

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Orgovyx (relugolix)

Utvärderad indikation

Orgovyx är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad, hormonkänslig prostatacancer.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Orgovyx (relugolix), tabletter, L02BX04
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med avancerad hormonkänslig prostatacancer för vilka androgen deprivationsterapi (ADT) är indicerad.
Företagets prognostiserade försäljning	Cirka [-----] kronor år [-----] (AUP).
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-11-13

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Orgovyx	120 mg	Burk, 30 tabletter	1 621,32	1 700,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Sonja Tähti (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (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.

Klinisk expert: David Robinson, docent och överläkare vid Urologiska kliniken, Region Jönköping. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer svårighetsgraden för avancerad hormon känslig prostatacancer som hög. Tillståndet är fortskridande och innebär en risk för att utveckla metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som är förenad med kraftigt förkortad livslängd och försämrad livskvalitet.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att GnRH-agonisten Leuprorelin Sandoz Implantat utgör relevant jämförelsealternativ till Orgovyx. Alla GnRH-agonister omfattas av läkemedelsförmånerna och bedöms ha jämförbar effekt vid prostatacancer. Leuprorelin Sandoz har lägst behandlingskostnad.
Relativ effekt och säkerhet	Effekt och säkerhet av relugolix, mot leuprorelin, har undersökts i den randomiserade, öppna, fas III-studien HERO hos vuxna män med hormon känslig avancerad prostatacancer som krävde minst 1 års androgen deprivationsterapi (ADT). Studiens primära effektmått var andelen patienter som uppnådde kastrationsnivåer av testosteron i serum. Denna andel var signifikant större i relugolix-gruppen från dag 29 till och med vecka 48 TLV bedömer att behandling med relugolix, jämfört med leuprorelin, resulterar i att signifikant större andel patienter uppnår kastrationsnivå för testosteron. I studien rapporterades lägre incidens av allvarliga hjärt-kärlhändelser i relugolix-gruppen. Dessa händelser var rapporterade som prespecificerade biverkningar och inte som kliniska effektmått. TLV bedömer därför att det råder stora osäkerheter kring den exakta riskreduktionen för dessa händelser med relugolix och tillämpar därför mera konservativa antaganden i sin hälsoekonomiska bedömning.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har tagit fram en kostnadsnyttoanalys i form av en Markovmodell där Orgovyx jämförs med GnRH-agonisterna Procren Depot /Leuprorelin Sandoz Implantat (leuprorelin), Pamorelin (triptorelin) och Zoladex (goserelin) samt GnRH-antagonisten Firmagon (degarelix).
Modellering av klinisk effekt	Den kliniska effekten i modellen representeras av fördelningar för övergångs sannolikheter och hasardkvoter som baseras på både den kliniska studien HERO och befintlig litteratur.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget använder livskvalitetsvikter som är uppskattade för varje hälsotillstånd. Livskvalitetsvikterna uppmättes i HERO-studien.
Viktigaste kostnaderna	I analysen inkluderas kostnader för läkemedel, administreringskostnader, kostnader för vårdbesök och monitorering, kostnader för efterföljande behandlingar, kostnader som är relaterade till MACE (major adverse cardiovascular events) och andra biverkningar samt kostnader som uppstår vid livets slutskede.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att det råder hög osäkerhet kring den rapporterade fördelen för minskad risk för allvarliga hjärt-kärlhändelser med Orgovyx i HERO-studien. Dessa händelser har varken utgjort kliniska effektmått eller genomgått någon extern validering. På grund av studiens öppna design finns även risk för överrapportering av biverkningar i kontrollarmen.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till cirka 420 000 kronor mot jämförelsealternativet Leuprorelin Sandoz Implantat och QALY-vinsten är 0,17.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Orgovyx är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Avancerad hormonkänslig prostatacancer	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Klinisk studie	4
7	Hälsoekonomi	11
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	11
7.2	Effektmått	12
7.2.1	Klinisk effekt - övergångssannolikheter.....	12
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	14
7.3	Kostnader	15
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	15
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	16
7.3.3	Övriga direkta kostnader.....	16
7.3.4	Indirekta kostnader.....	17
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	18
8.1	Företagets grundscenario.....	18
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	18
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	18
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	18
8.2	TLV:s grundscenario	20
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	20
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	20
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	20
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	21
8.3	Samlad bedömning av resultaten	21
9	Regler och praxis.....	23
9.1	Den etiska plattformen	23
9.2	Författningstext m.m.	23
9.3	Praxis.....	23
10	Referenser.....	24

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention.

2 Avancerad hormon känslig prostatacancer

Prostatacancer är med omkring 10 000 nya fall per år den vanligaste cancerformen i Sverige och utgör samtidigt den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män. Medianåldern vid diagnos är 70 år i Sverige [1]. Vid diagnos har cirka 78 procent av patienterna lokal sjukdom, cirka 6-10 procent uppvisar regional metastasering till lokala lymfkörtlar eller närliggande strukturer (lokalt avancerad sjukdom) och cirka 10-13 procent har fjärrmetastaser. Femårsöverlevnaden vid avancerad prostatacancer är 60-80 procent.

Prostatacancer utan känd spridning brukar indelas i riskgrupperna mycket låg risk till mycket hög risk baserat på tumörens utbredning, differentieringsgrad (s.k. Gleasonsumma) och nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA). Prostatacancer kategoriseras också utifrån huruvida cancerens tillväxt kan hämmas av hormonell behandling som resulterar i nedreglering av serumtestosteron till kastrationsnivåer. Man pratar då om hormon känslig och kastrationsresistent prostatacancer. Kastrationsresistent prostatacancer är cancer som fortskrider trots att kastrationsnivåer (< 50 ng/dL) av serumtestosteron föreligger.

Aktuella för behandling med Orgovyx och för denna utvärdering är patienter med *hormon känslig avancerad* prostatacancer för vilka androgen deprivationsterapi¹ (ADT) är indicerad. populationen består av följande subgrupper av patienter:

- 1- Patienter med hormon känslig metastaserad prostatacancer (**mHSPC**)
- 2- Patienter med lokalt avancerad prostatacancer (**LA**²) som inte är aktuella för kurativt syftande intervention (kirurgi/strålning).
- 3- Patienter med stigande PSA-nivåer eller kliniska tecken på återfall efter tidigare kurativt syftande behandling och som inte är aktuella för ytterligare strålning/kompletterande lokal behandling. PSA-stegring efter primärbehandling utgör det tidigaste tecknet på avancerad sjukdom. Upp emot 40 procent av alla patienter som initialt erhåller kurativt syftande behandling uppvisar senare biokemiskt återfall (**BR**).

TLV:s kliniska expert bedömer att fördelningen av patienter som får kastrationsbehandling i gruppen hormon känslig avancerad prostatacancer är lika i de ovan nämnda undergrupperna (det vill säga cirka 1/3 i respektive undergrupp).

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

En andel patienter med hormon känslig avancerad prostatacancer uppvisar metastaser (mHSPC) vid tidpunkten för diagnos. För dessa patienter har TLV tidigare bedömt svårighetsgraden som mycket hög (se dnr 3664/2020 och 268/2023). Majoriteten av de aktuella patienterna för behandling med Orgovyx uppvisar dock initialt inga metastaser men löper, på sikt, en viss risk för att försämrans och utveckla metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)³. mCRPC är ett allvarligt tillstånd med kraftigt förkortad livslängd och försämrad livskvalitet.

I tidigare utredning av GnRH-antagonisten Firmagon (degarelix) vid avancerad hormonberoende prostatacancer bedömde TLV tillståndets svårighetsgrad som mycket hög (se dnr

¹ ADT innefattar både kastrationsbehandling samt behandling med antiandrogena läkemedel såsom bicalutamid.

² Prostatacancer som trängt igenom prostatakapsel och/eller spridit sig till närliggande (regionala) strukturer.

³ mCRPC definieras som prostatacancer som progredierar trots kastrationsnivåer av testosteron i serum (<50 ng/dL)

1063/2017). Analyserad patientpopulation i denna utredning är dock patienter med svåra symptom i behov av snabb kastrationseffekt, indikerande förekomst av metastaser, vilket placerar patientgruppen i en högre svårighetsgradskategori än patienter generellt aktuella för Orgovyx.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för avancerad hormonkänslig prostatacancer som hög. Tillståndet är fortskridande och innebär en risk att, på sikt, utveckla metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som är ett allvarligt tillstånd med kraftigt förkortad livslängd och försämrad livskvalitet.

3 Läkemedlet

Orgovyx innehåller den aktiva substansen relugolix. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa i april 2022.

3.1 Indikation

Orgovyx är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad, hormonkänslig prostatacancer.

3.2 Verkningsmekanism

Relugolix är en icke-peptid GnRH⁴-antagonist som binder till GnRH-receptorer i främre hypofysen och därigenom förhindrar naturligt GnRH från att binda och stimulera insöndring av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH). Som ett resultat minskar produktionen av testosteron i testiklarna.

