

Hälsoekonomisk bedömning av Pluvicto (Lutetium(Lu-177) vipivotid tetraxetan

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Pluvicto i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) med eller utan androgenreceptor (AR)- hämmare är avsett för behandling av vuxna patienter med progressiv prostata-specifikt membranantigen-positiv (PSMA-positiv) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som har behandlats med AR- hämmare och taxanbaserad kemoterapi

Datum för beslut av underlag: 2023-06-12

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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

Klinisk expert: Johan Stranne, adjungerad professor och universitetsöverläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhus, 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.

Företag: SAM Nordic

Diarienummer: 1621/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, våning 7, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Pluvicto innehåller den aktiva substansen Lutetium(Lu-177)vipivotid tetraxetan.
- Pluvicto i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) med eller utan androgenreceptor (AR)- hämmare är avsett för behandling av vuxna patienter med progressiv prostataspecifikt membranantigen-positiv (PSMA-positiv) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som har behandlats med AR- hämmare och taxanbaserad kemoterapi.
- TLV bedömer att ”standard of care (SOC)”, kabazitaxel och Xofigo (radium-223) utgör relevanta behandlingsalternativ till Pluvicto för patienter med mCRPC som tidigare behandlats med androgenblockad (abirateron/enzalutamid) och docetaxel.
- Effekt och säkerhet av Pluvicto i kombination med SOC mot enbart SOC har utvärderats i fas III-studien VISION. Studiedata visar att behandling med Pluvicto resulterar i en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av både total överlevnad (OS) och radiologisk progressionsfri överlevnad (rPFS) jämfört med enbart SOC.
- I avsaknad av direkt jämförande studie mellan Pluvicto och jämförelsealternativet kabazitaxel har företaget genomfört en nätverksmetaanalys som visar på statistiskt signifikant bättre effekt av Pluvicto avseende både OS och rPFS än kabazitaxel. TLV bedömer att företagets indirekta jämförelse är behäftad med stora osäkerheter och med stor sannolikhet underskattar analysen överlevnaden för patienter som i svensk klinisk praxis blir aktuella för behandling med kabazitaxel.
- Pluvicto kommer i en injektionsflaska om 7,4 MBq. Företagets angivna pris för en flaska är 215 946,25 kronor.
- Vid rekommenderad dos av Pluvicto används en flaska per behandlingstillfälle. Behandling ges var sjätte vecka i upp till sex doser.
- TLV genomför två separata hälsoekonomiska analyser, dels med SOC som jämförelsealternativ, dels med kabazitaxel som jämförelsealternativ.
- I TLV:s jämförelse mot SOC är kostnaden per vunnet QALY drygt 3,4 miljoner kronor vid det angivna läkemedelspriset för Pluvicto.
- I TLV:s jämförelse med kabazitaxel är kostnaden per vunnet QALY mycket osäker, TLV presenterar därför resultaten som ett spann. I TLV:s analyser uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan 4,6 och 6,3 miljoner kronor vid det angivna läkemedelspriset för Pluvicto.
- Osäkerheten i analyserna rör främst överlevnaden på lång sikt. Överlevnadsvinstens storlek spelar en stor roll för kostnaden per vunnet QALY, framför allt i jämförelsen med kabazitaxel.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Prostatacancer	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	14
2.1	Modellstruktur	14
2.2	Effektmått	14
2.3	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
3	Resultat	24
3.1	Företagets grundscenario Pluvicto jämfört med SOC	24
3.2	Företagets grundscenario Pluvicto jämfört med kabazitaxel	25
3.3	Företagets känslighetsanalyser för båda jämförelserna.....	25
	TLV:s grundscenario Pluvicto jämfört med SOC	27
3.4	TLV:s analyser av Pluvicto jämfört med kabazitaxel.....	29
3.5	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer när Pluvicto jämförs med SOC.....	30
3.6	Osäkerhet i resultaten	30
3.7	Budgetpåverkan.....	30
3.8	Samlad bedömning av resultaten	31
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	32
5	Referenser	33

1 Medicinskt underlag

1.1 Prostatacancer [1,2,3,4]

Varje år insjuknar cirka 11 000 svenska män i prostatacancer (PC) och i slutet av 2020 levde 124 700 män med prostatacancer i Sverige. Prostatacancer är också den vanligaste orsaken till cancerdöd med 2 243 avlidna män under 2020.

Då prostatakörtelns tillväxt är beroende av den androgena¹ signaleringen intar hormonell behandling i form av kemisk/kirurgisk kastration (s.k. androgen deprivationsterapi; ADT) en viktig plats vid behandlingen. I de allra flesta fall får man initialt en god effekt med hormonell behandling men efter en tid (månader till många år) blir canceren resistent och progredierar trots att kastrationsnivåer av testosteron uppnåtts med ADT. Prostatacanceren anses då ha blivit kastrationsresistent (CRPC). 10–20 procent av alla prostatacancerpatienter utvecklar CRPC årligen. Vid förekomst av fjärrmetastaser anses metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) föreligga. Cirka 90 procent av alla patienter med mCRPC utvecklar skelettmetastaser och cirka 50 procent drabbas av en skelettrelaterad händelse såsom skelettmärta, trötthet, benmargssvikt, frakturer, kotkompression eller symtomatisk hyperkalcemi inom två år. Hos cirka 30 procent av patienterna utvecklas metastaser i de inre organen (visceral metastasering).

Årligen behandlas cirka 3 000 män för mCRPC i första linjen i Sverige. Medianåldern vid insjuknande i mCRPC är cirka 71 år. mCRPC är slutstadium av sjukdomen med en medianöverlevnad på cirka 2–3 år vid skelettmetastasering. Medianöverlevnaden för patienter med mCRPC som tidigare erhållit docetaxel samt något av de nya hormonella *läkemedlen* abirateron/enzalutamid har uppskattats till cirka 10 månader [4].

Hos cirka 85 procent av alla patienter med mCRPC kan överuttryck av ett transmembran glykoprotein, PSMA², påvisas. PSMA uttrycks i ringa grad i normala celler. Överuttryck av PSMA vid prostatacancer har kopplats till högre sjukdomsstadium/grad, kastrationsresistens och dålig prognos [4,5]. Samtidigt skapar förekomsten av PSMA möjligheter för en målinriktad behandling med lågmolekylära och radioaktivt märkta ligander s.k. radioligander.³

1.2 Läkemedlet

Pluvicto innehåller den aktiva substansen Lutetium(Lu-177)vipivotid tetraxetan. Tidigare benämningen på substansen var Lutetium-177-PSMA-617. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 9 december 2022.

1.2.1 Indikation

Pluvicto i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) med eller utan androgenreceptor (AR)-hämmare är avsett för behandling av vuxna patienter med progressiv prostata-specifikt membranantigen-positiv (PSMA-positiv) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som har behandlats med AR-hämmare och taxanbaserad kemoterapi.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva delen av Pluvicto är radionukliden lutetium-177 som är kopplad till en liten molekylär ligand (vipivotid tetraxetan) som är riktad mot och binder med hög affinitet till PSMA. När Pluvicto binder till PSMA-uttryckande cancerceller ger beta minus-strålningen från lutetium-177 terapeutisk strålning till målcellen och till omgivande celler, och inducerar DNA-skada som kan leda till celledöd.

¹ Androgen: främst manligt könshormon

² Prostate-specific membrane antigen

³ En radioligand är en radioaktivt märkt lågmolekylär struktur (ligand) som är särskilt framtagen för att söka upp och binda till en antigen (exempelvis PSMA)

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad behandlingsregim med Pluvicto är 7 400 MBq intravenöst var 6:e vecka (\pm 1 vecka) i upp till totalt 6 doser, förutom vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medicinsk kastrering med en gonadotropinfrisättande hormonanalog (GnRH-analog) ska fortsätta under behandlingen hos patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer vid mCRPC [1]

Medicinsk kastrering⁴ (ADT) utgör grunden för farmakologisk behandling vid mCRPC.

Män med mCRPC i gott allmäntillstånd (ECOG 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 givits i ett tidigare skede.

Andra och tredje linjens behandling beror bland annat av vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat: 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 efter progress på enzalutamid och tvärtom rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt.

PARP-hämmaren olaparib har godkänts av TLV för subventionering som behandling mot metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos patienter med mutation i BRCA1 eller BRCA2 som har sjukdomsprogress efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. BRCA1/2-mutation bör vara påvisad med en validerad testmetod vid ett kvalificerat laboratorium

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att kabazitaxel utgör ett relevant behandlingsalternativ till patienter som inte tidigare behandlats med detta läkemedel. För patienter som tidigare erhållit kabazitaxel eller, av olika skäl, inte är aktuella för en sådan behandling anser företaget att standardbehandling ("standard of care"; SOC) utgör ett relevant behandlingsalternativ. Det bör påpekas att SOC även kan innehålla de androgenblockerande läkemedlen abirateron eller Xtandi (enzalutamid) i enlighet med den godkända indikationen för Pluvicto.

Företaget anger att varken Xofigo (radium-223) eller Lyparza (olaparib) kan betraktas som relevanta jämförelsealternativ till behandling med Pluvicto då dessa i praktiken erbjuds till en minoritet av patienter med mCRPC.

När det gäller radium-223 hänvisar företaget till siffror från strålskyddsregistret som visar att totalt 831 doser av radium-223 givits under 2021. Då en patient kan få upp till sex doser per år så motsvarar detta cirka 100–150 patienter årligen enligt företaget. Företagets hälsoekonomiska analys innefattar inte en jämförelse mot radium-223.

När det gäller Lynparza anför företaget att Lynparza är avsett för patienter med BRCAm prostatacancer som utgör några få procent av de aktuella patienterna. Företagets hälsoekonomiska analys innefattar inte en jämförelse mot Lynparza.

⁴ Alternativt kirurgisk kastration

TLV:s diskussion

Baserat på gällande vårdprogram och efter diskussioner med klinisk expert bedömer TLV att både kabazitaxel och SOC kan betraktas som relevanta jämförelsealternativ till behandling med Pluvicto.

TLV:s anlitade kliniska expert anger att det generellt har varit en dalande trend för användningen av radium-223 vid mCRPC på senare år men att preparatet fortfarande används till viss del för patienter som uppfyller indikationskriterierna.

I fråga om Lynparza anger experten att om BRCA-mutation konstateras hos en patient med mCRPC som tidigare har behandlats med androgenblockad samt docetaxel kommer behandlande läkare med största sannolikhet att sätta in Lynparza före Pluvicto och spara Pluvicto till senare behandlingslinje. Dessa läkemedel kommer alltså i kliniks praxis inte att vara varandras jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: I likhet med företaget bedömer TLV att både ”standard of care (SOC)” och kabazitaxel utgör relevanta behandlingsalternativ till Pluvicto för patienter med mCRPC som tidigare behandlats med androgenblockad (abirateron/enzalutamid) och docetaxel. TLV bedömer, baserat på gällande behandlingsrekommendationer samt efter samråd med sin kliniska expert, att även behandling med Xofigo utgör ett relevant behandlingsalternativ för patienter som uppfyller indikationskriterierna för en sådan behandling.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Marknadsgodkännande för Pluvicto baseras på huvudsak på en randomiserad, öppen, multicenter fas-III studie; VISION [6].

Metod

VISION inkluderade, under perioden juni 2018 till oktober 2019, totalt 831 (av 1 179 screenade) vuxna patienter med PSMA-positiv kastrationsresistent prostatacancer verifierat med datortomografi, magnetröntgen (MR) eller skelettscintigrafi.⁵ PSMA-positivitet verifierades med Gallium-68-PSMA-11 PET/DT.⁶ Studien genomfördes i 52 nordamerikanska och 32 europeiska centra.

För inklusion krävdes sjukdomsprogression efter tidigare behandling med minst ett läkemedel ur gruppen androgenblockerare (exempelvis abirateron och/eller enzalutamid) samt en eller två taxanbaserade kemoterapiregimer (docetaxel/kabazitaxel). Om patienten hade behandlats med endast en taxan-baserad kemoterapiregim krävdes det att behandlande läkare skulle ha bedömt en andra regim (i regel kabazitaxel) som olämplig. Från början inkluderades även patienter som själva hade avstått från ytterligare kemoterapi men efter en protokolljustering i april 2019 tilläts inte dessa patienter komma med i studien. Vidare krävdes att patienterna skulle befinna sig i ECOG⁷-funktionsstatus 0–2, ha en förväntad återstående livslängd på minst sex månader och ha adekvat organ (njure/lever) och hematologisk (benmärg) funktion.

