

7 Hälsoekonomi vid mHSPC

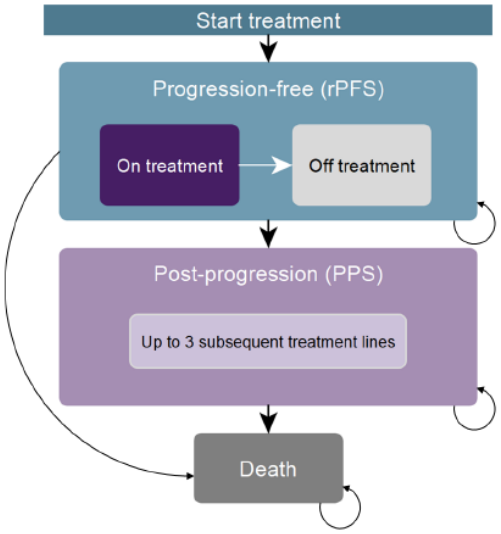
För att uppskatta om kostnaden för Erleada+ADT vid mHSPC är rimlig i förhållande till effekten av läkemedelsbehandlingen har företaget kommit in med två hälsoekonomiska analyser. I dessa jämförs Erleada+ADT med:

- ADT+placebo (ADT)
- Docetaxel i kombination med ADT (Docetaxel+ADT)

Dessa två analyser är baserade på samma hälsoekonomiska modell. Den hälsoekonomiska modellen är en så kallad ”partitioned-survival-model” som består av tre olika hälsotillstånd, se figur 17. Det första hälsotillståndet är radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS). Det andra tillståndet (mCRPC) i modellen är överlevnad efter progression. Det tredje och sista steget är död. En cykel i modellen motsvarar en vecka.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart i den hälsoekonomiska analysen är 68,4 år. Företaget antar en tidshorisont på 15 år i sina beräkningar.

Figur 17. Företagets hälsoekonomiska modell



PFS= progression-free survival; PPS= post-progression survival

TLV:s diskussion

TLV bedömer att även Zytiga+prednisolon är relevanta jämförelsealternativ. TLV har därför efterfrågat en jämförelse mot Zytiga+prednisolon. Företaget har dock inte kommit in med underlag för en sådan jämförelse. När TLV utvärderade Zytiga vid mHSPC (dnr. 430/2018) jämfördes behandlingen med ADT. TLV uppskattade då kostnaden per vunnet QALY till mellan 500 000 – 820 000 kronor.

7.1 Effektmått

De centrala kliniska effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Företaget har anpassat statistiska fördelningar[26] till underliggande Kaplan-Meier-estimat för att prognostisera utfall över modellens hela tidshorisont. Den statistiska passformen, det vill säga hur väl de skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, har utvärderats med metoderna

[26] Företaget har använt de statistiska fördelningarna Weibull, exponentiell, log-normal, log-logistisk, generaliserad gamma och Gompertz.

AIC och BIC. Dessa tillsammans med en visuell och klinisk bedömning utgör kriterium för företagets val av statistiska fördelningar.

7.1.1 Klinisk effekt

Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS)

Erleada+ADT jämfört med enbart ADT

Företaget antar att det är rimligt att utgå från att den relativa progressionsrisken mellan behandlingsarmarna är konstant (HR=0,48). Eftersom antagandet om proportionella hasarder är uppfyllt extrapolerar företaget behandlingsarmarna beroende av varandra med ADT-armen som referens. Den statistiska fördelningen Weibull används för att extrapolera rPFS. Valet av Weibull baseras på att fördelningen bedöms generera rPFS med störst klinisk relevans. Enligt de statistiska testerna AIC och BIC har gammafördelningen den bästa passformen till bakomliggande Kaplan-Meier-estimat. Företaget framhåller dock att flera av de statistiska fördelningarna resulterar i extrapoleringar som inte är kliniskt relevanta, och därför baserades valet av fördelning på klinisk relevans snarare än statistisk passform.

Erleada+ADT jämfört med Docetaxel+ADT

Företaget antar att det är rimligt att utgå från att den relativa progressionsrisken mellan behandlingsarmarna är konstant. rPFS för Docetaxel+ADT modelleras genom att en hasardkvot på [------] applicerades på den redan extrapolerade rPFS-kurvan för Erleada+ADT. Hasardkvoten [------] (95% CI [------] -[------]; SE [------]) indikerar bättre effekt för Erleada+ADT än jämförelsearmen och kommer från en nätverksmetaanalys (se avsnitt 4.2.2).

Figur 18. Företagets modellering av rPF

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

Total överlevnad (OS)

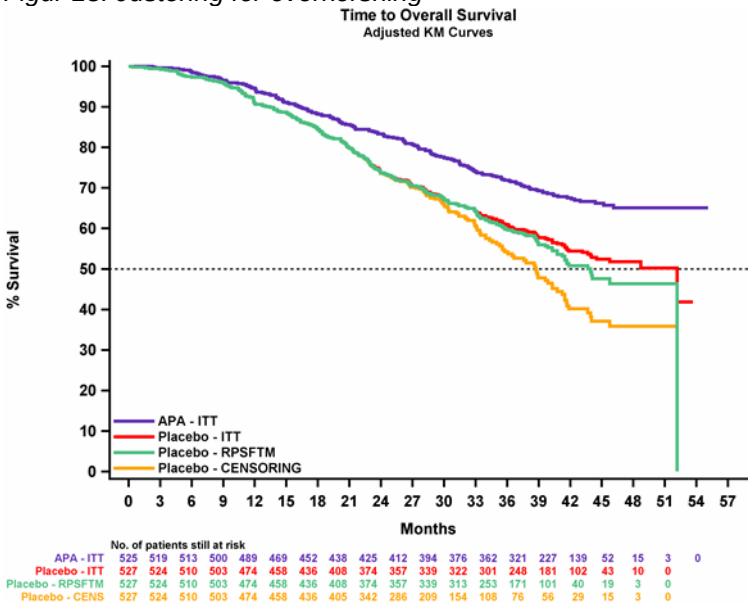
Data från studien TITAN ligger till grund för företagets modellering av OS för Erleada+ADT samt behandling med enbart ADT. Dessutom har företaget inkluderat data från tidigare studier för ADT-armen. En nätverksmetaanalys (se avsnitt 4.2.2) ligger till grund för modelleringen av OS för Docetaxel+ADT.

Justering för överkorsning ("cross-over")

Överkorsning tilläts när studien oblindades efter första interimanalysen. Det innebär att patienter som enbart fått ADT fick möjlighet att behandlas med Erleada som tillägg till ADT. Företaget har angett att det finns en risk att överlevnaden för jämförelsearmen därmed överskattas. Den metod företaget använt för att justera för överkorsning kallas för "Rank Pre-

serving Structural Failure Time Model". Syftet med denna metod är att prognosticera ett sjukdomsförlopp vid överkorsning som om att de patienter som bytte behandlingsalternativ aldrig behandlades med Erleada [27]. Detta leder till att KM-estimaten för ADT-armen sjunker, se figur 18. Hasardkvoten för OS ändras från 0,651 (CI: 0,535, 0,794; p<0,001) till 0,604 (CI: 0,0,479, 0,762, p<0,001).

