

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2022_061: Olaparib (Lynparza) og abirateron i
kombinasjon med prednison eller prednisolon til
behandling av metastatisk kastrasjonsresistent
prostatakraft (mCRPC) hos voksne der kjemoterapi ikke er
klinisk indisert

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18.12.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas systematisk i bruk i spesialisthelsetjenesten må det foreligge en beslutning om innføring fra Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken av enkeltstående legemidler (*Single technology assessments*, STA). Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for nytte, ressursbruk og alvorlighet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad av det nye legemidlet sammenliknet med dagens behandlingsalternativ i Norge. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemidlet Lynparza (olaparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at olaparib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Formalia	
Bestilling	ID2022_061: Olaparib (Lynparza)/abirateron (Zytiga) - Kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne der kjemoterapi ikke er klinisk indisert.
Legemiddelfirma	AstraZeneca AS
Preparat	(I) Lynparza + (II) Zytiga, Abirateron Qilu og andre generiske abirateron-preparater (i kombinasjon med prednison eller prednisolon)
Virkestoff	(I) Olaparib + (II) Abirateron (i kombinasjon med prednison eller prednisolon)
ATC-kode	(I) L01X K01 (II) L02BX03
Aktuell indikasjon	Lynparza (olaparib) er indisert i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC), der kjemoterapi ikke er klinisk indisert.
Virkningsmekanisme	<u>Olaparib</u> er en hemmer av poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymene. PARP-enzymene er nødvendige for effektiv reparasjon av DNA-enkeltråddbrudd, og hemming av reparasjon fører til en høy grad av genomisk ustabilitet. I kreftceller, som allerede har en høy DNA-skadebelastning sammenliknet med

	normale friske celler, kan genomisk ustabilitet nå et uakseptabelt nivå og føre til at kreftceller dør. <u>Abirateron</u> er en hemmer av androgenbiosyntesen, og hemmer enzymet CYP17 selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvev. CYP17 katalyserer omdannelsen av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstendion. CYP17-hemming medfører også økt mineralokortikoidproduksjon i binyrene. Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgennivået.
Dosering	<u>Olaparib</u>: Anbefalt dose olaparib (i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon) er 300 mg to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. <u>Abirateron</u>: Den anbefalte dosen er 1 000 mg én gang daglig. Abirateron skal tas sammen med prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Legemiddelverket har etter innspill fra medisinske fageksperter, etterspurt oppdatert helseøkonomisk modell med BRCA1/2-subgruppe fra PROpel-studien, og presenterer resultater (IKER), absolutt prognosetap (APT) og budsjettvirkninger for både ITT-populasjon og BRCA1/2-subgruppe.

Sykdom

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC)	
Om sykdommen	Prostatakraft er den vanligste kreftformen hos norske menn, og rundt 5 000 menn får sykdommen årlig. Prostatakraft oppstår dersom celler i prostatakjertelen begynner å dele seg og vokse ukontrollert. Prostatakraft med spredning, der hormonbehandling ikke har effekt, oppstår når kreften ikke lenger kan stanses ved å fjerne den stimulerende effekten av testosteron og kreften har spredd seg til andre organer i kroppen (metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft; mCRPC). Dette er en uhelbredelig tilstand, og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Det er ca. 1 000 menn som utvikler mCRPC hvert år i Norge.
Pasientgrunnlag i Norge	Pasientpopulasjon (i henhold til bestilling og godkjent indikasjon) er voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) som er uegnet for kjemoterapi. Norske medisinske fageksperter mener at olaparib i kombinasjon med abirateron skal gis i førstelinje til mCRPC-pasienter med BRCA1/2-mutasjoner. Maksimalt 100 norske pasienter kan være aktuelle for behandlingen årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Kastrasjonsbehandling (ADT) skal prinsipielt kontinueres livslangt på tross av progresjon, men kan seponeres hos pasienter i langt kommen palliativ fase med kort forventet levetid. Ut over ADT anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som ikke er brukt tidligere. Dagens førstevalg blant nye hormonlegemidler (NHA) er abirateron framfor enzalutamid hos pasienter med mCRPC. Pasienter som tidligere har mottatt NHA og progrediert på denne behandlingen, vil vanligvis ikke motta NHA på nytt. For disse pasientene vil behandling med docetaxel kunne være aktuell som 1. linje behandling ved mCRPC. Olaparib er indisert i kombinasjon med abirateron og prednison/ prednisolon til behandling av pasienter med mCRPC, der kjemoterapi <i>ikke</i> er klinisk indisert. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vurderer at kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron kun vil være aktuell for pasienter som har testet positivt for BRCA1/2-mutasjoner.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon (ITT) (i henhold til bestilling)	Voksne mCRPC-pasienter som ikke er egnet for kjemoterapi
Subgruppe (BRCA1/2-mutasjoner) (etter innspill fra medisinske fageksperter)	Voksne mCRPC-pasienter med BRCA1/2-mutasjoner
Intervensjon	Olaparib i kombinasjon med abirateron, med tillegg av prednison eller prednisolon
Komparator	Abirateron, med tillegg av prednison eller prednisolon
Utfall (helseøkonomisk analyse)	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Fase III, dobbeltblindet, randomisert, aktiv kontrollert studie (PROpel)
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

Resultatene av Legemiddelverkets hovedanalyse (ITT-populasjon)

Resultatene fra analysen som Legemiddelverket mener er mest sannsynlig for ITT-populasjonen er presentert i Tabell 1. Resultatene vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidlene som inngår i analysen.

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (ITT-populasjon), per pasient. Basert på maksimal AUP uten mva. og diskonterte tall.

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 578 046	1 018 117	1 559 929
Totale QALYs	3,83	3,00	0,83
Totale leveår	4,81	3,77	1,04
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 876 070		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	1 501 336		

Resultatene av Legemiddelverkets hovedanalyse (BRCA1/2-subgruppe)

Resultatene fra analysen som Legemiddelverket mener er mest sannsynlig for BRCA1/2-subgruppen er presentert i Tabell 2. Resultatene vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidlene som inngår i analysen.

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets subgruppeanalyse (BRCA1/2-mutasjoner), per pasient. Basert på maksimal AUP uten mva. og diskonterte tall.

	Olaparib + Abirateron	Abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 586 590	688 786	2 897 803
Totale QALYs	5,58	2,04	3,53
Totale leveår	7,03	2,58	4,45
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	820 050		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	651 366		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Legemiddelverkets vurdering av nytte

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er hovedsakelig basert på den pivotale, kliniske studien PROpel. I PROpel-studien ble olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon sammenliknet med placebo i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon, hos pasienter med metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC). Legemiddelverket vurderer hele pasientpopulasjonen i metodevurderingen fordi markedsføringstillatelsen er gitt uavhengig av mutasjonsstatus. AstraZeneca leverte opprinnelig analyser for både ITT-populasjonen og for en subpopulasjon med mutasjoner i homolog rekombinasjon reparasjonsgener (HRRm), herunder BRCA1/2. Etter innspill fra medisinske fageksperter, samt våre vurderinger av troverdigheten til resultatene, har Legemiddelverket vurdert at det er mest relevant å belyse BRCA1/2-subgruppen, i tillegg til ITT-populasjonen, i denne metodevurderingen.

Median radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) var statistisk signifikant lengre for olaparib/abirateron-armen (24,8 måneder) sammenliknet med abirateron-armen (16,6 måneder) for ITT-populasjonen, en forskjell på 8,2 måneder (HR: 0,66; 95 % KI: 0,54-0,81; $p < 0,001$). Et viktig sekundært effektendepunkt i PROpel-studien er totaloverlevelse (OS). Resultatene fra det foreløpig siste analyse-tidspunktet er imidlertid ikke statistisk signifikante, men viser en trend i forbedret OS i olaparib/abirateron-armen sammenliknet med abirateron-armen for ITT-populasjonen. Median OS var 42,1 måneder i olaparib/abirateron-armen og 34,7 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 7,4 måneder (HR: 0,81; 95 % KI: 0,67–1,00; $p = 0,054$).

Post-hoc eksplorative subgruppeanalyser ble gjort for pasientpopulasjonen med etablert BRCA1/2-mutasjonsstatus. Median rPFS i denne subpopulasjonen var 38,5 måneder i olaparib/abirateron-armen, mens den var 8,4 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 30,1 måneder (HR: 0,23; 95 % KI: 0,12-0,40). Median OS ble ikke nådd i olaparib/abirateron-armen, mens den var 23,0 måneder i abirateron-armen (HR: 0,29; 95 % KI: 0,14-0,56).

Det bemerkes at PROpel-studien ikke er designet og gjennomført for å gi gode og entydige data for subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner. Analysene er eksplorative og beheftet med svakheter knyttet til randomisering og gruppestørrelse. Til tross for disse svakhetene, er det en klar trend i at det er BRCA-muterte pasienter som driver mye av effekten av å legge olaparib til abirateron for ITT-populasjonen. Med bakgrunn i resultater fra PROpel-studien, har medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vurdert at kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron kun vil være aktuell for pasienter som har testet positivt for BRCA1/2-mutasjoner i norsk klinisk praksis.

Det ble ikke observert nye sikkerhetssignaler (bivirkninger) i forbindelse med PROpel-studien, i forhold til det som var kjent fra tidligere. I henhold til preparatomtalen, er sikkerhetsprofilen til olaparib, gitt i kombinasjon med abirateron og prednisolon/prednison, generelt sammenliknbar med sikkerhetsprofilen for de individuelle legemidlene. De fleste relevante bivirkninger fra PROpel-studien er inkludert i modellen, men der dette avviker, vurderer Legemiddelverket at dette trolig har liten påvirkning på resultatet.

Legemiddelverket har endret framskrivning av totaloverlevelse (OS) i placebo-armen for ITT-populasjonen. Dette har betydelig påvirkning på resultatene (IKER øker med over 500 000 NOK).

I Legemiddelverkets hovedanalyse for ITT-populasjonen, estimeres det at pasienter som behandles med kombinasjonen olaparib + abirateron (i kombinasjon med prednisolon) i gjennomsnitt får 0,83 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med abirateron (i kombinasjon med prednisolon). For BRCA1/2-subpopulasjonen estimeres det at gevinsten for pasienter som behandles med kombinasjonen olaparib + abirateron i gjennomsnitt får 3,53 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med abirateron. Kombinasjonen olaparib + abirateron gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten oppnås.

Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for én måneds behandling med kombinasjonen olaparib + abirateron med tillegg av prednisolon er om lag 72 500 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av IV-legemidler. I tillegg var kostnader for etterfølgende behandling, gentesting, monitorering og bivirkninger inkludert i den opprinnelige modellen fra AstraZeneca, men forskjellene mellom behandlingsarmene var liten.

For **ITT-populasjonen** er gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kombinasjonen olaparib + abirateron med tillegg av prednisolon 2,58 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 1,56 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med abirateron med tillegg av prednisolon.

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for kombinasjonen olaparib + abirateron (i kombinasjon med prednisolon) sammenliknet med abirateron (i kombinasjon med prednisolon) for ITT-populasjonen, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,5 millioner NOK per vunnet leveår

For **subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner** er gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kombinasjonen olaparib + abirateron med tillegg av prednisolon 3,59 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 2,90 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med abirateron med tillegg av prednisolon. Når det gjelder BRCA1/2-subgruppen har fordeling av etterfølgende behandling betydelig påvirkning på resultatet. Denne forskjellen var omtrent 300 000 NOK mellom behandlingsarmene (100 000 NOK i olaparib + abirateron-armen mot omtrent 400 000 NOK i placebo + abirateron-armen) i AstraZeneca sin grunnanalyse, hvor klinikers innspill var kilde til fordeling av etterfølgende behandling. I Legemiddelverkets hovedanalyse benyttes data for etterfølgende behandling fra PROpel-studien, noe som reduserer denne forskjellen til kun ca. 33 800 NOK.

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for kombinasjonen olaparib + abirateron (i kombinasjon med prednisolon) sammenliknet med abirateron (i kombinasjon med prednisolon) for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

820 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

650 000 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. IKER med konfidensielle priser vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at mCRPC for aktuell pasientpopulasjon behandlet med abirateron og prednisolon/prednison har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALYs for ITT-populasjonen og ca. 11 QALYs for pasienter med BRCA1/2-mutasjoner.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettvirkninger

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk olaparib ved behandling av mCRPC-pasienter (full indikasjon) vil være om lag 58,5 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen og maksimalt 100 pasienter årlig som mottar behandlingen med olaparib + abirateron.

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk olaparib ved behandling av mCRPC-pasienter med BRCA1/2-mutasjoner vil være om lag 14,9 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen og maksimalt 20 pasienter årlig som mottar behandlingen med olaparib + abirateron.

Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet:

PROpel-studien er generelt godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen. Kombinasjonen olaparib + abirateron er sammenliknet direkte i en randomisert klinisk studie med abirateron, en relevant komparator som er i bruk i norsk klinisk praksis. Videre er pasientpopulasjonen tilstrekkelig sammenlignbar med norske pasienter, ifølge medisinske fageksperter. Studien har modne rPFS-data og også relativt modne overlevelsedata. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i relativ effekt mellom kombinasjonen olaparib + abirateron og dagens standardbehandling med abirateron i den perioden studien varte (ca. 3 år). Resultatene i subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner er imidlertid basert på et begrenset antall pasienter (kun ca. 11 % av totalpopulasjonen), og det er derfor knyttet noe usikkerhet til disse.

Relativ effekt mellom kombinasjonen olaparib + abirateron og abirateron i et livstidsperspektiv er fortsatt noe usikker. Valg av framskrivning for totaloverlevelse (OS) har svært stor innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen for ITT-populasjonen, til forskjell fra BRCA-subpopulasjonen hvor dette har forholdsvis liten betydning.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	6
Helseøkonomisk analyse	7
Resultatene av Legemiddelverkets hovedanalyse (ITT-populasjon).....	7
Resultatene av Legemiddelverkets hovedanalyse (BRCA1/2-subgruppe).....	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
INNHOLDSFORTEGNELSE	12
TIDSLOGG FOR OPPDRAGET HOS LEGEMIDDELVERKET	15
ORDLISTE	17
1 BAKGRUNN	19
1.1 Problemstilling	19
1.2 Prostatakreft, inkl. metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)	20
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	24
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	25
1.4 Kombinasjonsbehandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC).....	25
1.4.1 Behandling med olaparib i kombinasjon med abirateron	25
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	27
1.4.3 Komparator	28
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	30
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	30
2.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon	34
3 PICO.....	36

3.1	Pasientpopulasjon.....	36
3.1.1	Norsk klinisk praksis	36
3.1.2	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	36
3.1.3	Pasientpopulasjon i innsendt helseøkonomisk modell (iht. klinisk dokumentasjon og klinisk praksis).....	40
3.1.4	Legemiddelverkets vurdering av pasientpopulasjon.....	41
3.2	Intervensjon.....	42
3.2.1	Norsk klinisk praksis	42
3.2.2	Innsendt klinisk dokumentasjon for intervensjon	42
3.2.3	Innsendt helseøkonomisk modell (iht. klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)	43
3.2.4	Legemiddelverkets vurdering av intervensjon	43
3.3	Komparator.....	44
3.3.1	Norsk klinisk praksis	44
3.3.2	Innsendt klinisk dokumentasjon for komparator	44
3.3.3	Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)	44
3.3.4	Legemiddelverkets vurdering av komparator	45
3.4	Utfallsmål.....	46
3.4.1	Effekt	46
3.4.2	Bivirkninger.....	72
3.4.3	Helsenytte/helsetap	77
4	HELSEØKONOMISK ANALYSE.....	82
4.1	Modell, metode og forutsetninger	82
4.1.1	Analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering	83
4.1.2	Kostnader	83
4.2	Analyseresultater (kostnad-per-QALY-analyse).....	101
4.2.1	Firmaets grunnanalyse (ITT-populasjon).....	101
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse (ITT-populasjon)	101
4.2.3	Firmaets grunnanalyse (subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner).....	103
4.2.4	Legemiddelverkets hovedanalyse (subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner).....	103
4.3	Legemiddelverkets analyser av usikkerhet (ITT-populasjon)	105
4.4	Legemiddelverkets analyser av usikkerhet (BRCA1/2-subgruppe).....	105
4.5	Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....	106
4.6	Legemiddelverkets vurdering av alvorlighetsgrad (ITT-populasjon)	107
4.7	Legemiddelverkets vurdering av alvorlighetsgrad (BRCA1/2-subgruppe).....	107
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	108
	REFERANSER.....	110

APPENDIKS 1: PARAMETRISERING AV STUDIEDATA (ITT-POPULASJON)	112
APPENDIKS 2: PARAMETRISERING AV STUDIEDATA (BRCA1/2-SUBGRUPPE).....	126
APPENDIKS 3: TABELLER SOM GIR UTFYLLENDE INFORMASJON OG SOM DET HENVISES TIL I RAPPORTENS HOVEDDEL.....	139
APPENDIKS 4: FIGURER SOM GIR UTFYLLENDE INFORMASJON OG SOM DET HENVISES TIL I RAPPORTENS HOVEDDEL.....	142
APPENDIKS 5: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	143
APPENDIKS 6: LIVSKVALITETSDATA (UTFYLLENDE INFORMASJON)	146
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	148

Tidslogg for oppdraget hos Legemiddelverket

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	16-12-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-04-2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-03-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	25-04-2023
Saken tildelt saksutredere	10-05-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-06-2023
Rapport ferdigstilt	18-12-2023
Total tid hos Legemiddelverket ¹	283 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	32 dager
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket²	251 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	46 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	61 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Jon Reidar Iversen	Oslo universitetssykehus
Christoph Müller	Sørlandet sykehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review»-funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Saksutredere Legemiddelverket	
Navn	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Seniorrådgiver (effektutreder)
Zinajda Zolic-Karlsson	Seniorrådgiver (helseøkonom)
Randi Krontveit	Seniorrådgiver (statistiker)

Ordliste

Forkortelse	Full tekst
AFT	Accelerated failure time
ADT	Androgen deprivasjonsterapi
AE	Bivirkning
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CRPC	Kastrasjonsresistent prostatakraft
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GnRH	Gonadotropinfrisettende hormon
HRR	Homolog rekombinasjon reparasjonsgen
HSPC	Hormonsensitiv prostatakraft
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM-kurver	Kaplan-Meier-kurver
mCRPC	Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft
mHSPC	Metastatisk hormonsensitiv prostatakraft
MVA	Merverdiavgift
NHA	Nye hormonlegemidler

OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Prostata spesifikt antigen
QALY	Kvalitetsjustert leveår
rPFS	Radiografisk progresjonsfri overlevelse
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse
SI	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
SSRE	Symptomatisk skjelettrelatert hendelse

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Hurtig metodevurdering av legemidlet olaparib (Lynparza). Legemiddelverket fikk i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til bestilling (ID2022_061: *Olaparib (Lynparza)/abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne der kjemoterapi ikke er klinisk indisert*).