Tidigare insatt androgen deprivationsterapi med GnRH-analog fortsatte⁸ under studien i syfte att bibehålla kastrationsnivåer av testosteron.

SOC administrerades enligt läkarens bedömning och omfattade bland annat smärtlindring, blodtransfusioner, strålbehandling mot lokala prostatacancermål, medel riktade mot skelettet

⁵ Progredierande mCRPC enligt prostate cancer clinical trials working group 3 (PCWG3) definierades som serum-PSA-progression, mjukdelsprogression eller skelettprogression

⁶ PSMA-positivitet definierades som minst en tumörlesion med ett upptag av Gallium-68-PSMA-11 som var större än i en normal lever och avsaknad av PSMA-negativa lesioner som uppfyllde särskilda protokollkriterier.

⁷ Eastern Cooperative Oncology Group. En skala från 0 till 5 där större siffra betecknar större grad av funktionsnedsättning. ECOG 5 betecknar död

⁸ Om inte kirurgisk kastration hade tillämpats

(zoledronsyra, denosumab och bisfosfonater), kortikosteroider och androgenblockad (exempelvis abirateron eller enzalutamid). SOC omfattade däremot inte cytotoxisk kemoterapi, immunterapi, andra systemiska radioisotoper (exempelvis radium-223) och läkemedel som var klassade som prövningsläkemedel vid tidpunkten för studien (exempelvis olaparib). Hos cirka hälften av patienter inkluderade man nytt behandlingsförsök med androgenblockad som del i SOC.

Patienterna randomiserades i 2:1 förhållande till att antingen få Pluvicto 7 400 MBq var 6:e vecka i upp till totalt sex doser⁹ plus standardbehandling (SOC) (N=551) eller enbart SOC (N=280). Pluvicto skulle först administreras i fyra doser. Baserat på patientens respons (radiologisk, biokemisk eller klinisk), eventuell kvarvarande sjukdom och tolerans skulle prövaren besluta om fortsatt administrering i ytterligare två doser till. I praktiken hamnade median- och kumulativ dos av Pluvicto på fem respektive 37,5 GBq.

SOC fortsatte fram till radiologisk sjukdomsprogression eller behandlingsutsättning av andra orsaker exempelvis oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen stratifierades efter:

- laktatdehydrogenas vid baslinjen (LDH \leq 260 IE/l vs $>$ 260 IE/l)
- förekomst av levermetastaser (ja/nej)
- ECOG PS-poäng (0 eller 1 kontra 2)
- inklusion av androgenblockerare som en del av SOC vid randomiseringen (ja/nej)

Studiens **primära effektmått** var:

- **rPFS:** Radiologisk progressionsfri överlevnad definierat som tiden från randomisering till radiologisk sjukdomsprogression fastställd¹⁰ enligt en blindad oberoende central granskning eller till död.
- **OS:** Total mortalitet definierat som tiden från randomisering till död oavsett orsak

Studien huvudsakligen **sekundära effektmått** var:

- **ORR:** Objektiv responsfrekvens definierat som andel patienter som uppnådde ett bästa övergripande behandlingssvar i form av ett komplett behandlingssvar (CR) eller partiellt behandlingssvar (PR) enligt RECIST v1.1 och fastställd genom central granskning.
- **DCR:** Sjukdomskontrollfrekvens definierat som andelen patienter som antingen uppnått ORR eller stabil sjukdom (SD).
- **DOR:** Responsduration definierad som tidpunkt från första dokumenterade ORR fram till dokumenterad radiologisk sjukdomsprogression eller till död oavsett orsak.
- **SSE:** Tid från randomisering till första symtomatiska skeletthändelse eller till död. Med symtomatisk skeletthändelse menades patologiska benfrakturer, ryggmärgskompression, behov av tumörrelaterad ortopedisk kirurgi eller behov av strålning för att lindra skelettrelaterad smärta.
- **PFS:** Tid från randomisering till sjukdomsåterfall (radiologiskt, kliniskt eller biokemiskt) eller till död.
- **Biokemisk respons:** minst 50 procents sänkning av PSA-nivåer från baslinjen
- **Livskvalitetsmått** såsom EQ-5D-5L¹¹, FACT-P¹² och BPI-SF¹³

⁹ Förutom vid sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet

¹⁰ Enligt PCWG3 (The Prostate Cancer Working Group 3) kriterierna

¹¹ Formulär för skattning av livskvalitet med frågor inom 5 olika dimensioner

¹² Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate. Frågeformulär för att utvärdera livskvalitet vid prostatacancer

¹³ Brief pain inventory short form. Frågeformulär för att uppskatta cancerrelaterad smärta

Bildundersökning med DT/MR och skelettskintigrafi för bedömning av kliniska händelser gjordes var 8:e vecka under de första 24 veckorna och därefter var 12:e vecka.

Resultat

En sammanställning av baslinjekarakteristika för patienter VISION redovisas i tabell 1. Nästan alla inkluderade patienter hade behandlats med docetaxel och cirka 40 procent även med kabazitaxel.

Tabell 1 - Demografi och baslinjekarakteristika i VISION

Characteristic	Analysis Set for Imaging-Based Progression-free Survival (N=581)		All Patients Who Underwent Randomization (N=831)	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus Standard Care (N=385)	Standard Care Alone (N=196)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus Standard Care (N=551)	Standard Care Alone (N=280)
Median age (range) — yr	71.0 (52–94)	72.0 (51–89)	70.0 (48–94)	71.5 (40–89)
ECOG performance-status score of 0 or 1 — no. (%)†	352 (91.4)	179 (91.3)	510 (92.6)	258 (92.1)
Site of disease — no. (%)				
Lung	35 (9.1)	20 (10.2)	49 (8.9)	28 (10.0)
Liver	47 (12.2)	26 (13.3)	63 (11.4)	38 (13.6)
Lymph node	193 (50.1)	99 (50.5)	274 (49.7)	141 (50.4)
Bone	351 (91.2)	179 (91.3)	504 (91.5)	256 (91.4)
Median PSA level (range) — ng/ml	93.2 (0–6988)	90.7 (0–6600)	77.5 (0–6988)	74.6 (0–8995)
Median alkaline phosphatase level (range) — IU/liter‡	108.0 (26–2524)	96.0 (34–1355)	105.0 (17–2524)	94.5 (28–1355)
Median LDH (range) — IU/liter‡	230.5 (119–5387)	232.0 (105–2693)	221.0 (88–5387)	224.0 (105–2693)
Median time since diagnosis (range) — yr	7.3 (0.9–28.9)	7.0 (0.7–26.2)	7.4 (0.9–28.9)	7.4 (0.7–26.2)
Gleason score at diagnosis — no. (%)§				
8–10	226 (58.7)	118 (60.2)	324 (58.8)	170 (60.7)
Unknown	28 (7.3)	19 (9.7)	42 (7.6)	24 (8.6)
Previous prostatectomy — no. (%)¶	159 (41.3)	82 (41.8)	240 (43.6)	130 (46.4)
Previous androgen-receptor-pathway inhibitor — no. (%)				
One regimen	213 (55.3)	98 (50.0)	298 (54.1)	128 (45.7)
Two regimens	150 (39.0)	86 (43.9)	213 (38.7)	128 (45.7)
More than two regimens	22 (5.7)	12 (6.1)	40 (7.3)	24 (8.6)
Previous taxane therapy — no. (%)**				
One regimen	207 (53.8)	102 (52.0)	325 (59.0)	156 (55.7)
Two regimens	173 (44.9)	92 (46.9)	220 (39.9)	122 (43.6)
Docetaxel	377 (97.9)	191 (97.4)	534 (96.9)	273 (97.5)
Cabazitaxel	161 (41.8)	84 (42.9)	209 (37.9)	107 (38.2)

Primära effektmått

Databrytpunkt för den primära rPFS-analysen var den 27 januari 2021. Vid denna tidpunkt utfördes även en planerad dataanalys avseende OS som också kom att bli final OS-analys då tillräckligt många OS-händelser (530 händelser) hade inträffat. Median uppföljningstiden avseende OS var 20,9 månader för samtliga patienter.

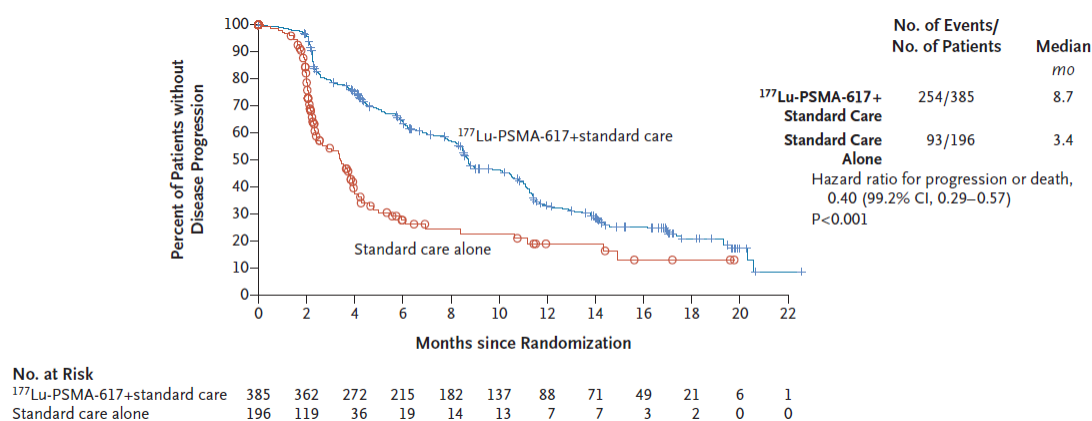
Kort tid efter studiestart noterade företaget ett mycket omfattande avhopp i framför allt kontrollarmen (56% av de randomiserade patienterna i kontrollarmen hade då hoppat av vs 1,2% i Pluvicto-armen). Majoriteten av dessa patienter återkallade dessutom sitt samtycke till fortsatt uppföljning.¹⁴ Den huvudsakliga anledningen till de tidiga och omfattande avhoppet i

¹⁴ Dessa patienter kunde därför inte följas upp avseende eventuell rPFS-händelse men eventuella OS-händelser kunde fångas upp genom patientregister

kontrollarmen tycktes vara besvikelse över att inte kunna erhålla aktiv behandling. I mars 2019 vidtog företaget en rad olika åtgärder vilket resulterade i minskat antal avhopp.¹⁵ Analys av rPFS-händelser (samt de sekundära effektmåtten) baseras följaktligen enbart på patienter randomiserade efter mars 2019 (n=581) men OS-analysen utgår från alla randomiserade patienter (n=831).¹⁶

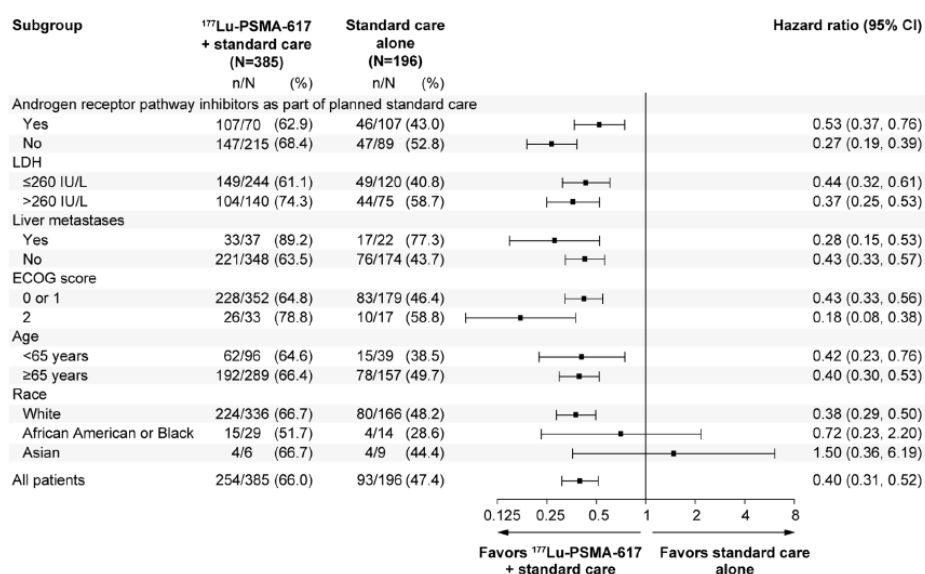
Median rPFS var 8,7 månader i Pluvicto-armen och 3,4 månader i kontrollgruppen (HR 0,40; 95% KI 0,29–0,57; p<0,001). Se figur 1 för Kaplan Meier-estimat för rPFS.