Figur 18. Justering för överkorsning



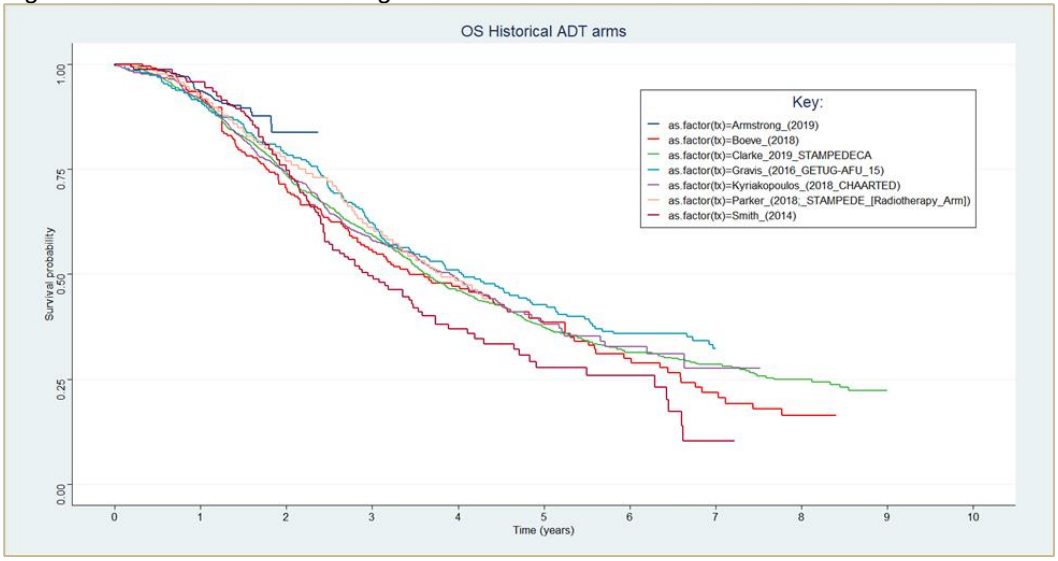
Erleada+ADT jämfört med ADT

När företaget modellerar OS använder de poolade OS-data från tidigare studier för ADT-armen, se figur 19. Syftet med att använda data från tidigare studier är att utnyttja mer information från studier med längre uppföljningstid än TITAN. Den poolade ADT-armen används sedan referens för extrapoleringen av Erleada+ADT och ADT i modellen. Företaget modellerar OS med gammafördelningen eftersom den hade näst bäst statistisk passform och gav kliniskt rimliga resultat. Den log-logistiska fördelningen hade bäst statistisk passform, men var till skillnad från gammafördelningen inte kliniskt rimlig eftersom för stor andel patienter prognostiserades vara i liv efter 30 år. Figur 20 visar företagets modellering av OS.

I känslighetsanalyser modellerar företaget OS utan att använda poolade ADT-data. Företaget anser dock att detta är mindre rimligt eftersom den då skattade OS-kurvan för ADT-armen inte stämmer överens med den poolade ADT-armen som är baserad på data från tidigare studier med längre uppföljning.

[27] Metodiken som används beskrivs ytterligare i en rapport av brittiska NICE, referens: N. R. Latimer och K. R. Abrams, "NICE DSU Technical support document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching, report by the decision support unit, July 2014, se URL: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD16_Treatment_Switching.pdf

Figur 19. OS för ADT-behandling från historiska kontroller



Erleada+ADT jämfört med Docetaxel+ADT

Företaget antar att det är rimligt att utgå från att den relativa mortalitetsrisken mellan behandlingsarmarna är konstant. Total överlevnad för Docetaxel+ADT modelleras genom att en hasardkvot på [-----] appliceras på OS-kurvan för Erleada+ADT som extrapolerades i samband med jämförelsen mot ADT. Hasardkvoten på [---] indikerar bättre effekt för Erleada+ADT än jämförelsearmen och baseras på en nätverksmetaanalys (se avsnitt 4.2.2).

Figur 20. Företagets modellering av OS

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

TLV:s diskussion

TLV bedömer att det i effektjämförelsen med ADT finns hög osäkerheter kring extrapoleringen bortom studieperioden i företagets modell. Valet av statistisk fördelning har stor påverkan på den estimerade överlevnaden. Företagets val av gammafördelningen innebär att mortalitetsrisken initialt ökar, men efter ca 4-5 år förblir mortalitetsrisken relativt konstant över resterande tidshorisont. Det är ett osäkert antagande givet att patienter progredierar till allvarligare sjukdomstillstånd där mortalitetsrisken rimligtvis är högre. Weibullfördelningen däremot leder till att mortalitetsrisken fortsätter att öka under hela modellens tidshorisont, vilket ligger mer i linje med att sjukdomen förvärras och att mortalitetsrisken ökar när patienter rör sig till senare behandlingslinjer. En nackdel med Weibullfördelningen är dock att den inte följer den poolade ADT-armen, som innehåller studier där uppföljningstiden är längre än TITAN-studien. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från den generaliserade gammafördelningen samt inkluderar Weibullfördelningen som en känslighetsanalys.

TLV bedömer att den relativa effektfördelen mellan Erleada+ADT och ADT bör begränsas då det inte finns stöd för att den håller i sig under hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att det är lämpligt att anta att den relativa mortalitetsrisken sjunker efter studiens slut och är samma (HR_{OS}=1) för Erleada+ADT och ADT efter cirka 8 år. Efter 8 år estimeras fortfarande ca 10 procent vara progressionsfria. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras alternativa scenarion för när den relativa mortalitetsrisken antas vara samma.

TLV ser att osäkerheten kring överlevnadsfördelen för Erleada+ADT jämfört med Docetaxel+ADT är större än jämförelsen mot enbart ADT. TLV:s bedömning är dock att det föreligger en effektfördel för Erleada+ADT jämfört med Docetaxel+ADT. Till följd av den ökade osäkerheten antar TLV endast en relativ effektfördel, i linje med den indirekta jämförelsen, under studietiden för Erleada. Efter studietiden antar TLV att mortalitetsrisken är samma i de båda behandlingsarmarna.

Figur 21. TLV:s modellering av OS

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att extrapoleringar bortom studietiden är mycket osäkra.

Vid extrapolering av långtidsöverlevnad bedömer TLV att det är rimligt att utgå från gammafördelningen samt anta att mortalitetsrisken är samma för Erleada+ADT och ADT efter 8 år. För jämförelsen mot Docetaxel+ADT antar TLV att mortalitetsrisken är samma vid uppföljningens slut i Erleada-studien.

