

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Lynparza (olaparib)

Utvärderad användning

Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 1518/2023

Datum för nämndmöte: 2023-10-19

Punkt enligt föredragningslista: 23

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lynparza
Aktiv substans	olaparib
ATC-kod	Lo1XK01
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Astra Zeneca AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-12-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Abirateron i kombination med prednison/prednisolon
Antal patienter i Sverige	[-----] patienter per år
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor

Ansökta förpackningar

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom), 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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Olof Ståhl, överläkare vid verksamhetsområdet hematologi, onkologi och strålningsfysik vid Skånes Universitetssjukhus i Lund har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1518/2023

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

Begränsningstext

i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutationer hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

Villkorstext

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

- Lynparza (olaparib) ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention.
- Aktuell utvärdering avser en del av läkemedlets indikation för prostatacancer, nämligen Lynparza i kombination med abirateron och prednison/prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC och *BRCAm* hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.
- Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib och är en så kallad poly (ADP-ribose) polymeras (PARP)-hämmare. Olaparib hämmar bland annat aktiviteten hos enzymer involverade i reparationen av vissa typer av DNA-skador.
- Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Metastaserad CRPC anses idag obotlig. TLV bedömer att mCRPC har mycket hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Lynparza i kombination med abirateron och prednison/prednisolon utgörs av abirateron och prednison/prednisolon.
- Effekt och säkerhet av olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon har utvärderats i en randomiserad, multicenter, dubbelblindad, placebokontrollerad fas-III studie, PROpel. I studien randomiserades patienter med mCRPC oberoende av *BRCA*-mutationsstatus. Företaget redovisar en effektfördel med tillägg av olaparib till abirateron jämfört med abirateron hos patienter med *BRCAm*. Företagets explorativa post-hoc analyser på *BRCAm*-patienter baseras på en relativt liten patientpopulation (totalt 85 patienter) och obalanserad baslinjekarakteristika mellan behandlingsarmarna. Justeringar av obalans i patientkaraktäristika visar dock att effektsresultaten är lika före och efter justering.
- TLV bedömer sammantaget att olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon ger en effektfördel jämfört med abirateron och prednison/prednisolon, men att magnituden av effektfördelen är förknippad med osäkerheter på grund av studiens design och liten patientpopulation.
- Läkemedelskostnaden för Lynparza är cirka 52 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. I TLV:s konservativa scenario är kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) 930 000 kronor.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutationer hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Prostatacancer	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	15
2.1	Effektmått	15
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
3	Resultat	19
3.1	Företagets grundscenario.....	19
3.2	TLV:s scenario	20
3.3	Budgetpåverkan.....	21
	Regler och praxis	22
3.4	Den etiska plattformen	22
3.5	Författningstext m.m.	22
3.6	Praxis.....	22
	Sammanvägning	24
4	Referenser	26
	Bilagor	27
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	27

1 Medicinskt underlag

1.1 Prostatacancer

Nedanstående sammanfattning utgår till största delen från det nationella vårdprogrammet för prostatacancer (2023-09-19, version 8.0).

Prostatacancer är med omkring 10 000 nya fall per år den vanligaste cancerformen i Sverige och utgör en tredjedel av alla cancerfall hos män [1, 2]. Prostatacancer är starkt åldersberoende. Sjukdomen förekommer sällan före 50 och nästan aldrig före 40 års ålder [1]. År 2021 levde ca 125 000 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige. Prevalensen har ökat till följd av det finns fler äldre i befolkningen, men också tack vare tidigare diagnosticering och bättre behandlingsmöjligheter [1, 2].

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Omkring 5 procent av svenska män dör av prostatacancer. Hälften av dem som dör av prostatacancer är över 82 år, och 75 procent är över 75 år [1, 2]. De flesta som dör i prostatacancer har metastaserad prostatacancer. Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) en cancer som har spridit sig utanför prostatan och för vilken hormonell behandling inte är effektiv (kastrationsresistent), anses idag vara obotlig. Medianåldern vid insjuknande i mCRPC är cirka 71 år. Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer är associerad med olika symptom men karakteriseras av skelettmärta, svaghet och problem med urinering. Nittio procent av patienter med mCRPC har metastaser i skelettet. Femårsöverlevnaden anses vara 30 procent [3]. Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer anses vara slutstadium av sjukdomen och kliniska studier har visat en total överlevnad på cirka 2–3 år i median. I en studie publicerad i Scand J Urol rapporterades dock en kortare överlevnad än så. Medianöverlevnaden i studien var 13 månader bland män med mCRPC [4].

Ärftlighet är en stark riskfaktor för prostatacancer. Endast två gener av klinisk betydelse har identifierats: *BRCA*¹2 och *HOXB*²13. Mutation i genen *BRCA*1 ger måttligt förhöjd risk för prostatacancer medan mutation i *BRCA*2 medför cirka tre gångers förhöjd risk för prostatacancer. Vid mutation i *BRCA*2 uppträder cancer ofta i låg ålder, är lågt differentierad och sprider sig snabbt. Män med mutation i *BRCA*2 har betydande risk för att bland annat drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern, utveckla metastaser av prostatacancer samt kastrationsresistent prostatacancer med särskilt dålig prognos. Mutationer i *BRCA*2 förekommer hos omkring fem procent av män i sextioårsåldern med spridd prostatacancer. Bland yngre patienter är förekomsten högre. I studier uppskattas att 10–15 procent av patienterna med mCRPC uppvisar *BRC*Am [1].

1.2 Läkemedlet

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Lynparza tabletter erhöll centralt godkännande från Europeiska kommissionen 16 december 2022.

1.2.1 Indikation

Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

¹ BRCA: BReast CAncer gene = bröstcancer gen, BRCA 1 och 2 är gener som kodar för tumörsuppressorerproteiner som är delaktiga i effektiv reparation av dubbelsträngsbrott i DNA. Mutationer i dessa gener ökar risken för bland andra bröst- och äggstockscancer
² HOXB: Homeobox-protein Hox gen. Mutation i genen ger omkring tre gånger ökad risk för prostatacancer.

Aktuell utvärdering avser en del av läkemedlets indikation för prostatacancer, nämligen Lynparza i kombination med abirateron och prednison/prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC och BRCAm hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

1.2.2 Verkningsmekanism

Olaparib är en hämmare av humana poly(ADP-ribos) polymerasenzymerna PARP-1, PARP-2 och PARP-3. PARP-enzymerna är involverade i reglering av genuttryck, celldöd och DNA-reparation vid enkelsträngsbrott på DNA. När PARP hämmas blockerar effektiv reparation av DNA-skador i cancerceller, vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Efter ett antal celledningar blir genomets instabilitet så stor att cancercellen dör.

Abirateron hämmar androgen biosyntes (bildning av testosteron) genom att hämma ett enzym, CYP17³, som är nödvändigt för bildning av testosteron i testiklar, tumörceller och binjurar. Androgena receptorer fungerar som transkriptionsfaktorer då de aktiveras av bindande testosteron och är involverade i bland annat cellproliferation, cellmigration och invasion [5]. När produktionen av testosteron stoppas sker tillväxten av cancer långsammare.

PARP-hämmare i kombination med abirateron leder till en kombinerad antitumöreffekt. Den kombinerade antitumoral effekten antas ske på två sätt. Det ena sättet är genom att PARP är involverad i en positiv samreglering av signalering av androgenreceptorn (AR), vilket leder till ökad hämning av AR-målgenen vid samtidig hämning av PARP/AR-signalering. Det andra sättet är genom att hämma androgen signalering så minskar uttrycket av generna som är involverade i homolog rekombinant reparation (HRR⁴) (induktion av defekt HRR via icke-genetiska mekanismer sker), vilket leder till att PARP överaktiveras. En samtidig hämning av AR-beroende transkription och PARP minskar cancercellens tillväxt och överlevnad oberoende av HRR-mutationsstatus [3, 6].

1.2.3 Dosering/administrering

Lynparza finns som tablett i 100 mg och 150 mg. Den rekommenderade dosen av Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för prostatacancer är 300 mg (två 150 mg tabletter) två gånger dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 600 mg. Tabletten med 100 mg är tillgänglig för dosminskning. Abirateron-dosen är 1000 mg oralt en gång dagligen. Abirateron ska ges med prednison eller prednisolon 5 mg oralt två gånger dagligen. Behandling sker till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer vid mCRPC

Nedanstående behandlingsrekommendationer baseras på det nationella vårdprogrammet för prostatacancer (2023-09-19, version 8.0) [1]. Delar av underlaget är återgivet i sin helhet och i vissa fall ordagrant.