Figur 1 Kaplan-Meier estimat för rPFS i VISION



Figur 2 visar studiens resultat i de prespecificerade subgrupperna, inklusive stratifieringsfaktorer, för effektmåttet rPFS. Resultatet av analysen visar fördel för Pluvicto i samtliga undersökta subgrupper. Bland annat så verkar inte effekten av Pluvicto påverkas av att androgenblockad utgör en del i SOC. Vidare var rPFS i median 6,4 månader i Pluvicto-armen när denna gavs i fyra cykler och 13,8 månader när Pluvicto administrerades i 5–6 cykler.

Figur 2 - Sammanställning av resultat från subgruppsanalyser för rPFS i VISION



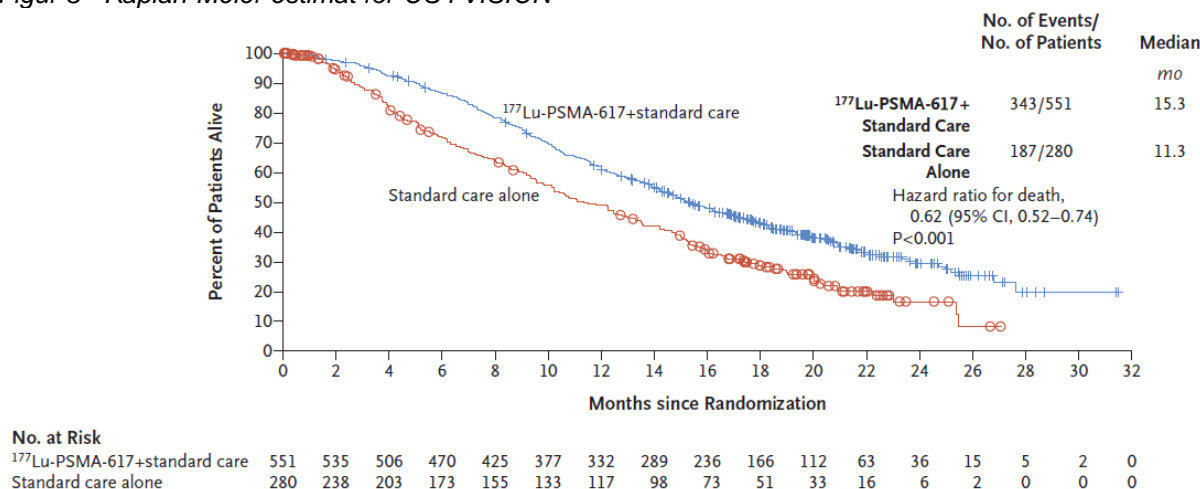
Median OS var 15,3 månader i Pluvicto-armen och 11,3 månader i kontrollgruppen (HR 0,62; 95% KI 0,52–0,74; p<0,001). När OS-analysen begränsades till patienter randomiserade efter

¹⁵ Andelen avhoppade patienter i kontrollarmen blev då 16,3% mot 4,2% i Pluvicto-armen

¹⁶ Alla patienternas överlevnadsstatus kunde analyseras med hjälp av registermaterial

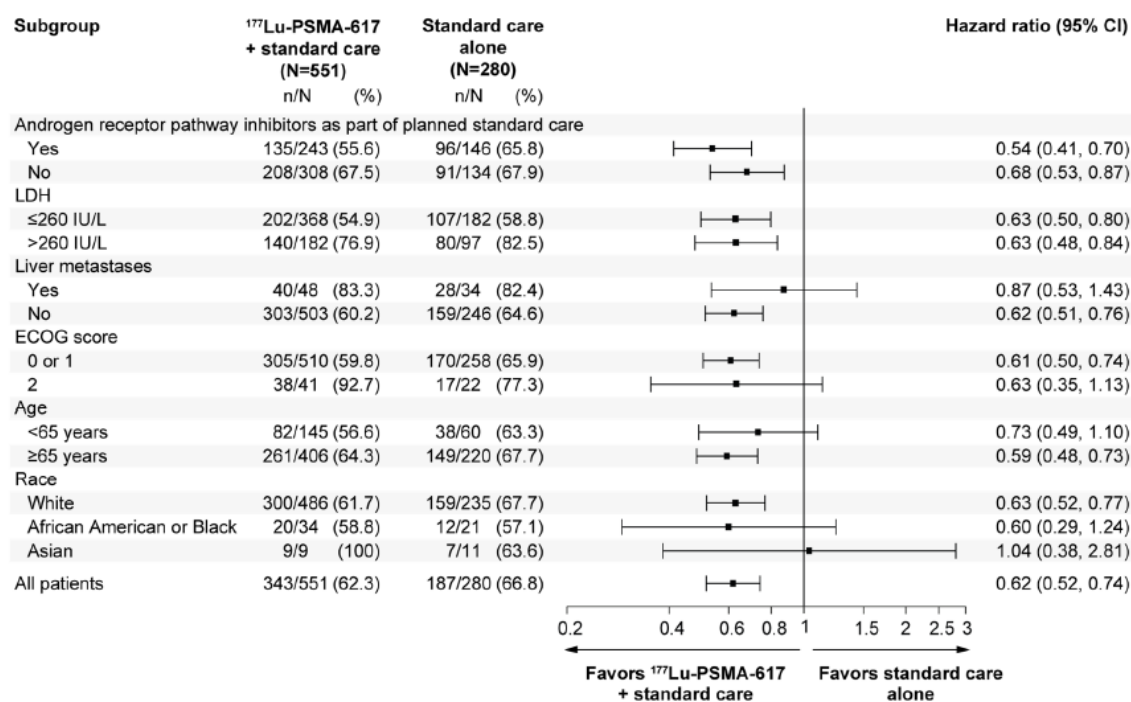
mars 2019 (PFS-populationen) noterades 4,2 månaders förlängning av median-OS. Se figur 3 för Kaplan Meier-estimat avseende OS i VISION.

Figur 3 - Kaplan-Meier estimat för OS i VISION



Figur 4 visar studiens resultat i de prespecificerade subgrupperna, inklusive stratifieringsfaktorer för effektmåttet OS i VISION. Resultatet av analysen visar fördel för Pluvicto i samtliga undersökta subgrupper. Bland annat så verkar inte effekten av Pluvicto påverkas av att androgenblockad utgör en del i SOC. Vidare var HR för OS 0,59 (95% KI 0,46–0,75) för patienter som hade erhållit endast en taxan-regim och 0,73 (95% KI 0,53–0,99) för patienter med minst två tidigare taxan-regimer. Median-OS var 11,0 månader i Pluvicto-armen när denna gavs i fyra cykler och 24,7 månader när Pluvicto administrerades i 5–6 cykler.

Figur 4 - Sammanställning av resultat från subgruppsanalyser för OS i VISION



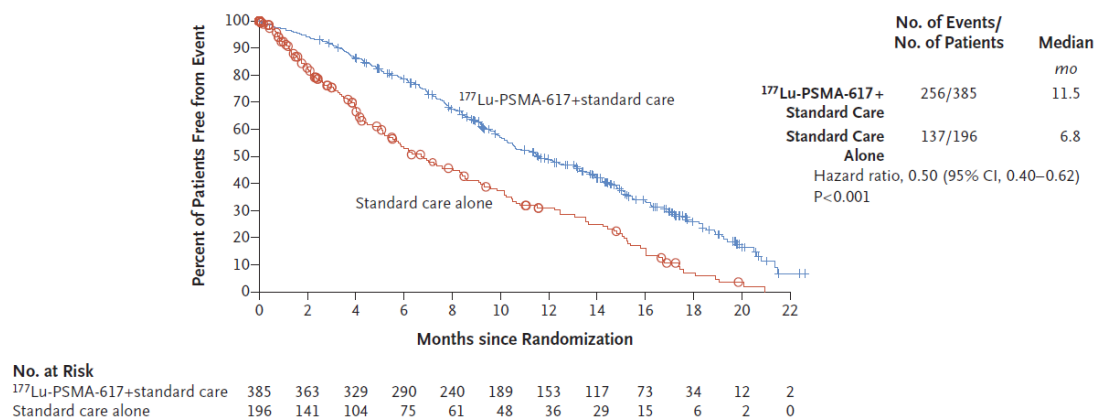
Sekundära effektmått

29,8 procent av patienterna i Pluvicto-armen uppvisade objektiv tumörrespons jämfört med 1,7 procent i kontrollarmen (oddskvot 24,99; 6,05–103,24; p<0,001).

Behandling med Pluvicto resulterade i statistiskt signifikant förlängning av tiden till försämring av smärtupplevelse mätt med BPI-SF, funktionsnedsättning mätt med FACT-P och livskvalitet uppskattat med EQ-5D-5L.

Figur 5 visar Kaplan Meier-estimat avseende tid till första symtomatiska skeletthändelse eller död i VISION.

Figur 5 - Kaplan-Meier estimat för tid till första symtomatiska skeletthändelse eller död i VISION



Tabell 2 sammanfattar behandlingseffekten av Pluvicto på studiens sekundära effektmått. Median PSA-dubblingstid var 20,1 månader i Pluvicto-armen och 12,4 månader i kontrollarmen. Det var dock en stor skillnad mellan studiearmarna i andelen patienter som hade PSA-prover som var möjliga att utvärdera (73,8% i Pluvicto-armen vs 37,8% i kontrollgruppen).

Tabell 2 - Sammanställning av sekundära effektmått i VISION

	Pluvicto + SOC	SOC
ORR (%)	29,8	1,7
CR (%)	5,6	0
PR (%)	24,1	1,7
DOR (månader, median)	9,8	10,6
DCR	89,0	66,7
SSE (månader, median)	11,5	4,7
PFS (månader, median)	5,9	2,4
≥ 50% PSA-sänkning från baslinjen (%)	46,0	7,1
EQ-5D-5L (mediantid till försämring – månader)	1	0,5
FACT-P (mediantid till försämring – månader)	5,7	2,2
BPI-SF (mediantid till försämring – månader)	5,9	2,2

ORR: objektiv responsfrekvens CR: komplett respons PR: partiell respons DOR: responsduration DCR: sjukdomskontrollfrekvens SSE: Tid från randomisering till första symtomatiska skeletthändelse PFS: progressionsfri överlevnad (radiologisk, klinisk eller biokemisk) eller död EQ-5D: Formulär för skattning av livskvalitet FACT-P: Frågeformulär för att utvärdera livskvalitet vid prostatacancer BPI-SF: Frågeformulär för att uppskatta cancerrelaterad smärta

Oönskade händelser i VISION

Den genomsnittliga exponeringstiden för Pluvicto och SOC i Pluvicto-armen var 6,3 respektive 8,8 månader och 3,5 månader för patienter som erhöll enbart SOC. Pluvicto administrerades i genomsnitt 4,5 cykler (median 5 cykler, räckvidd 1–6 cykler) och varje cykel varade i genomsnitt 1,4 månader.

Allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades hos 9,3 procent av patienterna i Pluvicto-armen och 2,4 procent av patienterna i kontrollgruppen. Hos 11,9 procent av patienterna resulterade biverkningar i utsättning av Pluvicto. Hos 16,1 procent av patienterna gjordes

dosuppehåll av Pluvicto på grund av biverkningar. Vid tolkningen av dessa resultat bör den längre exponeringen för Pluvicto vägas in. EMA bedömer dock säkerhetsprofilen av Pluvicto som icke-negligierbar och förutsätter därmed att behandlande läkare gör en noggrann avvägning mellan risk och nytta för en enskild patient.

Biverkningar av minst grad 3 som förekom med hög frekvens i studien framgår av tabell 3.

Tabell 3 – Några biverkningar av minst grad 3 i VISION

	Pluvicto + SOC	SOC
Trötthet (%)	4,0	0
Anemi (%)	9,6	0,5
Trombocytopeni	6,8	0
Lymfopeni	6,8	0
Leukopeni	2,3	0
Neutropeni	3,2	0

TLV:s diskussion om Pluvicto jämfört med SOC

TLV konstaterar att mCRPC-patienter som tidigare behandlats med androgenblockad samt taxan-baserad regim har en dålig prognos och därmed har ett stort otillfredsställt medicinskt behov av nya effektiva behandlingar.

Cirka 58 procent av patienterna i VISION hade erhållit endast en taxan-baserad regim vid baslinjen beroende på att dessa hade, av behandlande läkare, bedömts vara olämpliga för en andra regim. Resterande patienter hade behandlats med både docetaxel och kabazitaxel.