7.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Med metoden EQ-5D-5L inhämtades data över hälsorelaterad livskvalitet i TITAN. Dessa mappades sedan till EQ-5D-3L med metoden från van Hout et al. [18]. Brittiska vikter användes för att översätta dessa till livskvalitetsvikter. Slutligen har företaget använt en regressionsmodell för att estimera livskvalitetsvikten vid mHSPC och i mCRPC samt för att ta hänsyn till att biverkningsprofilen. I känslighetsanalyser använde företaget en lägre livskvalitetsvikt på 0,58 för tillståndet mCRPC. Denna hämtades från en studie för Zytiga (COU-AA-301). I tabell 17 presenteras livskvalitetsvikter i respektive sjukdomstillstånd som användes i företagets grundscenario.

Tabell 17. Livskvalitetsvikter i företagets grundscenario

Tillstånd	Livskvalitetsvikt (SE)
mHSPC	0.817
Avdrag för biverkningar E+ADT	0,044
Avdrag för biverkningar ADT	0,033
Avdrag för biverkningar D+ADT	0,053
mCRPC	0.746

TLV:s diskussion
TLV anser att det är en styrka att livskvaliteter baseras på EQ-5D från den kliniska studien TITAN. Det leder dock till osäkerhet att livskvalitetsvikterna har behövt översättas från EQ-5D-5L till EQ-5D-3L. Eftersom något fler biverkningar observerades i Erleada+ADT-armen leder företagets estimering till att patienter som behandlats med Erleada+ADT får något lägre livskvalitet. Detsamma gäller patienter som behandlas med Docetaxel+ADT. TLV bedömer det som en osäkerhet och presenterar känslighetshetsanalys där avdraget för biverkningar är samma i de olika behandlingsarmarna.

Livskvalitetsvikten som skattas för patienter som progredierat från mHSPC till mCRPC ligger i linje med vad TLV bedömer som rimligt för patienter som gått från nmCRPC till mCRPC (se tabell 8) . TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter i mCRPC har liknande livskvalitet oberoende om de tidigare haft mHSPC eller nmCRPC.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden kring livskvalitetsvikter är rimliga.

7.1.3 Kostnader och resursutnyttjande

Erleada+ADT
En förpackning Erleada 60 mg med 112 tabletter kostar till ansökt AUP 29 411,03 kronor. Rekommenderad dos är 240 mg, det vill säga fyra tabletter per dag. Det motsvarar en kostnad på runt 32 000 kronor i månaden, och tillsammans med ADT blir läkemedelskostnaden cirka 33 000 kronor per månad. Följsamheten till behandlingen med Erleada är 95 procent baserat på resultat från TITAN.

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 använder TTD-kurva (*time to treatment discontinuation*) för att modellera hur stor andel av patienterna som behandlas över tid med Erleada+ADT. I figur 20 presenteras företagets modellering av behandlingslängd. Företaget modellerar TTD med en exponentialfördelning. De jämför behandlingstiden i median med en studie avseende högriskpatienter som behandlas med Zytiga+ADT [19]. De konstaterar att behandlingstiden genom exponentialfördelningen stämmer överens med studien av Zytiga+ADT. Den statistiska fördelningen log-normal visade också god statistisk passform enligt AIC och BIC, men genererar en behandlingstid som överstiger den i studien av Zytiga+ADT och anses därför mindre rimlig. TTD-kurvorna är begränsade så att de inte kan överstiga rPFS.

Figur 13. Företagets modellering av rPFS och TTD

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

Jämförelsealternativet: ADT

Läkemedelskostnaden för ADT uppgår enligt företagets uppskattningar till cirka 12 500 kronor per år. Detta motsvarar en månatlig läkemedelskostnad på cirka 1 000 kronor. Kostnaden är beräknad baserat på ett urval ADT-läkemedel och dess marknadsandelar. För ADT-behandlingar som administreras subkutant inkluderas en sjukhuskostnad på cirka 1 000 kronor. Följsamheten till ADT-behandlingen är 96 procent baserat på resultat från TITAN.

Jämförelsealternativet: Docetaxel+ADT

Priset för Docetaxel är 342,50 kr för en vial med 80 mg. Den rekommenderade dosen är 75 mg/m^2 var tredje vecka under 10 cykler. För Docetaxel används en sjukhuskostnad på runt 1 000 kr. Behandlingskostnaden blir cirka 1 400 kronor i månaden. Graden av följsamhet till behandlingen är 95 procent och kommer från en studie av Tannock m.fl 2004 [20]. Till behandling tillkommer även kostnader för ADT motsvarande cirka 1 000 kronor per månad.

TLV:s diskussion

Företagets extrapolering av TTD-kurvorna korsar de extrapolerade MFS-kurvorna och företaget har vid den tidpunkt då kurvorna korsar antagit att andelen som står på behandling är i enlighet med extrapolerad kurva för MFS. TLV anser att detta är en osäkerhet i analysen eftersom det kan tyda på att de extrapolerade TTD-kurvorna inte är rimliga. Antingen har en andel patienter behandlats under en kort period efter utveckling av metastaser eller så kan MFS-kurvan vara något underskattad. Eftersom behandlingen ska ges till metastasering samt att modellen inkluderar kostnader för efterföljande behandling direkt efter utveckling av metastaser bedömer TLV det som rimligt att TTD följer MFS vid tidpunkten kurvorna korsar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att TTD följer MFS vid tidpunkten kurvorna korsar.

Vårdkostnader och resursutnyttjanden

Företaget inkluderar kostnader för vård av patienter kopplat till hälsotillstånd, kostnader för efterföljande behandlingar, biverkningar och kostnader vid livets slutskede. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i kostnader för biverkningar varpå TLV inte presenterar information gällande kostnader kopplat till biverkningar.

För kostnader kring resursförbrukning kopplat till vård av patienter hänvisar företaget till utredningen av Zytiga (dnr. 430/2018) vid mHSPC. Baserat på dessa data gör företaget antaganden kring kostnader och resursförbrukning för mHSPC och mCRPC i analysen, se tabell 18. Företaget har antagit att kostnaden i det icke-metastaserade tillståndet för patienter som behandlas med Erleada+ADT är samma som för Zytiga vid mHSPC. För ADT och Docetaxel+ADT antas kostnaden vara samma som vid mCRPC i Zytiga-utvärderingen. Kostnaden för metastaserade patienter baseras också på utredningen av Zytiga, men viktas baserat på antaganden kring efterföljande behandling.