3.3 Dosering/administrering

Behandlingen med Orgovyx ska inledas med en laddningsdos på 360 mg (tre tabletter) den första dagen, följt av en dos på 120 mg (en tablett) en gång dagligen, ungefär vid samma tid varje dag. Eftersom relugolix inte inducerar någon förhöjning av testosteronnivån, behöver ingen antiandrogenbehandling läggas till vid behandlingsstart.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

I denna sektion återges enbart rekommendationer kring hormonell behandling av patienter med hormonkänslig avancerad prostatacancer och uppdelat på de tre undergrupperna mHSPC, LA och BR enligt tidigare beskrivning [1].

Patienter med mHSPC

Fjärrmetastaserad prostatacancer bör behandlas med kirurgisk kastration eller GnRH-agonist⁵. ”Flareprofylax”⁶ med bicalutamid⁷ bör då ges under 4 veckor med start en vecka före första injektionen av GnRH-agonist. Patienter med svåra smärtor, obstruktion av övre urinvägar eller neurologiska symptom bör i första hand behandlas med kirurgisk kastration eller med GnRH-antagonist⁸. För symptomfria patienter med oligometastatisk sjukdom är bicalutamid ett alternativ om systemisk tilläggsbehandling inte är aktuell.

⁴ GnRH=Gonadotropinfrisättande hormon. Ett hormon som frisätts från hypotalamus och påverkar hypofysen som i sin tur utsöndrar hormonerna FSH(follikelstimulerande hormon) och LH (Luteiniserande hormon). Hormonet LH stimulerar testiklarna till produktion och frisättning av testosteron.

⁵ De i Sverige tillgängliga GnRH-agonisterna är leuprorelin, buserelin, goserelin och triptorelin. Dessa efterliknar kroppseget GnRH men genom kontinuerlig överstimulering av systemet gör att systemet tröttnas ut och serumtestosteronhalterna sjunker till nivåer under kastration efter cirka 4 veckor.

⁶ GnRH-agonister kan initialt höja testosteronnivåerna för att sedan sjunka och nå kastrationsnivåer efter ungefär 4 veckor. Den initiala testosteronökningen kan stimulera tumörtillväxt och förvärra vissa symtome, särskilt hos patienter med metastaserad sjukdom. Symtomen som beror på den initiala testosteronökningen kallas flare.

⁷ Bicalutamid är en icke-steroid antiandrogen med blockerande effekt på androgenreceptorer. Behandling med bicalutamid har dock ingen kastrationseffekt.

⁸ Vid framställningen av vårdprogrammet var Firmagon (degarelix) den enda tillgängliga GnRH-antagonisten i Sverige. Firmagon omfattas av läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med svåra symptom i behov av snabb kastrationseffekt.

Patienter med lokalt avancerad prostatacancer (LA)

För patienter med lokalt avancerad prostatacancer som inte är aktuella för kurativt syftande behandling rekommenderas primär hormonell behandling med i första hand bicalutamid och i andra hand GnRH-agonist. Män med symtom av canceren kan initialt behandlas med GnRH-agonist eller kombinerad androgen blockad, för senare byte till bicalutamid. Om man väljer singelbehandling med bicalutamid rekommenderas dock att man i vissa kliniska situationer byter till GnRH-agonist (exempelvis vid biokemiskt/kliniskt tecken på sjukdomsprogression).

Patienter med biokemiskt/kliniskt återfall efter tidigare kurativt syftande behandling (BR)

För patienter med återfall efter genomgången radikal prostatektomi⁹ som inte erhåller strålbehandling rekommenderas expektans eller bicalutamid vid långsamt stigande PSA-nivåer. Vid snabbt stigande PSA-nivåer rekommenderas omedelbar hormonell behandling. Bicalutamid är förstahandsvalet. GnRH-agonist prövas ibland vid svikt på bicalutamid, enligt TLV:s kliniska expert.

För patienter med återfall efter strålbehandling som inte är aktuella för kompletterande lokal behandling rekommenderas expektans vid långsamt stigande PSA-nivåer och bicalutamid vid snabbt stigande PSA-värden. GnRH-agonist prövas ibland vid svikt på bicalutamid, enligt TLV:s kliniska expert.

40-50 procent av alla patienter med prostatacancer genomgår behandling med ADT någon gång under sitt liv.

5 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att GnRH-agonisterna Procren Depot och Leuprorelin Sandoz Implantat utgör standardbehandling av patienter i behov av kemisk kastration, vilket konstateras även av EMA [2]. Båda preparaten innehåller den aktiva substansen leuprorelin och båda administreras subkutant var tredje månad. I sin hälsoekonomiska analys jämför företaget Orgovyx även mot andra GnRH-agonister såsom Zoladex (goserelin) och Pamorelin (triptorelin). Företaget uppger att även GnRH-antagonisten Firmagon (degarelix) kan betraktas som ett relevant jämförelsealternativ då Firmagon och Orgovyx tillhör samma farmakologiska klass och en del patienter aktuella för behandling med Firmagon kan behandlas med Orgovyx.

TLV:s diskussion

TLV bedömer utifrån rådande kunskapsläge samt efter samråd med sin kliniska expert att de olika GnRH-agonisterna har jämförbar effekt som kastrationsbehandling vid prostatacancer. Av de i Sverige tillgängliga GnRH-agonisterna har Leuprorelin Sandoz Implantat lägst behandlingstkostnad och utgör därför relevant jämförelsealternativ till behandling med Orgovyx i TLV:s analys. TLV bedömer att GnRH-antagonisten Firmagon (degarelix) inte utgör ett relevant jämförelsealternativ till Orgovyx då Firmagon ingår i läkemedelsförmånerna endast för en begränsad patientpopulation, nämligen patienter med svåra symtom i behov av snabb kastrationseffekt. Firmagons kostnadseffektivitet för den i föreliggande utredning aktuella patientpopulation är således inte utredd.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Orgovyx utgörs av behandling med Leuprorelin Sandoz Implantat.

⁹ En operation mot prostatacancer innebär att prostatan och sädesblåsor tas bort. Det kallas radikal prostatektomi.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Klinisk studie

Det kliniska underlaget för relugolix baseras på studien HERO [3] (se tabell 1)

Tabell 1. Sammanfattning av HERO

Studie	Studiedesign	Intervention och jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HERO	Randomiserad, öppen, fas III	Relugolix eller leuprorelin i 2:1 förhållande under 48 veckor	934 patienter med hormonkänslig avancerad prostatacancer inte aktuella för behandling i kurativt syfte	96,7% av patienterna i relugolix-gruppen uppnådde kastrationsnivå av serumtestosteron mot 88,8% i leuprorelin-gruppen (P<0.001 för skillnad)

Metod

Effekten och säkerheten av relugolix har utvärderats i den randomiserade, öppna, fas III-studien HERO hos patienter med hormonkänslig avancerad prostatacancer som hade indikation för ADT under åtminstone ett år. De inkluderade patienterna i HERO var inte kandidater för behandling i botande syfte med kirurgi eller strålning. Följande grupper av patienter inkluderades i studien:

- 1- Patienter med nyligen påvisad metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)
- 2- Patienter med lokalt avancerad prostatacancer (LA)
- 3- Patienter med antingen biokemiskt eller kliniska tecken på återfall (BA)

Förutom den initiala patientkohorten med 930 patienter så inkluderades även en annan patientkohort innefattande 140 patienter med mHSPC inom ramen för samma studie för att få bättre underlag för analys av det sekundära effektmåttet tid till kastrationsresistensfri överlevnad (CRFS) hos patienter med mHSPC.

De inkluderade patienterna randomiserades i 2:1 förhållande till att antingen erhålla Orgovyx tabletter (tre tabletter dag ett följt av en tablett dagligen) eller behandling med GnRH-agonisten leuprorelin i form av depotinjektioner¹⁰ där 22,5 mg administrerades genom subkutana injektioner var tredje månad under 48 veckor. 23,4 procent av alla patienter i kontrollgruppen erhöll även flare-profylax¹¹ med androgenblockeraren bicalutamid.

Randomiseringen stratifierades baserat på geografiskt område, eventuell förekomst av metastaser vid baslinjen samt ålder (≤ 75 eller > 75 år).

Patienter med större hjärt-kärlhändelser under de senaste sex månaderna var förhindrade från att delta i studien men patienter med äldre händelser än sex månader kunde inkluderas. Följaktligen hade cirka 14 procent av patienterna anamnes på tidigare hjärt-kärlhändelse.

Effektmått

Studiens *primära* effektmått var andelen patienter med ihållande kastrationsnivå av testosteron i serum (< 50 ng/dl) från dag 29 till och med vecka 48. I första hand avsåg analyserna att visa att minst 90 procent¹² av patienter som behandlas med relugolix uppnår kastrationsnivåer

¹⁰ Depotinjektioner: långtidsverkande injektion

¹¹ Den initialt ökande insöndringen av testosteron vid den första injektionen av en GnRH-agonist kan ge eller förvärra symtomen (flare) innan kastrationen. För att motverka detta ges flare-profylax med bicalutamid under 4 veckor med start en vecka före injektion med GnRH-agonist.