Kastrationsbehandling (medicinsk eller kirurgisk) utgör grunden för farmakologisk behandling vid mCRPC.

Män med mCRPC i gott allmäntillstånd (ECOG⁵ 0–1) bör erbjudas första linjens behandling med antingen docetaxel, enzalutamid eller abirateron med prednisolon. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) bör erbjudas sådan behandling om nedsättningen bedöms bero på prostatacancer. Val av behandling beror bland annat på om någon av dessa behandlingar har

³ CYP17: 17 α -hydroxylas/C17, 20-lyas

⁴ HRR: homologous recombinational repair: homolog rekombinant reparation är en alternativ process för reparation av DNA i vilken BRCA1 och BRCA2 är en del av.

⁵ ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

givits i ett tidigare skede. Omkring en tredjedel av patienterna har primär behandlingsresistens mot abirateron och enzalutamid.

Andra och tredje linjens behandling beror bland annat på vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat är docetaxel, abirateron, enzalutamid, kabazitaxel (endast om docetaxel tidigare givits) och radium-223 (i andra linjen enbart om cytostatika inte har kunnat eller inte kan användas). Användningen av radium-223 är ytterligare begränsad till patienter som har minst 6 sklerotiska symtomgivande skelettmetastaser och inga visceral metastaser.

Behandling med abirateron och prednison/prednisolon efter progress på enzalutamid och tvärtom rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt. Effekten av behandling i andra och tredje linjen är i regel sämre och kortvarigare. Det beror både på att fler cancerkloner blir behandlingsresistenta och att patienternas allmäntillstånd försämras av sjukdom och behandlingsbiverkningar.

PARP-hämmaren olaparib har godkänts av TLV för subventionering som behandling mot mCRPC hos patienter med nedärvd alternativt somatisk⁶ mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*⁷ som har sjukdomsprogress efter nya hormonella läkemedel⁸ och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Prediktiv mutationsanalys gällande *BRCA*-mutation är nödvändigt för att selektera patienter för eventuell behandling med PARP-hämmare.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om en begränsad subvention till alla patienter som har *BRCAM* och för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat. I likhet med företagets kliniska studie, PROpel, omfattar begränsningen patienter som är asymptomatiska, har milda symptom eller är symptomatiska. Företaget anger abirateron i kombination med prednison/prednisolon som relevant jämförelsealternativ till olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon för alla patienter med *BRCAM*. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ baserat på TLV:s preliminära bedömning om jämförelsealternativ avseende patienter som är asymptomatiska eller har milda symptom med att abirateron i kombination med prednison/prednisolon är det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet. Företaget anger att indikationstexten för abirateron och olaparib skiljer sig åt då abirateron är indicerat för behandling av mCRPC hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symptom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad. Företaget anger dock att de tror att diskrepansen avseende indikation har en väldigt liten till nästan ingen klinisk påverkan. Enligt företagets kliniska experter är en kvantitativ bedömning av smärta ingen fast definition av symptombörda och tillämpas därför inte i klinisk praxis vid val av behandling, vilket i sin tur inte begränsar användningen av nya hormonella läkemedel (NHA⁹). Företagets kliniska experter menar att symptom såsom urinvägsobstruktion eller allvarlig okontrollerad smärta i stället kan utgöra tydliga symptom som motiverar intensiv behandling. Vidare anger företaget att 11 procent av patienterna som påbörjat första linjens behandling för mCRPC har fått kemoterapi enligt individuell patientöversikt (IPÖ). 98 procent av de patienter som inte har behandlats med kemoterapi har fått NHA och endast [--] patienter har behandlats med radium-223 (figur 1). Givet informationen från IPÖ antar företaget att radium-223 inte är ett relevant jämförelsealternativ till olaparib i kombination med abirateron i aktuell ansökan.

⁶ Somatisk mutation: genetisk förändring som sker i somatiska celler (icke-könsceller)

⁷ *BRCA*: tumörnedtryckande gener

⁸ Exempel på nya hormonella läkemedel kan vara Zytiga (abirateron), Xtandi (enzalutamid), Erleada (apalutamid) och Nubeqa (darolutamid).

⁹ NHA: new hormonal agents = nya hormonella läkemedel

Figur 1. Patientflöde och behandlingssekvens för patienter med mCRPC.

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

Antalet män som påbörjat en behandling i den aktuella linjen är angivet i parentes. Varje stapel motsvarar en behandling, där höjden på stapeln och det "grå flödet" mellan staplarna är proportionellt mot antalet patienter. Patienter som är vid liv och inte har gått vidare till nästa behandling illustreras av andelen av stapeln som inte har ett grått "flöde" på högerkanten. Källa: företagets dossier.- IPÖ kvartalsrapport – Q1 2023

TLV:s diskussion

Vid beräkningen av kostnader och hälsoeffekter för användning av ett läkemedel bör TLV jämföra med det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet¹⁰.

Enligt aktuellt nationellt vårdprogram för prostatacancer [1] utgör docetaxel, enzalutamid samt abiratateron i kombination med prednison/prednisolon första linjens behandlingsalternativ vid mCRPC. Enligt indikationen för Lynparza avseende patienter med mCRPC är behandling med kemoterapi inte lämplig, varför TLV bedömer att docetaxel inte är ett relevant jämförelsealternativ till Lynparza vid aktuell indikation. Återstående första linjens behandlingsalternativ för patienter med mCRPC som har *BRCAM* och för vilka kemoterapi inte är lämpligt är enzalutamid eller abirateron i kombination med prednison/prednisolon. Enligt TLV:s kliniska expert är abirateron det vanligaste behandlingsalternativet för första linjens behandling av patienter med mCRPC, förutsatt att NHA tidigare inte har givits. TLV har i ett tidigare ärende (dnr 4852/2014) bedömt att behandlingseffekterna av abirateron (Zytiga) och enzalutamid (Xtandi) är jämförbara samt att behandlingskosten för Xtandi i förhållande till abirateron var rimlig när hänsyn togs till resultatet av sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna. Generisk abirateron har sedan dess inkluderats i läkemedelsförmånerna och abirateron ingår numera i periodens vara-systemet. Priset på abirateron har sänkts kraftigt genom generisk konkurrens och fastställande av takpris (som gäller sedan 1 maj 2023). Baserat på den lägre behandlingskosten med abirateron bedömer TLV att abirateron i kombination med prednison/prednisolon utgör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen. Sammantaget bedömer TLV därför att abirateron i kombination med prednison/prednisolon är det relevanta jämförelsealternativet till olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon.

¹⁰ Se TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar punkt 3
Dnr 1518/2023

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Lynparza i kombination med abirateron och prednison/prednisolon vid behandling av patienter med mCRPC och *BRCAM* för vilka kemoterapi inte är lämpligt utgörs av abirateron i kombination med prednison/prednisolon.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt att mCRPC har mycket hög svårighetsgrad (dnr 4052/2021). Tillståndet är obotligt och leder till kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för mCRPC är mycket hög då tillståndet saknar bot och leder till kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon hos patienter med mCRPC som inte är aktuella för kemoterapi har studerats i en randomiserad, multicenter, dubbelblindad, placebokontrollerad fas-III studie, PROpel (NCT03732820) [7], se tabell 1. Marknadsgodkännandet baserades i huvudsak på PROpel med stöd från en fas-II studie (Study 08; NCT01972217). Det kliniska underlaget i aktuell subventionsansökan består av PROpel. Företaget ansöker om en begränsad subvention till samtliga patienter med *BRCAM* för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

Tabell 1. Sammanfattning av resultat för *BRCAM* patienter i PROpel.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall för patienter med <i>BRCA</i> mutation
PROpel (NCT03732820)	Randomiserad, multicenter, dubbelblindad, placebokontrollerad, fas-III studie	Placebo+abirateron+prednison/prednisolon	<p>Patienter med mCRPC som har <i>BRCA</i>-mutation n=85</p> <p>(olaparib+abirateron, n=47)</p> <p>(placebo+abirateron, n=38)</p>	<p>rPFS (median): olaparib+abirateron: [----] mån (95% KI [-----])</p> <p>abirateron: [---] mån (95% KI [-----])</p> <p>HR [---] (95% KI [-----])</p> <p>OS (median): olaparib+abirateron: ej uppnådd</p> <p>abirateron: 23,0 mån (95% KI 17,8–34,2)</p> <p>HR 0,29 (95% KI 0,14–0,56)</p>

Förkortningar: mCRPC: metastaserande kastrationsresistent prostatacancer; n: antal; KI: konfidensintervall; HR: hasardkvot.