Tabell 18. Kostnader för vård av patienter i företagets modell

Tillstånd	Behandling	Kostnad genomsnitt
mHSPC (per år)	Erleada+ADT	58 444 kr
	ADT	27 798 kr
	Docetaxel+ADT	74 290 kr
nmCRPC (resterande livstid, i mCRPC)	Erleada+ADT	172 171 kr
	ADT	172 408 kr
	Docetaxel+ADT	184 440 kr

Kostnader för efterföljande behandling har inkluderats i företagets analys. Metoden är i linje med vad som gjordes för nmCRPC-indikationen. Val av efterföljande behandling påverkar endast kostnader i den hälsoekonomiska analysen och har ingen påverkan på effekten. Vilken typ av efterföljande behandling patienter får samt andelen patienter som får respektive behandling baseras på TITAN-studien, se tabell 19. Företaget utgår från externa datakällor[28] för att uppskatta behandlingstid i efterföljande behandlingsled. I beräkningarna är även hänsyn tagen till vilken typ av behandling som avses i form av om behandlingen pågår till progression eller om det är en behandling med fast behandlingstid.

Företaget antar en kostnad för palliativ vård motsvarande 129 785 kronor.

Tabell 19. Företagets antagande för efterföljande behandling

Treatment in mHSPC	Treatment line	Abi-raterone	Enzalu-tamide	Docetaxel	ADT	Predni-sone	BSC	Caba-zitaxel	Radium-223
apalutamide + ADT	1st line	23.3%	7.8%	36.2%	1.7%	0.0%	25.0%	1.7%	4.3%
	2nd line	17.6%	9.8%	25.5%	0.0%	0.0%	29.4%	11.8%	5.9%
	3rd line	17.9%	25.0%	17.9%	0.0%	0.0%	10.7%	21.4%	7.1%
ADT alone	1st line	30.0%	9.7%	35.0%	0.5%	0.9%	20.7%	1.4%	1.8%
	2nd line	20.4%	15.5%	29.1%	0.0%	1.9%	13.6%	14.6%	4.9%
	3rd line	17.0%	24.5%	17.0%	0.0%	1.9%	24.5%	13.2%	1.9%
DOC + ADT	1st line	23.3%	44.0%	0.0%	1.7%	0.0%	25.0%	1.7%	4.3%
	2nd line	17.6%	35.3%	0.0%	0.0%	0.0%	29.4%	11.8%	5.9%
	3rd line	17.9%	42.9%	0.0%	0.0%	0.0%	10.7%	21.4%	7.1%

TLV:s diskussion

På samma sätt som för indikationen nmCRPC ser TLV viss osäkerhet kring att företaget inte tydligt har motiverat sina antaganden om resursbehov kopplat till vård av patienter beroende på hälsotillstånd. Företagets antaganden är dock samma som vid TLV:s utvärdering av Zytiga (dnr. 430/2018), vilket gör att TLV bedömer det rimligt att utgå från samma antaganden även här. TLV presenterar känslighetsanalyser där antaganden kring resursförbrukning justeras.

Det finns alltid en mycket hög osäkerhet när efterföljande behandlingar ska uppskattas flera år fram i tiden. Introduktionen av Erleada vid nmCRPC kommer även påverka fördelningen mellan de olika efterföljande behandlingarna. I den kliniska studien fick merparten av patienter som behandlats med Erleada+ADT efterföljande behandling med Zytiga. TLV finner inte

[28] COU-AA-301 trial, COU-AA-301 trial, PREVAIL trial och AFFIRM trial

detta rimligt då patienter behandlade med Erleada+ADT bedöms ha en mycket liten sannolikhet att få effekt av efterföljande behandling med Zytiga och Xtandi. Till följd av den mycket höga osäkerheten finner TLV det rimligt att efter första linjens efterföljande behandling anta samma fördelning mellan behandlingsarmarna. TLV utgår från prostatcancerregistret 2019, med undantag för första linjens efterföljande behandling efter Erleada+ADT, se tabell 20.

TLV bedömer att det är sannolikt att endast en liten andel patienter kommer behandlas med Xtandi eller Zytiga direkt efter behandling med Erleada. I den kliniska studien för Erleada var det ca 10 procent av patienterna som avslutade behandling till följd av biverkningar. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att dessa 10 procent är de som får Zytiga i första linjens efterföljande behandling. På samma sätt är det inte sannolikt att patienter som behandlats med Docetaxel+ADT kommer att behandlas med Docetaxel igen som första linjens efterföljande behandling. För Docetaxel-armen fördelar TLV ut patienterna mellan övriga behandlingsalternativ. I prostatacancer registret uppges en mindre andel patienter få ”annan cytostatikabehandling”. TLV antar samma kostnader för dessa som för Docetaxel.

Enligt siffror från prostatacancer registret är det 81 procent av patienter 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 20. TLV:s antagande för efterföljande behandlingslinjer

	mCRPC1			mCRPC2			mCRPC3		
	E+ADT	ADT	Doc+ ADT	E+ADT	ADT	Doc+ ADT	E+ADT	ADT	Doc+ ADT
Zytiga	10%	21%	32%	22%	22%	22%	5%	5%	5%
Xtandi	0%	30%	41%	24%	24%	24%	7%	7%	7%
Docetaxel	90%	34%	0%	11%	11%	11%	4%	4%	4%
Jevtana	0%	1%	7%	5%	5%	5%	8%	8%	8%
Xofigo	0%	10%	16%	15%	15%	15%	12%	12%	12%
Annan cytostatika	0%	3%	3%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Total	100%	100%	100%	81%	81%	81%	41%	41%	41%

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antaganden kring efterföljande behandling är behäftade med mycket hög osäkerhet. TLV bedömer att efterföljande behandling i företagets kliniska studie sannolikt inte återspeglar hur patienter kommer att behandlas i svensk klinisk praxis. TLV väljer därför att utgår från prostatacancer registret, men justerar första linjens efterföljande behandling för patienter som fått Erleada+ADT samt Docetaxel+ADT. Detta är förenat med hög osäkerhet, vilket gör att TLV presenterar känslighetsanalyser där antaganden kring efterföljande behandling justeras.

8 Resultat vid mHSPC

Företaget uppskattar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 1,3 miljoner kronor när Erleada+ADT jämförs mot ADT och 2,3 miljoner kronor med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ. Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, med hänsyn till sidoöverenskommelsen, för behandling med Erleada+ADT jämfört med ADT till cirka 640 000 kronor. Jämfört med Docetaxal+ADT uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till 850 000 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 8.1

TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.2.

8.1 Resultat företagets analyser

Antaganden i företagets analyser

- Kliniska effekter extrapoleras över en tidshorisont på 15 år.
- OS för Erleada+ADT och ADT extrapoleras med gammafördelningen. Effekten av Erleada+ADT kvarstår under hela modellens tidshorisont. ADT-armen utgår från poolade OS-data från tidigare studier. OS för Docetaxel+ADT modelleras genom att applicera en konstant hasardkvot (HR=[-----]) på den redan extrapolerade OS-kurvan för Erleada+ADT.
- Den statistiska fördelningen Weibull har används för att extrapolera rPFS Erleada+ADT och ADT. rPFS för Docetaxel+ADT modelleras genom att applicera en konstant hasardkvot (HR=[------] på den redan extrapolerade rPSF-kurvan Erleada+ADT.
- Behandlingstiden med Erleada+ADT utgår från TTD-kurvor som har extrapolerats med en Weibullfördelning. TTD-kurvan antas följa MFS-kurvan när kurvorna korsar. Behandling med ADT pågår livet ut.
- Kostnader för efterföljande behandlingar baseras på uppgifter om behandlingsalternativ i efterföljande led från studien TITAN, som kompletteras med uppskattningar över behandlingstid från kliniska studier för behandlingsalternativen.
- Vårdkostnader kopplat till hälsotillstånd baseras på uppgifter från ansökan för Zytiga.