PSMA-positivitet har i studien verifierats med PSMA PET/DT vilket resulterade i att enbart 12,6 procent av de screenade patienterna inte uppfyllde inklusionskriterierna i studien. I EPAR kommenteras att en kombination av PSMA PET/DT och FDG¹⁷ PET/DT kan resultera i att en högre andel patienter (upp till 33%) kan komma att inte uppfylla PSMA-positivitetskravet för behandling med Pluvicto. Patienter som däremot uppfyller behandlingskravet för Pluvicto enligt kombinationstestmetoden förväntas uppvisa bättre relativ effekt av Pluvicto, enligt EMA. TLV:s anlitade kliniska expert bedömer dock att enbart PSMA PET/DT kommer att utgöra standardmetoden inför ställningstagande till behandling med Pluvicto i Sverige. Det är dock inte helt uteslutet att metoden med ”dubbel-PET” kan komma att tillämpas i framtiden.

I studien noterades initialt ett omfattande avhopp i kontrollarmen vilket krävde viss protokolländring av studien men även i senare skede var avhoppet större i denna arm jämfört med Pluvicto-armen. Företaget har därför försett EMA med ett antal känslighetsanalyser¹⁸ för att kunna skatta effekterna av både tidiga och sena censureringar på rPFS och OS. EMA:s slutsats är att behandlingseffekterna av Pluvicto, även beaktat dessa känslighetsanalyser, ligger i linje med de rapporterade resultaten i studien.

EMA bedömer att resultaten på de patientrelaterade livskvalitetsmåten bör tolkas med försiktighet på grund av studiens öppna design samt begränsat data från kontrollgruppen. Fram till cykel tre fanns data från 84 procent av patienterna i Pluvicto-armen jämfört med 30 procent i kontrollgruppen. Endast 11 procent av patienterna i kontrollgruppen bidrog med data i slutet av cykel fem.

¹⁷ (18F)Fluorodeoxyglucos

¹⁸ Enligt EMA följer företagets metoder gängse metoder för att analys av studieresultat i situationer med obalanserat avhopp i studiearmar.

EMA bedömer att det främst är effekten på OS som är kliniskt relevant och att resultaten på rPFS och sekundära effektmått främst bör betraktas som stödjande.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med EMA, att behandling av patienter med PSMA-positiv metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, som tidigare erhållit androgenblockad och minst en taxan-baserad kemoterapiregim, med Pluvicto i kombination med standardbehandling resulterar i en statistiskt signifikant och kliniskt relevant överlevnadsfördel jämfört med enbart standardbehandling.

1.4.1 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier mellan Pluvicto och kabazitaxel. Företaget har därför genomfört dels en nätverksmetaanalys (NMA) av relevanta kliniska studier, dels analys av så kallad "Real World Evidence" (RWE) från Storbritannien.

Systematisk litteraturoversikt (SLR) och nätverksmetaanalys (NMA)

En SLR utfördes som identifierade totalt åtta kliniska studier (inklusive VISION) publicerade fram till november 2021 och som hade utvärderat minst en intervention hos patienter med mCRPC.¹⁹ För att kunna inkludera VISION i nätverket var man tvungen att analysera en subpopulation i studien. Denna subpopulation bestod av patienter i SOC-armen som hade fått androgenblockad (benämnt ARPi i figur 6) som del i standardbehandlingen. Detta för att kopplingen till nätverket var tvungen att ske via behandling med androgenblockad.

En bedömning av baslinjeegenskaper utfördes för att utvärdera heterogeniteten i nätverket. Dessa parametrar inkluderade ålder, Gleason summa, PSA-värden, tidigare behandlingsstatus och ECOG-status. Ålder, ECOG och PSA-värden var generellt jämförbara i studierna. Det fanns dock en del skillnader mellan studierna avseende exempelvis tidigare terapier, PSMA-status, genetisk profil och studieduration. Då skillnaderna i dessa parametrar var svåra att estimeras tillämpades "fixed effects model"²⁰ vid analysen. Det bör noteras att patientpopulationen i VISION ser generellt ut att vara sjukare än populationerna i de övriga inkluderade studierna i nätverket. Patienterna i VISION var antingen sedan tidigare behandlade med kabazitaxel eller hade kontraindikationer för en sådan behandling. Figur 6 visar företagets nätverk.

Figur 6 – Företagets nätverk över studier vid mCRPC

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

¹⁹ De allra flesta studier hade inkluderat mCRPC-patienter som tidigare hade behandlats med docetaxel

²⁰ I denna analys antar man att de inkluderade studierna är tillräckligt lika

Resultatet av NMA tyder på statistiskt signifikant bättre effekt av Pluvicto avseende både rPFS och OS jämfört med kabazitaxel, radium-223 och enbart androgenblockad men jämförbar effekt mot olaparib. Figur 7 visar resultatet av NMA för effektmåttet rPFS och figur 8 för effektmåttet OS.

Figur 7 – Resultat i företagets NMA för effektmåttet rPFS

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

Figur 8 – Resultat i företagets NMA för effektmåttet OS

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

[-----

-----]

Brittiskt RWE-data

Data bygger på 2 647 brittiska patienter som under januari 2009 – 31 december 2018 hade behandlats med kabazitaxel för mCRPC och som hade registrerats i ett antal olika sjukhusdatabaser.

En jämförelse av patientkaraktistika i det brittiska registermaterialet och VISION framgår av tabell 4. Medianåldern i RWE-kohorten avser åldern vid mCRPC-diagnos och inte vid initiering av behandling med kabazitaxel till skillnad från VISION. Enligt företaget förväntas en matchning av patienterna i VISION baserat på baslinjekaraktistika i RWE-materialet inte påverka resultatet av analysen nämnvärt.

Tabell 4 – Baslinjekarakteristika i brittiskt registermaterial

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

Medianöverlevnaden för de kabazitaxel-behandlade patienterna i det brittiska registermaterialet var [--] månader²¹ och överlevnadskurvan för dessa patienter framgår av figur 9.

Figur 9 – Överlevnadskurva för kabazitaxel-behandlade brittiska patienter baserat på RWE-data

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

Medianöverlevnaden på [--] månader i RWE-materialet kan jämföras med medianöverlevnaden på 11,3 månader för VISION-studiens kontrollarm. [-----].

Initialt anförde företaget att brittiskt RWE-data passar bättre för en indirekt effektjämförelse mellan Pluvicto och kabazitaxel på grund av osäkerheter kopplade till NMA. Under utredningen gjorde TLV företaget uppmärksamma på överlevnadsdata från det svenska prostatacancerregistret (se TLV:s diskussion nedan!) vilket visade genomgående bättre överlevnad för de svenska kabazitaxel-behandlade patienterna. Baserat på detta underlag och TLV:s kliniska experts uttalande om att kabazitaxel i Sverige brukar erbjudas patienter med gott allmäntillstånd och optimal respons på tidigare docetaxel-behandling, anförde företaget att brittiskt RWE-data sannolikt underskattar överlevnaden för de svenska patienterna. Således var företagets slutsats att NMA som genererar mindre skillnad i överlevnad mellan Pluvicto och kabazitaxel bör utgöra grunden för relativ effektskattning i den hälsoekonomiska utvärderingen. Företaget medger dock att det finns ganska stora osäkerheter kopplade till båda metoderna vid en indirekt jämförelse.

TLV:s diskussion om Pluvicto jämfört med kabazitaxel

Under utredningen har TLV varit i kontakt med det svenska prostatacancerregistret i syfte att få RWE-data för de svenska kabazitaxel-behandlade patienterna. Underlaget består av totalt [--] patienter med mCRPC som under åren 2009–2020 erhöll behandling med kabazitaxel. Patienterna var, i median, [--] år gamla vid tidpunkten för initiering av behandling. Medianöverlevnaden var [--] månader [-----] i detta material. Överlevnadskurvan framgår av figur 10.

²¹ Restricted mean-värde 13,85 månader

Figur 10 – Överlevnadskurva för kabazitaxel-behandlade svenska patienter under 2009–2020

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

Medianöverlevnaden för de svenska kabazitaxel-behandlade patienterna ser ut [-----]. Vid tolkningen av dessa resultat måste dock beaktas att patienterna i VISION generellt är sjukare. Bland annat så har cirka 40 procent erhållit kabazitaxel sedan tidigare och för en hög andel har en sådan behandling bedömts vara olämplig. Enligt TLV:s kliniska expert brukar man i Sverige erbjuda kabazitaxel till selekterade patientgrupper med gott allmäntillstånd och en optimal respons till tidigare docetaxel-behandling. Experten tillägger dessutom att då både androgenblockad och docetaxel numera kan bli aktuella i tidigare sjukdomsskeden än mCRPC så kommer patienter aktuella för kabazitaxel i framtiden att vara i bättre hälsoskick och eventuellt även uppvisa bättre överlevnad. Sammantaget pekar svenska RWE-data på att det föreligger stora osäkerheter med företagets NMA när Pluvicto, indirekt, jämförs med kabazitaxel avseende total överlevnad.

Svenska RWE-data innehåller ingen information gällande rPFS. TLV har däremot identifierat en direkt jämförande fas II-studie [7] mellan [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 och kabazitaxel hos 200 patienter med mCRPC. Det bör noteras att interventionsmedlet i denna studie består av lokalt berett/uppmärkt läkemedel och inte Pluvicto som i VISION och dessutom med en annorlunda dosering. Det finns även en del andra metodologiska skillnader mellan studierna. Primärt effektmått var biokemisk respons men studien har även rapporterat resultat på rPFS. Denna visar HR 0,64 (95% KI 0,46 - 0,88; p=0,007) vilket ligger i nivå med resultatet av företagets NMA (HR [--] till förmån för Pluvicto). Studien var inte dimensionerad för att kunna påvisa en eventuell skillnad i OS mellan studiearmarna.

Företagets NMA är behäftad med stora osäkerheter på grund av ett högt inslag av heterogenitet i nätverket. Bland annat inkluderas en studie med kabazitaxel (TROPIC) som randomiserade patienter som inte hade erhållit androgenblockad i tidigare behandlingslinje. Tidigare behandling med androgenblockad kan i vissa kliniska situationer utgöra en effektmodifierande faktor för kabazitaxel-behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget indirekta jämförelse mellan Pluvicto och kabazitaxel avseende total överlevnad är behäftad med mycket stora osäkerheter. Överlevnaden för svenska patienter, som i klinisk praxis erhåller behandling med kabazitaxel, är sannolikt underskattad i företagets analys.

2 Hälsoekonomi

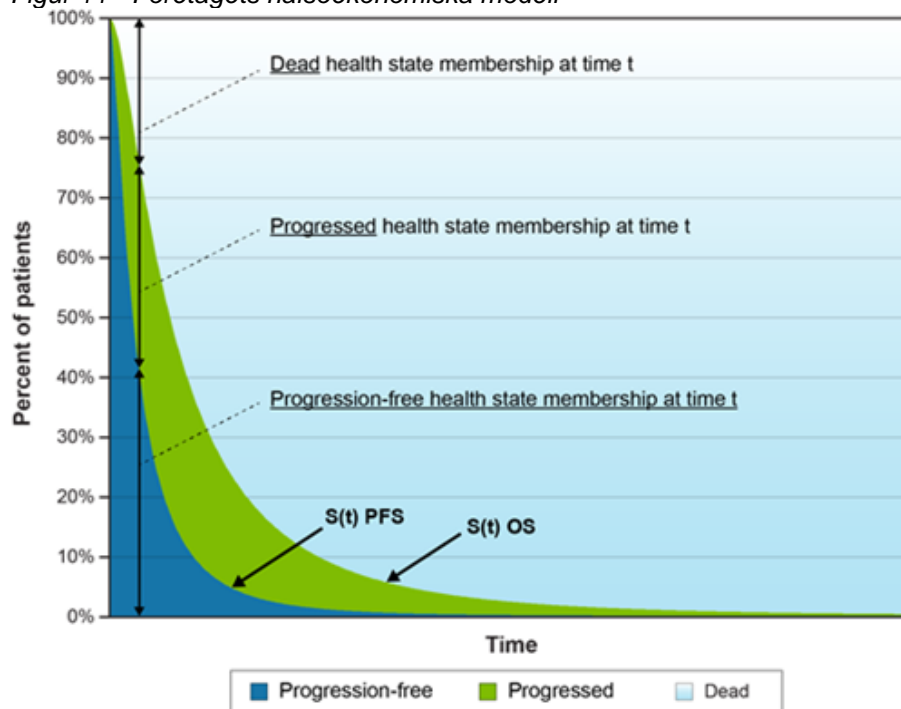
Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Pluvicto (Lutetium (Lu-177) vipivotid tetraxetan) i kombination med standardbehandling ("standard of care; SOC) jämförs med två olika jämförelsealternativ. I den ena jämförelsen behandlas patienterna enbart med SOC, i den andra jämförelsen behandlas patienter både med SOC och kabazitaxel.