I Bestillerforum for nye metoder (oppdatert 21.06.2023) ble det gitt følgende oppdrag til Legemiddelverket i denne saken:

«En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS».

Olaparib er en PARP-hemmer som er godkjent og markedsført til behandling av flere kreftsykdommer (ovarialkreft, brystkreft, adenokarsinom i bukspyttkjertelen og prostatakraft), både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling. Olaparib fikk MT 16.12.2022 for indikasjonsutvidelsen «i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med mCRPC, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert». Denne metodevurderingen omfatter bruk av olaparib i henhold til den nevnte indikasjonsutvidelsen.

Med bakgrunn i de kliniske dataene som er innsendt, samt innspill fra medisinske fagekspert, har Legemiddelverket sett behov for også å belyse bruken av kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron hos pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner. Det er denne pasientpopulasjonen som medisinske fagekspert mener vil være aktuell å gi kombinasjonen olaparib/abirateron til i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vil derfor belyse begge disse pasientpopulasjonene, både den som samsvarer med den godkjente indikasjonen (og den gjeldende bestillingen), samt pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner.

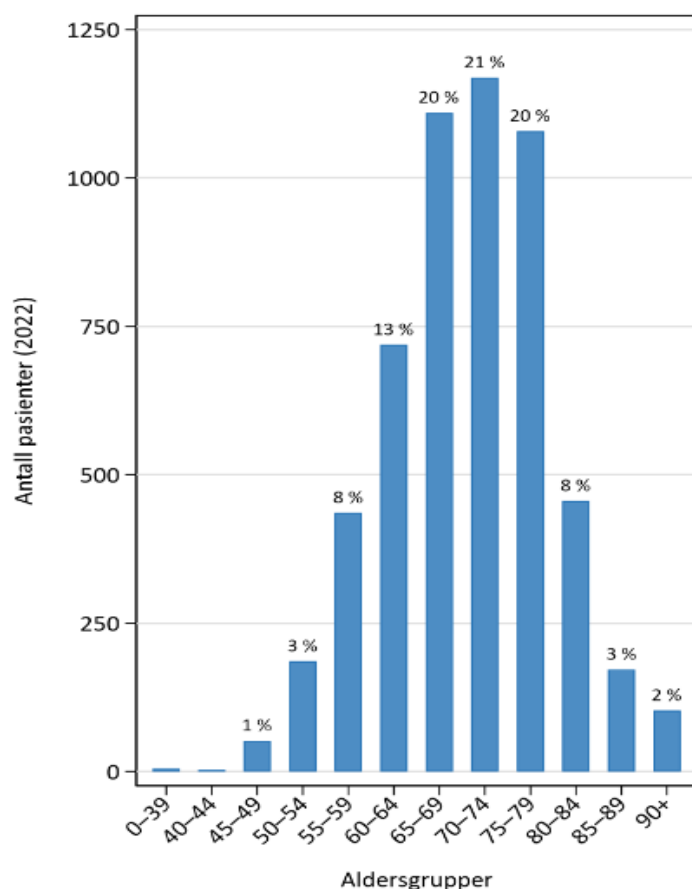
Det har tidligere blitt utført en metodevurdering av olaparib (ID2020_008), som «monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel». Legemiddelverket vurderte i den saken at det ikke var tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne relativ effekt, og det ble dermed ikke estimert kostnadseffektivitet av olaparib sammenliknet med relevant behandling i norsk klinisk praksis for aktuell pasientpopulasjon (kabazitaksel eller docetaksel). Det foreligger beslutning fra Beslutningsforum RHF (19.06.2023), og olaparib ble besluttet innført «som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaksel,

kabazitaksel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet» (dvs. som sistelinjebehandling) (1).

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca, som har levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Analysen estimerer kostnadseffektiviteten av olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon sammenliknet med abirateron og prednison eller prednisolon.

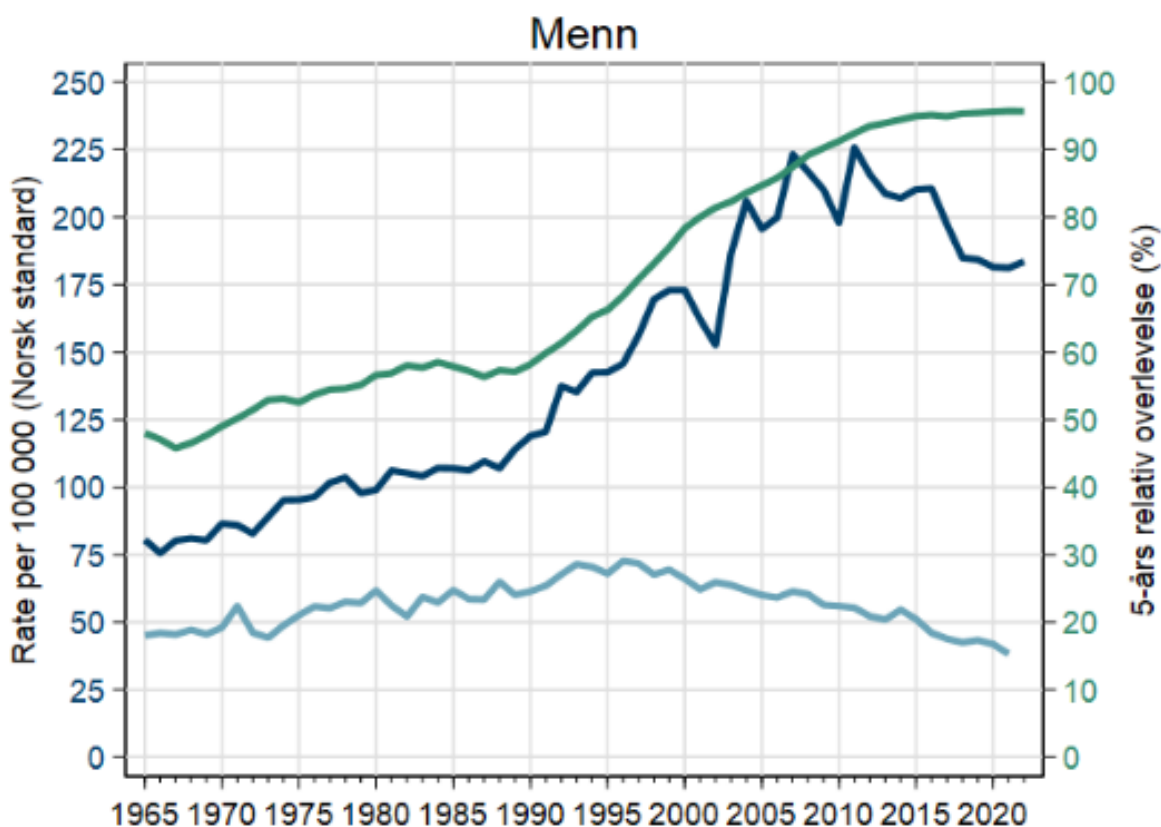
1.2 Prostatakreft, inkl. metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakreft) er totalt sett den hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norge og utgjør rundt 15 % av alle krefttilfeller. Prostatakreft utgjorde 26,5 % av alle nye krefttilfeller hos menn (alle aldre) i perioden 2017-2021. Prostatakreft rammer primært eldre menn, og har økt i takt med antallet eldre i befolkningen. Cirka 90 % av de som får prostatakreft er 60 år eller eldre, og medianalder for prostatakreft er 70 år. Figur 1 viser forekomst av prostatakreft i 2022 fordelt etter alder (2, 3).



Figur 1: Forekomst av prostatakreft i Norge i 2022 fordelt etter alder (3)

I 2022 ble totalt 5 474 menn diagnostisert med prostatakraft i Norge. Antall tilfeller per 100 000 personer er 183,6. I 2021 døde 895 menn av prostatakraft i Norge (954 menn i 2020, mens tall for 2022 p.t. ikke er tilgjengelig) (2, 3).



Figur 2: Trender i forekomst (mørkeblå), dødelighet (lyseblå) og 5-års relativ overlevelse (grønn) av prostatakraft i perioden 1965-2022 (3)

Den stadige økningen i levealder hos menn har ført til en kraftig økning i antall menn som har eller har hatt prostatakraft. Det var over fire ganger så høy forekomst av prostatakraft i 2022 som på 1950-tallet og antallet tilfeller øker i alle aldersgrupper. Noe av økningen de siste årene kan også tilskrives testing for prostataspesifikt antigen (PSA). PSA er en prostataspesifikk biomarkør, men er ikke kreftspesifikk, og man kan finne forhøyede verdier også ved godartet prostataforstørrelse (benign prostatahyperplasi), prostatitt og andre ikke-ondartede tilstander. Økt bruk av PSA-målinger, etterfulgt av vevsprøvetakning (biopsier), har ført til at det diagnostiseres flere tilfeller av prostatakraft som tidligere ikke ville ha blitt påvist, og diagnosen stilles tidligere i sykdomsforløpet. Dette gjenspeiler seg også i at medianalder ved diagnose-tidspunkt for prostatakraft har gått ned, fra 75 år i perioden 1988-1992 til 70 år i perioden 2018-2022 (3-5).

Det er fortsatt uklart hvorfor prostatakraft oppstår. Alder, arv, hormoner, kosthold, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. Familiær opphopning er en sterk risikofaktor. Opptil 10 % av prostatakrafttilfellene antas å ha bakgrunn i arvelig disposisjon, og det er større risiko for å få

sykdommen hvis flere familiemedlemmer (bror, far, farfar) har eller har hatt sykdommen. Det er nå beskrevet flere gener som er forbundet med økt risiko for prostatakraft, og de fleste av disse er også forbundet med økt risiko for andre krefttyper. Dette gjelder f.eks. de to bryst- og eggstokkreftgenene BRCA1 og BRCA2. Mutasjon i brystkreftgenet BRCA2 gir spesielt økt risiko, og menn med denne genfeilen har 20 ganger økt risiko før 60-årsalder. Det er også vist at genfeil i BRCA2 gir økt risiko for tidlig og aggressiv prostatakraft med redusert overlevelse. Andelen mutasjonsbærere er høyere i undergrupper av prostatakraftpasienter, og mellom 10-12 % av menn med metastatisk prostatakraft har slik genfeil. I Norge kan disse pasientene tilbys spesiell oppfølging. Videre vet man at vestlig leveste har noe betydning, og kroppsfett er den enkeltfaktoren som har vist klart sammenheng med økt risiko for avansert prostatakraft, men det er uklart hvilken rolle kostholdet har. Tidligere kreftsykdom antas også å gi økt risiko for prostatakraft (3, 4, 6).

Som en følge av at mange flere blir diagnostisert med prostatakraft hvert år enn antallet som dør av sykdommen, har antallet menn som lever med, og som trenger en eller annen form for oppfølging for sin sykdom, nær doblet seg i løpet av de siste ti årene (fra 37 288 i 2012 til 61 645 i 2022). Fem-års relativ overlevelse for hele pasientgruppen diagnostisert med prostatakraft er høy; for perioden 2018-2022 er den på 95,7 %, som er en liten økning fra 95,0 % i den foregående femårsperioden (2013-2017). Det tilsvarende tallet var litt over 50 % tidlig på 1970-tallet. Tilsvarende er 10- og 15-års relativ overlevelse på henholdsvis 91,8 % og 84,5 % (for perioden 2018-2022) (3, 5, 7).

Blant pasientene som ble diagnostisert med prostatakraft i perioden 2018-2022, ble 53,5 % av tilfellene oppdaget i et tidlig, lokalisert stadium, mens 29,5 % fikk oppdaget kreften i et regionalt stadium, og 8,9 % hadde fjernspredning (fjernmetastaser) ved tidspunktet for diagnose. For 8,1 % av pasientene var stadium ved diagnose ukjent (3).

Flere faktorer er vist å være av betydning i vurdering av sykdomsprognose, herunder PSA, Gleason score⁴/ Gleason grad/ISUP-graderingsgruppe (tumors aktivitetsgrad vurdert mikroskopisk) og T-stadium⁵. For å tilfredsstille krav til lav risiko for biokjemisk sykdomsutvikling (progresjon) må alle tre kriteriene være til stede (se Tabell 3). For intermediær eller høyrisiko er det tilstrekkelig med ett kriterium i den aktuelle gruppen utover kriteriene for lav risiko (4).

⁴ Gleason score (Gleason graderingssystem) er en scoring av grad av endring i cellestruktur ved prostatakraft som sier noe om kreftens aggressivitet. Metoden, som i mange år er blitt betegnet som Gleason score (6 eller mindre, 7a, 7b, 8 og 9–10, med 6 som minst aggressiv og 10 som mest aggressiv), betegnes nå også som Gleason graderingssystem og/eller ISUP (International Society for Urological Pathology)-graderingsgruppe (gradering 1-5, med 1 som minst aggressiv og 5 som mest aggressiv).

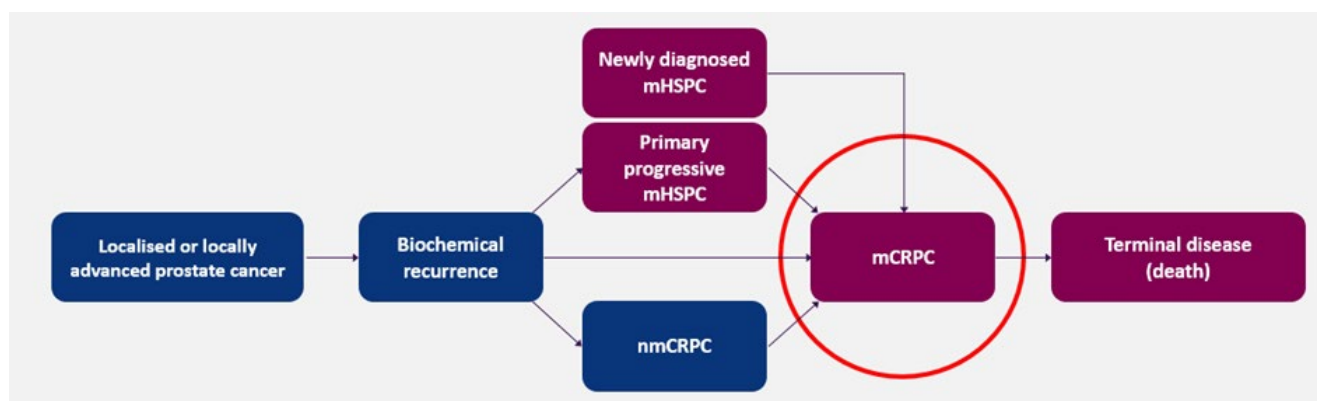
⁵ «T-stadium» betegner utbredelsen av den lokale tumor (primærtumor) i og omkring prostata; T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom, begrenset til selve prostata; T3 og T4 tilsvarer lokalavansert sykdom, dvs. tumor vokser utenfor prostatas kapsel, og ev. inn i naboorganer.

Tabell 3: Risikogruppering relatert til biokjemisk residiv for lokalisert og lokalavansert sykdom (4)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Figur 3 viser en skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft, fra lokalisert/ lokalavansert sykdom og fram til metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC).



Figur 3: Skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft (Kilde: AstraZeneca)

CRPC: castration-resistant prostate cancer, HSPC: hormone-sensitive prostate cancer, m: metastatic, nm: non-metastatic.

Metastatisk prostatakreft defineres som spredning til lymfeknuter, skjelettet og/eller andre organer. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft starter for de aller fleste med en *kastrasjonsfølsom* (*hormonsensitiv*) fase, som gjennomsnittlig varer i tre år. I denne fasen hemmes sykdomsutviklingen ved å fjerne/hemme testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene ved hjelp av kirurgisk kastrasjon (orkiektomi; radikal prostatektomi) eller medikamentell/kjemisk kastrasjon (dvs. serumtestosteron <1,7 nmol/l), også omtalt som androgen deprivasjonsterapi (ADT). Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over i *kastrasjonsresistent* fase. PSA-stigning er ofte første tegn på dette, eventuelt radiologisk påvisning av økende fjernmetastaser, før pasienten får symptomer. Metastatisk CRPC er en uhelbredelig tilstand og behandlingsmålet er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde (antall/beliggenhet, PSA-nivå), allmenntilstand og respons på behandling utover kastrasjon (4, 8). I en svensk registerstudie fra 2021 ble median overlevelse for menn med mCRPC funnet å være 4 år (9).

Denne metodevurderingen omhandler metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), og omfatter både pasienter med eventuell ubehandlet sykdom (nydiagnostiserte, *de novo*) og sykdom som

har vært holdt under kontroll med effektiv kastrasjonsbehandling (ADT) (serumtestosteron <1,7 nmol/l). Pasientene som omfattes av denne metodevurderingen skal ikke være aktuelle for behandling med kjemoterapi.