¹² Den nedre gränsen för 95% KI-värdet skulle då vara minst 90%.

av testosteron i serum. I nästa steg skulle noninferiority¹³ (jämförbarhet) av relugolix mot leuprorelin testas och skulle detta uppfyllas så skulle data analyseras avseende överlägsenheten av relugolix.

Analys av testosteronnivåerna utfördes av ett oberoende blindat centralt laboratorium.

Studiens *sekundära* effektmått var:

- Sannolikheten för kastrationsnivåer av serumtestosteron (< 50 ng/dl) på dag 4 och 15
- Andel patienter med PSA-svar (minst 50% reduktion från basvärdet) på dag 15, följt av bekräftelse på dag 29
- Sannolikheten att uppnå serumtestosteronnivåer under 20 ng/dl på dag 5
- Kastrationsresistensfri överlevnad (CRFS) under 48 veckor hos patienter med metastatisk sjukdom samt alla inkluderade patienter. CRFS definierades som tid till PSA-progression eller död oavsett orsak
- Sannolikheten för återhämtning av androgennivåer till > 280 ng/dl under 90 dagar lång uppföljningstid hos 150 deltagare som hade fullgjort studien

Säkerhetsanalys

I en prespecificerad säkerhetsanalys utvärderade man effekten av relugolix på risken för MACE (major adverse cardiovascular events) -händelser. MACE definierades som risken för icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och död oavsett orsak. MACE-händelserna utgjorde alltså inte effektmått utan var rapporterade som biverkningar enligt MedDRA-standard¹⁴. De inträffade händelserna var inte heller externt bedömda.

Resultat

1 327 patienter screenades mellan april 2017 till oktober 2018 på totalt 155 studiecentra. 934 patienter inkluderades slutligen i studien. Vid baslinjen hade cirka 23 procent av patienterna mHSPC, 27 procent LA och cirka 50 procent uppvisade tecken på BR. Median uppföljningstid i båda grupperna var 52 veckor.

Kardiovaskulära riskfaktorer förekom hos över 90 procent av alla deltagare men endast 14 procent hade anamnes på en tidigare genomgången MACE-händelse. Andelen patienter med kardiovaskulära riskfaktorer samt tidigare MACE-händelse var lika i båda grupperna.

Patientkaraktäristika i HERO redovisas i tabell 2.

Primärt effektmått

Andelen patienter som, under perioden dag 29 till vecka 48, uppnådde testosteronnivå i serum på < 50 ng/dl var 96,7 procent i relugolix-gruppen mot 88,8 procent i leuprorelin-gruppen. Mellangruppskillnaden på 7,9 procent (95% KI 4,1 – 11,8) uppfyllde därmed kravet på både noninferiority och överlägsenhet ($P < 0.001$) av relugolix jämfört med leuprorelin.

Figur 1 visar testosteronnivåerna över tid i studien. Som väntat sjönk nivåerna snabbt i relugolix-gruppen och nådde kastrationsnivåer redan dag 4 samtidigt som det noterades en ökning av nivåerna i kontrollgruppen initialt för att uppnå kastrationsnivåer efter cirka en månad.

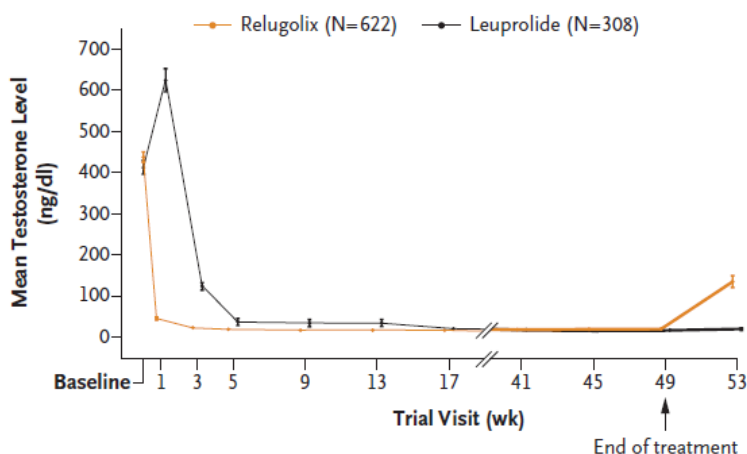
¹³ För denna analys var kravet en noninferiority-marginal på -10%

¹⁴ MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), är en standard för medicinsk terminologi och används bland annat vid beskrivning av biverkningar.

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen i HERO

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Relugolix (N = 622)	Leuprolide (N = 308)	Total (N = 930)
Median age (range) — yr	72 (48–91)	71 (47–97)	71 (47–97)
Age category — no. (%)			
≤75 yr	444 (71.4)	220 (71.4)	664 (71.4)
>75 yr	178 (28.6)	88 (28.6)	266 (28.6)
Geographic region — no. (%)			
North and South America	216 (34.7)	106 (34.4)	322 (34.6)
North America	182 (29.3)	87 (28.2)	269 (28.9)
Europe	247 (39.7)	122 (39.6)	369 (39.7)
Asia–Pacific region	159 (25.6)	80 (26.0)	239 (25.7)
Presence of metastatic disease — no. (%)	198 (31.8)	97 (31.5)	295 (31.7)
Clinical disease presentation — no. (%)			
Evidence of biochemical or clinical relapse after local primary intervention with curative intent†	309 (49.7)	158 (51.3)	467 (50.2)
Newly diagnosed androgen-sensitive metastatic disease	141 (22.7)	70 (22.7)	211 (22.7)
Advanced localized disease not suitable for primary surgical intervention with curative intent	172 (27.7)	80 (26.0)	252 (27.1)
Gleason score — no. (%)‡			
2–4	0	1 (0.3)	1 (0.1)
5–6	98 (15.8)	46 (14.9)	144 (15.5)
7	237 (38.1)	122 (39.6)	359 (38.6)
8–10	267 (42.9)	134 (43.5)	401 (43.1)
Missing data	20 (3.2)	5 (1.6)	25 (2.7)
ECOG performance status — no. (%)§			
0	548 (88.1)	271 (88.0)	819 (88.1)
1	74 (11.9)	36 (11.7)	110 (11.8)
3¶	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Previous androgen-deprivation therapy — no. (%)	81 (13.0)	30 (9.7)	111 (11.9)
Previous radiotherapy — no. (%)	190 (30.5)	92 (29.9)	282 (30.3)
PSA level — ng/ml			
Mean	104.2±416.0	68.6±244.0	92.4±368.3
Median	11.7	9.4	10.8
Testosterone level — ng/dl	436.1±159.0	410.0±149.1	427.5±156.2
FSH level — IU/liter	16.3±12.8	16.7±14.5	16.4±13.4
Cardiovascular risk factors — no. (%)**	570 (91.6)	290 (94.2)	860 (92.5)
Lifestyle risk factors††	422 (67.8)	202 (65.6)	624 (67.1)
Cardiovascular or cerebrovascular risk factors‡‡	488 (78.5)	254 (82.5)	742 (79.8)
History of MACE§§	84 (13.5)	45 (14.6)	129 (13.9)

Figur 1. Medeltestosteronnivåer hos alla patienter i HERO



Studiens resultat avseende primärt effektmått undersöktes även i olika subgrupper. Resultaten i dessa ligger, i stort sett, i linje med det rapporterade resultatet för hela studiematerialet.

Sekundära effektmått

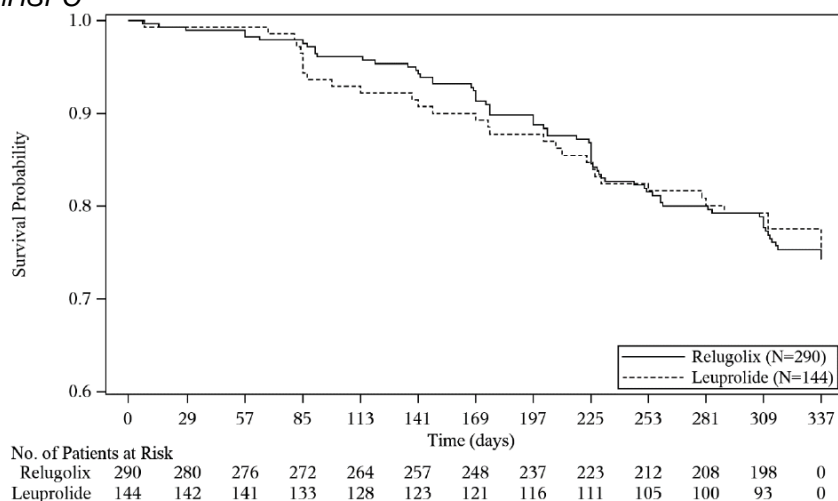
Behandling med relugolix var statistiskt signifikant överlägsen behandling med leuprorelin avseende de sekundära effektmåtten sannolikheten för kastrationsnivåer av serumtestosteron på dag fyra och dag 15 samt andelen patienter med serumtestosteronnivåer under 20 ng/dl på dag fem.

Andelen patienter med PSA-svar på dag 15, följt av bekräftelse på dag 29, var 79,4 procent i relugolix-gruppen vs 19,8 procent i leuprorelin-gruppen ($p < 0,0001$ för skillnad).