2.1 Modellstruktur

Modellen är en kohortbaserad partitioned survival-modell som består av tre hälsotillstånd: radiologisk progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 11. Både det progressionsfria- och progredierade hälsotillståndet är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter.

Patienter går in i modellen vid behandlingsstart och förflyttar sig över tid mellan hälsotillstånden. Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 70 år i enlighet med studien VISION. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras årligen med tre procent och modellens tidshorisont är 10 år. Längden på en cykel motsvarar en vecka. På grund av den korta cykel-längden tillämpas inte halvcykelkorrigering.

Figur 11 - Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets hälsoekonomiska modell som rimlig då den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen. Patienter med progressiv metastaserad prostatacancer har en långt framskriden sjukdom och överlevnaden över tid är begränsad. En tidshorisont om tio år bedöms därför vara rimlig och spegla ett livstidsperspektiv.

2.2 Effektmått

Effekten av Pluvicto och SOC baseras på studien VISION där radiologisk progressionsfri överlevnad (rPFS) och total överlevnad (OS) ingick som primära effektmått. Även effekten av enbart SOC hämtas från denna studie. Effekten av kabazitaxel baseras dels på företagets NMA, men även brittiska RWE data kan användas i modellen.

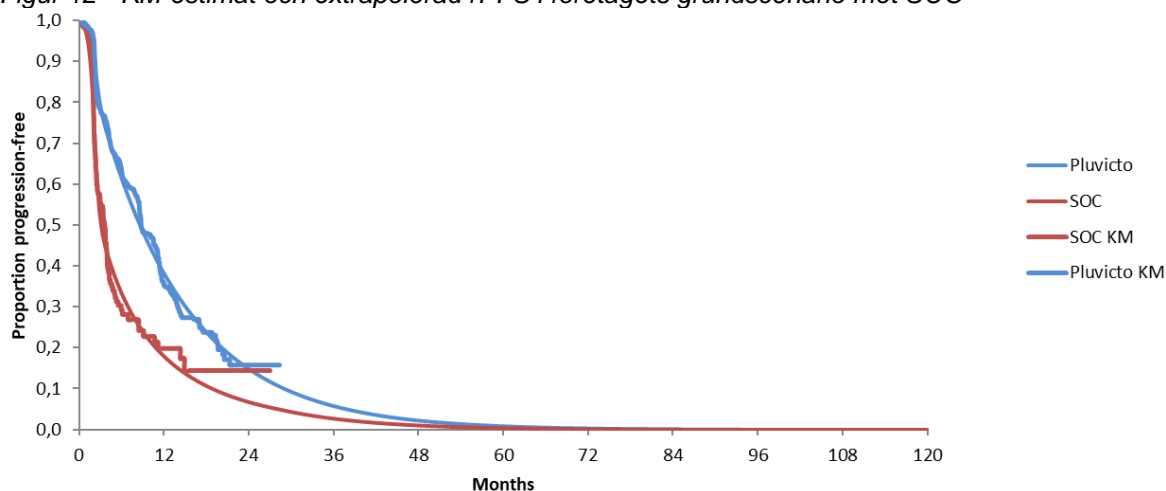
Eftersom modellens tidshorisont överstiger tiden det finns studiedata för har företaget använt sig av extrapolering för att skatta effekten över tid. Detta beskrivs kortfattat i avsnitt 2.1.1 och 2.2.2 nedan.

2.2.1 Extrapolering av radiologisk progressionsfri överlevnad

rPFS Pluvicto jämfört med SOC

Företaget övervägde en rad parametriska modeller för att modellera effekten av rPFS över tid. Företaget använder sig utav en splinemodell som möjliggör att även mer flexibla funktionsformer (där fler parametrar kan varieras) kan användas. Enligt företaget genererar mindre flexibla funktionsformer i detta fall en platåliknande effekt vid modelleringens slut vilket de anser vara mindre rimligt. I företagets grundscenario modelleras därför rPFS för både Pluvicto och SOC med hjälp av en stratifierad flexibel Weibullfördelning (med två knutar). Enligt företaget ger grundscenariot rimliga skattningar av rPFS över tid och har även en god statistisk passform (undersökt med AIC²² och BIC²³) till det underliggande KM-datat.

Figur 12 - KM-estimat och extrapolerad rPFS i företagets grundscenario mot SOC



rPFS Pluvicto jämfört med kabazitaxel

För kabazitaxel skattas rPFS genom att applicera en konstant hasardkvot (HR) på [--] till Pluvicto-armen. HR hämtas från företagets NMA.

Figur 13 - KM-estimat och extrapolerad rPFS i företagets grundscenario mot kabazitaxel

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

²² Akaikes Information Criterion

²³ Bayesian Information Criterion

TLV:s diskussion:

Patienter som är aktuella för behandling med Pluvicto ska enligt indikation tidigare behandlats med AR- hämmare och minst en taxan-baserad kemoterapi. Detta möjliggör att de aktuella patienterna kan befinna sig i olika linjer i sin behandlingstrappa, vilket också är fallet i våra två jämförelser. De patienter som återspeglas i jämförelsen mellan Pluvicto och SOC befinner sig i ett senare skede av sin behandlingstrappa och har således en längre framskriden sjukdom jämfört med patienterna i jämförelsen mot kabazitaxel. Eftersom de hälsoekonomiska analyserna baseras på VISION-studien som innefattar patienter med längre framskriden sjukdom skulle detta kunna medföra att rPFS för Pluvicto underskattas något i jämförelsen med kabazitaxel. Den relativa effekten mellan [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 och kabazitaxel som används i modellen stöds av resultaten i en direkt jämförande fas 2-studie [7] mellan [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (lokalt berett på sjukhus) och kabazitaxel. I företagets NMA uppgår HR till [--] och i den direkt jämförande studien uppgår HR till 0,64. Studien var dock ganska liten och hade inte rPFS som primärt effektmått.

TLV:s bedömning: TLV har inga betydande invändningar mot företagets modellering av rPFS i Pluvicto- respektive SOC-armen. Det underliggande datat är moget och de modellerade kurvorna följer detta förhållandevis väl, framför allt under det första året. Varieras antagandet om funktionsform och fördelning påverkas kostnaden per vunnet QALY endast i en mindre utsträckning.

Vid jämförelsen mot kabazitaxel accepterar TLV att företaget modellerar rPFS utifrån företagets NMA. Resultatet i NMA:n stöds av en direkt jämförande fas 2-studie mellan [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 och kabazitaxel som uppvisar en HR på 0,64.

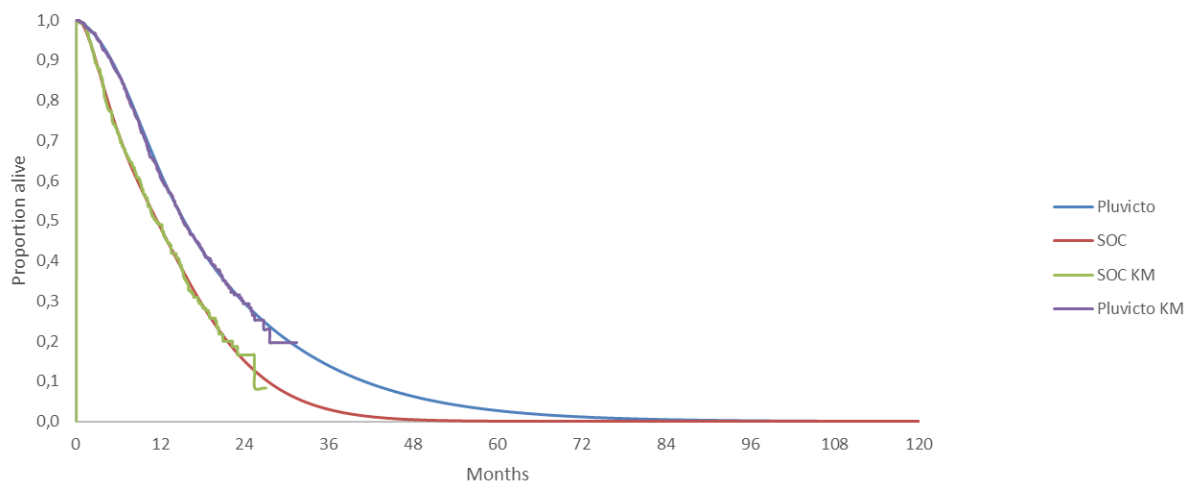
2.2.2 Extrapolering av överlevnad

OS Pluvicto jämfört med SOC

Även OS för Pluvicto och SOC modelleras med hjälp av en stratifierad flexibel Weibullfördelning (med två knutar). De modellerade kurvorna i grundscenariot har enligt företaget både en god statistisk och visuell passform till det underliggande KM-datat.

Företaget har på olika sätt försökt validera den extrapolerade överlevnaden hos patienter behandlade med Pluvicto respektive SOC. Det finns enligt företaget inga användbara data som visar på överlevnad över längre tid för patienter behandlade med Pluvicto, i stället uppskattas den förväntade överlevnaden av företagets kliniska expert. Experten uppskattar överlevnaden för patienter behandlade med Pluvicto till mellan 9–16 procent efter tre år och 4–8 procent efter fem år. Företaget argumenterar att den modellerade kurvan för Pluvicto är i linje med expertens uppskattning om överlevnad. För att identifiera relevanta registerstudier som kan ge information om överlevnaden för SOC-patienter över tid genomförde företaget en litteratursökning. Utifrån denna sökning använder sig företaget utav två studier för att validera den extrapolerade SOC-armen vid mCRPC; Mehtala et al. [8] och Notohardjo et al. [9]. Företaget menar att data från studierna indikerar att det efter fem år inte kan förväntas finnas några patienter enbart behandlade med SOC kvar vid liv. Detta överensstämmer med den modellerade SOC-armen.

Figur 14 - KM-estimat och extrapolerad OS i företagens grundscenario mot SOC



OS Pluvicto jämfört med kabazitaxel

OS för patienter behandlade med Pluvicto modelleras på samma sätt som i jämförelsen mot SOC. Överlevnaden för patienter behandlade med kabazitaxel kan antingen modelleras baserat på brittiskt RWE-data eller med hjälp av resultaten från företagens NMA. RWE-datat fångar överlevnaden hos patienter som behandlats med kabazitaxel för mCRPC mellan år 2009 och 2018. Eftersom data finns över så lång tid används KM-data direkt i modellen. När OS modelleras med hjälp av NMA:n används en HR på [--] vilket innebär att Pluvicto antas ha en konstant överlevnadsfördel över hela tidshorisonten.

Figur 15 - KM-estimat och extrapolerad OS mot kabazitaxel

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

TLV:s diskussion:

Pluvicto jämfört med SOC

Även om KM-data i VISION-studien ger information över en stor del av patienternas livstid är extrapoleringarna som görs osäkra. Över hela modelleringens tidshorisont antas patienter som får SOC ha en högre risk att dö än patienter som får Pluvicto. Med start från ca 10 månader tilltar skillnad i risk att dö i relativt snabb takt. TLV anser att det inte finns tillräckligt stöd för detta antagande. Vid 36 månader har de allra flesta patienterna som får Pluvicto nått radiologisk progression. Från denna tidpunkt och framåt antar TLV samma risk att dö i båda

behandlingsarmarna. Detta görs genom att risken att dö i Pluvicto-armen efterliknar den i SOC-armen (HR=1). TLV visar känslighetsanalyser där antagandet om överlevnadsfördel varierar.

Pluvicto jämfört med kabazitaxel

För patienter behandlade med kabazitaxel har TLV uppmärksammat företaget om RWE-data från det svenska prostatacancerregistret mellan åren 2009 och 2020. Detta visar en betydligt bättre överlevnad hos kabazitaxel-behandlade patienter än vad som uppvisas i det brittiska RWE-datat. I det Svenska datat förefaller de kabazitaxel-behandlade patienterna ha en överlevnad som i princip är densamma som den för patienter behandlade med Pluvicto i VISION-studien. Detta är givetvis en naiv jämförelse vilket gör att slutsatser måste dras med viss försiktighet. Patienter i VISION-studien har även en längre framskriden sjukdom än de patienter som återspeglas när Pluvicto jämförs mot kabazitaxel. Det är dock en stark indikation på att överlevnaden i kabazitaxel-armen är underskattad oavsett om den skattas med hjälp av företags NMA eller det brittiska RWE-datat.