Videre vil subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner bli belyst i denne metodevurderingen. Dette med bakgrunn i de kliniske dataene som er innsendt, samt innspill fra medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Se kapittel 1.4.2 for utfyllende informasjon om behandling.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med kombinasjonen olaparib/abirateron er estimert av AstraZeneca, og er basert på følgende antakelser:

- Det antas at det er ca. 365 nye tilfeller av mCRPC årlig i Norge (insidens).
- 10 % av pasientene er ikke aktuelle/egnet for medikamentell behandling (f.eks. grunnet allmenntilstand, livskvalitet, komorbiditet, alder og/eller pasientens ønsker).
- 40 % av pasientene er aktuelle for behandling med kjemoterapi.
- 20 % av pasientene er ikke aktuelle for kombinasjonsbehandling (dvs. blir kun behandlet med nye hormonlegemidler [NHA] i monoterapi).

AstraZeneca har på dette grunnlaget beregnet at ca. 150 pasienter vil være aktuelle for førstelinjebehandling med kombinasjonen olaparib/abirateron årlig i Norge, i henhold til godkjent indikasjon.

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er uenige i forutsetningene som AstraZeneca legger til grunn.

Det er i underkant av 1 000 menn som årlig dør av prostatakraft i Norge (895 menn i 2021), og det er antatt at de fleste av disse har mCRPC. Dette støttes også av en svensk registerstudie, som viste at om lag 90 % av pasientene som døde på grunn av prostatakraft, døde som en følge av sykdomsprogresjon fra stadiet mCRPC (9). Dette tilsier at insidensen for mCRPC som legges til grunn av AstraZeneca er for lav i forhold til norsk klinisk praksis.

Videre har medisinske fageksperter gitt tilbakemelding på at det kun vil være pasienter med BRCA1/2-mutasjoner som vil være aktuelle å gi kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron til i norsk klinisk praksis. Det antas en forekomst av BRCA1/2-mutasjoner hos om lag 10 % av pasientene med mCRPC (6, 10), og dersom man legger til grunn insidens av mCRPC og antatt forekomst av BRCA1/2-mutasjoner, vil dette tilsi at maksimalt 100 pasienter vil ha BRCA1/2-mutasjoner og vil kunne være aktuelle for kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron.

Til sammenlikning ble det i en tidligere metodevurdering av olaparib gitt som monoterapi til behandling av pasienter med mCRPC og BRCA1/2-mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling (ID2020_008), beregnet at om lag 80 pasienter ville være aktuelle for behandling med olaparib hvert år i Norge (11).

Basert på ovennevnte forhold, anslår Legemiddelverket at maksimalt 100 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med kombinasjonen olaparib/abirateron årlig i Norge. Med utgangspunkt i dagens behandlingsretningslinjer, antas det imidlertid at en stor og økende andel av disse pasientene vil komme til å få behandling med abirateron i en tidligere behandlingsfase av sykdommen (pre-mCRPC) (enten som ADT + abirateron, eller som trippelbehandling med ADT + abirateron + docetaxel). Denne andelen er usikker, men anslås av medisinske fageksperter til å kunne være om lag 75-90 % i løpet av få år. Gitt at re-behandling med NHA ikke er anbefalt, antas det derfor at det reelle pasientantallet for denne metodevurderingen vil ligge lavere enn 100 pasienter.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med mCRPC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger. Metastatisk CRPC er en aggressiv kreftform med median overlevelse på omtrent 4 år (9). Fem-års overlevelse er under 20 %. Beregning av alvorlighetsgrad for mCRPC pasientpopulasjon ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på omtrent 10 QALY. Tilsvarende er det for pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner også beregnet APT til omtrent 11 QALY.

1.4 Kombinasjonsbehandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)

1.4.1 Behandling med olaparib i kombinasjon med abirateron

- *Indikasjon*

Olaparib er indisert i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), der kjemoterapi ikke er klinisk indisert. Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen, i henhold til bestilling fra Bestillerforum.

Olaparib har i tillegg følgende indikasjon ved mCRPC:

- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med mCRPC og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

- *Virkningsmekanisme*

Olaparib er en potent hemmer av humane poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer. PARP-enzymene er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkeltråddbrudd, og hemming av reparasjon fører til en høy grad av genomisk ustabilitet. Etter flere runder med replikasjon, kan genomisk ustabilitet nå uakseptabelt nivå og føre til at kreftceller dør, siden kreftceller allerede har en høy DNA-skadebelastning i forhold til normale celler. Olaparib har vist seg å hemme veksten av selekterte tumorcellelinjer *in vitro* og tumorvekst *in vivo*, enten som

eneste behandling eller i kombinasjon med etablerte kjemoterapier eller nye hormonlegemidler (NHA).

- *Dosering*

Olaparib foreligger som tabletter (à 100 mg og 150 mg) som administreres peroralt.

Anbefalt dose olaparib (i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon) er 300 mg (to tabletter à 150 mg) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Tablett à 100 mg er tilgjengelig for dosereduksjon. Den anbefalte dosereduksjonen er til 250 mg (én tablett à 150 mg og én tablett à 100 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 500 mg). Dersom en ytterligere dosereduksjon er nødvendig, anbefales en reduksjon til 200 mg (to tabletter à 100 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 400 mg).

Det er anbefalt at behandlingen fortsettes til progresjon av underliggende sykdom eller til uakseptabel toksisitet oppstår, når olaparib brukes i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon.

Behandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog skal fortsettes under behandling av alle pasienter, eller pasientene skal ha gjennomgått bilateral orkiektomi (kirurgisk fjerning av testikler) før behandlingen.

- *Bivirkninger*

Olaparib:

Sikkerhetsprofilen til olaparib har vært forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE grad 1 eller 2), og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk olaparib som monoterapi (≥ 10 %) var kvalme, fatigue/asteni, anemi, oppkast, diaré, nedsatt appetitt, hodepine, nøyтроpeni, dysgeusi, hoste, leukopeni, svimmelhet, dyspné og dyspepsi. Bivirkninger av grad ≥ 3 som forekom hos >2 % av pasientene var anemi (14 %), nøyтроpeni (5 %), fatigue/asteni (4 %), leukopeni (2 %) og trombocytopeni (2 %).

Bivirkninger som oftest førte til doseavbrudd og/eller reduksjoner ved monoterapi var anemi (16 %), kvalme (7 %), fatigue/asteni (6 %), nøyтроpeni (6 %) og oppkast (6 %).

Bivirkninger som oftest førte til permanent seponering var anemi (1,7 %), kvalme (0,9 %), fatigue/asteni (0,8 %), trombocytopeni (0,7 %), nøyтроpeni (0,6 %) og oppkast (0,5 %).

Når olaparib brukes i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon for prostatakreft, er sikkerhetsprofilen generelt sammenliknbar med sikkerhetsprofilen for de individuelle behandlingene.

Bivirkninger førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjon av olaparib hos 46,9 % av pasientene ved bruk i kombinasjon med abirateron, og førte til permanent seponering av behandlingen med olaparib/abirateron og placebo/abirateron hos henholdsvis 16,2 % og 8,1 % av pasientene. Bivirkningene som oftest førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjon, var anemi (15,6 %), kvalme (3 %), fatigue/asteni (2,6 %) og nøyтроpeni (2,1 %). Bivirkningen som oftest førte til permanent seponering, var anemi (4,1 %).

For omtale av abirateron vises det til kapittel 1.4.3 Komparator. For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen til Lynparza (olaparib) (12) og Zytiga (abirateron) (13).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakreft fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i januar 2023 (4).

Kastrasjonsbehandling (ADT) skal prinsipielt kontinuieres livslangt på tross av progresjon, men kan seponeres hos pasienter i langt kommen palliativ fase med kort forventet levetid.

Ved behandling av pasienter med mCRPC og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG⁶ <3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som ikke er brukt tidligere/primært (abirateron eller enzalutamid, olaparib ved BRCA1/2-mutasjoner, docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223). Behandling bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon.

Førstevalg er et av de nye antihormonelle legemidlene (NHA) (abirateron eller enzalutamid), eller kjemoterapi med docetaxsel, med mindre legemidlene er gitt i kastrasjonssensitiv fase.

Effekten av re-behandling med docetaxsel, der det er gitt i kastrasjonssensitiv fase, er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier, men kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall.

Pasienter som tidligere har mottatt docetaxsel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et nytt antihormonelt legemiddel, bør tilbys andrelinjes kjemoterapi med kabazitaxsel fremfor det alternative antihormonelle legemidlet. Som hovedregel, og i tråd med internasjonale retningslinjer (EAU-guidelines), anbefales det ikke at abirateron og enzalutamid brukes etter hverandre pga. stor grad av kryssresistens. Radium-223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige legemidlene er forsøkt eller er kontraindisert.

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på antihormonell behandling i legemiddelanbudet for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (14). I det gjeldende onkologianbudet er legemidlene abirateron og enzalutamid vurdert som terapeutisk likeverdige og blir sammenliknet med hverandre for indikasjonen mCRPC (antihormonell behandling). Med dagens prisforhold skal abirateron være førstevalg framfor enzalutamid hos pasienter med mCRPC. Abirateron er videre anbefalt som førstevalg også for pasienter med mHSPC. Videre bruk/sekvensering har med dette blitt endret fra tidligere anbefalinger, der docetaxsel var førstevalg ved mHSPC (dvs. forut for 1. linje mCRPC). Pasienter som tidligere har mottatt NHA og progrediert på denne behandlingen, vil i de fleste tilfeller ikke motta NHA på nytt. For disse pasientene vil behandling med docetaxsel kunne være aktuell som 1. linje behandling ved mCRPC. Olaparib er imidlertid indisert i kombinasjon med abirateron og prednison/prednisolon til behandling av pasienter med mCRPC, der kjemoterapi *ikke* er klinisk indisert, slik at denne kombinasjonsbehandlingen ikke vil fortrenge bruken av docetaxsel som 1. linje behandling ved mCRPC.

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vurderer at kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron kun vil være aktuell for pasienter som har testet positivt for BRCA1/2-mutasjoner. Dette på bakgrunn av resultater fra PROpel-studien, som støtter at resultatene er mest fordelaktige i subgruppen pasienter med BRCA1/2-mutasjoner. PROpel-studien var imidlertid ikke

⁶ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): et standardisert klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering, som går fra 0 (i stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning) til 5 (død).

designet for å vise statistiske forskjeller mellom BRCA-muterte og motsvarende subgruppe. I utredningen som er gjort av EMA i forbindelse med MT-prosedyren, er det ikke differensiert på mutasjonsstatus, og dette gjenspeiler seg også i den godkjente indikasjonsordlyden.

Det er biologisk plausibelt at effekten av å legge olaparib til behandling med abirateron vil være bedre for pasienter med BRCA-mutasjoner enn for pasienter uten slike mutasjoner. Dette er fordi både BRCA-mutasjon og PARP-hemmer vil føre til en opphopning av dobbelttråddbrudd i DNA, og dette vil i sin tur føre til celledød. Det er også funnet støtte for slik effekt av olaparib hos BRCA-muterte pasienter innen andre indikasjoner/terapiområder hvor det er gjennomført metodevurderinger.

På bakgrunn av de nevnte forhold, velger Legemiddelverket i denne metodevurderingen belyse både pasientpopulasjonen som samsvarer med den godkjente indikasjonen (og den gjeldende bestillingen), samt pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner.

Olaparib er fra tidligere innført som sistelinjebehandling til mCRPC-pasienter med BRCA1/2-mutasjoner (1). Kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron er så langt ikke omtalt i det nasjonale handlingsprogrammet.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er abirateron (med tillegg av prednison/prednisolon).

1.4.3.1 Behandling med abirateron

- *Indikasjon*

Abirateron er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert.

Abirateron er i tillegg også indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av ny-diagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT).
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

- *Virkningsmekanisme*

Abirateronacetat omdannes *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntesen. Spesifikt hemmer abirateron enzymet 17-alfa-hydroksylase/C17,20-lyase (CYP17) selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvev. CYP17 katalyserer omdannelsen av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstendion. CYP17-hemming medfører også økt mineralkortikoid-produksjon i binyrene.

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgen-nivået. Androgensuppressiv terapi (ADT), som behandling med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med ADT.

- *Dosering*

Abirateron foreligger som filmdrasjerte tabletter som administreres peroralt.

Den anbefalte dosen er 1 000 mg (to 500 mg tabletter) som en daglig enkeltdose som ikke skal tas sammen med mat. Inntak av tablettene sammen med mat øker systemisk abirateron-eksponering.

Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) brukes abirateron sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig.

Medisinsk kastrasjon med LHRH-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

- *Bivirkninger*

I en analyse av bivirkninger, basert på samlede fase-3 studier, var bivirkninger sett hos ≥ 10 % av pasientene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon, økt alanin-aminotransferase (ALAT) og/eller økt aspartataminotransferase (ASAT). Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt.

Abirateron kan gi hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon, som en farmakodynamisk følge av virkningsmekanismen. I fase 3-studier ble forventede mineralkortikoid-bivirkninger sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateronacetat enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi (18 % mot 8 %), hypertensjon (22 % mot 16 %) og væskeretensjon (perifert ødem) (23 % mot 17 %).

Hos pasienter behandlet med abirateronacetat mot pasienter behandlet med placebo: grad 3 og 4 hypokalemi ble sett hos henholdsvis 6 % mot 1 %, grad 3 og 4 hypertensjon ble sett hos henholdsvis 7 % mot 5 % og væskeretensjon (perifert ødem) grad 3 og 4 ble sett hos henholdsvis 1 % mot 1 % av pasientene.

Mineralkortikoidreaksjoner kan vanligvis behandles med godt resultat. Samtidig bruk av et kortikosteroid reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene.

For utfyllende informasjon om abirateron henvises det til preparatomtalen til Zytiga (13).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Olaparib fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 16.12.2022 for indikasjonsutvidelsen «*i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med mCRPC, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert*». Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er i hovedsak basert på den kliniske studien PROpel, som er en dobbeltblindet, randomisert, aktiv kontrollert studie, som undersøker effekt og sikkerhet av olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon sammenliknet med abirateron og prednison eller prednisolon, hos pasienter med mCRPC.

Det foreligger også en annen studie, studie 08 ([NCT01972217](#)), som var en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase II-studie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib i kombinasjon med abirateron hos pasienter med mCRPC som tidligere hadde mottatt behandling med docetaxel. Studie 08 dannet grunnlaget for PROpel-studien, og ble betraktet som en støttende studie for MT.

EMA har vurdert at olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison/prednisolon gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk i henhold til den godkjente indikasjonsutvidelsen ved mCRPC (15). PROpel-studien er oppsummert i Tabell 4.

I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra den internasjonale kliniske studien (PROpel) kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

Data fra PROpel-studien inngår i den helseøkonomiske analysen som er gjort av AstraZeneca. Det er gjort en kostnad-per-QALY-analyse (CUA), som estimerer kostnadseffektiviteten av olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison/prednisolon sammenliknet med abirateron og prednison/prednisolon.

Med bakgrunn i de kliniske dataene som er innsendt, samt innspill fra medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil også subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner bli belyst i denne metodevurderingen. Det er denne pasientpopulasjonen som medisinske fageksperter mener vil være aktuell å gi kombinasjonen olaparib/abirateron til i norsk klinisk praksis.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen: PROpel.

Tabell 4: Oversikt over PROpel-studien (16)

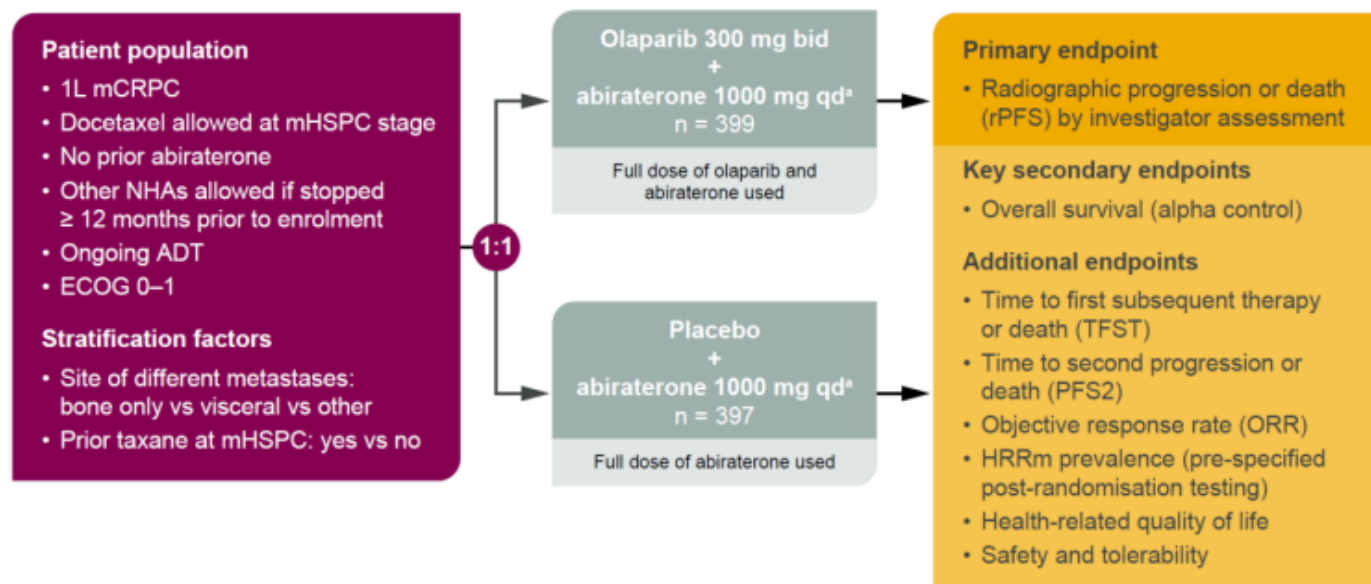
Studie	PROpel; D081SC00001; NCT03732820* ; EudraCTnr. 2018-002011-10
Design	Internasjonal, multisenter, dobbeltblindet, randomisert (1:1), aktiv kontrollert, fase III-studie
Populasjon	Mannlige pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC), som er aktuelle for behandling med abirateron. Ingen tidligere systemisk behandling i mCRPC-fasen (med unntak av ADT). ECOG funksjonsstatus 0-1 Alder ≥18 år
Intervensjon	Olaparib: 300 mg x 2 daglig (totalt 600 mg daglig) + Abirateron: 1 000 mg daglig + Prednison/prednisolon: 5 mg x 2 daglig ADT* kontinuieres (*kirurgi eller behandling med GnRH-analog) (n=399) Behandlingsvarighet: inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekking av samtykke.
Komparator	Placebo x 2 daglig + Abirateron: 1 000 mg daglig + Prednison/prednisolon: 5 mg x 2 daglig ADT* kontinuieres (*kirurgi eller behandling med GnRH-analog) (n=397) Behandlingsvarighet: inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekking av samtykke.
Primært endepunkt	Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), vurdert av ansvarlig lege i studien (utprøvervurdert)
Sekundære endepunkter	Flere sekundære effektendepunkter, herunder bl.a.: - Totaloverlevelse (OS) - Tid til første påfølgende behandling (TFST) - Tid til andre sykdomsprogresjon (PFS2) - Helserelatert livskvalitet (FACT-P, EQ-5D-5L) - Toksisitet/bivirkninger (AE, SAE)
Datakutt	Datakutt 1 (DCO1): 30.07.2021 Datakutt 2 (DCO2): 14.03.2022 Datakutt 3 (DCO3): 12.10.2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; ADT: androgen deprivasjonsterapi; AE: adverse event; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate cancer; mHSPC: metastatisk hormonsensitiv prostatakraft; SAE: Serious Adverse Event

PROpel-studien undersøker effekt og sikkerhet av olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon hos pasienter med mCRPC. Pasientene har ikke tidligere mottatt systemisk behandling i mCRPC-fasen av sykdommen (dvs. som førstelinjebehandling), med unntak av ADT-behandling, men skal være aktuelle for behandling med abirateron. Pasientene kan ha mottatt førstegenerasjons anti-androgener (f.eks. bicalutamid), med en 4 ukers utvaskingsperiode forut for inklusjon i studien, og docetaxel var tillatt brukt neoadjuvant/adjuvant for behandling av lokalisert prostatakreft og mHSPC. Også andregenerasjons antiandrogener var tillatt forut for mCRPC-fasen av sykdommen (unntatt abirateron), forutsatt at det ikke var sykdomsprogresjon (PSA-progresjon, eller klinisk/radiografisk progresjon) under behandlingen, og behandlingen måtte i tillegg være avsluttet minst 12 måneder forut for randomisering.