8.1.1 Företagets resultat och känslighetsanalyser med ADT som jämförelsealternativ

Resultat i företagets grundscenario med ADT som jämförelsealternativ

Företaget uppskattar i sitt grundscenario en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår motsvarande cirka 1,3 miljoner kronor, se tabell 21.

Tabell 21. Resultat i företagets grundscenario med ADT som jämförelsealternativ, utan sidoöverenskommelse

	Erleada+ADT	ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga vårdkostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	[----------]
QALYs	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnad per vunnet QALY			1 337 768 kr

Företagets känslighetsanalyser med ADT som jämförelseanalys

Tabell 22. Företagets känslighetsanalyser med ADT som jämförelsealternativ, utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenario)	Antagande i känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (livstidshorisont, 15 år)	5 år	[----------]	[----------]	2 882 768
	10 år	[----------]	[----------]	1 607 748
Behandlingsduration (TTD-kurvor och maximalt enligt rPFS-kurvor)	Behandlingslängd enligt rPFS	[----------]	[----------]	1 371 071
Kassation (inkluderad)	Kassation (inte inkluderad)	[----------]	[----------]	1 331 203
ADT-armen utgår från poolade OS-data från tidigare studier	OS-data för ADT-armen utgår från TITAN-studien	[----------]	[----------]	1 358 413
OS-extrapolering (Gamma)	Weibull	[----------]	[----------]	1 281 670
	Gompertz	[----------]	[----------]	1 376 699
rPFS-extrapolering (Weibull)	Exponentiell	[----------]	[----------]	1 587 386
	Gompertz	[----------]	[----------]	1 183 378
	Lognormal	[----------]	[----------]	1 725 711
Livskvalitetsvikter (hämtade från TITAN)	Livskvalitetsvikter hämtade från studien COU-AA-301	[----------]	[----------]	1 319 172
Fördelning efterföljande behandling (baserat på uppgifter från TITAN)	Baserat på uppgifter från svenska marknadsandelar	[----------]	[----------]	1 357 819
Tid i efterföljande behandling baserat på uppgifter från TITAN	Baserat på registerdata	[----------]	[----------]	1 341 934
Diskontering (3%)	0 %	[----------]	[----------]	1 206 795
	5 %	[----------]	[----------]	1 427 693

8.1.2 Företagets resultat och känslighetsanalyser med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ

Företagets grundscenario med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ

Företaget uppskattar i sitt grundscenario en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår motsvarande cirka 2,3 miljoner kronor, se tabell 23.

Tabell 23. Resultat i företagets grundscenario med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, utan sido-överenskommelse

	Erleada+ADT	Docetaxel+ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga vårdkostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	[----------]
QALYs	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnad per vunnet QALY			2 267 039 kr

Företagets känslighetsanalyser med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ

Tabell 24. Företagets känslighetsanalyser med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenario)	Antagande i känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (livstidshorisont, 15 år)	5 år	[----------]	[----------]	6 278 170
	10 år	[----------]	[----------]	3 016 769
Behandlingsduration (TTD-kurvor och maximalt enligt rPFS-kurvor)	Behandlingslängd enligt rPFS	[----------]	[----------]	2 356 044
Kassation (inkluderad)	Kassation (inte inkluderad)	[----------]	[----------]	2 269 291
ADT-armen utgår från poolade OS-data från tidigare studier	OS-data för ADT-armen utgår från TITAN-studien	[----------]	[----------]	2 290 524
OS-extrapolering (Gamma)	Weibull	[----------]	[----------]	2 460 389
	Gompertz	[----------]	[----------]	2 606 633
rPFS-extrapolering (Weibull)	Exponentiell	[----------]	[----------]	3 007 377
	Gompertz	[----------]	[----------]	1 786 106
	Lognormal	[----------]	[----------]	3 112 127
Livskvalitetsvikter (hämtade från TITAN)	Livskvalitetsvikter hämtade från studien COU-AA-301	[----------]	[----------]	2 034 022
Fördelning efterföljande behandling (baserat på uppgifter från TITAN)	Baserat på uppgifter från svenska marknadsandelar	[----------]	[----------]	2 509 757
Tid i efterföljande behandling baserat på uppgifter från TITAN	Baserat på registerdata	[----------]	[----------]	2 282 346
Diskontering (3%)	0 %	[----------]	[----------]	2 033 402
	5 %	[----------]	[----------]	2 427 212

8.2 Resultat TLV:s analyser

Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per QALY, med hänsyn till sidoöverenskommelsen, till cirka 640 000 kronor för behandling med Erleada+ADT jämfört med ADT. Den uppskattade kostnaden per QALY ligger i nivå med vad som uppskattades i TLV:s utvärdering av Zytiga jämfört med ADT (dnr. 430/2018). Jämfört med Docetaxel+ADT uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till 850 000 kronor.

Antaganden i TLV:s analyser

- OS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning.
- Mortalitetsrisken för patienter behandlade med Erleada+ADT och ADT antas vara samma efter 8 år. Vid denna tidpunkt estimeras 10 procent vara metastasfria.
- Andelen patienter som får de olika typerna av efterföljande behandlingar baseras på uppgifter från prostatacancer registret 2019.
- Vid jämförelsen med Docetaxel+ADT antas mortalitetsrisken vara samma efter studiens slut.

8.2.1 TLV:s resultat och känslighetsanalyser med ADT som jämförelsealternativ

TLV:s grundscenario med ADT som jämförelsealternativ, *utan* sidoöverenskommelse

Tabell 25. TLV:s grundscenario med ADT som jämförelsealternativ, utan sidoöverenskommelse

	Erleada+ADT	ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	1,28
QALYs	[----------]	[----------]	0,81
Kostnad per vunnet QALY			[----------]

TLV:s grundscenario med ADT som jämförelsealternativ, *med* sidoöverenskommelse

Tabell 26. TLV:s grundscenario med ADT som jämförelsealternativ, med sidoöverenskommelse

	Erleada+ADT	ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Övriga sjukvårdskostnader	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	519 134 kr
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	1,28
QALYs	[----------]	[----------]	0,81
Kostnad per vunnet QALY			638 061 kr

TLV:s känslighetsanalyser med ADT som jämförelsealternativ, *med* sidoöverenskommelse

Det finns en hög osäkerhet i flera parametrar i TLV:s analys. TLV:s känslighetsanalys visar dock att resultatet är robust för förändringar i dessa parametrar.