Metod

I PROpel utvärderas effekt och säkerhet av olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon jämfört med placebo i kombination med abirateron och prednison/prednisolon på 796 patienter med mCRPC. Studiedesignen sammanfattas nedan i

figur 2. Patienter som inkluderades var män 18 år eller äldre som inte tidigare behandlats med kemoterapi, nya hormonella läkemedel (NHA) eller annan systemisk behandling för mCRPC. Behandling med NHA var tillåten om behandling skedde minst 12 månader innan inklusion i studien. Patienter som behandlats med docetaxel neoadjuvant/adjutant för lokaliserad metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) inkluderades i studien. Patienterna som inkluderades i studien skulle också ha bekräftad prostatacancer med minst en bekräftad skelettmetastas, ECOG PS¹¹ 0–1, en förväntad återstående livslängd på minst 6 månader samt adekvat organfunktion och hematologisk (benmärgs-) funktion. Inklusion i studien var oberoende av mutationsstatus på HRR. I studien deltog patienter som var asymptomatiska¹², hade milda symptom¹³ eller var symptomatiska¹⁴. Patienter med bland annat andra maligniteter, hjärnmetastaser, hjärt- och kärlsjukdomar eller patienter som tidigare behandlats med PARP-hämmare eller krävde behandling med kortikosteroider exkluderades från studien.

Patienterna randomiserades 1:1 till antingen olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon (n=399) eller placebo i kombination med abirateron och prednison/prednisolon (n=397) oberoende av *BRCAM*-status. Olaparib 300 mg (2 x 150 mg tabletter) administrerades två gånger dagligen. Olaparibdosen kunde justeras först till 250 mg två gånger dagligen och sedan till 200 mg två gånger dagligen. Ingen annan dosjustering var tillåten. Efter att dosen sänkts tilläts ingen dosökning. Abirateron 1000 mg (4 x 250 mg eller 2 x 500 mg tabletter) administrerades en gång per dag. Abiraterondosen justerades enligt lokal rekommendation. Prednison/prednisolon 5 mg tabletter administrerades två gånger dagligen. Ingen dosjustering var aktuell. Placebo 300 mg (2 x 150 mg tabletter) administrerades två gånger dagligen. Behandling skedde fram till radiologisk sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen stratifierades efter lokalisering av metastaser (skelett/invärtes organ (visceral)/annat) och behandling med docetaxel vid mHSPC (ja/nej).

Behandling bortom sjukdomsprogression tilläts om prövaren bedömde det som lämpligt och om prövaren ansåg att patienten hade nytta av behandlingen och inte hade andra behandlingsalternativ eller allvarliga biverkningar. Överkorsning (cross-over) från placebo till olaparib tilläts inte i studien.

Studiens primära effektmått var:

- Radiologisk progressionsfri överlevnad (rPFS) definierad som tiden från randomisering till radiologisk sjukdomsprogression fastställd av prövaren enligt RECIST¹⁵ v1.1 för mjukdelar och enligt PCWG-3¹⁶ kriterierna för skelett, eller till död oavsett orsak och vilken som inträffade först. rPFS bedömd av en oberoende och blindad central granskningskommitté (BICR¹⁷) användes för känslighetsanalyser.

Studiens huvudsakliga sekundära effektmått var:

- Total överlevnad (OS; overall survival) definierad som tiden från randomisering till död oavsett orsak.

Studiens ytterligare sekundära effektmått:

- TFST: tid från randomisering till start av den första efterföljande behandlingen eller död.

¹¹ ECOG PS: The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

¹² Asymptomatiska: poäng på 0–1 på ett frågeformulär (BPI-SF) som undersöker cancerrelaterad smärta och ingen användning av opiater vid baslinje.

¹³ Milda symptom: poäng på 2–3 på ett frågeformulär (BPI-SF) som undersöker cancerrelaterad smärta och ingen användning av opiater vid baslinje.

¹⁴ Symptomatiska: poäng på 4 eller över på ett frågeformulär (BPI-SF) som undersöker cancerrelaterad smärta och/eller som använder opiater vid baslinje.

¹⁵ RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors = ett standardiserat sätt att mäta tumörstorlek på radiologiska bilder med vilket man kan bedöma hur väl en cancerpatient svarar på behandling

¹⁶ PCWG3: The Prostate Cancer Working Group 3 kriterierna; PCWG3 är en internationell grupp av experter för prostatacancer som fastställer kriterier för bedömning av patienter med mCRPC.

¹⁷ BICR: blinded independent central review

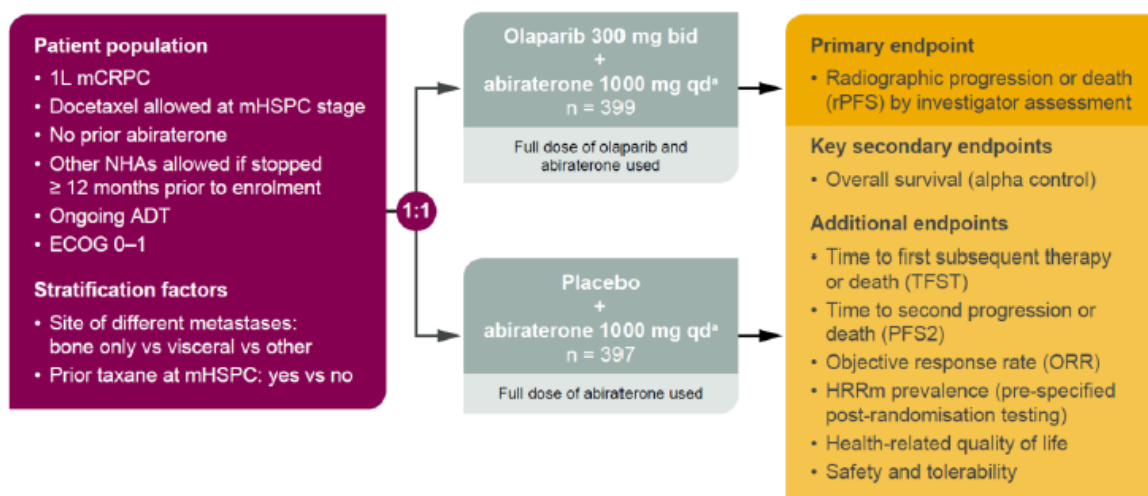
- TTPP: tid från randomisering till progression av smärta baserad på BPI-SF¹⁸ punkt 3 ”värsta smärtan inom 24 timmar” och användning av opiater.
- Tid från randomisering till första gången opiater används som cancerrelaterad smärtlindring.
- PFS2: tid från randomisering till en andra prövarbedömd radiologisk eller klinisk sjukdomsprogression eller död.
- Tid till SSRE: tiden från randomisering till första symptomatiska skelettrelaterade händelsen definierades av minst en av följande händelser:
 - Användning av strålning för att förhindra eller lindra skelettsymptom
 - Nya benfrakturer
 - Närvaro av ryggmärgskompressioner
 - Ortopedkirurgisk intervention för skelettmetastaser
- rPFS och OS i prespecificerade subgrupper inklusive patienter med genetisk mutation i genen för HRR.
- Livskvalitet mätt med bland annat BPI-SF, FACT-P¹⁹, FACT-G²⁰ och FAPSI-6²¹
- Säkerhet

Studiens explorativa effektmått var bland annat:

Objektiv responsfrekvens, prostata-specifikt antigen (PSA) och tiden till PSA-progression.

Patienterna som inkluderades i studien testades för *BRCAM* efter randomiseringen för att explorativa post-hoc subgruppsanalyser skulle kunna genomföras. Testningen var fördefinierad och gjordes på blod och tumörvävnad före studiens primära dataanalys.