PROpel-studien er en dobbeltblindet, randomisert og aktiv kontrollert fase III-studie. Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta enten 300 mg olaparib to ganger daglig (totalt 600 mg daglig) eller til placebo to ganger daglig, i kombinasjon med abirateron 1 000 mg daglig og prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig i begge behandlingsgrupper. Randomiseringen ble stratifisert i forhold til type/lokalisasjon av fjernmetastaser ved baseline (kun til bein, visceral eller annet), og tidligere docetaxel-behandling i hormonfølsom fase av sykdommen (ja eller nei). Behandlingen i studien fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekking av samtykke om deltakelse. Videre behandling etter sykdomsprogresjon ble gjort ut fra leges vurdering, og kunne bl.a. innebære videre behandling med studielegemiddel, dersom dette ble vurdert som det beste for pasienten. Behandlingsbytte («crossover») underveis i studien var ikke tillatt i henhold til studieprotokoll.

Figur 4 viser en oversikt over studiedesignet til PROpel-studien. Studiens primære effektendepunkt er radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), vurdert av ansvarlig lege i studien. Studien har en rekke sekundære effektendepunkter, hvorav det mest sentrale er totaloverlevelse (OS). I tillegg ble også sikkerhet (bivirkninger) av behandlingen kartlagt.



^aIn combination with prednisone or prednisolone 5 mg twice daily.

1L, first line; ADT, androgen deprivation therapy; b.i.d., twice daily; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm, homologous recombination repair pathway gene mutation, including a 14-gene panel; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; o.d., daily; PFS2, second progression-free survival; rPFS, radiographic progression-free survival; TFST, time to first subsequent therapy.

Figur 4: Studiedesign for PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Informasjon om resultater fra PROpel-studien er oppsummert og diskutert i kapittel 3 (PICO), herunder resultater knyttet til subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner.

Studier som pågår

Den aktuelle PROpel-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata, men er lukket for nye deltakere. Estimert tidspunkt for studieavslutning er angitt til november 2024 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).

Innehaver av markedsføringstillatelsen (AstraZeneca) var forpliktet til å levere oppfølgingsdata fra siste analysetidspunkt i PROpel-studien, bl.a. for subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner, som en del av forpliktelsene knyttet til markedsføringstillatelsen (såkalt «post authorisation efficacy study»; PAES). Det ble satt frist for innsendelse av disse dataene til EMA til april 2023. Oppfølging av PAES ble gjort av EMA i oktober 2023, og medfører oppdatering av kapittel 4.8 *Bivirkninger* og kapittel 5.1 *Farmakodynamiske egenskaper* i preparatomtalen. Legemiddelverket fikk tilgang til disse dataene i forbindelse med innsendelsen av oppdatert dokumentasjon fra AstraZeneca (15.09.2023), og resultatene blir belyst i denne metodevurderingen.

I tillegg til PROpel-studien har AstraZeneca trukket fram at følgende studier pågår med olaparib:

- PROFOUND-studien (NCT02987543): *“Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”*. Denne studien er imidlertid avsluttet (februar 2023) og publiserte resultater foreligger, ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov.
- Studie 08 (NCT01972217): *“Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer”*. Også denne studien er nå avsluttet (august 2023), ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov.

Foruten disse studiene pågår det for tiden en rekke studier som undersøker effekt og sikkerhet av olaparib til behandling av ulike andre indikasjoner/medisinske tilstander (f.eks. ovarialkreft, endometrie- kreft, brystkreft, kreft i bukspyttkjertelen, m.fl.), i regi av ulike aktører.

Det pågår også studier som undersøker effekt og sikkerhet av andre PARP-hemmere, bl.a. til behandling av pasienter med mCRPC, i regi av ulike aktører.

For ytterligere opplysninger om de aktuelle studiene nevnt ovenfor, og for en oversikt over øvrige pågående studier med olaparib og andre PARP-hemmere, henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon bygger på den internasjonale, dobbeltblindete, randomiserte og aktiv kontrollerte fase III-studien PROpel, som undersøker effekt og sikkerhet av olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon versus placebo i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon, hos pasienter med metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC).

Legemiddelverket vurderer at det er flere forhold ved den innsendte kliniske dokumentasjonen som kan gi utfordringer i en metodevurdering. Resultater fra PROpel-studien viser godt dokumentert effekt av kombinasjonen olaparib/abirateron på radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), men data for totaloverlevelse (OS) var fortsatt umodne ved det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022). Dette gjør at langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet, er noe usikker, og framskrivning av behandlingseffekt utover faktisk behandlingslengde vil derfor måtte tolkes med forsiktighet.

Med bakgrunn i de kliniske dataene som er innsendt fra PROpel-studien, samt innspill fra medisinske fageksperter, har Legemiddelverket sett behov for også å belyse bruken av kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron hos pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner. Dette er pasientpopulasjonen som medisinske fageksperter mener vil være aktuell å gi kombinasjonen olaparib/abirateron til i norsk klinisk praksis. PROpel-studien er imidlertid ikke designet og gjennomført med formål om å gi robuste data for subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner. Analysene er eksplorative, og mutasjonsstatus ble kartlagt først etter at pasientene ble inkludert i studien (ingen randomisering eller stratifisering knyttet til mutasjonsstatus i forkant).

Til tross for disse svakhetene, er det en klar trend i at det er BRCA-muterte pasienter som driver mye av effekten av å legge olaparib til abirateron for ITT-populasjonen. Det som gjør resultatene troverdige er at det for BRCA-subpopulasjonen ikke er overlapp i konfidensintervallene for HR punktestimater for rPFS

mellom de to komplementære subgruppene BRCA-muterte versus non-BRCA-muterte, og videre at konfidensintervallene ikke inneholder verdien for HR punktestimatene i den motsvarende subgruppen. For ytterligere detaljer vises det til kapittel 3.4.1.1.

Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon, til tross for enkelte svakheter, er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen, henvises det til kapittel 3 PICO.

3 PICO⁷

3.1 Pasientpopulasjon

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i den kliniske studien PROpel og den helseøkonomiske modellen, og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

3.1.1 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at aktuell pasientgruppe i norsk klinisk praksis vil være voksne menn med mCRPC som har BRCA1/2-mutasjoner. Dette mener de er forankret i resultater fra PROpel-studien, som viser at det er pasientene med BRCA-mutasjoner som driver mye av effekten av å legge olaparib til abirateron for ITT-populasjonen. Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft anbefaler som et minimum å teste menn med metastatisk kreft for (somatiske) BRCA1/2-mutasjoner. Dette gjøres uavhengig av om pasientene er egnet/uegnet for kjemoterapi. Medisinske fageksperter forteller også at kriteriet i preparatomtalen «der kjemoterapi ikke er klinisk indisert» i klinisk praksis vil avgjøres på individuell basis av ansvarlig lege. Dette kriteriet vil imidlertid være mindre aktuelt hos pasientpopulasjonen som er innsnevret til kun å omfatte pasienter med BRCA1/2-mutasjoner.

Pasienter som har mottatt docetaxel i tidligere kastrasjonsfølsom (hormonsensitiv) fase av sykdommen, kan respondere på docetaxel igjen dersom det har gått tilstrekkelig lang tid etter behandling i den hormonsensitive fasen (>1 år). Re-behandling med docetaxel i kastrasjonsresistent fase av sykdommen vil derfor unntaksvis kunne være aktuelt for enkelte pasienter. Dette er også beskrevet som en behandlingsmulighet i det nasjonale handlingsprogrammet for prostatakreft. Pasientpopulasjonen som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi skal i dag behandles med abirateron i kombinasjon med prednisolon, i henhold til det nasjonale handlingsprogrammet og anbefalingene i onkologi-anbudet til Sykehusinnkjøp.

Når det gjelder alder, mener medisinske fageksperter at norske mCRPC-pasienter kan være noe eldre enn pasientene i PROpel-studien. Medianalder for prostatakreft er 70-71 år i Norge (3, 7), og er dermed nær studiekohorten i PROpel-studien, der medianalder er 69 år. Med en mediantid til kastrasjonsresistens på 1 år (17), anslår medisinske fageksperter at medianalder for pasienter med mCRPC i norsk klinisk praksis vil være minst 72 år. Pasienter med BRCA1/2-mutasjoner skiller seg imidlertid noe fra prostatakreft-populasjonen ved at de ofte er noe yngre enn medianalder på 70-71 år ved diagnosetidspunktet.

3.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 5 viser baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i PROpel-studien, som er omfattet av godkjent indikasjon for kombinasjonen olaparib/abirateron.

Totalt ble 796 pasienter inkludert og randomisert til behandling i PROpel-studien; 399 pasienter til intervensjonsarmen (olaparib + abirateron og prednisolon eller prednison) og 397 pasienter til komparatorarmen (abirateron + prednisolon eller prednison). Pasientene ble inkludert i studien

⁷ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

uavhengig av biomarkør-status (HRR-mutasjonsstatus). Dette ble testet etter randomisering, og er benyttet til å gjøre post-hoc subgruppeanalyser på primære og sekundære effektendepunkter. Den godkjente indikasjonen for kombinasjon olaparib/abirateron ved mCRPC har ingen begrensninger knyttet til mutasjonsstatus, og det er derfor resultatene for pasienter uavhengig av mutasjonsstatus som utgjør hovedanalysen for denne metodevurderingen, i samsvar med den gjeldende bestillingen.

Pasientene som ble inkludert i PROpel-studien hadde en aldersspredning fra 43 år til 91 år ved tidspunkt for randomisering, med en medianalder på 69 år i intervensjonsarmen og 70 år i komparatorarmen. Videre hadde pasientene en ECOG-funksjonsstatus på 0-1, og majoriteten av disse hadde ECOG-status 0 (dvs. normal aktivitet); 71,7 % i intervensjonsarmen og 68,5 % i komparatorarmen. Ved baseline hadde de fleste pasientene metastatisk sykdom i skjelettet (hhv. 87,5 % og 85,4 % i intervensjons- og komparatorarmen) og i fjerne lymfeknuter (hhv. 33,3 % og 30 % i intervensjons- og komparatorarmen). Det var kun én pasient som tidligere hadde mottatt behandling med NHA i hormonsensitiv fase av sykdommen, mens 23 % tidligere hadde mottatt docetaxel. Andelen pasienter med primærmestastatisk sykdom var hhv. 64 % og 61 % i intervensjonsarmen og komparatorarmen.

Ytterligere informasjon om pasientene som ble inkludert i PROpel-studien framgår av Tabell 5.

Tabell 5: Pasientkarakteristika ved baseline i PROpel-studien (16)

	Abiraterone and Olaparib (n=399)	Abiraterone and Placebo (n=397)
Median age at randomization, years (range)	69.0 (43–91)	70.0 (46–88)
Age ≥65 years at randomization, n (%)	269 (67.4)	300 (75.6)
Race, n (%)		
White	282 (70.7)	275 (69.3)
Asian	66 (16.5)	72 (18.1)
Black or African American	14 (3.5)	11 (2.8)
Other	15 (3.8)	9 (2.3)
Missing	22 (5.5)	30 (7.6)
Histology, adenocarcinoma, n (%)	398 (99.7)	397 (100)
Gleason score, n (%)		
≥8	265 (66.4)	258 (65.0)
Missing	13 (3.3)	5 (1.3)
Distant metastasis at initial diagnosis, n (%)	257 (64.4)	242 (61.0)
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)
ECOG, n (%)		
(0) Normal activity	286 (71.7)	272 (68.5)
(1) Restricted activity	112 (28.1)	124 (31.2)
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)
Type of progression, n (%)		
PSA progression	172 (43.1)	173 (43.6)
Imaging-based progression	92 (23.1)	73 (18.4)
Both	134 (33.6)	150 (37.8)
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)
Prior docetaxel treatment, n (%)		
Yes	97 (24.3)	98 (24.7)
At mHSPC stage	90 (22.6)	89 (22.4)
Prior treatment with NHA*, n (%)		
Yes	1 (0.3)	0
Prior local treatment with curative intent, n (%)		
Yes	134 (33.6)	144 (36.3)
Baseline pain score (BPI-SF Item 3 score) [†] , n (%)		
0 (no pain)	133 (33.3)	137 (34.5)
>0–<4 (mild pain)	151 (37.8)	173 (43.6)
4–<6 (moderate pain)	53 (13.3)	36 (9.1)
6–10 (severe pain)	32 (8.0)	28 (7.1)
Missing	30 (7.5)	23 (5.8)
Site of disease [‡] , n (%)		
Bone	349 (87.5)	339 (85.4)
Distant lymph nodes	133 (33.3)	119 (30.0)
Locoregional lymph nodes	82 (20.6)	89 (22.4)
Prostate and adjacent structures	47 (11.8)	46 (11.6)
Respiratory (including lung)	40 (10.0)	42 (10.6)
Liver	15 (3.8)	18 (4.5)

	Abiraterone and Olaparib (n=399)	Abiraterone and Placebo (n=397)
HRRm status [§]		
Based on ctDNA, n (%)		
HRRm	98 (24.6)	100 (25.2)
Non-HRRm	269 (67.4)	267 (67.3)
HRRm unknown	32 (8.0)	30 (7.6)
Based on tumor tissue test, n (%)		
HRRm	62 (15.5)	56 (14.1)
Non-HRRm	207 (51.9)	210 (52.9)
HRRm unknown	130 (32.6)	131 (33.0)
Based on aggregate, n (%)		
HRRm	111 (27.8)	115 (29.0)
Non-HRRm	279 (69.9)	273 (68.8)
HRRm unknown	9 (2.3)	9 (2.3)
BRCAm prevalence		
Based on aggregate, n (%)		
BRCA1	9 (2.3)	3 (0.8)
BRCA2	38 (9.5)	35 (8.8)
Median time from initial diagnosis to randomization, months (range)	33.6 (4–288)	39.5 (1–279)
Baseline S-prostate specific antigen, median (µg/L), (IQR)	17.90 (6.09–67.00)	16.81 (6.26–53.30)
S/P-alkaline phosphatase, median µkat/L (IQR)	1.88 (1.35–3.38)	1.83 (1.30–3.35)
Baseline S/P-lactate dehydrogenase, median µkat/L (IQR)	3.63 (3.07–4.69)	3.50 (2.93–4.42)
Baseline hemoglobin, median g/L, (IQR)	132.0 (123.0–139.0)	133.0 (124.0–140.0)
Baseline albumin, median g/L (IQR)	43.0 (40.0–45.0)	42.0 (39.0–45.0)
Baseline creatinine, median µmol/L (IQR)	78.0 (69.0–88.4)	77.8 (69.0–88.4)

Data derived from electronic case report forms. *Treatment with next-generation hormonal agents (except abiraterone) was allowed, provided patients had not had PSA, clinical or imaging-based progression during the treatment and the treatment was stopped at least 12 months before randomization. [†]Baseline pain score is based on a patient completing the BPI-SF questionnaire item 3 (worst pain) at least once during the 7 day baseline period and is presented as an average. [‡]Investigators could select more than one site of disease. Entries for "Other locally advanced sites", "Other distant sites" and "Other" have been excluded. [§]HRRm: Any deleterious or suspected deleterious HRR gene mutation detected; non-HRRm: no deleterious or suspected deleterious HRR gene mutation detected; HRRm unknown: patients for whom mutation testing was not performed or where mutation testing failed due to insufficient quantity or quality of sample, or technical failure at sequencing or post-sequencing steps on analysis

BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IQR, interquartile range; NHA, next-generation hormonal agent; PSA, prostate specific antigen.

BRCA1/2-muterte pasienter i PROpel-studien

Som det framgår av Tabell 5, har 2,3 % av pasientene i intervensjonsarmen og 0,8 % av pasientene i komparatorarmen BRCA1-mutasjon, mens 9,5 % av pasientene i intervensjonsarmen og 8,8 % av

pasientene i komparatorarmen har BRCA2-mutasjon. Dette utgjør samlet ca. 11 % av totalpopulasjonen (85 pasienter).