TLV:s kliniska expert beskriver att i Sverige erbjuds kabazitaxel till patienter som har en god allmän status, vilket i sig skapar bättre förutsättningar för överlevnad. Att vi i Sverige är mer selektiva när kabazitaxel ska ges kan vara en del av förklaringen till skillnaden i överlevnad mellan de svenska och de brittiska patienterna. Utifrån denna information har företaget argumenterat för att det är mest lämpligt att modellera OS utifrån företags NMA. TLV instämmer med företaget att det förefaller mer rimligt att utgå från NMA:n än det brittiska RWE-datat. Det svenska RWE-datat indikerar dock att överlevnadsvinsten överskattas även när företags NMA används. TLV har därför bett företaget att komma in med en modell som möjliggör att överlevnaden för de kabazitaxel-behandlade patienterna justeras upp. Detta görs genom att från en specificerad tidpunkt antas (varieras mellan 8 och 12 månader) risken att dö i kabazitaxel-armen efterlikna den i Pluvicto-armen (HR=1).

TLV har även bett företaget att komma in med en modell som använder det svenska RWE-datat för att modellera OS. Företaget har inte kommit in med detta.

Antagandet om överlevnadsvinst spelar en avgörande roll för det hälsoekonomiska resultatet. En analys baserat på det svenska RWE-datat skulle i stort sett eliminera överlevnadsvinsten för Pluvicto. TLV anser att Pluvicto kan ha en överlevnadsfördel jämfört med kabazitaxel, den förefaller dock vara liten. TLV varierar antagandet om tidpunkt för HR=1 till mellan 8 och 12 månader. Vid dessa analyser är överlevnadsfördelen för Pluvicto begränsad.

TLV:s bedömning: Överlevnadsvinsten har en betydande inverkan på resultatet, detta gäller både jämförelsen mot SOC och kabazitaxel.

TLV bedömer att överlevnadsvinsten överskattas vid jämförelsen mot SOC. Över hela tidshorisonten antas patienter som får SOC ha en högre risk att dö än patienter som får Pluvicto. TLV anser att det inte finns tillräckligt stöd för detta antagande och antar samma risk att dö i båda behandlingsarmarna från 36 månader och framåt.

TLV bedömer att företaget även överskattat överlevnadsvinsten mellan Pluvicto och kabazitaxel. Överskattningen kommer av att företaget underskattat överlevnaden i kabazitaxel-armen.

I TLV:s analyser modelleras OS utifrån företags NMA men antar en bättre överlevnad för de kabazitaxel-behandlade patienterna. Detta görs genom att anta HR=1 från en specifik tidpunkt och framåt. Tidpunkten för när risken att dö likställs varierar mellan 8 månader och 12 månader. I dessa analyser är överlevnadsfördelen för Pluvicto liten.

Symptomatiska skeletthändelser

Den aktuella patientgruppen drabbas förhållandevis ofta av symptomatiska skeletthändelser (SSE). I företagets grundscenariomodelleras SSE baserat på den totala incidensen av första SSE och antas inträffa vid tiden för radiologisk progression.

För patienter som får Pluvicto respektive SOC används data från VISION-studien. För kabazitaxel-behandlade patienter baseras den totala incidensen på studien CARD [10]. Incidensen i respektive arm återfinns i tabellen nedan.

Tabell 5 - Total incidens av SSE

	Pluvicto	SOC	Kabazitaxel
Total incidens (%)	[--]	[--]	36,5

Företaget antar att ett antal olika skeletthändelser kan uppkomma, händelserna fördelas enligt tabellen nedan. För Pluvicto och SOC baseras fördelningen på VISION-studien. Fördelningen av händelser för de kabazitaxel-behandlade patienterna hämtas från den engelska utredningsmyndigheten för hälsoekonomisk (NICE) utredning av kabazitaxel [11].

Tabell 6 - Fördelning mellan typ av SSE

Händelse	Pluvicto (%)	SOC (%)	Kabazitaxel (%)
Strålning för att lindra skelettrelaterad smärta	[--]	[--]	69,31
Patologisk benfraktur	[--]	[--]	12,7
Tumörrelaterad ortopedisk kirurgi	[--]	[--]	2,65
Ryggmärgskompression	[--]	[--]	15,34

I modellen finns det även möjlighet att modellera SSE baserat på uppskattad tid till första SSE. Företaget modellerar då kurvor för Pluvicto och SOC baserat på KM-data från VISION-studien. Kurvan över tid till första SSE för kabazitaxel antas vara densamma som Pluvicto.

TLV:s bedömning: TLV accepterar företagets modellering av SSE.

Variation av incidens i respektive arm har ingen avgörande inverkan på resultatet. Inte heller val av sätt att inkludera SSE i modellen.

2.2.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten antas skilja sig åt beroende på vilket stadium av sin sjukdom patienten befinner sig i. Data över hälsorelaterad livskvalitet hämtas framför allt från studien VISION. I studien samlades patientdata för hälsorelaterad livskvalitet in med det generiska instrumentet EQ-5D-5L. De skattade värdena har sedan mappats till EQ-5D-3L och transformerats till nyttovikter med hjälp av en publicerad algoritm [12].

VISION-studien visade på en statistiskt signifikant bättre upplevd livskvalitet för patienter behandlade med Pluvicto jämfört med patienter som behandlats med SOC.

Eftersom VISION-studien endast ger data för patienter behandlade med Pluvicto och SOC har företaget uppskattat livskvaliteten för patienter behandlade med kabazitaxel. Företagets kliniska expert menar att livskvaliteten hos patienter behandlade med kabazitaxel och patienter behandlade med SOC sannolikt kan överensstämma i det progressionsfria tillståndet. Vid progresserad sjukdom antas samma livskvalitet som vid NICE utredning av kabazitaxel [11].

Företaget använder sig av behandlingsspecifika nyttovikter i sitt grundscenariomodellering med motiveringen att behandlingsspecifika värden bäst återspeglar den upplevda livskvaliteten av patienter som får olika behandlingar. Enligt företagets kliniska experter är skillnader i livskvalitet mellan behandlingarna att förvänta. För att undvika dubbelräkning har nyttoförlusterna associerade med biverkningar och skeletthändelser exkluderats.

Hälsorelaterad livskvalitet för respektive hälsotillstånd och behandlingsarm presenteras i tabellen nedan.

Tabell 7 - Hälsorelaterad livskvalitet i företagets hälsoekonomiska analys

Hälsotillstånd	Pluvicto	SOC	Kabazitaxel
Progressionsfri sjukdom	[--]	[--]	0,665
Progredierad sjukdom	[--]	[--]	0,627

TLV:s diskussion

Pluvicto jämfört med SOC

Eftersom VISION var en öppen studie försvåras tolkningen av livskvalitetsdata från studien, enligt EMA [4]. Det kan uppstå bias i rapporteringen av livskvalitet vid öppna studier när en patient känner till vilken behandling som ges. EMA lyfter även den låga svarsfrekvensen i kontrollarmen och menar att slutsatser bör dras med försiktighet. Företaget har inte heller motiverat varför det skulle vara rimligt att tro att den hälsorelaterade livskvaliteten skulle skilja sig åt mellan behandlingarna.

Även företaget anser att en öppen studie skapar osäkerheter. Företaget anser dock att de låga livskvalitetsvikterna i SOC-armen inte enbart beror på placeboeffekten. Enligt företaget mättes EQ-5D upprepade gånger under studiens gång, med patienter i olika hälsotillstånd och olika nivåer av biverkningar och sjukdomsrelaterade symtom, vilket kan leda till att livskvalitetsvikterna är lägre.

På grund av osäkerheter i livskvalitetsvikterna väljer TLV att tillämpa tillståndsspecifika nyttovikter i jämförelsen mellan Pluvicto och SOC och använder ett genomsnitt av nyttovikterna för respektive hälsotillstånd.

Pluvicto jämfört med kabazitaxel

TLV antar samma nyttovikter för Pluvicto-behandlade patienter som vid jämförelsen mot SOC. Vid jämförelsen med kabazitaxel förefaller det mer rimligt att anta en skillnad i hälsorelaterad livskvalitet. Kabazitaxel är en toxisk behandling som kan påverka livskvaliteten även på sikt. Storleken på skillnad i livskvalitet är osäkert.

TLV:s bedömning: Vid jämförelsen med SOC bedömer TLV att det inte finns tillräckligt stöd för att anta behandlingsspecifika nyttovikter. TLV använder ett genomsnitt av livskvalitetsvikterna för respektive hälsotillstånd. Vid progressionsfri sjukdom antas [--] och progredierad sjukdom antas [--].

I jämförelsen kabazitaxel anser TLV det mer motiverat med behandlingsspecifika nyttovikter.

2.3 Kostnader och resursutnyttjande

I avsnitt 2.3.1 till 2.3.6 nedan presenteras kostnader för läkemedel samt olika typer av vårdkostnader och resursutnyttjande som återfinns i den hälsoekonomiska modellen.

För läkemedel vars dosering är beroende av patienters storlek, vikt och kroppsytta, är doseringen baserad på genomsnittspatientens storlek i modellen. Genomsnittspatienten antas, av företaget, väga 88 kg med en kroppsytta om 2,08 m².

2.3.1 Kostnader för läkemedlet samt administrering

Pluvicto och kabazitaxel

Pluvicto är en radioaktiv vätska som kommer i en injektionsflaska om 7,4 MBq. Företagets angivna pris för en flaska är 215 946,25 kronor.

Pluvicto ges som en intravenös infusion vid ett behandlingstillfälle var 6:e vecka (\pm 1 vecka) i upp till totalt sex doser. Behandlingen ska avbrytas om patienten progredierar eller oacceptabel toxicitet uppstår. Rekommenderad dos av Pluvicto är 7 400 MBq. Läkemedelskostnad per behandlingstillfälle uppgår till cirka 216 000 kronor vilket motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 1,3 miljoner kronor om hela behandlingen på sex doser genomförs. Ingen vialdelning antas i modellen och därför avrundas läkemedelsmängderna uppåt till närmaste storlek på en injektionsflaska.

I modellen antas en patient i genomsnitt genomgå 4,46 behandlingar av Pluvicto vilket är baserat på VISION-studien.

Även kabazitaxel är en vätska som ges som en intravenös infusion. Rekommenderad dos av kabazitaxel är 25 mg/m². I modellen antas att en vial om 60 mg används per behandlingstillfälle. Företaget anger att en flaska om 60 mg kabazitaxel (Jevtana) kostar 41 538 kronor vilket således också motsvarar läkemedelskostnaden per behandlingstillfälle.

I studien CARD var median behandlingsduration 5,1 månader för kabazitaxel, utifrån detta antar företaget att en patient i genomsnitt genomgår 7,33 behandlingar.

För både Pluvicto och kabazitaxel antas en administreringskostnad per behandlingstillfälle. Administreringskostnaden är baserad på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022. Både subkutan och intravenös infusion antas medföra en administreringskostnad på 905 kronor, kostnaden antas motsvara den för dagsjukvård.

I modellen inkluderas den rekommenderade premediceringsregimen för alla patienter i behandlingsarmen för kabazitaxel (antihistamin, H₂-antagonist, dexametason och granulocyt-kolonistimulerande faktorer). Kostnaden för administration inkluderades inte för något premediceringsläkemedel.

SOC

Eftersom SOC ges även till patienter som får Pluvicto och kabazitaxel inkluderas en sammedicineringskostnad för samtliga behandlingsalternativ. Denna kostnad fångar både läkemedelskostnad och administreringskostnad. Sammedicinering för patienter som får Pluvicto och SOC baseras på VISION-studien. Företaget använder sedan ett viktat medelvärde av dessa för att uppskatta användningen för patienter som får kabazitaxel. I modellen antas en genomsnittlig sammedicineringskostnad på 33 062 kronor för Pluvicto-behandlade patienter, 35 278 kronor för patienter som får SOC och 31 844 kronor för patienter som får kabazitaxel.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det osäkert om patienter i klinisk praxis faktiskt kommer avbryta behandling av andra skäl än progression innan samtliga behandlingstillfällena genomförts.

Företaget använder ett betydligt högre pris för kabazitaxel än de offentliga priser som finns tillgängliga. TLV använder ett viktat pris baserat på den totala försäljningen av kabazitaxel i Sverige²⁴. Det viktade priset är 6 959 kronor. När Pluvicto jämförs med kabazitaxel har detta en betydande inverkan på resultatet.