Figur 2. Sammanfattning av studiedesignen för PROpel.



^a I kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger per dag. Förkortningar: 1L: första linjen; ADT: androgen deprivationsterapi; b.i.d: två gånger per dag; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm: mutation i genen som kodar för proteinet som reparerar DNA med homolog rekombination; mCRPC: metastatisk kastrationsresistent prostatacancer; mHSPC: metastatisk hormonkänslig prostatacancer; o.d: en gång om dagen; PFS2: tid till andra progression eller död ; rPFS: radiologisk progressionsfri överlevnad; TFST, tid till första efterföljande behandling. Källa [8].

¹⁸ BPI-SF: Brief pain inventory short form. Frågeformulär för att uppskatta cancerrelaterad smärta

¹⁹ FACT-P: functional assessment of cancer therapy – prostate cancer. Frågeformulär för att uppskatta livskvaliteten hos män med prostatacancer.

²⁰ FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General: Frågeformulär för att uppskatta livskvaliteten hos cancerpatienter generellt.

²¹ FAPSI-6: FACT Advanced Prostate Symptom Index 6: Frågeformulär med sex valmöjligheter för att uppskatta livskvaliteten hos patienter med prostatacancer

Resultat

Patienter inkluderades i studien från oktober 2018 till mars 2020. Patienterna randomiserades från 17 länder och 126 olika kliniker. 44 procent av patienterna som randomiserades var från Europa. Resultaten som presenteras i underlaget baseras på databrytpunkten 12 oktober 2022 och avser alla patienter som har *BRCAM* (n=85). Resultaten som presenteras i underlaget är post-hoc explorativa deskriptiva analyser.

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika för patienter med *BRCAM* i PROpel sammanfattas nedan i tabell 2.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika för patienter med *BRCAM* i PROpel.

Baseline Characteristic	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)
Median (range) age, years	67 (43–83)	70 (46–85)
Docetaxel treatment at mHSPC stage	17.0	26.3
ECOG performance status, n (%)		
0	76.6	52.6
1	23.4	47.4
Baseline pain score (BPI-SF Item 3 worst pain score)		
0 - <4 (no/mild pain)	66.0	68.4
4 to ≥ 6 (moderate to severe pain)	31.9	26.3
Site of metastases, n (%)		
Bone only	52.3	52.6
Visceral (e.g., lung/liver)	10.6	21.1
Other	36.2	26.3
Median baseline S-PSA, ug/L	29.0	22.5

^a Patienter med symptomatisk smärta vid baslinje: BPI-SF item #3 poäng ≥4 och/eller användning av opioider vid baslinje. Förkortningar: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: prostataspecifikt antigen.

Prövarbedömd radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)

Prövarbedömd rPFS var ett primärt utfallsmått i PROpel. Vid den tredje databrytpunkten 12 oktober 2022 var median prövarbedömd rPFS [----] månader (95% KI [-----]) för olaparib+abirateron och [----] månader (95% KI [-----]) för abirateron (HR²² [----]; 95% KI [-----]), tabell 3 och figur 3.

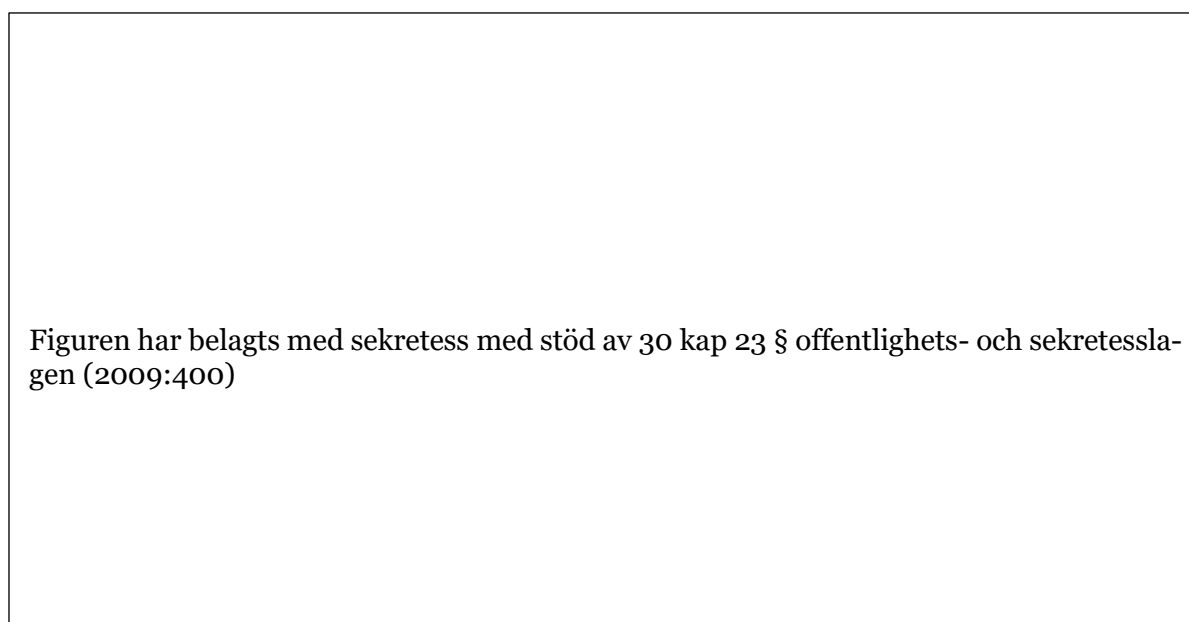
Tabell 3. Radiologisk PFS hos *BRCAM*-patienter i PROpel.

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

Förkortningar: rPFS: radiologisk progressionsfri överlevnad; CI: konfidensintervall; n: antal; HR: hasardkvot; NC: ej fastställd.

²² HR: Hasardkvot, sannolikheten för att en viss händelse ska inträffa vid en viss tidpunkt.

Figur 3. Prövarbedömd radiologisk progressionsfri överlevnad i PROpel för patienter med BRCAm.



Cirkel indikerar censurerad observation. Prövarbedömd progression definieras av RECIST version 1.1 och/eller PCWG-3 eller död (av vilken anledning som helst i avsaknad av progression) oavsett om patienten drar sig tillbaka från randomiserad behandling eller får en annan antitumör behandling före progression.

Total överlevnad (OS)

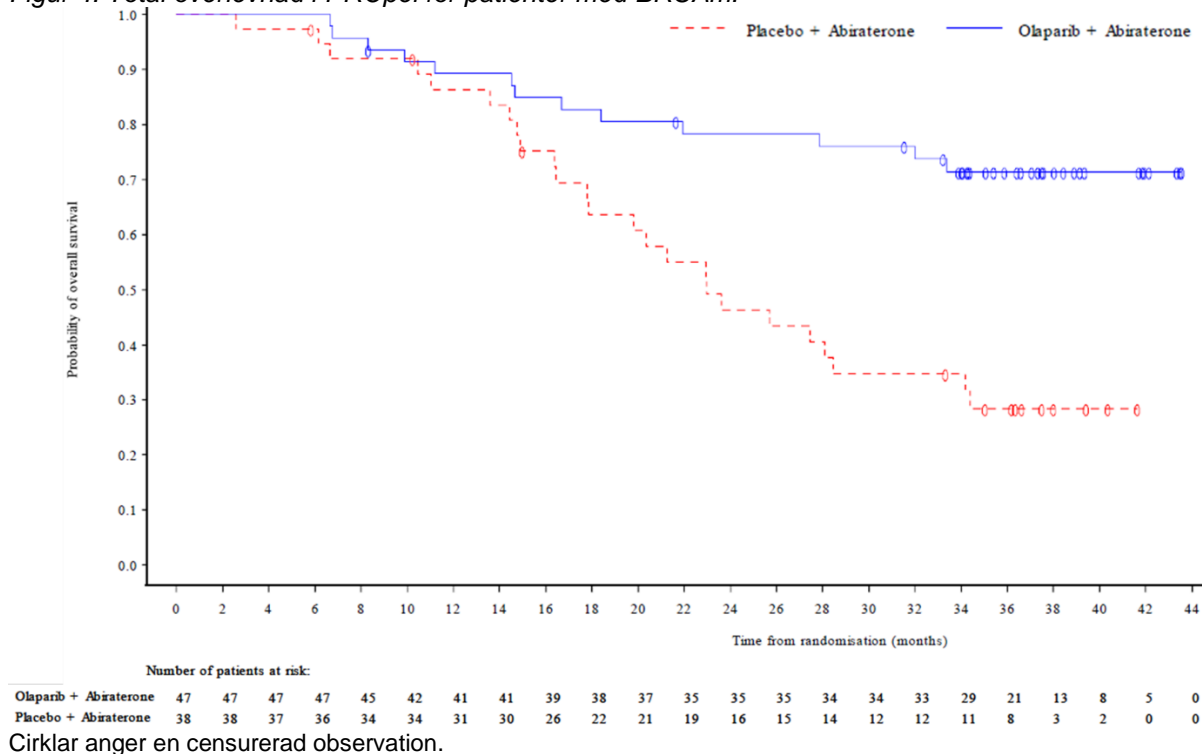
Vid tredje databrytpunkten 12 oktober 2022 var median OS inte uppnådd för olaparib+abirateron och var 23,0 månader (95% KI 17,8–34,2) för abirateron (HR 0,29; 95% KI 0,14–0,56), tabell 4 och figur 4.