På grunn av den beskjedne størrelsen på subpopulasjonen (BRCA1/2-muterte), samt at mutasjonsstatus først ble kartlagt etter at pasientene ble inkludert i studien (ingen randomisering eller stratifisering knyttet til mutasjonsstatus i forkant), kan det forventes noe ubalanse i pasientkarakteristika mellom behandlingsgruppene i denne subpopulasjonen. For eksempel er medianalder i komparatorarmen noe høyere enn medianalder i intervensjonsarmen (70 år vs. 67 år). Det er også større ubalanse mellom intervensjonsarm og komparatorarm når det gjelder ECOG-funksjonsstatus, der en større andel av pasientene i komparatorarmen har ECOG-status 1 (dvs. redusert aktivitet) (47,4 %) sammenliknet med intervensjonsarmen (23,4 %). Og pasienter i intervensjonsarmen har høyere baseline PSA-nivå (medianverdi) enn pasienter i komparatorarmen.

Tabell 6 viser en oversikt over baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner i PROpel-studien.

Tabell 6: Pasientkarakteristika ved baseline i PROpel-studien (BRCA1/2-subpopulasjon) (Kilde: AstraZeneca)

Baseline Characteristic	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)
Age		
Median (range) age, years	67.0 (43, 83)	70.0 (46, 85)
< 65 years, n (%)	17 (36.2)	11 (28.9)
≥ 65 years, n (%)	30 (63.8)	27 (71.1)
Gleason score, n (%)		
≥ 8	34 (72.3)	25 (65.8)
Missing	3 (6.4)	1 (2.6)
ECOG performance status, n (%)		
0	36 (76.6)	20 (52.6)
1	11 (23.4)	18 (47.4)
Baseline pain score (BPI-SF Item 3 worst pain score)		
≤ 3 (no pain to mild pain)	31 (66.0)	26 (68.4)
≥ 4 (moderate pain to severe pain)	15 (31.9)	10 (26.3)
Missing	1 (2.1)	2 (5.3)
Site of metastases, n (%)		
Bone only	25 (53.2)	20 (52.6)
Visceral (e.g., lung/liver)	5 (10.6)	8 (21.1)
Other	17 (36.2)	10 (26.3)
Docetaxel treatment at mHSPC stage, n (%)	8 (17.0)	10 (26.3)
Median PSA, ug/L	29.0	22.5

3.1.3 Pasientpopulasjon i innsendt helseøkonomisk modell (iht. klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Den innsendte modellen bygger på pasientpopulasjonen fra den pivotale kliniske studien PROpel, og ble justert etter innspill fra medisinske fageksperter som AstraZeneca har vært i kontakt med. Pasientenes høyde ble hentet fra en annen studie, siden den ikke ble målt i PROpel-studien. Tabell 7 viser pasientkarakteristika fra PROpel-studien som AstraZeneca har brukt i sin innsendte grunnanalyse, samt de som Legemiddelverket har brukt i sin hovedanalyse.

Tabell 7: Pasientkarakteristika i innsendt helseøkonomisk modell fra AstraZeneca (avvik fra PROpel med kilder) og verdier brukt i Legemiddelverkets hovedanalyse

Pasientkarakteristika fra innsendt modell til AstraZeneca	Verdier i grunn-analysen til AstraZeneca	Verdier PROpel (ev avvik)	Verdier i analysen til SLV	Kilder AstraZeneca	Begrunnelse SLV
Alder	69,1	69,1	69,1	ITT-population PROpel	Medisinske fageksperter har bekreftet at studiepopulasjon er representativ
Vekt (kg)	82,7	82,7	82,7		
Høyde (cm)	174,9	Ikke målt	174,9	COU-AA-302	
Kroppsoverflate (m ²)	1,98	Beregnet	1,98	Du Bois formula	

Legemiddelverket har i løpet av saksbehandlingen etterspurt en oppdatert modell med BRCA1/2-subgruppen fra PROpel-studien. Den oppdaterte modellen ble mottatt av Legemiddelverket 15.09.2023. Pasientkarakteristika vist i Tabell 7 er uendret i denne oppdaterte modellen, og er like for både ITT-populasjonen og BRCA1/2-subgruppen.

3.1.4 Legemiddelverkets vurdering av pasientpopulasjon

Norske pasienter med mCRPC er muligens noe eldre enn pasientene i studien, i henhold til medisinske fageksperter (medianalder 69 år i PROpel-studien versus minst 72 år anslått i norsk klinisk praksis).

Legemiddelverket mener, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at pasientpopulasjonen fra PROpel-studien hovedsakelig er representativ for norske pasienter. Medisinske fageksperter har imidlertid gitt innspill på at i norsk klinisk praksis vil olaparib kun gis til pasienter som har BRCA1/2-mutasjoner. Legemiddelverket finner støtte for dette i kliniske data fra PROpel-studien, som viser en klar trend i at det er BRCA-muterte pasienter som driver mye av effekten av å legge olaparib til abirateron for ITT-populasjonen. Analysene er imidlertid eksplorative og beheftet med svakheter knyttet til randomisering og gruppestørrelse. EMA har på dette grunnlag valgt å gi MT for hele ITT-populasjonen, uavhengig av mutasjonsstatus, men har samtidig løftet fram informasjon om BRCA-subpopulasjonen i

preparatomtalen til olaparib. FDA har på sin side utstedt MT kun for BRCA1/2-muterte pasienter basert på data fra PROpel-studien (18).

Andel pasienter i PROpel-studien som fikk behandling med NHA eller docetaxel i hormonsensitiv fase av sykdommen var lav (henholdsvis 0,3 % og 23 %), til tross for at andelen pasienter med fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet var høy (henholdsvis 64 % og 61 % i intervensjons- og komparatorarmen). Andel primærmetastatiske pasienter i Norge forventes å være noe lavere enn i PROpel-studien. Ifølge opplysninger fra Kreftregisteret for perioden 2018-2022, hadde 9 % av prostatakreftpasientene fjernspredning ved tidspunkt for diagnose (3). En andel på 34 % ble funnet i en regional registerstudie fra Tønsberg for perioden 2009-2014 (19). Andelen pasienter med primærmetastatisk sykdom som møter til behandling på kreftpoliklinikk/sykehus er trolig noe høyere enn dette (ca. 50 %, ifølge medisinske fageksperter).

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen fra den pivotale kliniske studien PROpel som representativ for de norske pasientene, og relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse.

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at norske mCRPC pasienter uegnet for kjemoterapi kan være noe eldre (70-72 år) enn pasientene i PROpel-studien, som var omtrent 69 år. Legemiddelverket antar imidlertid, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at det vil være subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner som vil være aktuell for behandling med kombinasjonen olaparib/abirateron i norsk klinisk praksis. Pasienter med BRCA1/2-mutasjoner skiller seg noe fra prostatakreftpopulasjonen ved at de ofte er noe yngre enn medianalder på 70-71 år ved diagnose-tidspunktet.

Legemiddelverket endrer ikke alder fra PROpel-studien i modellen, og legger til grunn samme alder som i PROpel-studien i beregningen av alvorlighet både for generell mCRPC-populasjon og pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner.

3.2 Intervensjon

3.2.1 Norsk klinisk praksis

Det forventes at kombinasjonen olaparib/abirateron vil bli forskrevet i henhold til godkjent preparat-omtale. Preparatomtalen anbefaler en dose på 300 mg (to tabletter á 150 mg) olaparib to ganger daglig (tilsvarer en daglig dose på totalt 600 mg), i kombinasjon med 1 000 mg abirateron peroralt én gang daglig, og med tillegg av 5 mg prednisolon (ev. prednison) peroralt to ganger daglig.

Det er anbefalt at behandlingen fortsettes til progresjon av underliggende sykdom eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Videre skal behandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog fortsettes under behandlingen hos alle pasienter som ikke er kirurgisk kastrert (dvs. har gjennomgått bilateral orkiektomi før behandlingen).

3.2.2 Innsendt klinisk dokumentasjon for intervensjon

I PROpel-studien fikk pasientene i intervensjonsarmen olaparib 300 mg to ganger daglig + abirateron 1 000 mg daglig, med tillegg av prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig. Doseringen av olaparib, abirateron og prednisolon er som angitt i preparatomtalen.

Behandlingen i studien fortsatte inntil:

- sykdomsprogresjon (definert av ansvarlig lege i studien ut fra CT/MR-bilder, med bruk av RECIST-kriterier [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v.1.1] for vevslesjoner og PCWG-3 [Prostate Cancer Working Group-3 criteria] for skjelettllesjoner, eller
- uakseptabel toksisitet (bivirkninger), eller
- tilbaketrekking av samtykke om deltakelse i studien.

Ved det foreløpig siste analysetidspunktet av data fra studien (datakutt 12.10.2022) var median total behandlingsvarighet 18,5 måneder for olaparib (IQR: 7,4-33,8 måneder). Median total behandlingsvarighet for abirateron (som inngikk i intervensjonsarmen) var 20,1 måneder (IQR: 8,5-34,2 måneder).

3.2.3 Innsendt helseøkonomisk modell (iht. klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i den innsendte modellen tilsvare intervensjonen i PROpel-studien. I modellen antas det behandling med kombinasjonen olaparib/abirateron så lenge pasienten har tilstrekkelig respons på behandlingen, inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Tabell 8 gir en oversikt over intervensjonen i PROpel-studien, modellen og forventet norsk klinisk praksis.

Tabell 8: Relevans av intervensjon i henhold til norsk klinisk praksis og helseøkonomisk modell (Kilde: AstraZeneca)

Intervensjon	Klinisk dokumentasjon (PROpel)	Brukt i modellen	Forventet norsk klinisk praksis
Dosering	Olaparib 600 mg + abirateron 1 000 mg + prednison/prednisolon* 10 mg	Olaparib 600 mg + abirateron 1 000 mg + prednison/prednisolon 10 mg	Olaparib 600 mg + abirateron 1 000 mg + prednison/prednisolon 10 mg
Behandlingslengden	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.		

*Kun prednisolon brukes i norsk klinisk praksis.

I den helseøkonomiske modellen er KM-kurver for behandlingsvarighet fra PROpel-studien ekstrapolert uavhengig av progresjon, men med en begrensning slik at varighet av behandlingen ikke kunne overstige totaloverlevelsen i modellen. Se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse.

3.2.4 Legemiddelverkets vurdering av intervensjon

Doseringen av kombinasjonen olaparib/abirateron med tillegg av prednisolon i de innsendte analysene, antas å være representativ for slik behandlingen vil foregå i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar modelleringen av intervensjonen. Se kapittel 3.4.1 for beskrivelse av ekstrapolering av behandlingsvarighet.

3.3 Komparator

3.3.1 Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen med mCRPC, som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi, skal i dag behandles med abirateron i kombinasjon med prednisolon, i henhold til det nasjonale handlingsprogrammet for prostatakreft og anbefalingene i onkologianbudet til Sykehusinnkjøp (se kapittel 1.4.2).

Abirateron er imidlertid anbefalt som førstevalg også for pasienter med mHSPC, og videre bruk/sekvensering har med dette blitt endret fra tidligere anbefalinger, der docetaxel var førstevalg ved mHSPC (dvs. forut for 1. linje mCRPC). Pasienter som tidligere har mottatt NHA og progrediert på denne behandlingen, vil i de fleste tilfeller ikke motta NHA på nytt. Dette innebærer at abirateron og enzalutamid ikke vil brukes etter hverandre (stor grad av kryssresistens). For disse pasientene vil behandling med docetaxel kunne være aktuell som 1. linje behandling ved mCRPC, med mindre denne behandlingen har blitt gitt i kastrasjonssensitiv fase. Re-behandling med docetaxel kan likevel vurderes ved langt progresjonsfritt intervall.

Olaparib i kombinasjon med abirateron og prednisolon/prednison er indisert til behandling av pasienter med mCRPC, der kjemoterapi *ikke* er klinisk indisert, slik at denne kombinasjonsbehandlingen ikke vil fortrenge bruken av docetaxel som 1. linjebehandling ved mCRPC. Dette innebærer at kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron vil være aktuell som 1. linjebehandling ved mCRPC for pasienter som har fått docetaxel i tidligere behandlingsfaser av sykdommen (pre-mCRPC), og vil komme som et tillegg til dagens behandling med abirateron i kombinasjon med prednisolon. Til tross for at godkjent indikasjon gjelder for hele pasientpopulasjonen, har medisinske fageksperter gitt tilbakemelding på at det vil være pasienter med BRCA1/2-mutasjoner som vil være aktuelle å gi kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron til i norsk klinisk praksis.

3.3.2 Innsendt klinisk dokumentasjon for komparator

I PROpel-studien fikk pasientene i komparatorarmen placebo to ganger daglig + abirateron 1 000 mg daglig, med tillegg av prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig. Doseringen av abirateron og prednisolon er som angitt i preparatomtalen. Behandlingen i studien fortsatte inntil:

- sykdomsprogresjon (samme kriterier som beskrevet for intervensjonsarmen), eller
- uakseptabel toksisitet (bivirkninger), eller
- tilbaketrekking av samtykke om deltakelse i studien.

Ved det foreløpig siste analysetidspunktet av data fra studien (datakutt 12.10.2022) var median total behandlingsvarighet 15,7 måneder for placebo (IQR: 8,1-29,6 måneder). Median total behandlingsvarighet for abirateron (som inngikk i komparatorarmen) var 15,7 måneder (IQR: 8,0-30,3 måneder).

3.3.3 Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte modellen samsvarer komparator (abirateron med tillegg av prednisolon/prednison) med komparator benyttet i PROpel-studien, som vist i Tabell 9.

Tabell 9: Relevans av komparator i henhold til norsk klinisk praksis og helseøkonomisk modell (Kilde: AstraZeneca)

Komparator	Klinisk dokumentasjon (PROpel)	Brukt i modell	Forventet norsk klinisk praksis
Dosering	Abirateron 1 000 mg + Prednisolon*/prednison 10 mg	Abirateron 1 000 mg + Prednisolon/prednison 10 mg	Abirateron 1000 mg + Prednisolon/prednison 10 mg
Behandlingslengde	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.		

*Kun prednisolon brukes i norsk klinisk praksis.

I den helseøkonomiske modellen er KM-kurver for behandlingsvarighet fra PROpel-studien ekstrapolert uavhengig av progresjon, men med en begrensning slik at varighet av behandlingen ikke kunne overstige totaloverlevelsen i modellen. Se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse.

3.3.4 Legemiddelverkets vurdering av komparator

I PROpel-studien fikk pasientene abirateron sammen med prednison eller prednisolon. Medisinske fageksperter har gitt innspill på at i norsk klinisk praksis anvendes i all hovedsak prednisolon i kombinasjon med abirateron. Prednison og prednisolon anses å ha lik effekt. Legemiddelverket vurderer at komparator-armen fra PROpel-studien og modelleringen av denne er representativ for behandling i norsk klinisk praksis. Se kapittel 3.4.1 for vurdering av ekstrapolering av behandlingsvarighet.

Ved mCRPC brukes abirateron sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig. Det sies i preparatomtalen til abirateron ikke noe om hvordan den daglige dosen skal gis. I preparatomtalen til olaparib til behandling av pasienter med mCRPC, er det angitt at olaparib skal gis i kombinasjon med abirateron 1 000 mg peroralt én gang daglig. Videre er det angitt at abirateron skal gis sammen med prednison eller prednisolon 5 mg peroralt to ganger daglig. Den daglige dosen (10 mg) blir den samme.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

3.4.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Det foreligger tre datakutt i forbindelse med PROpel-studien; datakutt 1 (DCO1) (30.07.2021), datakutt 2 (DCO2) (14.03.2022) og datakutt 3 (DCO3) (12.10.2022). Det første datakuttet er primært analyse-tidspunkt for det primære utfallsmålet (radiografisk progresjonsfri overlevelse; rPFS). Fra det andre analysetidspunktet rapporteres interimresultater for et viktig sekundært utfallsmål (totaloverlevelse; OS), og resultater fra dette analysetidspunktet inngår i EPAR. Det tredje analysetidspunktet er det siste prespesifiserte analysetidspunktet for OS-data.

Med unntak av primært utfallsmål (rPFS), er det data fra det siste datakuttet som blir belyst for aktuelle sekundære utfallsmål i denne rapporten, ettersom det er disse som er benyttet i den helseøkonomiske analysen.