Andelen patienter med återhämtning av androgennivåer till > 280 ng/dl under 90 dagar efter studiens avslut var 54 procent i relugolix-gruppen och 3 procent i kontrollgruppen. Inget formellt statistiskt test på effektmåttet skedde då resultatet på det sekundära effektmåttet CRFS hos patienter med mHSPC inte var signifikant inom ramen för hierarkisk hypotesprövning¹⁵.

Kaplan-Meier-analys av CRFS visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan armarna hos patienter med metastatisk sjukdom (HR 1,03; 95% KI 0,68 – 1,6; $p=0,84$; figur 2). Den absoluta merparten av händelserna i CRFS bestod av PSA-progression.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för kastrationsresistensfri överlevnad (CRFS) i HERO för patienter med mHSPC



¹⁵ Med detta menas att då effekten på CRFS inte var statistiskt signifikant så utfördes inget statistiskt test på effektmåttet testosteronåterhämtning

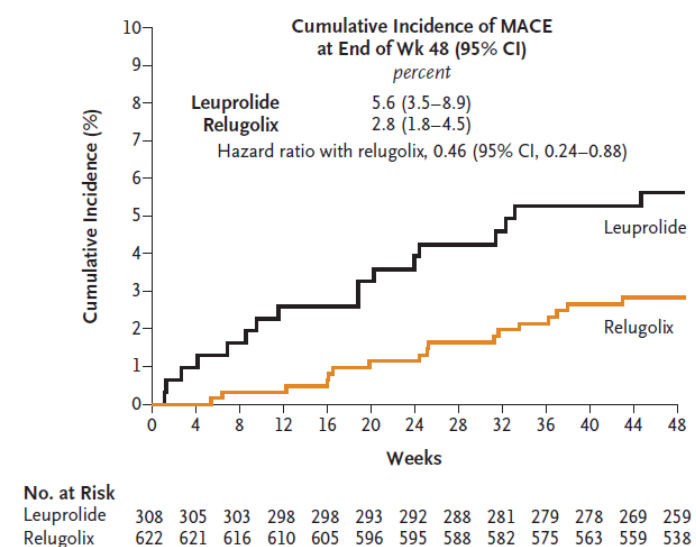
Då inga statistiskt signifikanta skillnader visades mellan studiearmarna avseende CRFS hos patienter med mHSPC utfördes enbart explorativ analys av CRFS i hela studiematerialet som för övrigt inte heller visade någon statistisk signifikant skillnad mellan grupperna.

Allvarliga hjärt-kärlhändelser (MACE) rapporterade som biverkningar

I en prespecificerad säkerhetsanalys samlades data in avseende MACE enligt MedDRA-standard. MACE-händelserna innefattade icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och död oavsett orsak och var rapporterade av lokala prövare utan extern bedömning.

Incidensen av MACE-händelser var 2,9 procent i relugolix-gruppen mot 6,2 procent i leuprorelin-gruppen. Kaplan-Meier-estimaterna (figur 3) visade på 54 procent lägre risk (HR 0,46; 95% KI 0,24 – 0,88) med relugolix. Motsvarande siffror hos patienter utan tidigare MACE i respektive grupp var 2,8 procent och 4,2 procent. Hos de fåtal patienter med tidigare MACE var incidenssiffrorna i vardera behandlingsarm 3,6 procent respektive 17,8 procent.

Figur 3. Kaplan–Meier-kurva för MACE-händelser i HERO



Tabell 3 visar uppdelningen av de enskilda MACE-händelserna i HERO.

Tabell 3. Uppdelning av MACE-händelserna i HERO

	Relugolix	Leuprorelin
Alla MACE-händelser	18 (2,9%)	19 (6,2%)
Kardiella händelser	9 (1,4%)	2 (0,6%)
Cerebrovaskulära händelser	4 (0,6%)	10 (3,2%)
Död oavsett orsak	7 (1,1%)	9 (2,9%)

Biverkningar

Enligt EMA stämmer biverkningsprofilen av relugolix överens med tidigare kända biverkningar av GnRH-antagonister. Exempel på biverkningar som rapporterades hos minst 10 procent av deltagare i någon studiegrupp och som var något vanligare i relugolix-armen var värmevallningar, svår trötthet, diarré och ledvärk. Hypertoni var däremot vanligare i kontrollgruppen. Allvarliga biverkningar som kunde kopplas till studieläkemedel förekom hos 1 procent i båda grupperna. Allvarliga biverkningar generellt noterades hos 12,2 procent i relugolix-gruppen och 15,3 procent i kontrollgruppen.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att de inkluderade patienterna i HERO är representativa för svenska förhållanden. Experten bedömer däremot att patienter med hormon känslig avancerad prostatacancer aktuella för någon typ av kastrationsbehandling skulle fördela sig ganska lika i undergrupperna mHSCP, lokalt avancerad sjukdom och biokemiskt återfall i klinisk praxis i Sverige.¹⁶

När det gäller studiens primära effektmått bedömer EMA att detta är acceptabelt för ett läkemedel vars syfte är att uppnå och bibehålla kastrationsnivåer av serumtestosteron och refererar till tidigare rekommendationer från myndigheten för utvärdering av cancerläkemedel¹⁷. Samtidigt slår EMA fast att effektmåttet är av farmakodynamiskt karaktär (surrogatmarkör) och inte ett direkt mått på patientnytta. I fråga om komparatorn i HERO anser EMA att valet av leuprorelin är rimligt/acceptabelt då denna GnRH-agonist utgör standardbehandling vid prostatacancer som kräver kemisk kastrationsbehandling.

HERO-studien visar en fördel med relugolix jämfört med leuprorelin avseende risken för hjärt-kärlhändelser (MACE) baserat på inrapporterade biverkningar. Studien var dock öppen och de inträffade händelserna var rapporterade som icke-verifierade biverkningar. Det finns därmed en risk att dessa inte samlats på ett systematiskt sätt som det brukar vara fallet med effektmått i kliniska studier. En viss risk för selektiv överrapportering av MACE-händelser i kontrollgruppen kan inte helt uteslutas på grund av studiens öppna design.

Patienter med prostatacancer löper en stor risk för insjuknande i allvarliga hjärt-kärlhändelser, vilka utgör den vanligaste icke-cancerrelaterade dödsorsaken hos dessa patienter. Frågan om en eventuell koppling mellan GnRH-agonister och ökad hjärt-kärlrisk har varit omdebatterad länge och det förefaller råda konsensus om att behandling med dessa läkemedel, jämfört med ingen behandling med GnRH-agonister, är koppad till ökad risk för MACE [2, 4].

Ett flertal observationella studier samt metaanalyser av kliniska studier har genom åren försökt belysa frågan om det eventuellt finns en fördel med GnRH-antagonister jämfört med GnRH-agonister när det gäller risken att insjukna i allvarlig hjärt-kärlsjukdom.

En metaanalys, publicerad 2014 [5], av åtta kliniska studier där degarelix jämfördes med GnRH-agonister visade lägre risk för MACE med degarelix hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom. De analyserade händelserna i de inkluderade studierna utgjorde dock rapporterade biverkningar på samma sätt som i HERO.

En mindre fas II-studie [6] från 2019 som jämförde degarelix med GnRH-agonister hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom och där MACE-händelserna utgjorde kliniska effektmått visade en fördel med degarelix.

År 2021 publicerades resultatet av en stor studie, PRONOUNCE [7], där degarelix jämfördes med leuprorelin avseende risken för nya MACE hos prostatacancerpatienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom. Händelserna utgjorde kliniska effektmått och genomgick central granskning. Patienterna följdes upp och behandlades av kardiologer både avseende kardiovaskulära riskfaktorer samt de inträffade kliniska händelserna. De ursprungliga planerna var att inkludera cirka 900 patienter men studien kom att avslutas i förtid efter 545 randomiserade patienter, vilket kan ha påverkat studiens statistiska möjlighet att kunna påvisa en eventuell skillnad mellan grupperna. I studien noterades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan degarelix och leuprorelin avseende risken för nya hjärt-kärlhändelser. En prespecifierad känslighetsanalys i form av prävarrangerade biverkningar enligt standarden MedDRA (i

¹⁶ Enligt företaget bygger fördelningarna av de olika patientsubgrupperna i HERO på klinisk bedömning vid studiens start. En histopatologisk (TNM) klassificering av studiematerialet visar på en mera jämförbar frekvens av de olika undergrupperna.

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf

analogi med HERO-studien) visade att MACE förekom hos 5,1 procent i degarelix-gruppen mot 7,4 procent i leuprorelin-gruppen (HR 0,67; 95% KI 0,34-1,32). I sitt grundscenario kommer TLV att ta hänsyn till resultatet i PRONOUNCE-studien.

En metaanalys innefattande 10 kliniska studier med degarelix och relugolix publicerades 2022 [8]. Denna metaanalys inkluderade HERO-studien med relugolix men inte PRONOUNCE-studien med degarelix. Jämfört med GnRH-agonister, var behandling med GnRH-antagonister, förenade med lägre risk för kardiovaskulära händelser (HR 0,57), kardiovaskulär död (HR 0,49) samt död oavsett orsak (HR 0,48). Subgruppsanalys av de ingående relugolix-studierna visade HR 0,56 för kardiovaskulära händelser, HR 0,40 för kardiovaskulär död och HR 0,40 för död oavsett orsak med relugolix jämfört med GnRH-agonister. I sitt grundscenario kommer TLV att ta hänsyn till resultatet av denna metaanalys.