Table 4. Total överlevnad hos patienter med BRCAm i PROpel.

Overall survival	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)
DCO3 (12 October 2022)		
Deaths, n (%)	13 (27.7)	25 (65.8)
HR (95% CI)	0.29 (0.14, 0.56)	
Median OS, months (95% CI)	NC (NC, NC)	23.0 (17.8, 34.2)

Förkortningar: rPFS: radiologisk progressionsfri överlevnad; CI: konfidensintervall; n: antal; HR: hasardkvot; NC: ej fastställt.

Figur 4. Total överlevnad i PROpel för patienter med BRCAm.



Övriga sekundära effektmått

Övriga sekundära effektmått sammanfattas nedan i tabell 5.

Tabell 5. Övriga sekundära effektmått hos patienter med BRCAm i PROpel

	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)
TFST (DCO3; 12 October 2022)		
Events, n (%)	24 (51.1)	30 (78.9)
HR (95% CI)	0.35 (0.21, 0.61)	
Median, months	37.4	14.8
PFS2 (DCO3; 12 October 2022)		
Events, n (%)	9 (19.1)	15 (39.5)
HR (95% CI)	0.31 (0.13, 0.69)	
Median, months	NC	23.0
Time to PSA Progression (DCO3; 12 October 2022)		
Events, n (%)	19 (40.4)	30 (78.9)
HR (95% CI)	0.14 (0.08, 0.25)	
Median, months	40.6	5.6

Förkortningar: n: antal; HR: hasardkvot; TFST: tid från randomisering till start av den första efterföljande behandlingen eller död; PFS2: tid från randomisering till en andra prövarbedömd radiologisk eller klinisk sjukdomsprogression eller död; PSA: prostataspecifikt antigen; CI: konfidensintervall; NC: ej fastställt.

Biverkningar

Andelen patienter med biverkningar var snarlik mellan de två behandlingsarmarna i den totala patientpopulationen och var konsekvent med de biverkningar som redan är kända för olaparib och abirateron. 97,7 procent av patienterna med olaparib och 95,5 procent av patienterna med placebo tillsammans med abirateron upplevde någon form av biverkning [8]. Enligt EMA [3] var säkerhetsprofilen för olaparib baserat på PROpel i linje med vad som tidigare framkommit i poolade säkerhetsdata från andra studier. Dock observerades en högre incidens av venösa tromboemboliska händelser, främst lungemboli, hos patienter med mCRPC som också fick androgen deprivationsterapi, jämfört med andra godkända indikationer. I jämförelse med abirateron rapporterades för olaparib en högre incidens av biverkningar oavsett grad, av grad 3 eller högre, av allvarliga biverkningar samt av biverkningar som ledde till dosreduktion, behandlingsuppehåll eller behandlingsavbrott. Enligt EMA var biverkningarna med olaparib hanterbara och har inte signifikant påverkat behandlingstiden eller dosintensiteten av olaparib och abirateron i olaparib-armen.

De vanligaste biverkningarna med olaparib var anemi, illamående och trötthet. Vanligaste biverkningar med placebo tillsammans med abirateron var trötthet, ryggont och smärta i lederna (artralgi).

Incidensen av biverkningar av grad ≥ 3 , allvarliga biverkningar, biverkningar som bidrar till död och biverkningar som leder till behandlingsavbrott hos patienter som fått olaparib i kombination med abirateron var lägre för patienter med *BRCAM* jämfört med den totala patientpopulationen. Den lägre incidensen av grad ≥ 3 biverkningar hos *BRCAM* patienter är mest troligt beroende av att det var färre patienter med anemi i denna subgrupp jämfört med i den totala patientpopulationen (10,6% jämfört med 16,1%). Skillnaden antas också kunna bero på litet patientmaterial. Tabell 6 sammanfattar de vanligaste biverkningarna hos patienter med *BRCAM* som fått olaparib i kombination med abirateron.

Tabell 6. Biverkningar hos patienter med *BRCAM* i PROpel.

Category of adverse event	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)
Median total duration of exposure (days)		
Olaparib/Placebo	957.0	300.0
Abiraterone	960.0	300.0
Category of adverse event, n (%)		
Any AE	47 (100)	34 (89.5)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	23 (48.9)	15 (39.5)
Any AE with outcome of death	1 (2.1)	2 (5.3)
Any SAE (including events with outcome of death)	14 (29.8)	12 (31.6)
Any AE leading to discontinuation of olaparib/placebo ^a	6 (12.8)	4 (10.5)

Förkortningar: AE: biverkningar; n: antal; CTCAE: Common terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); SAE: allvarliga biverkningar. Databrytpunkt 12 oktober 2022.

Relativ effekt efter justering av obalans av patientkaraktäristika hos *BRCAM*-patienter

Då randomiseringen av patienterna i PROpel inte var stratifierad efter *BRCAM* och då analyserna av dessa patienter inte var pre-specifierade kan explorativa post-hoc analyser leda till obalans i baslinjekaraktäristika mellan interventions- och placeboarmen (tabell 7).

Tabell 7. Obalans i patientkaraktistika mellan grupperna för BRCAM.

Baseline Characteristic	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)	Difference
Age, years			
Median (range)	67.0 (43–83)	70.0 (46–85)	-3.0
< 65, n (%)	17 (36.2%)	11 (28.9%)	7.2%
≥ 65, n (%)	30 (63.8%)	27 (71.1%)	-7.2%
Docetaxel treatment at mHSPC stage, n (%)	8 (17.0%)	10 (26.3%)	-9.3%
ECOG performance status, n (%)			
0	36 (76.6%)	20 (52.6%)	+24.0%
1	11 (23.4%)	18 (47.4%)	-24.0%
Baseline pain score (BPI-SF Item 3 worst pain score), n (%)			
0 - <4 (no/mild pain)	31 (66.0%)	26 (68.4%)	-2.5%
4 to ≥ 6 (moderate to severe pain)	15 (31.9%)	10 (26.3%)	+5.6%
Site of metastases, n (%)			
Bone only	25 (52.3%)	20 (52.6%)	+0.6%
Visceral (e.g., lung/liver)	5 (10.6%)	8 (21.1%)	-10.4%
Other	17 (36.2%)	10 (26.3%)	+9.9%
Median baseline S-PSA, ug/L	29.0	22.5	+6.5 (+28.8%)

^a Patienter med symptomatisk smärta vid baslinje: BPI-SF item #3 poäng ≥4 och/eller användning av opioider vid baslinje. Förkortningar: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: prostataspecifikt antigen.

För att undersöka om obalanserna i patientkaraktistika mellan grupperna påverkar utfallet hos BRCAM patienter har företaget justerat effektresultaten baserat på FDA:s riskskattning. Justerade effektresultat jämfört med ojusterade effektresultat redovisas nedan i tabell 8. Ingen större skillnad i effekt noterades mellan före justering och efter justering av baslinjekaraktistika.

Tabell 8. Resultat av ojusterade och FDA-riskskattningsjusterade analyser.