Primært utfallsmål:

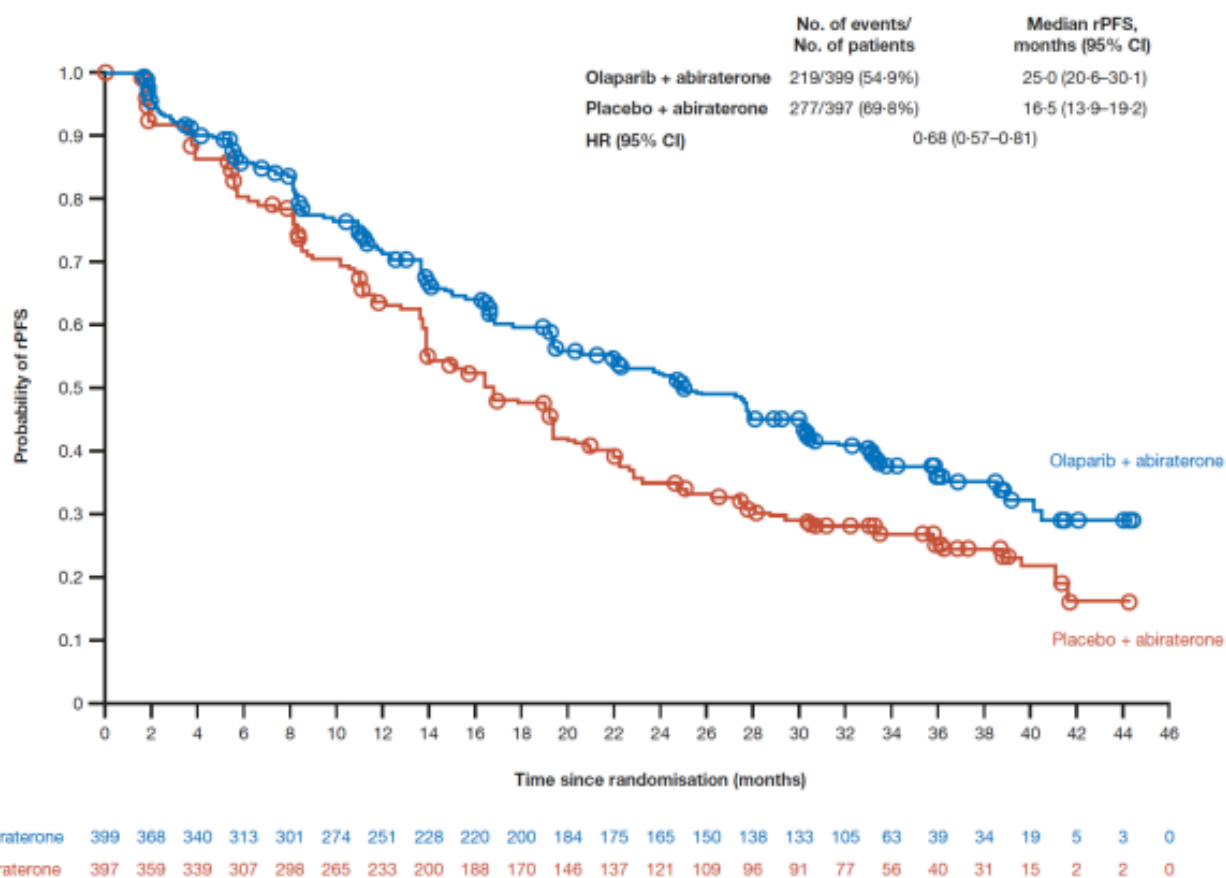
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), ITT-populasjon

Det primære effektendepunktet i PROpel-studien er radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), vurdert av ansvarlig lege i studien (utprøvervurdert). Det ble også gjort sensitivitetsanalyser av rPFS, basert på vurderingen til en blindet, uavhengig evalueringskomité (BICR). Videre ble det gjort eksplorative subgruppeanalyser knyttet opp mot ulike potensielle, prognostiske faktorer (f.eks. HRR-mutasjonsstatus, herunder BRCA1/2).

Ved første datakutt (30.07.2021) hadde 394 pasienter hatt en PFS-hendelse (49,5 % datamodenhet); 168 hendelser (42,1 %) i olaparib/abirateron-armen og 226 hendelser (56,9 %) i abirateron-armen. Median rPFS var statistisk signifikant lengre for olaparib/abirateron-armen (24,8 måneder) sammenliknet med abirateron-armen (16,6 måneder), en forskjell på 8,2 måneder (HR: 0,66; 95 % KI: 0,54-0,81; $p < 0,001$). Utprøvervurdert rPFS ble understøttet av en datagjennomgang gjort av en blindet, uavhengig evalueringskomité (BICR) (HR: 0,61; 95 % KI: 0,49-0,74; $p < 0,001$).

Ved det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) er det kun deskriptive rPFS-data som foreligger, ettersom resultatene var statistisk signifikante allerede ved første datakutt. Resultatene fra denne siste analysen støtter opp under de første analyseresultatene; median rPFS var 25,0 måneder i olaparib/abirateron-armen og 16,5 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 8,5 måneder (HR: 0,68; 95 % KI: 0,57-0,81).

Figur 5 viser KM-kurver for rPFS ved det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.22) i PROpel-studien.



Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) fra PROpel-studien (ITT-populasjon) (datakutt 12.10.2022) (20)

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), BRCA1/2-subpopulasjon

Post-hoc eksplorative subgruppeanalyser ble gjort bl.a. for pasientpopulasjonen med etablert BRCA1/2-mutasjonsstatus (n=85 pasienter). Ved første datakutt (30.07.2021) var det 14 av 47 pasienter (29,8 %) med PFS-hendelser i olaparib/abirateron-armen og 28 av 38 pasienter (73,7 %) med PFS-hendelser i abirateron-armen. Median rPFS ble ikke nådd i olaparib/abirateron-armen, mens den var 8,4 måneder i abirateron-armen (HR: 0,23; 95 % KI: 0,12-0,43).

Til sammenlikning var det ved første datakutt (30.07.2021) for pasientpopulasjonen uten BRCA1/2-mutasjoner (non-BRCA1/2-mutasjonsstatus) (n=693) 148 av 343 pasienter (43,1 %) med PFS-hendelser i olaparib/abirateron-armen og 194 av 350 pasienter (55,4 %) med PFS-hendelser i abirateron-armen. Median rPFS var 24,1 måneder i olaparib/abirateron-armen og 19,0 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 5,1 måneder (HR: 0,76; 95 % KI: 0,61-0,94).

Resultater fra det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) for pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner er presentert av AstraZeneca i forbindelse med innsendelsen av oppdatert dokumentasjon (15.09.2023). Resultater fra denne siste analysen støtter opp under/forsterker de første analyseresultatene. Det var 18 av 47 pasienter (38,3 %) med PFS-hendelser i olaparib/abirateron-armen

og 31 av 38 pasienter (81,6 %) med PFS-hendelser i abirateron-armen. Median rPFS var 38,5 måneder i olaparib/abirateron-armen, mens den var 8,4 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 30,1 måneder (HR: 0,23; 95 % KI: 0,12-0,40).

Sekundære utfallsmål:

Totaloverlevelse (OS), ITT-populasjon

Et viktig sekundært effektendepunkt i PROpel-studien er totaloverlevelse (OS).

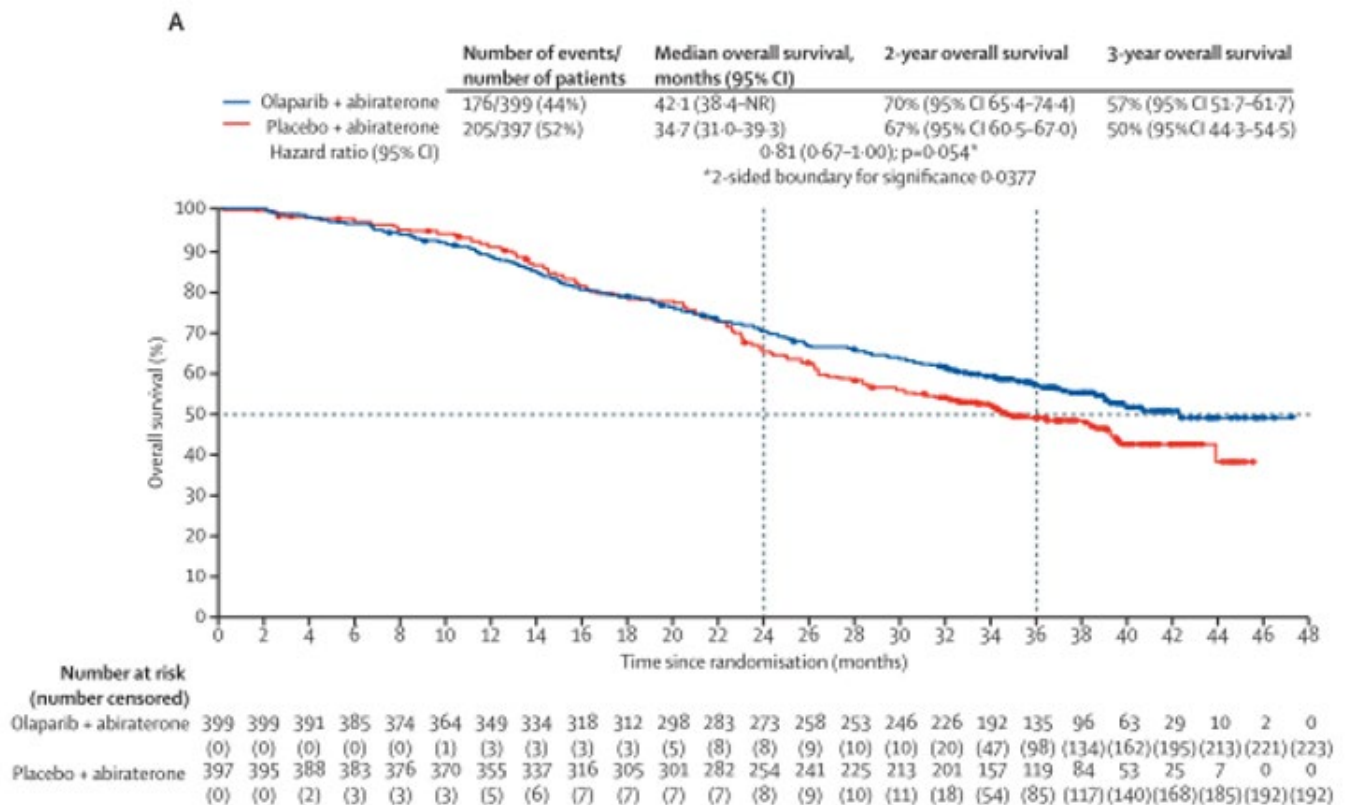
Ved første analysetidspunkt (datakutt 30.07.2021) var OS-data umodne (28,6 % datamodenhet). Median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene, og det ble ikke vist noen statistisk signifikant forbedring av OS for olaparib/abirateron-armen (HR: 0,86; 95 % KI: 0,66-1,12; p=0,29).

Det tredje analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) er det siste prespesifiserte analysetidspunktet for OS-data. Ved dette tidspunktet var 381 av 796 pasienter (48 %) døde. Blant pasientene som fortsatt var med i studien, var det 210 pasienter i intervensjonsarmen og 178 pasienter i komparatorarmen, og av disse fikk henholdsvis 110 pasienter og 79 pasienter aktiv behandling i intervensjons- og komparatorarmen.

Resultater fra det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) er ikke statistisk signifikante, men viser en trend i forbedret OS i olaparib/abirateron-armen sammenliknet med abirateron-armen for ITT-populasjonen (datamodenhet 47,9 %). Median OS var 42,1 måneder i olaparib/abirateron-armen og 34,7 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 7,4 måneder (HR: 0,81; 95 % KI: 0,67–1,00; p=0,054⁸).

Figur 6 viser KM-kurver for OS ved foreløpig siste analysetidspunkt (datakutt 12.10.22) i PROpel-studien.

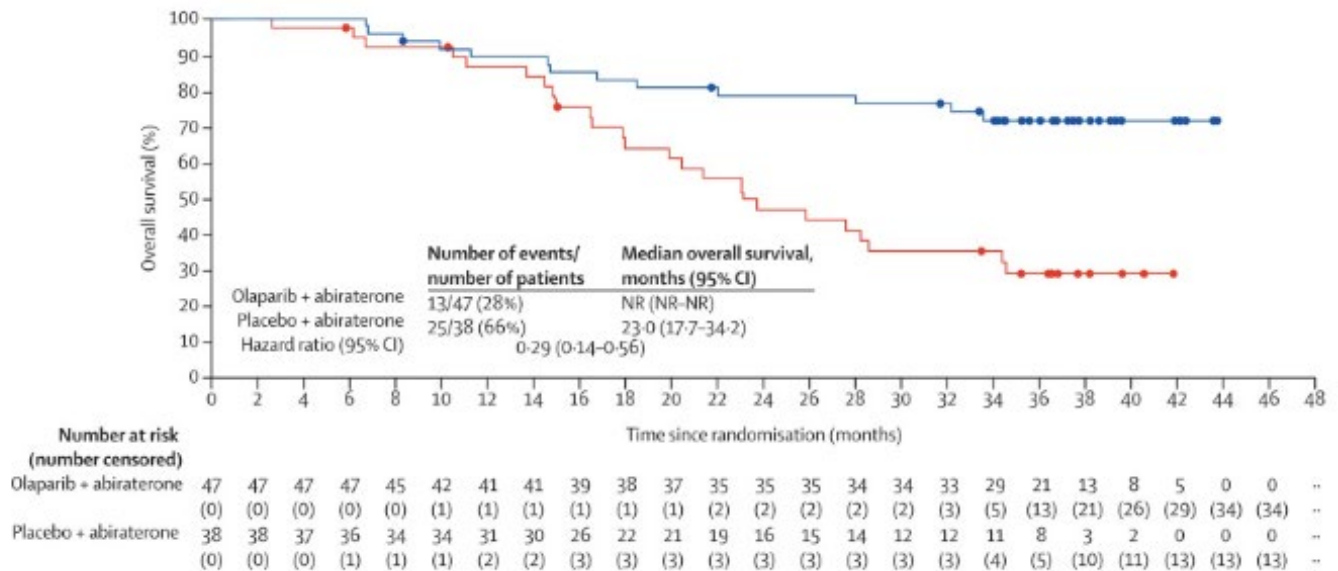
⁸ 2-sidig grenseverdi for signifikans: 0,0377.



Figur 6: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) fra PROpel-studien (ITT-populasjon) (datakutt 12.10.2022) (20)

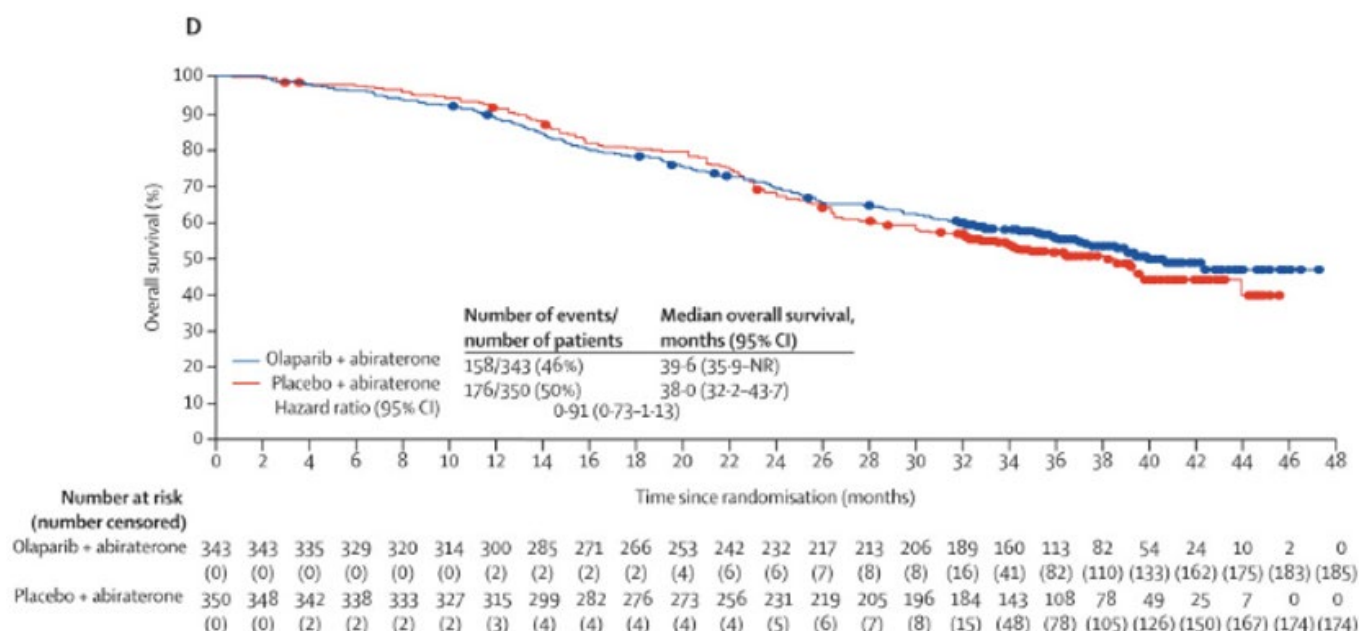
Totaloverlevelse (OS), BRCA1/2-subpopulasjon

Post-hoc eksplorative subgruppeanalyser fra det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) for pasientpopulasjonen med etablert BRCA1/2-mutasjonsstatus, viste at det var 13 av 47 pasienter (28 %) med OS-hendelser i olaparib/abirateron-armen og 25 av 38 pasienter med OS-hendelser (66 %) i abirateron-armen. Median OS ble ikke nådd i olaparib/abirateron-armen, mens den var 23,0 måneder i abirateron-armen (HR: 0,29; 95 % KI: 0,14-0,56). Dette er vist i Figur 7.



Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) fra PROpel-studien (BRCA1/2-mutasjonsstatus) (datakutt 12.10.2022) (20)

Til sammenlikning var det ved det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) for pasientpopulasjonen uten BRCA1/2-mutasjoner (non-BRCA1/2-mutasjonsstatus) 158 av 343 pasienter (46 %) med OS-hendelser i olaparib/abirateron-armen og 176 av 350 pasienter (50 %) med OS-hendelser i abirateron-armen. Median OS var 39,6 måneder i olaparib/abirateron-armen og 38,0 måneder i abirateron-armen, en forskjell på 1,6 måneder (HR: 0,91; 95 % KI: 0,73-1,13). Dette er vist i Figur 8.



Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) fra PROpel-studien (non-BRCA1/2-mutasjonsstatus) (datakutt 12.10.2022) (20)

Tabell 10 viser OS-resultater for ulike pasientpopulasjoner ved det foreløpig siste datakuttet i PROpel-studien (12.10.2022).

Tabell 10: Resultater for totaloverlevelse (OS) for ulike pasientpopulasjoner i PROpel-studien (datakutt 12.10.2022) (20)

Subgruppe*	Median totaloverlevelse (OS) (mnd.) intervensjon versus komparator
ITT (n=796)	42,1 vs. 34,7 HR: 0,81 (95 % KI: 0,67–1,00; p=0,054)
BRCA1/2-muterte (n=85)	NR vs. 23,0 HR: 0,29 (95 % KI: 0,14–0,56)
Non-BRCA1/2-muterte (n=693)	39,6 vs. 38,0 HR: 0,91 (95 % KI: 0,73–1,13)
HRR-muterte (n=226)	NR vs. 28,5 HR: 0,66 (95 % KI: 0,45–0,95)
Non-HRR-muterte (n=552)	42,1 vs. 38,9 HR: 0,89 (95 % KI: 0,70–1,14)

HRR: homolog rekombinasjon reparasjonsogen; NC: ikke kalkulerbar; NR: ikke nådd;

*18 pasienter med ukjent HRR-mutasjonsstatus ble ekskludert fra subgruppeanalyser

Øvrige effektendepunkter

Andre sekundære effektendepunkter rapportert er tid til første påfølgende behandling (TFST) og tid til andre sykdomsprogresjon (PFS2). Objektiv responsrate (ORR), PSA responsrate og tid til PSA-progresjon var blant de eksplorative effektendepunktene. Disse effektendepunktene blir ikke nærmere belyst i denne metodevurderingen.