Tabell 27. TLV:s känslighetsanalyser med ADT som jämförelsealternativ, med sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Relativ effekt OS	HR=[--] efter cirka [--] (motsvarande [--] procent metastasfria)	529 307 kr	0,86	616 936 kr
	[----------]	549 595 kr	1,03	565 826 kr
	HR=[----------]	489 908 kr	0,68	717 528 kr
	Ingen justering för crossover	386 610 kr	0,72	536 935 kr
OS-extrapolering	Weibull	542 692 kr	0,81	672 743 kr
	Proportionella hazarder: gen. gamma	643 775 kr	0,81	643 775 kr
rPFS-extrapolering	Gompertz	428 138 kr	0,72	596 210 kr
Livskvalitetsvikter	Avdrag för biverkningar samma för samtliga behandlingar (0,044)	519 134 kr	0,84	620 784 kr
Behandlingsduration	Behandlingslängd enligt rPFS	533 036 kr	0,81	657 930 kr
Kostnad Erleada	+10 %	576 714 kr	0,81	708 832 kr
	-10 %	461 555 kr	0,81	567 291 kr
Efterföljande behandling	Fördelning: Baserat på TITAN	620 715 kr	0,81	762 912 kr
Antagande kring återbäringsnivå för Xtandi och Zytiga	[----------]	564 998 kr	0,81	694 432 kr
	[----------]	610 862 kr	0,81	750 802 kr
Resursförbrukning och vårdkostnader	Samma kostnader oberoende av behandling vid nmCRPC: Kostnad motsvarande Erleada+ADT	454 377 kr	0,81	558 469 kr

8.2.2 TLV:s resultat och känslighetsanalyser med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ

TLV:s grundscenario med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, *utan* sidoöverenskommelse

Tabell 28. TLV:s grundscenario med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, utan sidoöverenskommelse

	Erleada+ADT	Docetaxel+ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnad efterföljande läkemedelsbehandling	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	0,34
QALYs	[----------]	[----------]	0,26
Kostnad per vunnet QALY			[----------]

TLV:s grundscenario med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, *med* sidoöverenskommelse

Tabell 29. TLV:s grundscenario med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, med sidoöverenskommelse

	Erleada+ADT	Docetaxel+ADT	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnad efterföljande läkemedelsbehandling	[----------]	[----------]	[----------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	223 250 kr
Levnadsår, odiskonterat	[----------]	[----------]	0,34
QALYs,	[----------]	[----------]	0,26
Kostnad per vunnet QALY			846 248 kr

TLV:s känslighetsanalyser med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ, *med* sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyserna som gjorts vid jämförelsen med Docetaxel+ADT är i stort sett samma som vid jämförelsen mot enbart ADT. På grund av osäkerheten kopplat till den indirekta jämförelsen har TLV även inkluderat känslighetsanalyser där förändringar i den relativa effekten testas under studietiden för Erleada. Det är tydligt att jämförelsen mot Docetaxel+ADT är mer osäker än jämförelsen mot enbart ADT. Detta beror på en lägre samt osäker QALY-vinst, vilket även gör att analysen blir känslig för förändringar i kostnader.

Tabell 30. TLV:s känslighetsanalyser med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Relativ effekt OS (HR=1,17)	HR=[--]	194 347 kr	0,18	1 095 758 kr
	[----------]	151 351 kr	0,05	3 097 881 kr
	HR=[--] efter [--] år efter uppföljningens slut i TITAN	233 090 kr	0,29	799 542 kr
	Ingen justering för crossover	217 402 kr	0,27	811 302 kr
OS-extrapolering	Weibull	253 142 kr	0,24	1 057 556 kr
	Proportionella hazarder (Erleada+ADT vs ADT): gen. gamma	242 898 kr	0,31	783 165 kr
rPFS-extrapolering	Gompertz	125 374 kr	0,25	511 109 kr
Livskvalitetsvikter	Avdrag för biverkningar samma för samtliga behandlingar (0,044)	223 250 kr	0,24	931 308 kr
Behandlingsduration	Behandlingslängd enligt rPFS	237 152 kr	0,26	910 822 kr
Kostnad Erleada	+10 %	280 830 kr	0,26	1 064 509 kr
	-10 %	165 670 kr	0,26	627 988 kr
Efterföljande behandling	Fördelning: Baserat på TITAN	228 216 kr	0,26	865 072 kr
Antagande kring återbäringsnivå för Xtandi och Zytiga	[----------]	295 054 kr	0,26	1 118 428 kr
	[----------]	366 858 kr	0,26	1 390 608 kr
Resursförbrukning och vårdkostnader	Samma kostnader oberoende av behandling vid nmCRPC: Resursanvändning motsvarande Erleada+ADT	266 990 kr	0,26	1 012 048 kr

8.3 Osäkerheter i resultaten

Det finns en hög osäkerhet i flera parametrar i analysen vid analysen med enbart ADT som jämförelsealternativ. Främst vid antaganden kring hur mortalitetsrisken ser ut efter studiens slut, behandlingstid samt övriga kostnader som resursförbrukning och efterföljande behandlingar. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar dock att resultatet är robust för förändringar i dessa parametrar.

För analysen med Docetaxel+ADT som jämförelsealternativ bedömer TLV osäkerheten som mycket hög. Samma osäkerheter föreligger som vid jämförelsen med enbart ADT med tillägg av ytterligare osäkerhet kring relativ effekt till följd av den indirekta jämförelsen. TLV har, till viss del, tagit höjd för den ökade osäkerheten kring relativ effekt genom att anta att mortalitetsrisken är samma efter uppföljningens slut i TITAN-studien. Till följd av en lägre uppskattad QALY-vinst blir analysen ännu mer känslig för förändringar i kostnader.

8.4 Budgetpåverkan

Företagets antar att cirka [---] patienter per år kommer att behandlas med Erleada vid mHSPC.

- [--] patienter antas annars skulle ha behandlats med endast ADT
- [--] patienter antas annars skulle ha behandlats med Zytiga + ADT
- [--] patienter antas annars skulle ha behandlats med docetaxel + ADT

Läkemedelskostnad per patient och år uppskattas till [----------] (AIP utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen)

- I populationen som annars skulle ha behandlats med ADT innebär hela kostnaden för Erleada en ökad budgetpåverkan: [----------] kronor
- I populationen som annars skulle ha behandlats med Zytiga innebär budgetpåverkan för varje patient (läkemedelskostnaden för Erleada – läkemedelskostnaden för Zytiga [----------]
- I populationen som annars skulle ha behandlats med docetaxel innebär budgetpåverkan för varje patient (läkemedelskostnaden för Erleada – läkemedelskostnaden för docetaxel [----------]

Företagets uppskattade totala budgetpåverkan vid mHSPC är cirka [----------] kronor (AIP utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen).