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

^aPrövarbedömd progression definieras av RECIST version 1.1 (mjukdelar) och/eller PCWG-3 (skelett) eller död (av vilken anledning som helst i avsaknad av progression) oavsett om patienten drar sig tillbaka från randomiserad behandling eller får en annan antitumör behandling före progression

^bHR and CI beräknades med Cox Proportional Hazards model.

Förkortningar: CI: konfidensintervall; BICR: blindad oberoende granskningskommitte; HR, hasardkvot; PCWG3, Prostate Cancer Working Group 3; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; rPFS, radiografisk progressionsfri överlevnad.

TLV:s diskussion

Företaget har ansökt om en begränsad subvention till patienter som har *BRCAM*. I fas-III studien, PROpel, jämförs olaparib i kombination med abirateron med abirateron oberoende av *BRCA*-mutationsstatus hos patienter med mCRPC. I sitt underlag redovisar företaget en effektfördel för tillägg av olaparib till abirateron jämfört med abirateron. TLV anser dock att det är svårt att avgöra hur stor den relativa effekten är. Dels var PROpel-studien varken designad för eller hade statistisk styrka (power) för att visa en sann skillnad i effekt på subgruppsnivå baserat på biomarkörer såsom *BRCAM*. Dels baserades den relativa effekten på explorativa post-hoc analyser på en relativt liten patientpopulation om sammanlagt 85 patienter (ca 11% av den totala patientpopulationen) och obalanserade baslinjekarakteristika mellan behandlingsarmarna. För att minska osäkerheterna kring den relativa effekten har företaget valt att justera obalansen i baslinjekarakteristika mellan grupperna med FDA:s riskskattning [9] av prognostiska riskfaktorer för patienter med *BRCAM*. Efter justering med FDA:s riskskattning var effektresultaten avseende rPFS och OS lik effektresultaten före justering (tabell 8). TLV anser därför att dessa resultat indikerar att den relativa effekten inte markant påverkas av obalansen i patientkaraktäristika mellan behandlingsgrupperna.

BRCAM är en starkt prediktiv biomarkör för respons på PARP-hämmare och många kliniska studier har genomförts på just PARP-hämmare. Kliniska studier med PARP-hämmare hos prostatacancerpatienter med *BRCAM* visar konsekvent bättre relativ effekt avseende både rPFS och OS jämfört med andra subgrupper. Liknande resultat har erhållits även för patienter med ovarialcancer och *BRCAM* (sammanfattat i FDA:s utvärdering av Lynparza [9]). TLV anser att dessa studier indikerar att det finns en effektfördel av att lägga till olaparib till abirateron även hos patienter med mCRPC med *BRCAM*. Dock går det inte att utifrån dessa studier avgöra om magnituden av den relativa effekten i PROpel motsvarar den faktiska relativa effekten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer sammantaget att olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon ger en effektfördel avseende rPFS och OS jämfört med abirateron och prednison/prednisolon. Dock är magnituden av effektfördelen förknippad med stora osäkerheter på grund av studiens design och liten patientpopulation. I den hälsoekonomiska utvärderingen tillämpar TLV därför ett konservativt scenario avseende hazardkvoten för rPFS och OS.

2 Hälsoekonomi

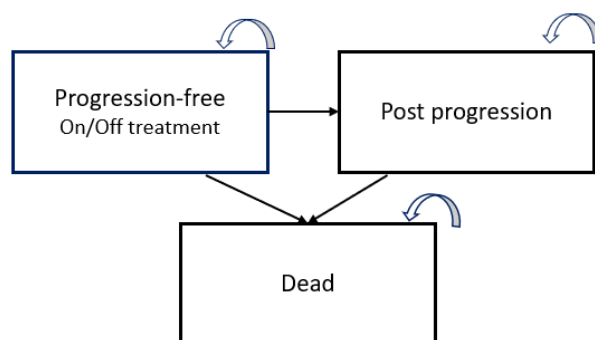
Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där behandling med Lynparza (olaparib) i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon jämförs med enbart abirateron och prednison/prednisolon för vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Analysen avser patienter med *BRCA*-mutation (*BRCAm*).

Analysen baseras på en partitionerad survival-modell som består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 5.

Både det progressionsfria- och progredierade hälsotillståndet är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter startar på behandling i det progressionsfria hälsotillståndet. Progressionsfri överlevnad och total överlevnad är modellerade efter Kaplan Meier (KM)-estimat från PROpel.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 71 år i enlighet med medelåldern vid påbörjad behandling i PROpel. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och modellens tidshorisont är 30 år. Längden på en cykel i modellen motsvarar en kalendermånad.

Figur 5. Företagets hälsoekonomiska modell



2.1 Effektmått

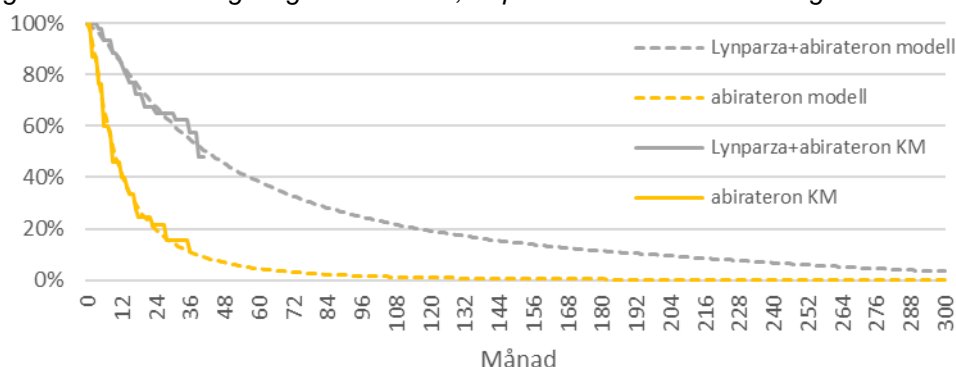
Data från PROpel som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på datauttaget med brytdatumet 12 oktober 2022, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om drygt 40 månader.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är rPFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (30 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studie som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sin data. Överlevnadskurvorna (rPFS och OS) för de båda behandlingsarmarna är baserade på KM-estimat från PROpel och har extrapolerats separat från varandra.

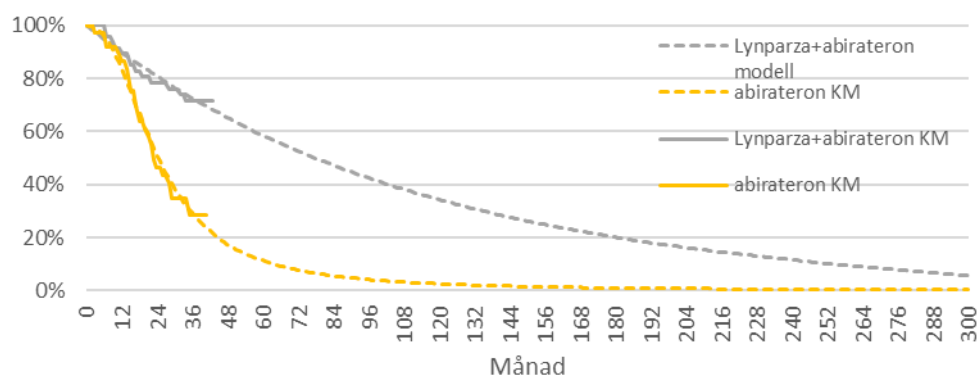
I företagets grundscenario extrapoleras rPFS i båda armarna med hjälp av en log-normalfördelning. Motiveringen till det är att den fördelningen har bäst statistisk passform och att företaget anser att det i extern data finns en tendens att risken att progrediera avtar. Det sistnämnda är förenligt med en log-normal fördelning.

Figur 6. rPFS i företagets grundscenario, Kaplan-Meier och modellering



Företaget har extrapolerat OS från PROpel med exponentialfördelning med konstant hasard för Lynparza+abirateron och log-logistisk med avtagande hasard för abirateron. Log-logistisk har bäst statistisk passform för abirateronarmen och enligt företaget tyder både PROpel och extern data på att hasarden avtar, vilket stämmer med log-logistisk fördelning.