Etterfølgende behandling

Resultater fra det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 12.10.2022) viste at 179 av 399 pasienter (45 %) i intervensjonsarmen og 216 av 397 pasienter (54 %) i komparatorarmen fikk etterfølgende behandling i studien. Den mest vanlige etterfølgende behandlingen var kjemoterapi; hos 123 av 399 pasienter (31 %) i intervensjonsarmen og hos 167 av 397 pasienter (42 %) i komparatorarmen. NHA ble gitt til 67 av 399 pasienter (17 %) i intervensjonsarmen og 75 av 397 pasienter (19 %) i komparatorarmen. PARP-hemmer ble gitt til 2 av 399 pasienter (1 %) i intervensjonsarmen og 5 av 397 pasienter (1 %) i komparatorarmen.

3.4.1.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen er en «partitioned survival»-modell med tre helsestadier.

Kaplan-Meier-dataene for forløpsdataendepunktene rPFS, OS og behandlingsvarighet fra det siste datakuttet (12.10.2022) fra PROpel-studien er brukt i modellen. Pasientdataene ble parametrisert og ekstrapolert utover studieoppfølgingstiden (33 måneder median oppfølgingstid) for å modellere relativ effekt og behandlingsvarighet gjennom modellens tidshorisont. AstraZeneca vurderte antagelsene om proporsjonal hasard og *accelerated failure time* (AFT), samt tilpasning til parametriske kurver basert på diagnostiske plott (logkumulativ hasardsplott, logodds, lognormal og quantile-quantile (QQ) plott, Schoenfeld residualplott, empirical og smoothed hazardsplott).

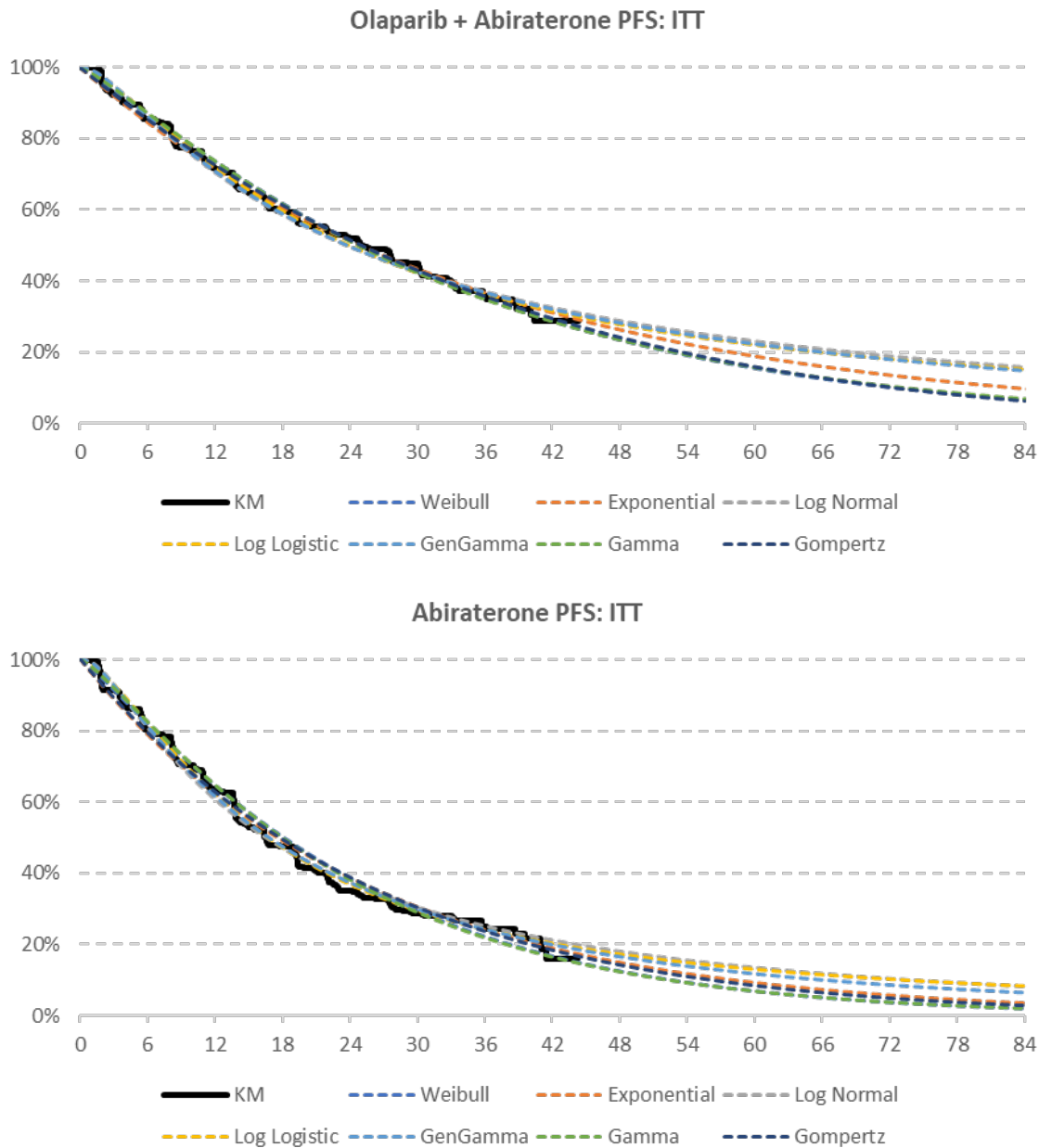
Standard parametriske kurver ble vurdert (eksponentiell, Weibull, Gompertz, gamma, lognormal, loglogistisk og generalisert gamma). Statistisk tilpasning ble vurdert, basert på AIC og BIC. Visuell tilpasning ble vurdert ut fra Kaplan-Meier-data fra PROpel-studien, og plausibilitet av ekstrapolert kurve ble vurdert ved å sammenligne andre datakilder og innspill fra AstraZenecas medisinske rådgivere, samt andre kliniske eksperter.

Den opprinnelige helseøkonomiske analysen til AstraZeneca inkluderte ITT-populasjonen og subgruppen HRR-muterte. Medisinske fageksperter mente at en analyse av BRCA-subgruppen var hensiktsmessig, fordi behandling av pasienter uten BRCA1/2-mutasjoner foreløpig ikke er aktuelt i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket etterspurte derfor en oppdatert modell med BRCA1/2-muterte pasienter fra PROpel-studien (i tillegg til opprinnelig ITT-populasjon). Den oppdaterte helseøkonomiske modellen var uendret i henhold til modellstruktur og modellantakelser, unntatt fordeling av etterfølgende behandling for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner. AstraZeneca gjorde nødvendige statistiske analyser for subgruppen (bl.a. ekstrapoleringer av OS- og rPFS-data).

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) - ITT-populasjonen

AstraZeneca brukte utprøvervurdert rPFS som mål for progresjon av sykdommen i den helseøkonomiske modellen. Det var lagt inn restriksjoner i modellen, slik at hasarden for progresjon eller død ikke kunne bli lavere enn bakgrunnsdødeligheten, og slik at ekstrapolert rPFS ikke kunne bli høyere enn ekstrapolert OS.

AstraZeneca vurderte at antagelsen om PH ikke var oppfylt og at effekten av å legge olaparib til abirateron så ut til å variere over tid. QQ-plott indikerte at en AFT-modell heller ikke ville passe (se Appendiks 1: Parametrisering av studiedata (ITT-populasjon)). Derfor ble parametriske forløpsdatakurver tilpasset de to behandlingsarmene individuelt. Basert på AIC og BIC verdier og visuell vurdering av kurvetilpasning, var alle kurvene godt tilpasset KM-dataene for rPFS fra PROpel-studien, som vist i Figur 9.



Figur 9: (rPFS) KM-kurver fra PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for intervensjonsarmen (øverst) og komparatorarmen (nederst) (Kilde: AstraZeneca)

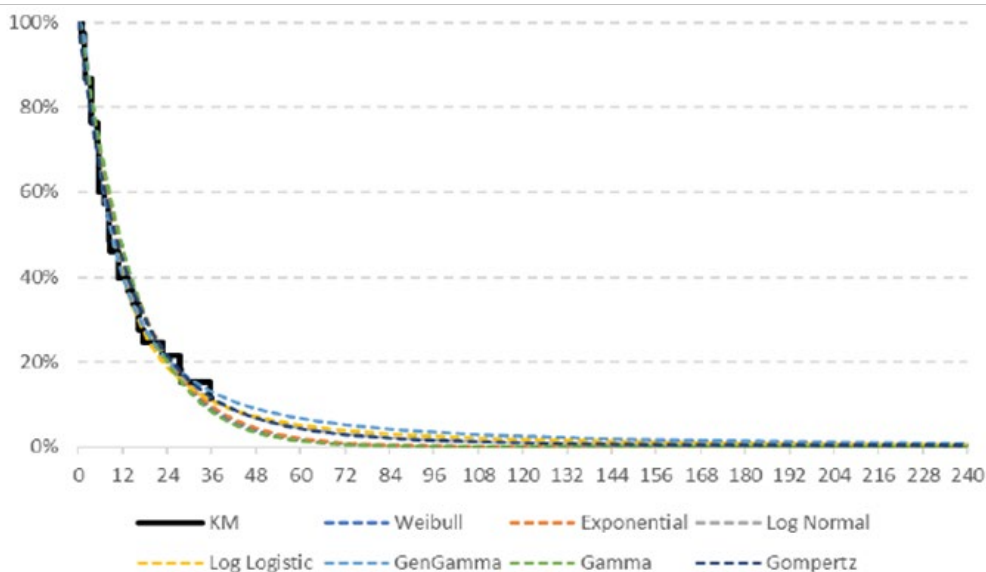
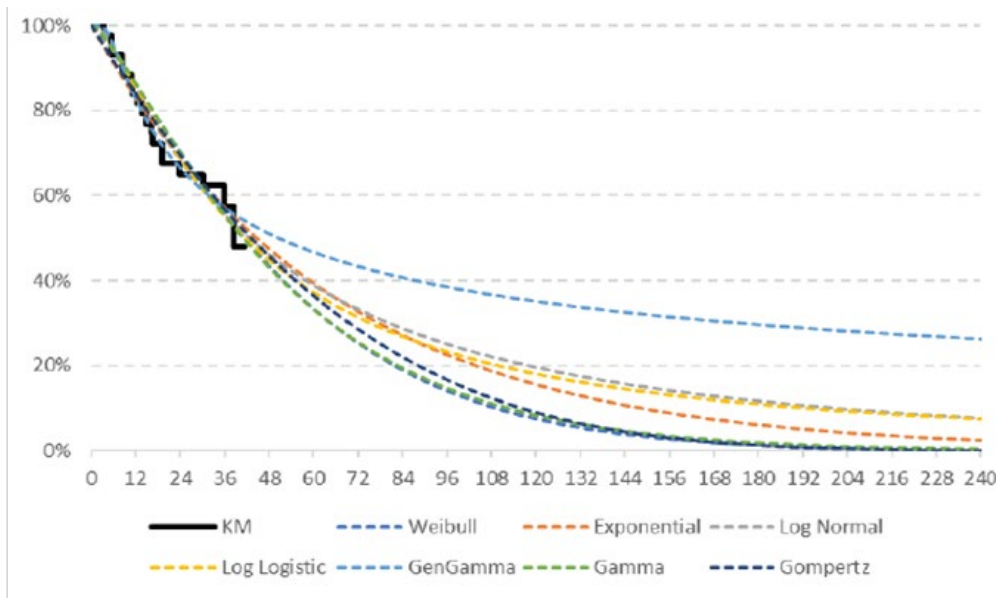
AstraZeneca vurderte overlevelsesestimater for rPFS fra studiene COU-AA-302 (21) (abirateron) og PREVAIL (22) (enzalutamid), som indikerte at en ikke-monoton hasard er plausibelt for denne pasientpopulasjonen med prostatakreft, behandlet med abirateron eller enzalutamid. En raskt avtagende hasard tidlig i behandlingsforløpet, hvor pasienter som er lenge i progresjonsfri stadium har lavere sannsynlighet for progresjon, ble vurdert klinisk plausibelt.

Ut fra en samlet vurdering av hasardsplott og visuell tilpassing til KM-data, valgte derfor AstraZeneca å framskrive rPFS for komparatorarmen med lognormal kurve. Siden lognormal hadde best statistisk tilpasning for intervensjonsarmen og gav plausible langtidsestimater, ble denne også valgt for ekstrapolering av intervensjonsarmen fra PROpel-studien.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) - subgruppe BRCA1/2-mutasjoner

Tabell 61 (se Appendiks 3) oppsummerer AstraZenecas vurderinger og valg ved parametrisk kurve-tilpasning for rPFS for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner.

Figur 10 viser KM-data for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner plottet med de testede parametriske kurvene.



Figur 10: (rPFS) KM-kurver fra BRCA1/2-mutert subgruppe i PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for intervensjonsarmen (øverst) og komparatorarmen (nederst) (Kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca anvendte en analyse (CAPTURE) over fem studier av pasienter med kjente BRCA-mutasjoner behandlet med NHA eller taksaner for å validere langtids-rPFS i abirateron-armen. Kurver med ikke-monoton hasard ble vurdert som mest passende basert på AIC, BIC og visuell vurdering av kurvetilpasning. I forhold til de eksterne dataene fra CAPTURE, vurderte AstraZeneca at langtids effekten ikke nødvendigvis var bedre i BRCA-dataene fra PROpel-studien, selv om median rPFS i abirateron-armen var lenger sammenliknet med CAPTURE. Lognormal kurve ble derfor valgt for abirateron, fordi av kurvene med ikke-

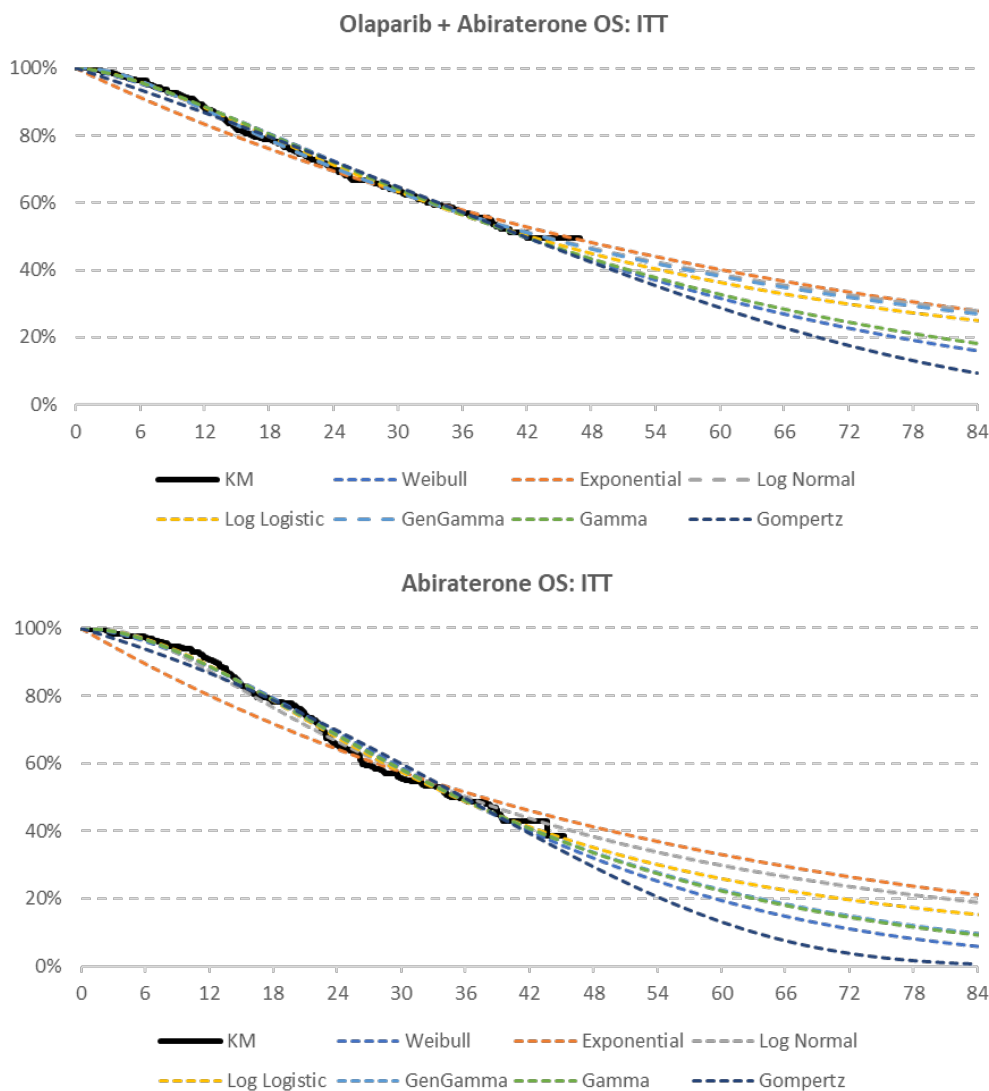
monoton hasard, gav denne den laveste 5-års rPFS (4,5 %) og var mest i samsvar med CAPTURE. AstraZeneca valgte også lognormal kurve for framskrivning av olaparib + abirateron.