TLV använder en administreringskostnad per subkutan dosering om 3 285 kronor samt per intravenös dosering om 6 448 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista för 2023.

²⁴ Hämtat april 2023 i Concise

2.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets modell inkluderas kostnader för rutinvård och sjukvård, kostnader för biverkningar och SSE samt kostnader vid livets slutskede. Resursanvändningen baseras på TLV:s utredning av Lynparza (Dnr 4052/2021).

Kostnaderna för respektive vårdbesök är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022. Månadskostnaden är densamma för samtliga behandlingsalternativ.

Tabell 8 - Resursutnyttjande per månad

Typ av resursutnyttjande	Månad 1–4	Månad 5+	Månadskostnad (kronor)
Öppenvårdsbesök (konsult)	0,33	0,33	5288
Öppenvårdsbesök (sjuksköterska)	0,33	0,33	2992
Datortomografi	0,33	0	2342
Månadskostnad	3 505 kr	2 732 kr	

I modellen tas det även hänsyn till terapeutiska insatser i form av strålbehandling och blodtransfusion. Kostnader för dessa är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista 2022. Genomsnittliga kostnader för terapeutiska insatser per behandlingsarm uppgår till 4 233 kronor för Pluvicto, 1 601 kronor för SOC och 3 345 kronor för kabazitaxel.

TLV:s diskussion

TLV har inga avgörande invändningar mot företagets inkluderade vårdkostnader och resursutnyttjande. Dock saknas kostnader kopplade till test av PSMA-positivitet.

För att en patient ska kunna erbjudas Pluvicto krävs bekräftad PSMA-positivitet. Detta har bekräftats av TLV:s kliniska expert. I företagets modell inkluderas ingen kostnad för testkostnad för PSMA-positivitet. TLV har bett företaget att komplettera modellen med detta. Efter företagets komplettering uppgår kostnaden för test av PSMA-testet till 23 375 kronor. Denna kostnad fångar även testkostnaden för de som inte visar positivt resultat och därmed inte erbjuds Pluvicto.

TLV:s bedömning: TLV inkluderar en kostnad motsvarande 23 375 kronor för att spegla kostnaden till följd av att samtliga patienter aktuella för Pluvicto testas för PSMA-positivitet. TLV finner ingen ytterligare anledning att justera företagets kostnader gällande resursanvändning, detta har endast en mindre inverkan på resultatet.

2.3.3 Kostnader för efterföljande behandling

Kostnaden för efterföljande behandlingar inkluderas i modellen som en engångskostnad vid tidpunkten för sjukdomsprogression. I modellen antas efterföljande behandling bestå av följande alternativ: kabazitaxel, docetaxel, Radium-223, karboplatin samt strålbehandling mot metastaser.

Andel patienter som får respektive efterföljande behandling baseras på studien VISION för patienter som initialt behandlats med Pluvicto respektive SOC och studien CARD för patienter som initialt behandlats med kabazitaxel. Behandlingslängden antas vara samma oavsett initial behandling och baseras på VISION-studien samt NICE utredning av kabazitaxel.

TLV:s bedömning: TLV accepterar företagets antaganden gällande efterföljande behandling vid jämförelsen mot SOC. Det bedöms rimligt att en mindre andel patienter kommer erbjudas kabazitaxel trots att de initialt inte bedömts lämpliga för behandlingen.

Vid jämförelsen mot kabazitaxel har TLV:s kliniska expert uppskattat hur efterföljande behandling kommer se ut i klinisk praxis. TLV justerar företagets antagande i enlighet med expertens uppskattning och antar att ingen patient kommer återbehandlas med kabazitaxel. Ingen patient kommer heller behandlas med docetaxel. En mycket liten andel kommer erbjudas karboplatin och en något större andel Radium-223. Samtliga patienter antas genomgå strålbehandling mot metastaser.

2.3.4 Kostnader för biverkningar och SSE:s

I modellen inkluderas kostnader för både biverkningar och skelettrelaterade händelser. Företaget har inkluderat biverkningar av grad ≥ 3 som inträffar hos två procent eller fler av patienterna i modellen. Sannolikheten för första skelettrelaterade händelse och fördelning av dessa är tagna från studierna VISION och CARD. Genomsnittskostnaden för olika typer av biverkningar och SSE:s är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista 2022.

TLV:s bedömning: Antaganden om kostnader till följd av biverkningar och SSE har endast en mindre inverkan på resultatet.

2.3.5 Övriga kostnader

Företaget antar en engångskostnad om 51 435 kronor i livets slutskede oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Lynparza (dnr 4052/2021).

TLV:s bedömning: TLV inflationsjusterar kostnaden för vård i livets slutskede till att motsvara 2023 prisnivå. Den nya kostnaden blir 59 939 kronor.²⁵

2.3.6 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i analysen.

²⁵ <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/prisomraken/>

3 Resultat

I följande avsnitt presenteras resultaten av både företagets och TLV:s analyser.

Företaget presenterar ett grundscenario där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till cirka 2,2 miljoner kronor när Pluvicto jämförs med standardbehandling ("standard of care; SOC) och 1,7 miljoner kronor när jämförelsen görs mot kabazitaxel. Dessa resultat återfinns i avsnitt 3.1 och 3.2. Känslighetsanalyserna som företaget genomfört för respektive jämförelsealternativ presenteras i avsnitt 3.3.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,4 miljoner kronor i jämförelse med SOC. TLV:s grundscenario presenteras och känslighetsanalyser återfinns i avsnitt 3.4. I jämförelse mot kabazitaxel presenterar TLV kostnaden per vunnet QALY som ett spann. Resultaten, som återfinns i avsnitt 3.5. visar att kostnaden för vunnet QALY varierar mellan 4,6 och 6,3 miljoner kronor.

3.1 Företagets grundscenario Pluvicto jämfört med SOC

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisonten är 10 år
- rPFS för Pluvicto och SOC modelleras med en stratifierad flexibel Weibullfördelning (med två knutar)
- OS för Pluvicto och SOC modelleras med en stratifierad flexibel Weibullfördelning (med två knutar)
- Kontinuerligt en lägre risk att dö för patienter behandlade med Pluvicto jämfört med SOC
- Behandlingsspecifika och sjukdomsspecifika nyttovikter
- Priset för kabazitaxel är 41 538 kronor

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario i jämförelse mellan Pluvicto och SOC uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,2 miljoner kronor. Behandling med Pluvicto genererar cirka 966 000 kronor mer i behandlingskostnader än SOC och 0,44 fler QALY, se tabell 9 nedan.

Tabell 9 - Resultat i företagets grundscenario med jämförelse av SOC

	Pluvicto	SOC	Skillnad
Läkemedelskostnader	962 165 kr	0 kr	962 165 kr
Administreringskostnader	4 032 kr	0 kr	4 032 kr
Kostnader för efterföljande behandling	63 624 kr	86 365 kr	-22 741 kr
Övriga kostnader	175 829 kr	152 700 kr	23 129 kr
Totala kostnader	1 205 650 kr	239 065 kr	966 585 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,07	0,61	0,45
Levnadsår (odiskonterade)	1,67	1,14	0,53
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,17	0,73	0,44
Kostnad per vunnet levnadsår	1 917 942 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 200 078 kr		

3.2 Företagets grundscenario Pluvicto jämfört med kabazitaxel

3.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorizonten är 10 år
- rPFS för kabazitaxel modelleras utifrån Pluvicto-armen samt en HR på [-]
- OS för kabazitaxel modelleras utifrån Pluvicto-armen samt en HR på [-]
- Behandlingsspecifika och sjukdomsspecifika nyttovikter
- Priset för kabazitaxel är 41 538 kronor

3.2.2 Resultatet i företagets grundscenario

I jämförelse mellan Pluvicto och kabazitaxel uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,7 miljoner kronor. Behandlingskostnaden med Pluvicto är cirka 655 000 kronor högre än med kabazitaxel och patienterna vinner 0,35 QALY.

Tabell 10 - Resultat i företagets grundscenario med jämförelse av kabazitaxel (NMA)

	Pluvicto	kabazitaxel	Skillnad
Läkemedelskostnader	962 165 kr	304 612 kr	657 553 kr
Administreringskostnader	4 032 kr	6 637 kr	-2 605 kr
Kostnader för efterföljande behandling	63 624 kr	87 843 kr	-24 219 kr
Övriga kostnader	175 829 kr	210 677 kr	-34 848 kr
Totala kostnader	1 205 650 kr	609 769 kr	595 881 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,07	0,67	0,39
Levnadsår (odiskonterade)	1,67	1,27	0,39
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,17	0,81	0,35
Kostnad per vunnet levnadsår	1 609 144 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 683 202 kr		

3.3 Företagets känslighetsanalyser för båda jämförelserna

Företaget har genomfört ett antal känslighetsanalyser som presenteras i tabell 11 nedan.

Den parameter som påverkar kostnaden per vunnet QALY mest är valet av extrapoleringsfördelning för OS.

Tabell 11 - Företagets känslighetsanalyser

Parameter	Känslighetsanalys	Jämförelsen	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY (SEK)
Grundscenario		kabazitaxel	595 882	0,35	1 683 202
		SOC	966 585	0,44	2 200 078
rPFS stratifierad flexibel Weibull (2 knutar)	rPFS stratifierad flexibel Weibull (1 knut)	kabazitaxel	595 856	0,35	1 687 608
		SOC	966 650	0,44	2 210 136
OS extrapolering med stratifierad flexibel Weibull (2 knutar)	OS extrapolering med Gamma	kabazitaxel	595 615	0,35	1 713 021
		SOC	964 538	0,4	2 405 486

NMA-data tillämpas för kabazitaxel	RWE- data tillämpas för kabazitaxel	kabazitaxel	600 910	0,45	1 348 020
Osäkerheten kring patientcensurering inte justerats (VISION öppen studie)	IPCW justering med stratifierad flexibel Weibull (2 knutar) för OS	kabazitaxel	596 699	0,37	1 598 515
		SOC	964 825	0,41	2 346 934
Den totala förekomsten av första SSE tillämpas	SSE:s modelleras som tid till SSE	kabazitaxel	598 051	0,35	1 689 331
		SOC	955 691	0,44	2 175 282
Frekvensen av SSE i kabazitaxel-armen uppskattades från CARD.	Applicera SOC SSE-värde på kabazitaxel-armen	kabazitaxel	597 407	0,35	1 687 510
Kostnader för SOC-behandlingar har övervägts för Pluvicto och kabazitaxel	Ingen SOC-behandlingskostnad inkluderades - förutom de som krävs enligt behandlingsetiketten	kabazitaxel	594 664	0,35	1 679 761
		SOC	968 801	0,44	2 205 122
Användningen av terapeutiska interventioner för patienter som får kabazitaxel är anpassade till genomsnittet för patienter i VISION viktat efter behandlingsarm.	Kabazitaxel-armen antas ha samma terapeutiska interventionsanvändning som SOC-behandlingsarmen.	kabazitaxel	597 625	0,35	1 688 127
Andelen patienter som fick efterföljande behandlingar baserades på VISION- och CARD-studierna	Andelen patienter som behandlas med kabazitaxel som får efterföljande karboplatin och strålbehandling är lika med VISION SOC-populationen	kabazitaxel	593 765	0,35	1 677 224
Nyttovikt för progressionsfria tillståndet i kabazitaxel-arm samma som i SOC-armen	Kabazitaxel-armen antas ha en nyttovikt som är anpassat till det totala värdet från VISION.	kabazitaxel	595 882	0,31	1 947 357
Behandlingsspecifika nyttovikter	Tillståndsspecifika nyttovikter	kabazitaxel	595 882	0,3	2 009 387
		SOC	966 585	0,37	2 644 438

TLV:s grundscenario Pluvicto jämfört med SOC

3.3.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Från 36 månader och framåt antas risken att dö vara densamma (HR=1) för Pluvicto- och SOC-behandlade patienter
- PSMA-testkostnad inkluderas
- Tillståndsspecifika nyttovikter
- Priset för kabazitaxel är 6 959 kr
- Administreringskostnaden är 6448 kronor för intravenös infusion och 3285 kronor för subkutan

3.3.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:S grundscenario i jämförelse mellan Pluvicto och SOC uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,4 miljoner kronor. Behandling med Pluvicto genererar cirka 990 000 kronor mer i behandlingskostnader än SOC och 0,29 fler QALYs, se tabell 12 nedan.