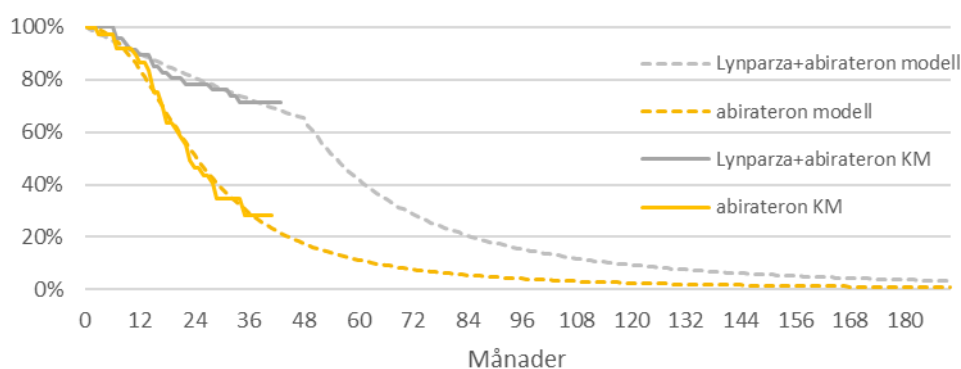
Figur 7. OS i företagets grundscenario, Kaplan-Meier och modellering



TLV:s diskussion

Som beskrivs på sidan 13 är effektskattningarna osäkra, eftersom andelen patienter med *BRCA*-mutation i PROpel är liten och bakgrundskaraktäristika är obalanserat. TLV har därför valt att utgå från en konservativ analys där sannolikheten att avlida likställs vid månad 48 (figur 8). Vid denna tidpunkt är andelen som inte har progredierat betydligt högre bland patienterna som till sin behandling har fått tillägg av Lynparza. Som kommer att framgå av avsnitt 3.2 är kostnaden trots det konservativa momentet i OS-analysen inte alltför hög för en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. I scenariot har TLV även utgått från det mest konservativa scenariot (gammalfördelning) vad gäller rPFS bland de statistiska fördelningar som är standard att redovisa.

Figur 8. OS i TLV:s konservativa scenario, Kaplan-Meier och modellering



2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I studien PROpel hämtades data över hälsorelaterad livskvalitet in med EQ-5D-5L. Dessa data har konverterats till EQ-5D-3L genom en publicerad mappningsalgoritm [10].

I PROpel samlades EQ-5D-5L in vid baseline och därefter var 8:e vecka, vid vecka 52, efter avslutad behandling och 12 veckor efter bekräftad progressiv sjukdom. Med en regressionsmodell estimerades livskvalitetsvikten för progressionsfritt tillstånd till 0,81 och efter progression till 0,78.

TLV:s bedömning: Nyttovikten efter progression kan förefalla hög jämfört med exempelvis tidigare utvärderingar TLV har gjort inom prostatacancer. Vid en lägre nytto vikt efter progression sjunker kostnaden per vunnet QALY i det av TLV redovisade scenariot. Anledningen till det är att i TLV:s scenario är tiden efter progression längre i abirateronarmen än i Lynparzaarmen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden för Lynparza är cirka 52 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. Kostnaden reduceras för dosuppehåll som utgör 3,5 procent av den planerade behandlingsdosen. Den kostnad för abirateron som används i beräkningarna är 900 kronor per månad.

I PROpel-studien planerades behandlingen att fortsätta tills objektiv bildbehandlingsbaserad progressiv sjukdom bedömd av utredaren, oacceptabel toxicitet eller återkallande av samtycke. Behandlingstiden i studien var i genomsnitt kortare än progressionsfri överlevnad. Behandlingstiden extrapolerades oberoende av sjukdomsprogression. En begränsning tillämpades i modellen så att risken för att behandlingen avbryts var minst lika hög som risken för dödsfall i den allmänna befolkningen. Behandlingstiden extrapoleras med log-logistisk fördelning.

Figur 9. Behandlingslängd i TLV:s konservativa scenario, Kaplan-Meier och modellering

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

TLV:s bedömning: TLV:s konservativa scenario (fig 8) för OS kombineras med det mest konservativa rPFS-scenariot. Kortare behandlingslängd är en naturlig följd av kortare progressionsfri överlevnad. I TLV:s scenario är därför behandlingslängden kortare än i företagens grundscenario.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Andelen patienter som går vidare till efterföljande behandling efter sjukdomsprogression antogs vara lika mellan behandlingsarmarna, 93,6 procent. Antagandet baseras på hur många som fick efterföljande behandling i PROpel. Fördelningen av efterföljande behandling uppskattades av två svenska kliniska experter på fråga från företaget. Experterna estimerade att 7,3 procent i abirateronarmen i PROpels ITT-population får Lynparza som efterföljande behandling. De med *BRCAM* utgjorde 10,7 procent av ITT-populationen. Det är bara de med *BRCAM* som kan få Lynparza i senare linje. Därmed utgör de som får Lynparza som efterföljande behandling av en *BRCAM*-population 68 procent (7,3/10,7). Att en del patienter i abirateronarmen förväntas få Lynparza monoterapi i andra linjen är det som bidrar mest till kostnadsskillnaden vad avser efterföljande behandling. Någon ytterligare efterföljande behandlingslinje är inte modellerad, eftersom bara var femte patient når tredje linjen [11].

Tabell 9. Efterföljande behandling i företagets hälsoekonomiska modell

	Efter Lynparza+abirateron	Efter abirateron
Docetaxel	65,3%	21,8%
Enzalutamid	5,4%	0,7%
Cabazitaxel	17,8%	6,1%
Radium 223	6,5%	2,5%
Lynparza monoterapi	0%	67,9%
Best supportive care	5,1%	1,0%
	100%	100%

TLV:s diskussion

Det finns en logik i företagets resonemang att en stor del av de med *BRCAM* får Lynparza som efterföljande behandling. Men en testkapacitet måste också finnas. Enligt TLV:s kliniska expert är det en rimlig uppskattning att två tredjedelar av de *BRCA*-muterade får Lynparza.

Lynparza är en tillägsbehandling som inte medför några administreringskostnader. Skillnader mellan behandlingsarmarna i administrering av abirateron och efterföljande behandling har ytterst marginell påverkan på resultatet. TLV bortser därför i detta ärende från denna variabel.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Data från PROpel avseende rPFS, OS och TTD extrapoleras i ett livstidsperspektiv.
- EQ-5D-data över hälsorelaterad livskvalitet från PROpel.
- Andelen som går vidare till andra linjens behandling samma som i PROpel och samma i båda armarna. Av de som får andra linjens behandling i abirateronarmen får 67 procent Lynparza i monoterapi.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenari

	Lynparza+abirateron	abirateron	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad (Lynparza och/eller abirateron)	2 299 608	15 807	2 283 801
Kostnader för efterföljande läkemedel och administrering	38 472	301 117	-262 645
Övriga vårdkostnader	367 915	269 786	98 129
Kostnader, totalt	2 705 995	586 710	2 119 285
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	6,11	1,43	4,69
Levnadsår (odiskonterat)	8,86	2,80	6,06
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,74	2,08	3,66
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			579 029

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundscenari inom parentes)		ΔKostnad	ΔQALYs	Kostnad/ QALY
Företagets grundscenari		2 119 285	3,66	579 029
Ålder (71 år)	69 år	2 132 515	3,69	577 906
	76 år	2 094 296	3,61	579 546
Lynparza i monoterapi som efterföljande behandling i abirateronarmen (68%)	48%	2 209 731	3,66	603 741
	88%	2 028 838	3,66	554 317
Kostnad för BRCA-test (inkluderad)	Exkluderad	2 076 036	3,66	567 213
Modellering (oberoende modellering av behandlingsarmarna)	Gemensam modellering av behandlingsarmarna	2 119 285	3,65	581 784
Extrapolering av OS Lynparza (Exponential)	Log-logistisk	2 120 968	3,73	569 121
Extrapolering av PFS, OS och TTD (log-normal i båda armarna för PFS. Exponential för Lynparza och log-logistisk för abirateron vid OS. Log-logistisk för Lynparza vid TTD.)	I båda armarna gamma i PFS och OS, Exponential för Lynparza i TTD	1 827 384	3,07	595 217

3.2 TLV:s scenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenario

- Från månad 48 är sannolikheten att avlida lika stor oberoende av om man har fått tilllägg med Lynparza eller inte.
- Gammafördelning vid PFS och TTD, vilket innebär kortare tid till progression och kortare behandlingstid.