Den europeiska kardiologföreningen (ESC) konstaterar i sina rekommendationer från 2022 [4] att det finns prekliniska och kliniska data som tyder på lägre kardiovaskulär risk med GnRH-antagonister jämfört med GnRH-agonister. Dock tar man även upp och diskuterar det neutrala resultatet från PRONOUNCE-studien med degarelix och konstaterar att mer forskning behövs innan definitiva slutsatser i frågan kan dras. Hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom rekommenderar ESC att en GnRH-antagonist bör i första hand beaktas.

EMA bedömer att det råder osäkerheter kring tolkningen av studiens resultat på MACE-händelser. Samtidigt konstaterar man att insamlingen av MACE-händelser har skett i enlighet med gängse standardmetoder för inrapportering av biverkningar i kliniska studier och med 100 procent dataverifiering utförd av studieövervakare. EMA bedömer slutligen att storleken på skillnaden i MACE mellan studiearmarna minskar sannolikheten att denna skillnad skulle ha uppstått av en ren slump i denna patientpopulation.

Tabell 5. Osäkerhet i den kliniska evidensen av den relativa effekten

Grad av osäkerhet	
Medelhög för primärt effektmått	Stor randomiserad, öppen, klinisk studie visar att större andel patienter behandlade med relugolix än med leuprorelin uppnår kastrationsnivåer av serumtestosteron. Effektmåttet utgör dock ett surrogatmått och inte ett direkt mått på patientnytta men är acceptabelt i aktuell klinisk situation.
Hög för minskad risk för MACE-händelser	Det råder stora osäkerheter kring den exakta riskreduktionen för hjärt-kärlhändelser med relugolix då händelserna utgjorde provarrapporterade biverkningar inom ramen för en öppen studie och genomgick ingen extern verifiering. Risk för selektiv överrapportering i kontrollgruppen kan inte helt uteslutas på grund av studiens öppna design.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kastrationsbehandling av patienter med hormonkänslig avancerad prostatacancer med relugolix, jämfört med leuprorelin, resulterar i att större andel patienter uppnår kastrationsnivåer av serumtestosteron. Kastrationseffekten med relugolix framträder också snabbare än med leuprorelin.

TLV bedömer, i likhet med EMA, att viss riskminskning för hjärt-kärlhändelser med relugolix jämfört med leuprorelin inte kan uteslutas. Baserat på föreliggande dokumentation råder det dock stora osäkerheter kring kvantifiering av den exakta riskreduktionen för händelserna då dessa ej utgjort effektmått i studien och inte har genomgått extern validering. På grund av studiens öppna design kan inte heller en viss risk för selektiv överrapportering, framför allt i kontrollgruppen, uteslutas. TLV kommer följaktligen, i sin hälsoekonomiska utvärdering, att tillämpa ett konservativt scenario kring denna effektfördel både avseende hasardkvoten för kardiovaskulära händelser i relugolix-gruppen samt grundrisken för hjärt-kärlhändelser i kontrollgruppen på grund av risk för överrapportering av biverkningar i denna grupp.

7 Hälsoekonomi

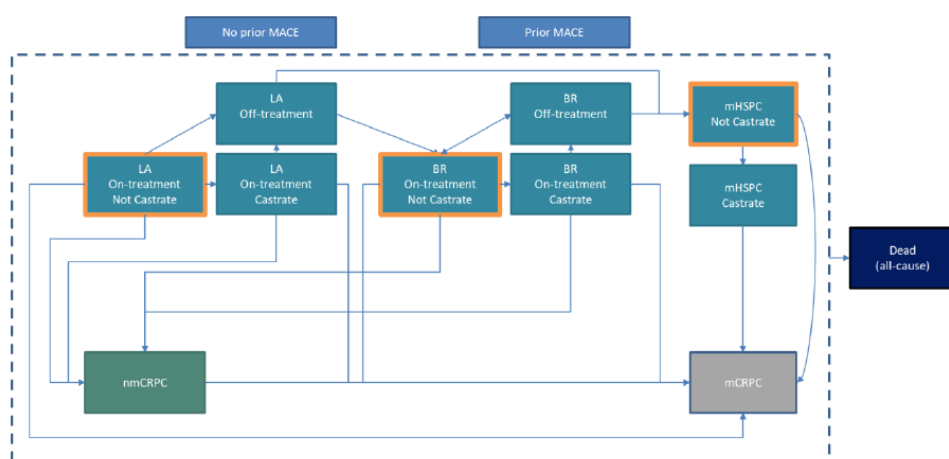
7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Orgovyx jämförs med GnRH-agonisterna Procren Depot/Leuprorelin Sandoz Implantat (båda innehållande leuprorelin), Zoladex (goserelin) och Pamorelin (triptorelin) samt GnRH-antagonisten Firmagon (degarelix). Eftersom TLV har bedömt att Leuprorelin Sandoz Implantat utgör ett relevant jämförelsealternativ till Orgovyx (se avsnitt 5) kommer endast företags analys mot leuprorelin (bestående av 90 % Leuprorelin Sandoz Implantat och 10% Procren) att redovisas.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 71 år i enlighet med genomsnittsåldern för påbörjad behandling i HERO. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en tidshorisont på 40 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar tre månader. Ingen halvcykelkorrigering tillämpas.

I den hälsoekonomiska analysen använder företaget en Markovmodell. Modellen består av 10 olika hälsotillstånd som är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter, figur 4.

Figur 4. Företagets Markovmodell



Modellen består av två sub-modeller som är fördelade mellan två olika patientgrupper. Den ena innefattar patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse (No prior MACE) och den andra innefattar patienter med tidigare MACE (Prior MACE). Patienter som tidigare har haft MACE antas ha ökad risk för efterföljande MACE. I båda sub-modellerna kliver patienterna in i ett av följande tre hälsotillstånd: LA Not Castrated On-treatment¹⁸, BR Not Castrated On-treatment¹⁹, eller mHSPC-Not Castrated²⁰ (se figur 4). Fördelningen av patienter mellan respektive hälsotillstånd baseras på HERO.

Patienter i LA, BR och mHSPC tillståndet som erhåller behandling med Orgovyx eller leuprorelin kan uppnå kastrationsnivån av serumtestosteron, uppleva PSA-progression, utveckla fjärrmetastaser eller dö. Patienterna som har uppnått varaktiga kastrationsnivåer av serumtestosteron flyttas till "kastrerat" tillstånd, vissa patienter kan stanna kvar i samma tillstånd eller avsluta behandlingen med ADT (Off-treatment). I slutet av varje modellcykel kan patienter antingen stanna kvar i det initiala hälsotillståndet eller förflyttas till ett annat hälsotillstånd i modellen. Patienter i LA eller BR On-treatment som upplever PSA-progression klassificeras

¹⁸ Lokalt avancerad - icke kastrerad på behandling

¹⁹ Biokemisk återfall - icke kastrerad på behandling

²⁰ Metastaserad hormonkänslig prostatacancer - icke kastrerad

därefter som kastrationsresistenta och flyttas till nmCRPC-tillståndet oavsett om de hade uppnått kastrationsnivån eller ej.

Patienter i LA- eller BR utan ADT-behandling med PSA-progression antas förbli hormonkänsliga och påbörjar behandling med ADT därefter övergår de till antingen LA eller BR On-treatment Not Castrated. Patienter i LA och BR som utvecklar metastaser flyttas till mHSPC. Patienter i mHSPC med PSA-progression antas ha blivit kastrationsresistenta och går över till mCRPC²¹. Patienterna antas fortsätta med ADT medan de befinner sig i hälsotillståndet mHPSC.

Patienter med nmCRPC har en ökad risk att utveckla metastaser eller dö. De som utvecklar metastaser flyttas till mCRPC. Patienter med nmCRPC- och mCRPC fortsätter med ADT på obestämd tid och får tilläggsbehandling med androgenreceptorhämmare (ARI) eller kemoterapi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell redogör för en rimlig representation av sjukdomsförloppet.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt - övergångssannolikheter

För att utvärdera effekten av Orgovyx används HERO, en öppen, randomiserad fas III-studie där effekten av Orgovyx jämfördes mot leuprorelin.

I den hälsoekonomiska analysen modelleras sannolikheten att nå listade händelser nedan.

- Kastrationsnivå av serumtestosteron,
- PSA-progression,
- Metastatisk progression,
- Prostatacancerrelaterad död samt
- En större hjärt-kärlhändelse (MACE)

Det som framförallt driver modellen är sannolikheten att drabbas av en MACE-händelse. Därför kommer TLV endast kort beskriva övriga händelser för att sedan mer detaljerat beskriva hur företaget har modellerat sannolikheten att drabbas av MACE.