8.5 Samlad bedömning av resultaten

När Erleada+ADT jämförs med enbart ADT uppgår kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario till cirka 640 000 kronor, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Det finns en hög osäkerhet i flera parametrar i analysen. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar dock att resultaten är robusta och att kostnaden per vunnet QALY är rimlig för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

När Erleada+ADT jämförs med Docetaxel+ADT uppgår kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario till cirka 850 000 kronor, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Det finns en mycket hög osäkerhet i flera parametrar i analysen. Analysen är baserad på en indirekt jämförelse som leder till mycket hög osäkerhet kring den sanna storleken på OS-vinsten. TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är känsligt för förändringar i relativ effekt och kostnader. TLV bedömer att en del av den osäkerhet som finns har minskat med antagandet om samma mortalitetsrisk efter uppföljningens slut. TLV gör den sammanvägda bedömningen att kostnaden för Erleada+ADT jämfört med Docetaxel+ADT är rimlig i förhållande till effekten.

9 Subvention och prisnivåer i andra länder

9.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

CADTH[29] i Kanada bedömer att Erleada vid nmCRPC och mHSPC inte är kostnadseffektivt till ansökt pris i Kanada. CADTH bedömer dock att Erleada+ÁDT är bättre än enbart ADT, men att det krävs en kraftig reducering av priset för att rekommendera användningen.

Legemiddelsverket i Norge har utvärderat kostnadseffektivitet för Erleada vid nmCRPC. Legemiddelsverkets utvärdering pekar på hög osäkerheter kring långsiktig överlevnad, efterföljande behandling, behandlingstid och övrig resursanvändning. Janssen-Cilag och Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS) har tecknat ett avtal som sänker priset för Erleada, vilket gör att kostnadseffektiviteten förbättras.

9.2 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, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Tabell 31 nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

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

[29] CADH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

10 Regler och praxis

10.1 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.

10.2 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.

10.3 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 sjuk-domen leder till en för tidig död. TLV bedömde, i likhet med företaget, att det mest relevanta jämförelsealternativet var behandling med androgendeprivationsterapi (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.

TLV beslutade den 14 juni 2018 (dnr 430/2018) att bevilja Zytiga begränsad subvention och endast till patienter för vilka behandling med docetaxel inte var lämplig. TLV bedömde att kostnaden för Zytiga-P-ADT var rimlig i förhållande till nyttan jämfört med behandling med enbart ADT, men inte jämfört med docetaxel-ADT. TLV fann emellertid att det kunde finnas en patientgrupp där behandling med docetaxel inte var lämplig. TLV bedömde att svårighetsgraden för den utvärderade indikationen, högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC), var mycket hög eftersom tillståndet var förknippat med nedsatt livskvalitet och kraftigt förkortad förväntad livslängd. TLV ansåg att behandling med ADT och docetaxel-ADT var relevanta jämförelsealternativ för Zytiga i den aktuella indikationen. TLV ansåg, baserat på studien LATITUDE, att Zytiga i kombination med prednisolon och ADT hade visat på god effekt jämfört med behandling med enbart ADT. Avseende den relativa effekten mellan Zytiga-P-ADT och docetaxel-ADT bedömde TLV att det inte gick att säkerställa att det förelåg någon effektskillnad till fördel för Zytiga-P-ADT jämfört med docetaxel-ADT. TLV grundade sin bedömning dels på de skillnader i studieupplägg och - population som fanns mellan studien LATITUDE och de studier där effekten av docetaxel i hormonkänslig prostatacancer utvärderades (docetaxelstudier), dels på resultaten av de metaanalyser som utvärderade den relativa effekten mellan de båda behandlingsregimerna. Det fanns betydande skillnader av prognostisk betydelse i baslinjefaktorer mellan LATITUDE och docetaxelstudierna. Den utvärderade indikationen för Zytiga avsåg patienter som var nydiagnostiserade, hade högrisk metastaser

(definierade enligt studien LATITUDE) och var hormonkänsliga. Baserat på underlaget i ärendet bedömde TLV att det fanns evidens för effektfördel för Zytiga-P-ADT jämfört med ADT vid nydiagnostiserad mHSPC. Däremot hade företaget inte visat någon effektskillnad för Zytiga-P-ADT jämfört med docetaxel-ADT för den utvärderade indikationen. Mot denna bakgrund valde TLV att inte räkna på någon effektfördel för Zytiga- P-ADT jämfört med docetaxel-ADT. Eftersom Zytiga-P-ADT hade en högre kostnad än docetaxel-ADT, men inte bättre effekt, kunde kostnaden för Zytiga-P-ADT inte anses vara rimlig jämfört med docetaxel-ADT. I sin analys där Zytiga-P-ADT jämfördes mot ADT hade TLV på grund av rådande osäkerheter kring extrapolering av överlevnadskurvorna valt att inte presentera ett enskilt grundscenario.

11 Sammanvägning

Erleada (apalutamid) är indicerat för:

- Behandling av vuxna män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom.
- Behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

nmCRPC är prostatacancer som progredierar trots låga nivåer av testosteron under pågående kastrationsbehandling (ADT), samt att inga tecken till metastasering kan ses via bilddiagnostik. mHSPC definieras som prostatacancer som bildat metastaser men inte är påvisat kastrationsresistent. I denna patientpopulation finns män med nydiagnostiserad prostatacancer, där metastaser upptäckts i samband med diagnos.

TLV bedömer att både högrisk-nmCRPC och mHSPC är tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Merparten av patienterna med högrisk-nmCRPC progredierar inom en kort tidsperiod till metastaserat tillstånd. Metastasering innebär högre symtombörda, mer komplikationer och ökad dödlighet. mHSPC innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och livslängd.

Erleada (apalutamid) är en androgenreceptorhämmare. Den binder till androgenreceptorn i prostata och leder till ökad programmerad celldöd i tumören samt minskad tumörtillväxt.

I det svenska vårdprogrammet för prostatacancer rekommenderas behandling med enbart ADT vid nmCRPC. Vid mHSPC rekommenderar vårdprogrammet behandling med enbart ADT, docetaxel+ADT och, för en andel patienter med mHSPC, även abirateronacetat+prednisolon+ADT.

Som relevanta jämförelsealternativ till Erleada+ADT gör TLV följande bedömningar:

- Vid nmCRPC bedömer TLV, liksom företaget, att behandling med enbart ADT utgör ett relevant jämförelsealternativ.
- Vid mHSPC bedömer TLV, liksom företaget, att behandling med enbart ADT och behandling med docetaxel+ADT utgör relevanta jämförelsealternativ. Till skillnad från företaget bedömer TLV att, för en andel patienter med mHSPC, utgör även Zytiga+prednisolon+ADT ett relevant jämförelsealternativ.

Den kliniska fas III-studien SPARTAN jämförde behandling med apalutamid som tillägg till ADT med enbart ADT hos patienter med nmCRPC som löpte hög risk för nära förestående metastaserad sjukdom. Studiedata visar att behandling med apalutamid+ADT resulterar i statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängd metastasfri överlevnad samt förbättrad total överlevnad.