3.2.2 Resultat i TLV:s scenario

Tabell 12. Resultat i TLV:s konservativa scenario

	Lynparza+abirateron	abirateron	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad (Lynparza och/eller abirateron)	1 833 800	17 494	1 816 306
Kostnader för efterföljande läkemedel och administrering	40 705	301 117	-260 413
Övriga vårdkostnader	345 737	269 960	75 778
Kostnader, totalt	2 220 242	588 571	1 631 671
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	4,40	1,43	2,98
Levnadsår (odiskonterat)	5,33	2,80	2,53
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,83	2,08	1,76
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			928 917

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundscenario inom parentes)		ΔKostnad	ΔQALYs	Kostnad/ QALY
TLV:s scenario		1 631 671	1,76	928 917
Lynparza i monoterapi som efterföljande behandling i abirateronarmen (68%)	28%	1 812 755	1,76	1 032 008
	88%	1 583 274	1,76	901 364
Kostnad för BRCA-test (10 000 kr)	0 kr	1 588 42	1,76	904 295
	20 000 kr	1 674 920	1,76	953 538
Nyttovikt i progression (0,775)	0,675	1 631 671	1,81	903 268

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Effektdata i den hälsoekonomiska analysen baseras på ett litet patientantal med obalans i patientkaraktäristika. Analyser visar dock att obalanser i patientkaraktäristika inte har stor påverkan på relativ effekt. Skillnaden mellan behandlingsarmarna vad gäller progressionsfri överlevnad och total överlevnad förefaller vara större för patientgruppen med BRCA-mutation

än för ITT-populationen eller de med HRR-mutation. Även med en konservativ analys vad gäller extrapolering av OS-data är kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på en nivå som TLV tidigare har accepterat för en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. Beslutsosäkerheten är därmed inte hög.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger en prognostiserad årlig fullskaleförsäljning om [---] miljoner kronor baserat på att [---] patienter behandlas årligen.

Regler och praxis

3.4 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.

3.5 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.

3.6 Praxis

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

Tukysa (dnr 3694/2021)

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

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

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

Talzenna (dnr 3108/2020)

Under juni 2021 beviljade TLV subvention för läkemedlet Talzenna (talazoparib), kapsel, med begränsning till patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. Talzenna är avsett för behandling av vuxna med medfödda BRCA1/2-mutationer som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. TLV bedömde att både platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika var kliniskt relevanta jämförelsealternativ för patienter med Talzennas indikation.

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

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

Sammanvägning

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib och är en så kallad poly (ADP-ribos) polymeras (PARP)-hämmare. Olaparib hämmar bland annat aktiviteten hos enzymer involverade i reparationen av vissa typer av DNA-skador. Lynparza ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Aktuell utvärdering avser en del av läkemedlets indikation för prostatacancer, nämligen Lynparza i kombination med abirateron och prednison/prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC och *BRCAM* hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. De flesta som dör i prostatacancer har metastaserad prostatacancer. Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), en cancer som har spridit sig utanför prostatan och för vilken hormonell behandling inte är effektiv (kastrationsresistent), anses för närvarande vara obotlig och slutstadium av sjukdomen. Kliniska studier har visat en total överlevnad på cirka 2-3 år i median, men det finns studier som rapporterar kortare överlevnad än så. Män med mutation i genen *BRCA1* ger måttligt förhöjd risk för prostatacancer medan mutation i *BRCA2* medför cirka tre gångers förhöjd risk för prostatacancer. TLV bedömer att mCRPC har mycket hög svårighetsgrad.

Enligt aktuellt nationellt vårdprogram för prostatacancer utgör docetaxel, enzalutamid samt abirateron i kombination med prednison/prednisolon första linjens behandlingsalternativ vid mCRPC. Enligt indikationen för Lynparza avseende patienter med mCRPC är behandling med kemoterapi inte lämplig varför TLV bedömer att docetaxel inte är ett relevant jämförelsealternativ till Lynparza vid aktuell indikation. Enligt TLV:s kliniska expert är abirateron det vanligaste behandlingsalternativet för första linjens behandling av patienter med mCRPC, förutsatt att NHA tidigare inte har givits. TLV har i ett tidigare ärende (dnr 4852/2014) bedömt att behandlingseffekterna av abirateron (Zytiga) och enzalutamid (Xtandi) är jämförbara samt att behandlingskosten för Xtandi i förhållande till abirateron var rimlig när hänsyn togs till resultatet av sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna. Generisk abirateron har sedan dess inkluderats i läkemedelsförmånerna och abirateron ingår numera i periodens varusystemet. Priset på abirateron har sänkts kraftigt genom generisk konkurrens och fastställande av takpris (som gäller sedan 1 maj 2023). Baserat på den lägre behandlingskosten med abirateron bedömer TLV, i enlighet med företaget, att abirateron i kombination med prednison/prednisolon utgör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen.

I fas III-studien, PROpel, jämfördes olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon med abirateron och prednison/prednisolon hos patienter med mCRPC oberoende av mutationsstatus på *BRCA*. Företagets explorativa post-hoc analyser på *BRCAM* patienter, som visade en effektfördel för olaparib jämfört med abirateron, baseras på en relativt liten patientpopulation (totalt 85 patienter) och obalanserad baslinjekarakteristika mellan behandlingsarmarna. Företaget har valt att justera obalansen i baslinjekarakteristika mellan grupperna med FDA:s riskskattning av prognostiska riskfaktorer för patienter med *BRCAM*. Efter justering med riskskattning var effektresultaten avseende rPFS och OS lik effektresultaten före justering. Andra kliniska studier på PARP-hämmare har visat en effektfördel hos patienter med *BRCAM* vid både prostatacancer och ovarialcancer jämfört med andra subgrupper. Sammantaget bedömer TLV att olaparib i kombination med abirateron ger en effektfördel jämfört med abirateron, men att magnituden av effektfördelen är förknippad med osäkerheter på grund av studiens design och liten patientpopulation.

Läkemedelskostnaden för Lynparza är cirka 52 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. I TLV:s konservativa scenario är kostnaden per vunnet QALY 930 000 kronor. Förslag till beslut är därför bifall med begränsning enligt följande:

Subventioneras i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

4 Referenser

- [1] Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Prostatacancer", 2023-09-19. Version 8.0. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram/kommande-varprogram/2023/230415/nvp-remissversion-prostatacancer.pdf>
- [2] O. Bratt. "Prostatacancer." [online]. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/prostatacancer/> (accessed 2023-05-05, 2023).
- [3] EMA, "Assesment report Lynparza (EMA/H/C/003726/II/0053)," 2022-11-10 2022. Accessed: 2023-05-05. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [4] M. Aly *et al.*, "Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden," (in eng), *Scand J Urol*, vol. 54, no. 2, pp. 115-121, Apr 2020, doi: 10.1080/21681805.2020.1739139.
- [5] A. Thakur, A. Roy, A. Ghosh, M. Chhabra, and S. Banerjee, "Abiraterone acetate in the treatment of prostate cancer," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 101, pp. 211-218, 2018/05/01/ 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.067>.
- [6] T. H. Carr *et al.*, "Homologous Recombination Repair Gene Mutation Characterization by Liquid Biopsy: A Phase II Trial of Olaparib and Abiraterone in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer," (in eng), *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 22, Nov 20 2021, doi: 10.3390/cancers13225830.
- [7] N. W. Clarke *et al.*, "Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer," *NEJM Evidence*, vol. 0, no. 0, p. EVIDoa2200043, 2022.
- [8] AstraZeneca AB, "Lynparza dossier."
- [9] FDA, "FDA Briefing Document NDA 208558/Supplement 25," <https://www.fda.gov/media/167483/download>, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/167483/download>
- [10] B. A. van Hout and J. W. Shaw, "Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L," *Value Health*, vol. 24, no. 9, pp. 1285-1293, Sep 2021, doi: 10.1016/j.jval.2021.03.009.
- [11] I. Franck Lissbrant, M. Hjalml Eriksson, M. Lambe, M. Tornblom, and P. Stattin, "Set-up and preliminary results from the Patient-overview Prostate Cancer. Longitudinal registration of treatment of advanced prostate cancer in the National Prostate Cancer Register of Sweden," *Scand J Urol*, vol. 54, no. 3, pp. 227-234, Jun 2020, doi: 10.1080/21681805.2020.1756402.

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.