Sannolikheten att nå kastrationsnivå av serumtestosteron

Sannolikheten att nå kastrationsnivån av serumtestosteron härleds från HERO där 96,7 procent av patienterna som fick Orgovyx och 88,8 procent av patienterna som fick leuprorelin hade uppnått kastrationsnivån vid vecka 48. Sannolikheten att nå kastrationsnivån antas vara samma för varje hälsotillstånd.

Sannolikheten för PSA-progression

Sannolikheten för PSA-progression beräknades separat för nmHSCP²² och mHSPC. Hos nmHSPC-patienter beräknades tid till PSA-progression med hjälp utav poolade patientdata från HERO. Enligt företaget kunde det inte ses några skillnader i tid till PSA-progression för patienter med LA respektive BR, detta oavsett om patienterna behandlats med Orgovyx eller med leuprorelin. För nmHSPC-patienter används en årlig risk om cirka fem procent för PSA-progression för patienter som är på ADT-behandling, samma antagande gäller för båda behandlingsarmarna. För de patienter som avslutar behandling med ADT har företagets kliniska expert uppskattat att den genomsnittliga tiden till PSA-progression är två år. Detta innebär att

²¹ Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer

²² Icke-metastaserad hormonkänslig prostata cancer = LA och BR

den årliga frekvensen av PSA-progression blir 50 procent, det vill säga tio gånger så hög risk om behandling med ADT avslutas.

För mHSPC-patienter sågs det inte heller några skillnader i tid till PSA-progression mellan behandlingsarmarna. För att beräkna sannolikheten för PSA-progression anpassade företaget parametriska överlevnadsfördelningar till data i tid till PSA-progression från HERO. Enligt företaget gör den korta uppföljningstiden i HERO det svårt att uppskatta effekten över tid. Baserat på publicerad data (studierna LATITUDE [9], och TITAN [10]) har företaget valt Weibull-fördelningen i sitt grundscenario. Enligt företaget är det den fördelning som ger mest konservativa skattningar då 95 procent av patienterna har progredierat vid 60 månader.

Sannolikheten för metastatisk progression (MFS)

Sannolikheten för metastatisk progression samlades inte in i HERO utan istället har företaget utgått från en amerikansk RWE-studie[11]. I studien var cirka 7,1 procent av patienterna diagnostiserade med lokalt avancerad prostatacancer under perioden 2000 till 2011. Den månatliga sannolikheten för metastatisk progression härleddes sedan genom att konvertera den maximala uppföljningstiden (dvs. 11 år eller 132 månader), vilket blir 0,00056 och tillämpas i modellen för nmHSPC.

Sannolikheten för metastatisk progression hos patienter med nmCRPC baseras på data från SPARTAN-studiens placebo-arm [12]. Företaget tillämpar den lognormala fördelningen som visar en god visuell passform till KM-data för MFS. Patienter med nmCRPC antas fortsätta med ADT-behandling och få tilläggsbehandling med ARI²³ då ARI i kombination med ADT för nmCRPC-patienter förbättrar MFS jämfört med endast ADT. För att beräkna överlevnadskurvan för MFS för patienter som enbart behandlades med ADT användes hasardkvoten för MFS för ARI plus ADT jämfört med enbart ADT, se tabell 6. Beräkningarna baserades på olika kliniska studier som identifierades i litteraturoversikter.

Tabell 6. Hasardkvoter för MFS

Behandlingsstrategi	Hasardkvot
Apalutamid + ADT	0,28
Enzalutamid + ADT	0,29
Darolutamid + ADT	0,41

Sannolikheter för prostatacancerrelaterad död

Eftersom HERO-studien saknade robust data att beräkna risken för prostatacancerrelaterad död hos patienter med metastaserad sjukdom har företaget identifierat PREVAIL-studien där enzalutamid i kombination med ADT användes som behandling för patienter med mCRPC [13], [14]. I PREVAIL finns långtidsöverlevnadsdata som används för att beräkna OS hos både patienter med mHSPC och mCRPC. Företaget använder en hasardkvot på 0,40 mellan dessa stadier.

Sannolikheten för MACE

Som nämndes tidigare så är det framförallt sannolikheten att drabbas av en MACE-händelse som driver modellen. Definitionen av MACE²⁴ skiljer sig mellan HERO-studien och företagets modell. MACE-händelser i HERO innefattade även icke-kardiovaskulär död men i företagets modell exkluderas dessa dödsfall då icke-kardiovaskulär död fångas separat i modellen.

Hos patienter utan tidigare MACE var grundrisken för att drabbas av MACE 4,2 procent i HERO-studiens kontrollarm. Grundrisken var högre hos patienter som tidigare haft MACE. Företaget räknar med en hasardkvot på 0,46 för MACE till fördel för Orgovyx i enlighet med resultatet i HERO-studien.

²³ ARIs = apalutamid, enzalutamid och darolutamid

²⁴ MACE=större hjärt-kärlhändelser. I HERO-studien definierades MACE som icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller död oavsett orsak.

Enligt företaget kvarstår den förhöjda kardiovaskulära risken med leuprorelin jämfört med Orgovyx i upp till 6,8 månader efter behandlingsutsättning. Företaget baserar detta antagande på en studie där det konstateras att det, i genomsnitt, tar 6,8 månader innan testosteronnivåerna normaliseras efter utsättning av GnRH-agonister.

TLV:s diskussion

Som nämndes inledningsvis så har sannolikheten för MACE-händelser en stor påverkan på modellens resultat. Även sannolikheten att nå kastrationsnivåer av serumtestosteron har en betydelse för resultaten. Övriga parametrar har en begränsad effekt på resultatet. TLV kommer enbart att göra justeringar avseende risken för MACE-händelser. TLV:s kliniska expert har dock noterat att företagens antagande om den årliga risken för PSA-progression för patienter som inte står på ADT-behandling är något hög.

Vad gäller sannolikheten att drabbas av en MACE-händelse så bedömer TLV att osäkerheten är hög. Detta har också en stor påverkan på resultatet och TLV kommer därför göra följande justeringar:

- Hasardkvoten för MACE sätts till 0,56 baserat på en metaanalys av 10 kliniska studier [8] som rapporterade denna HR i en poolad analys av relugolix-studier.
- På grund av risk för överrapportering av biverkningar i kontrollgruppen justerar TLV även ner grundrisken för MACE hos patienter i kontrollgruppen utan tidigare MACE. Till stöd för detta används PRONOUNCE-studien [7] med degarelix som rapporterade MACE-händelser hos 7,4 procent av patienterna i leuprorelin-gruppen enligt samma standard som i HERO-studien. Patienterna i PRONOUNCE hade dock etablerad hjärt-kärlsjukdom vid baslinjen. Enligt företagens antaganden är risken för MACE-händelser 2,62 gånger större hos patienter med tidigare MACE jämfört med patienter utan MACE. TLV sätter därför risken för MACE-händelser i leuprorelin-gruppen för patienter utan tidigare MACE till $7,4/2,62 = 2,8$ procent.
- Företagens antagande om att den förhöjda kardiovaskulära risken med leuprorelin jämfört med Orgovyx skulle kvarstå i 6,8 månader efter behandlingsutsättning anser TLV sakna vetenskapligt stöd. TLV kommer därför justera denna tid till tre månader (motvarande den tid leuprorelin enligt studien antas utöva farmakologisk effekt i kroppen). Justeringen har marginell inverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att osäkerheterna kring den exakta storleken på MACE-fördelen med Orgovyx är höga då dessa händelser har rapporterats som biverkan i HERO-studien och inte utgjort kliniska effektmått. Med anledning av detta kommer TLV att tillämpa mer konservativa antaganden än företaget genom att dels sätta hasardkvoten för MACE i Orgovyx-armen till 0,56 och dels justera ner grundrisken för MACE för patienter utan tidigare MACE i leuprorelin-armen till 2,8 procent. TLV justerar även ner tiden för den förhöjda kardiovaskulära risken efter behandlingsutsättningen till tre månader.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för HERO-studien har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L som sedan har omvandlats till EQ-5D-3L med hjälp av Dolan et al. [15] Uppskattningar av livskvalitet baseras på olika hälsotillstånd (dvs. pre- versus post-PSA-progression och icke-metastaserande kontra metastaserande sjukdom) i HERO. Livskvalitetsvikterna som används i modellen presenteras i tabell 7.

Tabell 7. Livskvalitetsvikter baserade på hälsotillstånd

Tillstånd	Livskvalitetsvikt	Källa
nmHSPC på behandling	0,8573	HERO
nmHSPC avslutad behandling	0,8404	HERO
mHSPC	0,8417	HERO
nmCRPC	0,7800	HERO
mCRPC	0,7756	HERO

Företaget antar att det inte finns någon skillnad i livskvalitet mellan behandlingsarmarna i de olika hälsotillstånden. Dessutom antar företaget att livskvalitetsvikterna mellan patienter som är kastrerade och icke-kastrerade i LA, BR och mHSPC hälsotillstånden är samma. Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar och icke-fatala MACE-händelser. Vid inträffande av biverkningar eller icke-fatala MACE-händelser görs avdrag från livskvalitetsvikterna.