Tabell 12 - Resultat i TLV:s grundscenario i jämförelse mellan Pluvicto och SOC

	Pluvicto	SOC	Skillnad
Läkemedelskostnader	962 165 kr	0 kr	962 165 kr
Administreringskostnader	28 730 kr	0 kr	28 730 kr
Kostnader för efterföljande behandling	32 359 kr	51 962 kr	-19 603 kr
Övriga kostnader	307 403 kr	279 126 kr	28 277 kr
Totala kostnader	1 330 657 kr	331 088 kr	999 569 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,05	0,61	0,44
Levnadsår (odiskonterade)	1,57	1,14	0,43
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,06	0,76	0,29
Kostnad per vunnet levnadsår	2 405 794 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	3 427 402 kr		

3.3.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerheter, för mer detaljer se tabell 13. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är extrapoleringsfördelning för OS samt nyttovikter.

Tabell 13 - TLV: s känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kronor)
Grundscenario			1 004 532	0,29	3 427 402
Antagandet om överlevnadsfördel Pluvicto mot SOC	HR=1 vid 36 månader	HR=1 vid 30 månader	1 003 210	0,27	3 758 686
		HR justeras inte	1 007 512	0,35	2 876 046
Hälsorelaterad livskvalité	Tillståndsspecifika (genomsnitt nyttovikter)	Behandlingsspecifika (företagets grundscenario)	1 004 532	0,38	2 645 843
		Tillståndsspecifika, Pluvicto:s nyttovikter tillämpas	1 004 532	0,31	3 259 392
		Tillståndsspecifika, SOC:s nyttovikter tillämpas	1 004 532	0,28	3 613 673
OS extrapolering	Stratifierad flexibel Weibull (2 knot)	Gamma	1 003 807	0,28	3 590 963
		Stratifierad gamma	1 003 186	0,27	3 756 009
		Gen Gamma	1 004 125	0,29	3 515 857
rPFS extrapolering	Stratifierad flexibel Weibull (2 knot)	Log-normal	1 004 476	0,29	3 407 002
		Gen Gamma	1 004 469	0,30	3 403 109
		Stratifierad Gen Gamma	1 003 424	0,30	3 399 369
Modellering av SSE	Baseras på den totala incidensen av första SSE	Baseras på tid till första SSE	989 636	0,29	3 376 580
Diskonteringsränta	3%	0%	1 005 898	0,30	3 305 708
		5%	1 003 698	0,29	3 507 412
Efterföljande behandling	Kabazitaxel inkluderar	Kabazitaxel exkluderas som efterföljande behandling	1 022 992	0,29	3 490 387

3.4 TLV:s analyser av Pluvicto jämfört med kabazitaxel

Jämförelsen mot kabazitaxel präglas av stora osäkerheter i om det finns en överlevnadsfördel för Pluvicto och i så fall i vilken omfattning. TLV kommer därför inte presentera något grundscenario. I stället presenteras ett spann där antagande om överlevnadsfördel varierar. Eftersom effekten på överlevnad har en sådan avgörande inverkan på resultatet kommer inga övriga känslighetsanalyser presenteras.

3.4.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser:

- PSMA-testkostnad inkluderas
- Sjukdoms- och behandlingsspecifika nyttovikter
- Priset för kabazitaxel är 6 959 kr
- Administreringskostnaden är 6448 kronor för intravenös infusion och 3285 kronor för subkutan
- TLV visar tre olika analyser där risken att dö antas vara densamma (HR=1) vid olika tidpunkter, dessa tidpunkter är 8, 10 respektive 12 månader

3.4.2 Resultatet i TLV:s analyser

I TLV:s analyser mellan Pluvicto och kabazitaxel varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 4,6 och 6,3 miljoner kronor. QALYvinsten för Pluvicto varierar mellan 0,14 och 0,19.

Tabell 14 - Resultat i TLV:s analys mellan Pluvicto och kabazitaxel med HR=1 vid 8 månader

	Pluvicto	kabazitaxel	Skillnad
Läkemedelskostnader	962 165 kr	51 033 kr	911 132 kr
Totala kostnader	1 333 640 kr	459 860 kr	873 780 kr
Levnadsår (odiskonterade)	1,67	1,55	0,12
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,11	0,97	0,14
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	6 275 985 kr		

Tabell 15 - Resultat i TLV:s analys mellan Pluvicto och kabazitaxel med HR=1 vid 10 månader

	Pluvicto	kabazitaxel	Skillnad
Läkemedelskostnader	962 165 kr	51 033 kr	911 132 kr
Totala kostnader	1 333 640 kr	458 464 kr	875 175 kr
Levnadsår (odiskonterade)	1,67	1,51	0,16
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,11	0,95	0,17
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	5 294 679 kr		

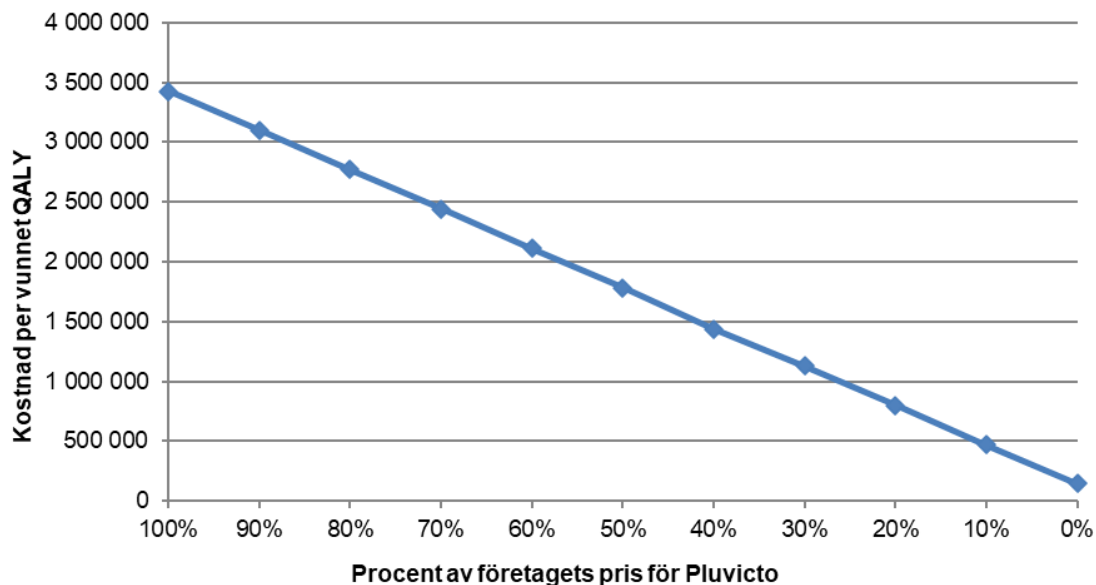
Tabell 16 - Resultat i TLV:s analys mellan Pluvicto och kabazitaxel med HR=1 vid 12 månader

	Pluvicto	kabazitaxel	Skillnad
Läkemedelskostnader	962 165 kr	51 033 kr	911 132 kr
Totala kostnader	1 333 640 kr	457 197 kr	876 443 kr
Levnadsår (odiskonterade)	1,67	1,47	0,20
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,11	0,92	0,19
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	4 632 373 kr		

3.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer när Pluvicto jämförs med SOC

I figur 16 nedan presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Pluvicto.

Figur 16 - Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor)



3.6 Osäkerhet i resultaten

I jämförelse mot SOC drivs skillnaden i kostnader främst av läkemedelskostnader för Pluvicto. Skillnaden i kvalitetsjusterade levnadsår kommer av den förlängda tiden innan radiologisk progression för patienter behandlade med Pluvicto inträffar. TLV:s analyser bygger på studie-data över förhållandevis lång tid av patienternas förväntade livstid, detta minskar osäkerheterna i analysen. TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är förhållandevis robust.

I jämförelsen mot kabazitaxel är osäkerheten i analysen betydligt högre. Detta drivs främst av Pluvictos osäkra effektfördel på total överlevnad. TLV bedömer att den relativa effektskillnaden mellan Pluvicto och kabazitaxel är begränsad. Även företaget uppskattar en mycket begränsad QALY-vinst. I TLV:s analyser varierar QALY-vinsten mellan 0,14 och 0,19, en sådan liten QALY-vinst gör att resultatet blir väldigt känsligt och små förändringar kan ha stor påverkan. Det skiljer endast fyra månader för när risken att dö likställs i TLV:s analyser, trots den lilla tidsskillnaden varierar kostnaden per vunnet QALY med nästan två miljoner kronor.

3.7 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att det årligen kommer finnas cirka [--] patienter med mCRPC i Sverige. Vidare uppskattar de att [--] patienter är PSMA-positiva och har tidigare behandlats med AR-hämmare och taxanbaserad kemoterapi och är därmed aktuella för behandling med Pluvicto. Av dessa antas [--] patienter behandlas med Pluvicto under det första året. Tabellen nedan visar företagets uppskattning av antalet patienter behandlade med Pluvicto under de kommande fem åren.

Tabell 17 – Företagets uppskattade antal patienter behandlade med Pluvicto

	2023	2024	2025	2026	2027
Förväntat antal patienter behandlade med Pluvicto	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]

3.8 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk utvärdering av Pluvicto (Lutetium (Lu-177) vipivotid tetraxetan) för behandling av vuxna patienter med progressiv prostata-specifikt membranantigen-positiv (PSMA-positiv) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som har behandlats med AR-hämmare och minst en taxan-baserad kemoterapi. TLV jämför Pluvicto i kombination med standardbehandling ("standard of care"; SOC) med två olika jämförelsealternativ. I den ena jämförelsen behandlas patienterna enbart med SOC, i den andra jämförelsen behandlas patienter både med SOC och kabazitaxel.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 3,4 miljoner kronor per vunnet QALY i jämförelse mellan Pluvicto och SOC. I jämförelse mot kabazitaxel visar TLV ett spann som bygger på ett antal analyser där tidpunkten för när risken att dö är densamma varierar mellan 8 och 12 månader. Kostnaden per vunnet QALY varierar i dessa scenarier mellan 4,6 och 6,3 miljoner kronor.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I ett preliminärt konsultationsdokument konstaterar det brittiska NICE att behandlingkostnaderna för Pluvicto är höga och att det råder stora osäkerheter kopplade till skattningen av den relativ effekten av Pluvicto mot kabazitaxel och radium-223.²⁶

Kanadensiska CADTH uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 451 407 dollar när Pluvicto jämförs med standardbehandling. En prisreduktion på 92 procent krävs vid en betalningsvilja på 50 000 dollar per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, enligt CADTH. Det görs ingen uppskattning av kostnadseffektiviteten mot kabazitaxel på grund av höga osäkerheter förknippade kring skattningen av den relativa effekten av Pluvicto mot kabazitaxel.²⁷

²⁶ Project information | Lu vipivotide tetraxetan for treating PSMA-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer after 2 or more therapies [ID3840] | Guidance | NICE

²⁷ <https://www.cadth.ca/lutetium-vipivotide-tetraxetan>

5 Referenser

- [1] Prostatacancer - Nationellt vårdprogram 2022-06-21 Version: 7.0
- [2] Prostatacancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019. September 2020
- [3] Prostatacancer - Internetmedicin.
<https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/prostatacancer/>
- [4] Pluvicto - Assessment report. 13 October 2022 EMA/871459/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- [5] Panagiotis J. Vlachostergios, Muhammad Junaid Niaz, Michael Sun et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2021 Feb 18;11:630589
- [6] O. Sartor, J. de Bono, K.N. Chi, K. Fizazi, K. Herrmann et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-103.
- [7] Michael S Hofman, Louise Emmett, Shahneen Sandhu, Amir Iravani et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397: 797–804
- [8] Mehtälä J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarró MS, Stattin P, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer. *PLOS ONE.* 2020;15(2):e0227552.
- [9] Notohardjo JCL, Kuppen MCP, Westgeest HM, van Moorselaar RJA, Mehra N, Coenen J, et al. Third-line Life-prolonging Drug Treatment in a Real-world Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results from the Dutch Castration-resistant Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Focus.* 2021;7(4):788-96.
- [10] R. de Wit, J. de Bono, C.N. Sternberg, K. Fizazi, B et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2506-18.
- [11] Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel. Technology appraisal guidance [TA391]Published: 25 May 2016 Last updated: 24 August 2016.
- [12] Hernández-Alava M, Wailoo, A., & Pudney, S. E. Methods for mapping between the EQ-5D-5L and the 3L for technology appraisal. Report by the NICE Decision Support Unit, University of Sheffield (2017). Available at : <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/Mapping-5L-to-3L-DSU-report.pdf>. Last accessed: March 2022.