Effekten och säkerheten av apalutamid som tillägg till ADT jämfört med enbart ADT hos patienter med mHSPC har studerats inom ramen för den kliniska fas III-studien TITAN. Studiedata visar en statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av både radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad och total överlevnad med apalutamid+ADT. Företaget har även inkommit med en indirekt effektjämförelse mellan apalutamid+ADT och docetaxel+ADT. Denna visar att sannolikheten för att apalutamid+ADT ska utgöra ett effektivare val än docetaxel+ADT är större både avseende total överlevnad och radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad.

Företaget har inte inkommit med underlag för en indirekt effektjämförelse mellan apalutamid+ADT och abirateronacetat+prednisolon+ADT. Utifrån en publicerad oberoende indirekt jämförelse bedömer TLV att alternativen har en jämförbar effekt avseende både total överlevnad och radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad.

Företagets ansökta pris för Erleada är 29 411,03 kronor per förpackning, 112 tabletter á 60mg. Rekommenderad dos är 240 mg, det vill säga fyra tabletter per dag. Det motsvarar en kostnad på runt 32 000 kronor i månaden, och tillsammans med ADT blir läkemedelskostnaden cirka 33 000 kronor per månad.

Företaget har kommit in med två hälsoekonomiska modeller, en för nmCRPC och en för mHSPC. I analysen för nmCRPC jämförs Erleada+ADT med ADT. I analysen för mHSPC jämförs Erleada både med ADT och Docetaxel+ADT.

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. Osäkerheten är särskilt hög vid mHSPC där Erleada+ADT jämförs med Docetaxel+ADT eftersom denna analys är baserad på en indirekt jämförelse. TLV uppskattar att QALY-vinsten är 0,26, vilket gör att analysen blir mer känslig vid förändringar i kostnader än jämförelsen mot ADT där QALY-vinsten uppskattas till 0,81.

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 Erleada inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Erleada till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

För Erleada+ADT jämfört med ADT vid nmCRPC uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka 360 000 kronor, med hänsyn till sidoöverenskommelsen. Vid mHSPC med ADT som jämförelsealternativ uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka 640 000 kronor. Denna ligger i nivå med vad som uppskattades i TLV:s utredning av Zytiga vid mHSPC (dnr. 430/2018). Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser för dessa två analyser visar att kostnaden ligger på en nivå som bedöms som rimlig i förhållande till effekten för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Vid mHSPC när Erleada+ADT jämförs med Docetaxel+ADT uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka 850 000 kronor, med hänsyn till sidoöverenskommelsen. Denna analys bedöms som mer osäker än jämförelserna mot ADT. TLV gör dock den sammanvägda bedömningen att kostnaden per vunnet QALY ligger på en nivå som är rimlig i förhållande till effekten för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Erleada ska ingå i läkemedelsförmånerna.

TLV har endast prövat om kostnaden för Erleada är rimlig i förhållande till läkemedlets nuvarande godkända indikationer. Eftersom studier pågår gällande användning av Erleada för nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till de godkända indikationerna.

12 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] A. Giwercman and Y. Giwercman Lundberg, "Androgenreceptorn och testosteronets effekter," *Läkartidningen,* vol. 106, pp. 2465-2468, 2009-09-22 2009.

[4] EMA, "Erleada: EPAR - Public assessment report," 30 Churchill Place , Canary Wharf, London E14 5EU. United Kingdom. 879617/2018, 2018.

[5] P. Cornford, J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. De Santis, T. Gross*, et al.*, "EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer," *European Urology,* vol. 71, pp. 630-642, 2017.

[6] EMA, "Erleada: EPAR - Public assessment report," Domenico Scarlattilaan 6,1083 HS Amsterdam, The Netherlands. 879617/2018, 2020.

[7] FASS.se. (2020, 2020-05-07). *Erleada*. Available: https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20180209000026#pharmacodynamic
https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20180209000026#dosage
https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20180209000026#caution

[8] S. Torvinen, N. Färkkilä, H. Sintonen, T. Saarto, R. P. Roine, and K. Taari, "Health-related quality of life in prostate cancer," *Acta Oncologica,* vol. 52, pp. 1094-1101, 2013/08/01 2013.

[9] E. J. Small, D. Cella, K. McQuarrie, F. Saad, B. A. Hadaschik, J. N. Graff*, et al.*, "804PHealth-related quality of life (HRQoL) after progressive disease (PD) in SPARTAN: A phase III trial of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)," *Annals of Oncology,* vol. 29, 2018.

[10] M. R. Smith, F. Saad, S. Chowdhury, S. Oudard, B. A. Hadaschik, J. N. Graff*, et al.*, "Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine,* vol. 378, pp. 1408-1418, 2018.

[11] Janssen-Cilag, "Erleada - Data on file," 2020.

[12] M. D. Kim N. Chi, M. D. Neeraj Agarwal, M. D. Anders Bjartell, M. D. Byung Ha Chung, M. D. Andrea J. Pereira de Santana Gomes, M. D. Robert Given*, et al.*, "Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer " *N Engl J Med* vol. 381(1), 2019.

[13] LinWang, Channing J. Paller, Hwanhee Hong, Anthony De Felice, G. Caleb Alexander and Otis Brawley. “ Comparison of Systemic Treatments forMetastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer A Systematic Review and Network Meta-analysis” JAMA Oncol. Vol 7:412-420, 2021

[14] NICE, "Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Technology appraisal guidance [TA387]." 2016-04-27 2016.

[15] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states.," *Medical Care* vol. 35 (11), pp. 1095-1108, 1997.

[16] Evidera, "Cost-effectiveness of AAP + ADT in High-risk, Newly Diagnosed, Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Appendix G. Analysis of LATITUDE EQ-5D-5L Data.."

[17] J. Diels, P. Hamberg, D. Ford, P. W. Price, M. Spencer, and R. N. Dass, "Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients," *Quality of Life Research,* vol. 24, pp. 591-598, March 01 2015.

[18] van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012:708–15.

[19] M. D. Karim Fizazi, Ph.D., , M. D. NamPhuong Tran, M. D. Luis Fein, M. D. Nobuaki Matsubara, M. D. Alfredo Rodriguez-Antolin, Ph.D., , M. D. Boris Y. Alekseev*, et al.*,

"Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer," 2017.

[20] M. D. Ian F. Tannock, Ph.D., , M. D. Ronald de Wit, M. D. William R. Berry, M. D. Jozsef Horti, M. D. Anna Pluzanska, M. D. Kim N. Chi*, et al.*, "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. ," *N Engl J Med,* vol. 351:1502–12, 2004.

[21] CADTH, "Apalutamide (Erleada) CRPC - pERC Final Recommendation," 2018-11-01 2018.

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 (förmånsbegränsning).

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.