TLV:s bedömning: Livskvalitetsvikterna i det icke-metastaserade tillståndet förefaller vara något höga jämfört med den generella populationens motsvarande värde som ligger i intervallet 0,8 och 0,84. [16] Det är dock svårt att utröna i vilken utsträckning tillämpade livskvalitetsvikter skulle kunna vara överskattade och således bedömer TLV att det mest rimliga alternativet är att tillämpa den livskvalitet som uppmättes i HERO-studien. TLV sätter samma livskvalitetsvikter i tillstånden nmHSPC på behandling och avslutad behandling. För övriga tillstånd bedömer TLV att livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar är rimliga.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Enligt dosrekommendationer i produktresumén ska behandling med Orgovyx inledas med en startdos om tre tabletter, 360 mg, första dagen för att sedan sänkas till en tablett om 120 mg per dag. Orgovyx ges som en kontinuerlig behandling. Ansökt pris för en förpackning om 30 tabletter i styrkan 120 mg är 1 700 kronor (AUP). Detta innebär att läkemedelskostnaden per dos uppgår till 56,67 kronor. Behandlingskostnaden för Orgovyx uppgår till 20 400 kronor per år.

I modellen antas att 10 procent av patienterna får Procren Depot (leuprorelin) om 11,25 mg och 90 procent Leuprorelin Sandoz Implantat om 5 mg. Leuprorelin administreras som subkutan depåinjektion var tredje månad. Läkemedelskostnaden per dos för Procren Depot uppgår till 2 556,98 kronor och för Leuprorelin Sandoz Implantat till 1 621,13 kronor.

Dessutom ges samtidigt medicinering vid sidan av alla behandlingar i form av apalutamid till 5 procent av patienterna, enzalutamid till 5 procent av patienterna och slutligen abirateron i kombination med prednisolon till 90 procent av patienterna. Vidare får alla patienter som behandlas med en GnRH-agonist profylaktisk behandling med bicalutamid (150 mg).

I tabell 8 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 8. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Pris (kronor)
Orgovyx	Tablett	120 mg	1 700,00
Leuprorelin	Procren Depot injektion	11,25 mg	2 556,98
	Leuprorelin Sandoz Implantat	5 mg	1 621,13

I tabell 9 återfinns läkemedelskostnader per dos och månad i företagets grundscenario.

Tabell 9. Läkemedelskostnad per patient och månad

Behandling	Dosering	Kostnad per dos (kronor)	Kostnad per månad (kronor)
Orgovyx	Startdos på 360 mg och därefter 120 mg dagligen	56,67	1 724,79
Leuprorelin	Procren Depot 11,25 mg var tredje månad	2 556,98	852,33
	Leuprorelin Sandoz Implantat 5 mg var tredje månad	1 621,13	540,38

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar vårdkostnader och resursutnyttjande i modellen i form av vårdbesök hos en onkolog och sjuksköterska, blodprov, PSA-test, datortomografi, test för njur- och leverfunktion och vård i hemmet. Kostnaden för uppföljning av hälsotillstånd var 1 444 kronor för icke-metastaserat och 2 763 kronor för metastaserat hälsotillstånd. Företagets antagande om resursutnyttjande baseras på utlåtande från deras svenska kliniska expert. Enhetskostnaderna baseras på södra Sjukvårdsregionens prislista från 2022 [17].

Administreringskostnader

Orgovyx tas peroralt och därför antas ingen administreringskostnad. Däremot administreras leuprorelin subkutant och företaget antar en kostnad på 905 kronor per injektionstillfälle baserat på ett sjuksköterskebesök i primärvården, förutsatt att de flesta administreringar skulle ges i primärvården. För intravenös (IV) medicin tillämpas en kostnad om 6 037 kronor per administration.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

I modellen antas samma frekvens av grad 3 + biverkningar i båda grupperna. Svår trötthet, atralgi och hypertoni uppskattas innebära en engångskostnad om 1 657 kronor, 1 657 kronor och 4 343 kronor. Även dessa kostnader baseras på regionala prislistor. Värmevallning antogs ha försumbara eller inga kostnader och därmed tillämpades inga kostnader.

Företaget antar en engångskostnad om 55 136 kronor i livets slutskede. Denna kostnadspost avser patienter som dör av prostatacancer (inkluderar inte dödsfall orsakat av MACE eller annan orsak).

Efterföljande behandling

I företagets modell antas patienter med nmCRPC och mCRPC fortsätta med efterföljande behandling. Efterföljande behandling för patienter med nmCRPC består av apalutamid (10 procent), enzalutamid (10 procent) samt darolutamid (80 procent).

Patienter med mCRPC antas att få efterföljande behandling bestående av olika ARI. Durationen och andelar presenteras i tabell 10. Antaganden baseras på utlåtande av företagets kliniska expert.

Tabell 10. Duration för efterföljande behandling hos mCRPC patienter

ARI i kombination med ADT	1a linje	2a linje	3e linje	Median behandlingsduration (månader)	Pris per förpackning (kronor)
Enzalutamid	20%	20%	5%	18,2	25 546,25
Abirateron	50%	30%	20%	25,2	887,39
Docetaxel	30%	30%	15%	13,1	353,00
Radium-223	-	-	20%	4,5	45 300,11

Kabazitaxel	-	20%	30%	5,5	16 521,00
Dexametason	-	-	5%	6,6	511,88
Olaparib	-	-	5%	7,4	23 870,72

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert ska andelarna i första linjens efterföljande behandling justeras för att motsvara det som används i svensk klinisk praxis. Detta innebär att andelen för abirateron justeras upp till 70 procent och andelen för docetaxel justeras ner till 10 procent. Justeringen har begränsad påverkan på resultatet. TLV kommer även justera priset för kabazitaxel till 6 959 kronor för att motsvara kostnaderna i TLV:s tidigare hälsoekonomisk bedömning av läkemedlet Pluvicto vid mCRPC (dnr 1621/2022).

Kostnader för MACE

Företaget redovisar sjukvårdskostnader relaterade till MACE. Dessa inkluderar både engångskostnader för akut vård och kostnader för långvarig kronisk MACE. Kostnaderna för dödliga och icke-dödliga MACE-händelser baserades på uppskattningar som identifierats från litteratur. De akuta och kroniska kostnaderna för icke-dödlig och dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig och dödlig stroke och icke-dödliga andra kardiovaskulära händelser härleddes från studien av Hallberg et al. [18]. De akuta kostnaderna i studien inkluderade alla händelser, dödliga och icke-dödliga, och baserat på det användes samma kostnader för dödliga och icke-dödliga händelser i modellen. Kostnaderna för övriga dödliga CV-händelser härleddes från en tidigare TLV-utredning (dnr 2838/2021). Kostnaderna för MACE presenteras i tabell 11.

Tabell 11. Kostnader för MACE

MACE händelse	Kostnad för akuthändelse (kronor)	Kostnad för kronisk händelse (kronor)	TLV:s justering av en kostnad för akuthändelser (kronor)
Icke-dödlig MI	92 830	12 585	80 702
Dödlig MI	92 830		39 976
Icke-dödlig stroke	102 859	12 231	81 413
Dödlig stroke	102 859		39 976
Annat icke-dödlig CV	40 772	6058	39 976
Annat dödlig CV	39 976		39 976

TLV:s bedömning: TLV kommer att justera kostnaderna för akuta händelser gällande MACE och använder kostnaderna som presenteras i utredningen av Vazkepa (dnr 2838/2021). Justeringen av kostnaderna har liten påverkan på resultatet.

7.3.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat några indirekta kostnader i den hälsoekonomiska modellen.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 219 000 kronor när Orgovyx jämförs mot leuprorelin bestående av Leuprorelin Sandoz Implantat (90%) och Procren Depot (10%).

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 424 000 kronor när Orgovyx jämförs mot Leuprorelin Sandoz Implantat.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

I punktlistan nedan redovisas centrala antaganden i företagets grundscenario.

- Orgovyx jämförs direkt med Leuprorelin Sandoz Implantat och Procren Depot (leuprorelin) och indirekt mot andra GnRH-agonister samt GnRH-antagonisten Firmagon
- Patienternas genomsnittsalder är 71 år
- Tidshorizonten är 40 år
- Företaget antar att samtliga ADT-preparat har samma effekt
- Grundrisken för MACE är 4,2 procent hos patienter utan tidigare MACE i kontrollgruppen
- HR för MACE är 0,46 till förmån för Orgovyx

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario där Orgovyx jämförs med en kombination av Leuprorelin Sandoz Implantat och Procren Depot (båda innehållande leuprorelin) uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 219 000 kronor, se tabell 12. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 78 000 kronor och antal vunna QALY:s uppgår till 0,36.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Orgovyx	leuprorelin	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	371 244	280 682	90 562
Kostnader för efterföljande behandling	356 124	342 098	14 026
Övriga sjukvårdskostnader	253 944	280 269	-26 325
Kostnader, totalt	981 312	903 049	78 263
Levnadsår (odiskonterade)	10,6	10,03	0,56
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	7,13	6,77	0,36
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			219 365

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 171 000 – 360 000 kronor, se tabell 13.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser

Parametrar	Grundscenario	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario			78 263	0,36	219 365
Kvarvarande effekt på MACE-händelser efter avslutad behandling	6,8 månader	0 månader	75 770	0,30	252 795
Risk för PSA-progression	Weibull	Log-normal	79 449	0,36	218 953
Patienter fortsätter inte med ADT-behandling efter att ha progredierat	Ja	Nej	49 273	0,29	171 853
Alternativ källa till nyttovikter	Hero	Degarelix NICE utvärdering (TA404)	78 263	0,36	215 847
Andelen patienter med tidigare MACE-händelse	13,90%	30,40%	82 642	0,38	216 170
Relativ risk av MACE för Orgovyx versus leuprorelin	0,46	0,57	73 335	0,28	259 632
Risk av MACE för patienter utan tidigare MACE-händelser som får GnRh-agonister	4,20%	2,10%	68 077	0,18	369 768
Relative risk of MACE given prior MACE	2,62	1	70 728	0,27	261 956
Risk av MACE för patienter utan tidigare MACE-händelser som har avslutat ADT	0%	4,20%	77 298	0,35	224 033
HR för risk av MACE räknat med log ålder	3,061	1	73 456	0,31	237 876
Patienter utan katration har ökad risk för PSA-progression	Hero	Litteratur	70 419	0,37	191 212

8.2 TLV:s grundscenari

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

I punktlistan nedan redovisas centrala antaganden i TLV:s grundscenari som skiljer sig från företagets grundscenari.

- Jämförelsealternativet till Orgovyx utgörs av Leuprorelin Sandoz Implantat 5 mg
- Grundrisken av MACE i kontrollgruppen justeras till 2,8 procent
- HR för MACE justeras till 0,56
- Tiden för den förhöjda kardiovaskulära risken efter behandlingsutsättningen är tre månader.
- Kvarvarande effekt på MACE-händelser efter avslutad behandling justeras till tre månader

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari där Orgovyx jämförs mot Leuprorelin Sandoz Implantat uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 424 000 kronor, se tabell 14. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 71 000 kronor och antal vunna QALY:s uppgår till 0,17.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Orgovyx	Leuprorelin Sandoz implantat	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	376 294	289 811	86 483
Kostnader för efterföljande behandling	361 130	354 619	6 511
Övriga sjukvårdskostnader	250 284	272 373	-22 089
Kostnader, totalt	987 708	916 803	70 905
Levnadsår (odiskonterade)	10,78	10,51	0,27
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	7,29	7,13	0,17
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			423 811

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV undersöker hur resultatet påverkas genom att ändra på ett antagande i taget. Resultat av TLV:s känslighetsanalyser presenteras i tabell 15.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Grundscenari			70 906	0,17	423 811
Tidshorisont	40	16	62 674	0,13	497 020
		26	70 460	0,16	427 121
Hazardkvoten för MACE	0,56	0,46	73 782	0,21	358 522
		0,66	68 000	0,13	527 341

		0,77	64 777	0,09	745 054
Grundrisken för MACE i kontrollgruppen	2,80%	4,20%	76 124	0,25	310 213
Relativa risken för patienter som haft tidigare MACE	2,62	1,31	68 050	0,16	492 463
Genomsnittlig ålder vid behandlingsstart	71	67	76 601	0,18	429 366
		73	67 688	0,16	423 827
Diskontering av kostnader och effekt	3%	0%	88 936	0,24	376 175
		5%	62 328	0,14	458 140

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder hög osäkerhet i precisionen i skattad kostnad per vunnet QALY, vilket beror på osäkerheter gällande riskminskningen för MACE samt incidensen av MACE-händelser i kontrollgruppen. Dock indikerar samtliga känslighetsanalyser att kostnaden på vunnet QALY understiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad.

Tabell 16. Osäkerheter i TLV:s scenarioanalyser

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer att modellens struktur fångar tillståndet på ett korrekt sätt genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen och TLV bedömer att effekt och kostnader modelleras på ett rimligt sätt över tid.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
<i>HR för MACE</i>	<i>Hög</i>	TLV presenterar två möjliga justeringar av HR i sina känslighetsanalyser. I den första känslighetsanalysen höjs HR till 0,66 och i den andra känslighetsanalysen höjs HR till 0,77. Samtliga justeringar genererar en kostnad per vunnet QALY som understiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad.
Grundrisken/ Incidensen av MACE i kontrollgruppen	<i>Hög</i>	TLV utgår från att incidensen av MACE hos patienter i kontrollgruppen utan tidigare MACE skulle kunna vara över-skattat och justerar ner grundrisken till 2,8 procent. Samtliga scenarier genererar en kostnad per vunnet QALY som understiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med hög svårighetsgrad.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Hög</i>	Osäkerheten i precisionen i TLV:s skattning kostnad per vunnet QALY bedöms vara hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Orgovyx för behandling av vuxna patienter med hormonkänslig avancerad prostatacancer. Relevant jämförelsealternativ utgörs av Leuprorelin Sandoz Implantat.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 424 000 kronor vid jämförelse mot Leuprorelin Sandoz Implantat. Skillnaden i kostnader samt QALYs uppgår till

cirka 71 000 kronor respektive 0,17. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 310 000– 745 000 kronor.

Resultatet är robust för förändringar i antaganden i den hälsoekonomiska analysen mellan Orgovyx och Leuprorelin Sandoz Implantat. Däremot bedömer TLV att det råder hög osäkerhet vad gäller riskminskningen för MACE-händelser.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

9.3 Praxis

Ärende där TLV bedömt att kostnaden för en adjuvant cancerbehandling är rimlig

Verzenios (dnr 1805/2022)

TLV beslutade den 15 december 2022 att Verzenios ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention inkluderande den inte sedan tidigare utvärderade indikationen av Verzenios i kombination med endokrin behandling som adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER) 2- negativ, lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.

TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad för den utvärderade patientgruppen som hög då adjuvant cancerbehandling syftar till att förhindra uppkomsten av återfall av cancer. TLV bedömde, i enlighet med företaget, att det relevanta jämförelsealternativ till postoperativ behandling med Verzenios som tillägg till endokrin behandling är endokrin behandling i monoterapi.

Effekt och säkerhet av abemaciclib vid adjuvant behandling av bröstcancer i tidigt stadium hade undersökts i en pågående randomiserad öppen fas-III studie, där kontrollarmen utgjordes av relevant jämförelsealternativ. Relativ effekt baserades på resultat från en direkt jämförande studie. TLV bedömde att det främst rädde osäkerheter kring företagets antaganden om Verzenios effektduration (IDFS) samt vilken behandling patienterna får vid metastaserade återfall.

I TLV:s grundscenario justerades företagets antaganden och kostnaden per QALY uppgick då till cirka 600 000 kronor vid jämförelse mot endast endokrin behandling. För att undersöka hur osäkerheterna påverkade resultatet i TLV:s grundscenario genomförde TLV ett flertal känslighetsanalyser. Majoriteten av känslighetsanalyserna indikerade att kostnaden per QALY låg på en nivå som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad. TLV bedömde att kostnaden för Verzenios som adjuvant cancerbehandling var rimlig.

10 Referenser

- [1] Prostatacancer. Nationellt vårdprogram. 2022-06-21 Version: 7,0
- [2] Orgovyx. Assessment report. 24 February 2022 EMA/218094/2022
- [3] Shore N D, Saad F, Cookson M S, George D J, Saltzstein, Tutrone R et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-96.
- [4] 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2022) 23, e333–e465.
- [5] Albertsen P C, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen T K, Nilsson J. Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):565-73.
- [6] Margel D, Peer A, Ber Y, Shavit-Grievink L, Tabachnik T, Sela S et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol*. 2019 Dec;202(6):1199-1208.
- [7] Lopes R D, Higano C S, Slovin S F, Nelson A J, Bigelow R, Sørensen P S et al. Cardiovascular Safety of Degarelix versus Leuprolide in Patients with Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation*. 2021 October 19; 144(16): 1295–1307
- [8] Cirne F, Aghel N, Petropoulos J-A, Klotz L, Lenihan D J, Saad F et al. The cardiovascular effects of gonadotropin-releasing hormone antagonists in men with prostate cancer. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* (2022) 8, 253–262
- [9] Fizazi, K., et al., Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(4): p. 352-360.
- [10] Chi, K.N., et al., Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(1): p. 13-24
- [11] Li, T.T., et al., *Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease*. *Cancer*, 2017. **123**(18): p. 3591-360
- [12] Smith, M.R., et al., *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(15): p. 1408-1418
- [13] Armstrong, A.J., et al., Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol*, 2020. 78(3): p. 347-357.
- [14] Beer, T.M., et al., Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424-33.
- [15] Dolan P, Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*, 1997: p. 1095-108.
- [16] K. Burström, M. Johannesson och F. Diderichsen, "A comparison of individual and social time trade-off values," *Health Policy*, vol. 76, pp. 359-370, 2006.

[17] R. Skåne, "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2022 " 2022

[18] Hallberg, S., et al., *Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data*. Eur J Health Econ, 2016. **17**(5): p. 591-601.