Totaloverlevelse (OS) - ITT-populasjonen

Det er inkludert restriksjoner i modellen slik at hasarden for å dø ikke kan bli lavere enn bakgrunnsdødeligheten. Behandlingsbytte var ikke tillat i PROpel-studien. Det var fem pasienter i komparatorarmen i PROpel-studien som mottok etterfølgende behandling med PARP-hemmer (inkludert olaparib). AstraZeneca fikk innspill fra klinikere på at denne andelen var i samsvar med klinisk praksis i Norge, og justering for behandlingsbytte i komparatorarmen ble vurdert ikke nødvendig.

AstraZeneca vurderte at antagelsene om PH og AFT ikke var oppfylt, og QQ-plott indikerte at en AFT-modell heller ikke ville passe (se Appendiks 1: Parametrisering av studiedata (ITT-populasjon)). Derfor ble parametriske forløpsdatakurver tilpasset de to behandlingsarmene individuelt.

Figur 11 viser KM-kurver fra PROpel-studien med de parametriske kurvene.



Figur 11: (OS) KM-kurver fra PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for intervensjonsarmen (øverst) og komparatorarmen (nederst) (Kilde: AstraZeneca)

AIC og BIC viste at lognormal, generalisert gamma, loglogistisk og gamma hadde god statistisk tilpasning til intervensjonsarmen, og de samme kurvene i tillegg til Weibull hadde god statistisk tilpasning til komparatorarmen. AstraZeneca vurderte imidlertid at kurver med ikke-monoton hasard ville være mest plausible, fordi glattet hasard fra studiedataene viste at det var et platå i hasarden rundt 18 måneder. Dermed var det generalisert gamma og loglogistisk som ble vurdert videre for komparatorarmen. Data fra COU-AA-302-studien (21) (med 65 % datamodenhet) ble videre brukt for validering av langtidsoverlevelse for komparatorarmen fra PROpel-studien, ekstrapolert med generalisert gamma og loglogistisk kurve, som vist i Figur 61 (se Appendiks 4). Generalisert gamma estimerte mer i samsvar med COU-AA-302-studien enn loglogistisk.

Medisinsk ekspert som AstraZeneca konsulterte, gav innspill på om lag 25 % overlevelse ved 5 år og om lag 5-10 % ved 10 år, i overensstemmelse med finske data, der 5- og 7-års overlevelse ble rapportert til henholdsvis 24 % og 12 % (23).

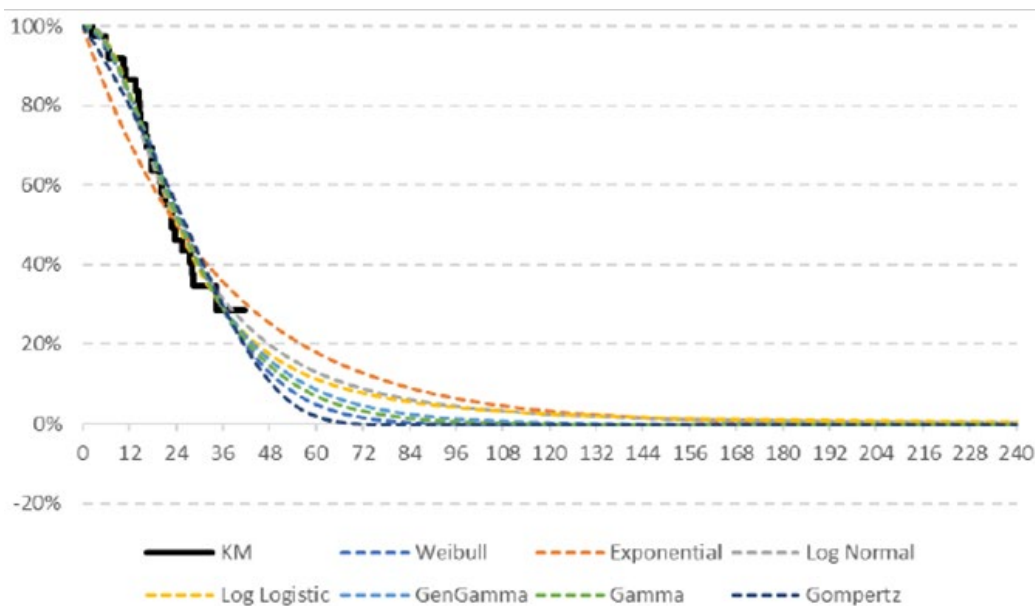
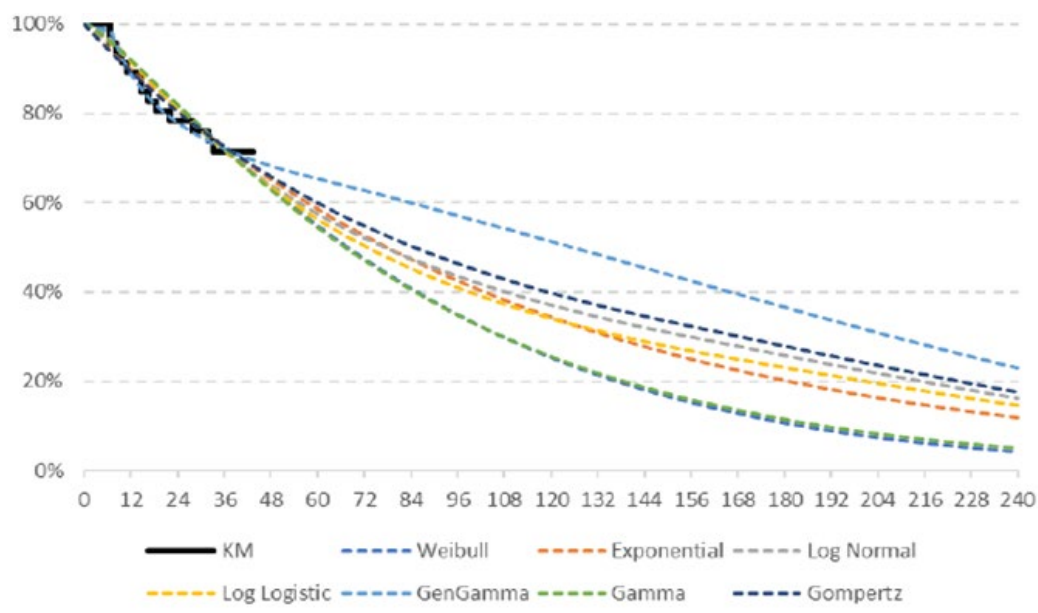
For intervensjonsarmen mente AstraZeneca at også lognormal, i tillegg til generalisert gamma og loglogistisk, var et plausibelt alternativ for ekstrapolering, da denne ble hevdet å være lik loglogistisk. Alle tre kurvene viste god tilpasning til dataene for intervensjonsarmen fra PROpel-studien. Videre vurdering av ekstrapoleringskurve ble gjort ved å se på forskjell i overlevelse mellom behandlingsarmene (Landmarkestimater) og varighet av behandlingseffekt. AstraZeneca mente at det var indikasjon på vedvarende behandlingseffekt av olaparib ved å se på logkumulativ hasardsplott at hasarden mellom de to behandlingsarmene divergerte fra om lag 23 måneder. En separasjon av KM-kurvene sees omtrent ved det tidspunktet.

AstraZeneca valgte ekstrapolering av OS med generalisert gamma for komparatorarmen, basert på totalvurdering av statistisk og visuell tilpassing, hasardform og god overenstemmelse med eksterne data fra COU-AA-302-studien, finske «real-world»-data og innspill fra kliniker. Samme funksjonsform ble også valgt for intervensjonsarmen, basert på plausibel langtidsnytte når olaparib gis sammen med abirateron, som AstraZeneca mente vises gjennom separasjon av KM-kurvene fra PROpel-studien.

Totaloverlevelse (OS) - subgruppe BRCA1/2-mutasjoner

Tabell 62 (se Appendiks 3) oppsummerer AstraZenecas vurderinger og valg ved parametrisk kurve-tilpasning for OS for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner.

Figur 12 viser KM-data for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner plottet med de testede parametriske kurvene.

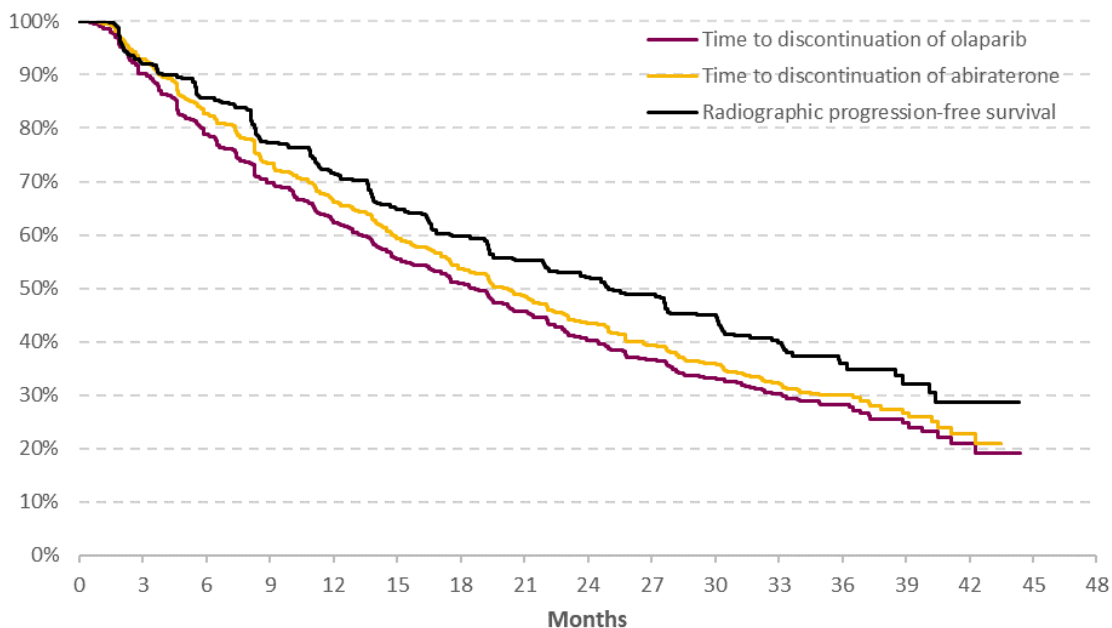


Figur 12: (OS) KM-kurver fra BRCA1/2-mutert subgruppe i PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for intervensjonsarmen (øverst) og komparatorarmen (nederst) (Kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca anvendte en analyse (CAPTURE) over fem studier av pasienter med kjente BRCA-mutasjoner behandlet med NHA eller taksaner for å validere OS i abirateron-armen. Loglogistisk kurve ble valgt for abirateron-armen, basert på statistisk tilpasning, glattet hasard og eksterne data. For olaparib + abirateron-armen valgte AstraZeneca eksponentiell kurve, begrunnet med at konstant hasard delvis reflekterer lav hasard før progresjon og en økt hasard etter progresjon, fordi det er begrensede behandlingsmuligheter for pasienter med BRCA1/2-mutasjoner.

Behandlingsvarighet - ITT-populasjonen

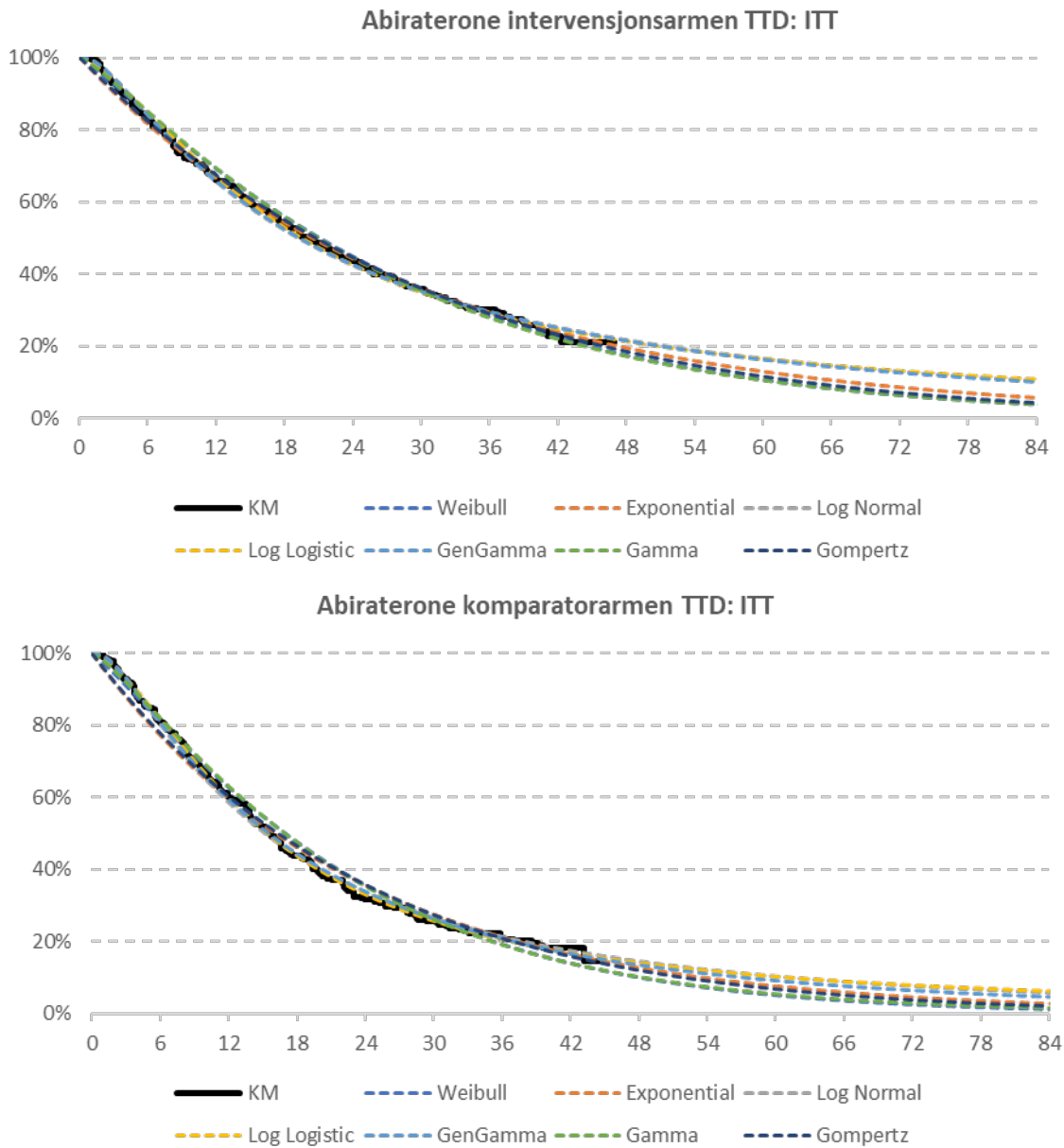
I den helseøkonomiske modellen er KM-kurver for behandlingsvarighet fra PROpel-studien ekstrapolert uavhengig av progresjon, men med en begrensning slik at varighet av behandlingen ikke kunne overstige totaloverlevelsen i modellen. I studien seponerte pasientene behandling med olaparib før de avsluttet abirateron, derfor ble behandlingsvarighet modellert separat for olaparib og abirateron, se Figur 13.



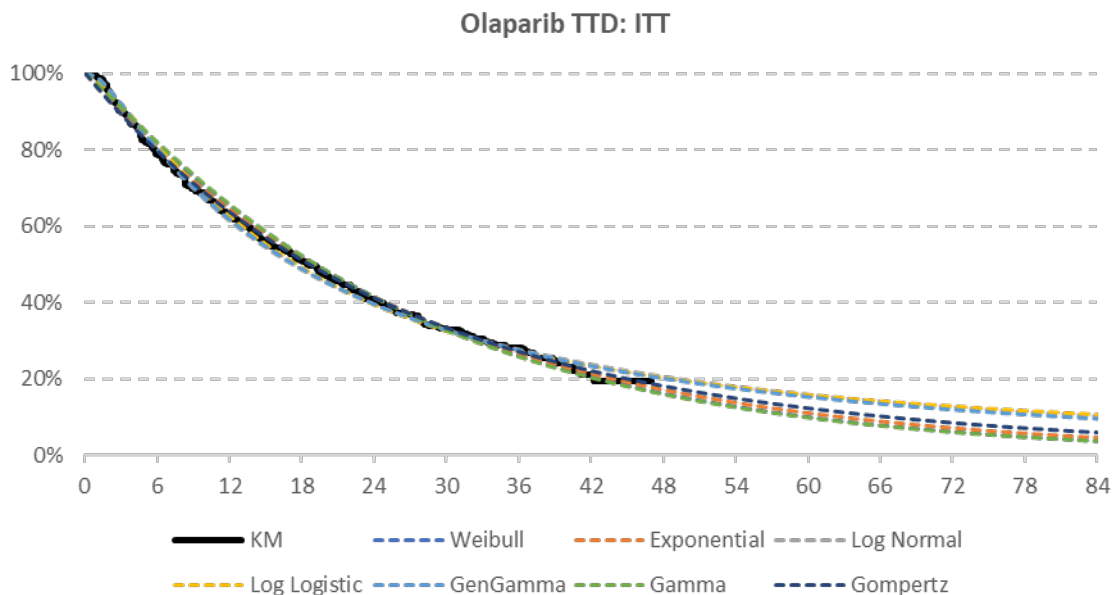
Figur 13: KM-kurver for behandlingsvarighet fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca ekstrapolerte abirateron i de to behandlingsarmene individuelt, basert på antagelsen om at både PH og AFT var brutt (se Appendiks 2: Parametrisering av studiedata (BRCA1/2-subgruppe)).

Lognormal, generalisert gamma og loglogistisk viste best statistisk tilpasning, basert på AIC og BIC. Glattet hasardsplott indikerte en ikke-monoton hasard og visuelt var alle kurvene godt tilpasset, som vist i Figur 14 og Figur 15.



Figur 14: (TTD) KM-kurver fra PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for abirateron i intervensjonsarmen (øverst) og abirateron i komparatorarmen (nederst) (Kilde: AstraZeneca)



Figur 15: (TTD) KM-kurver fra PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for olaparib (Kilde: AstraZeneca)

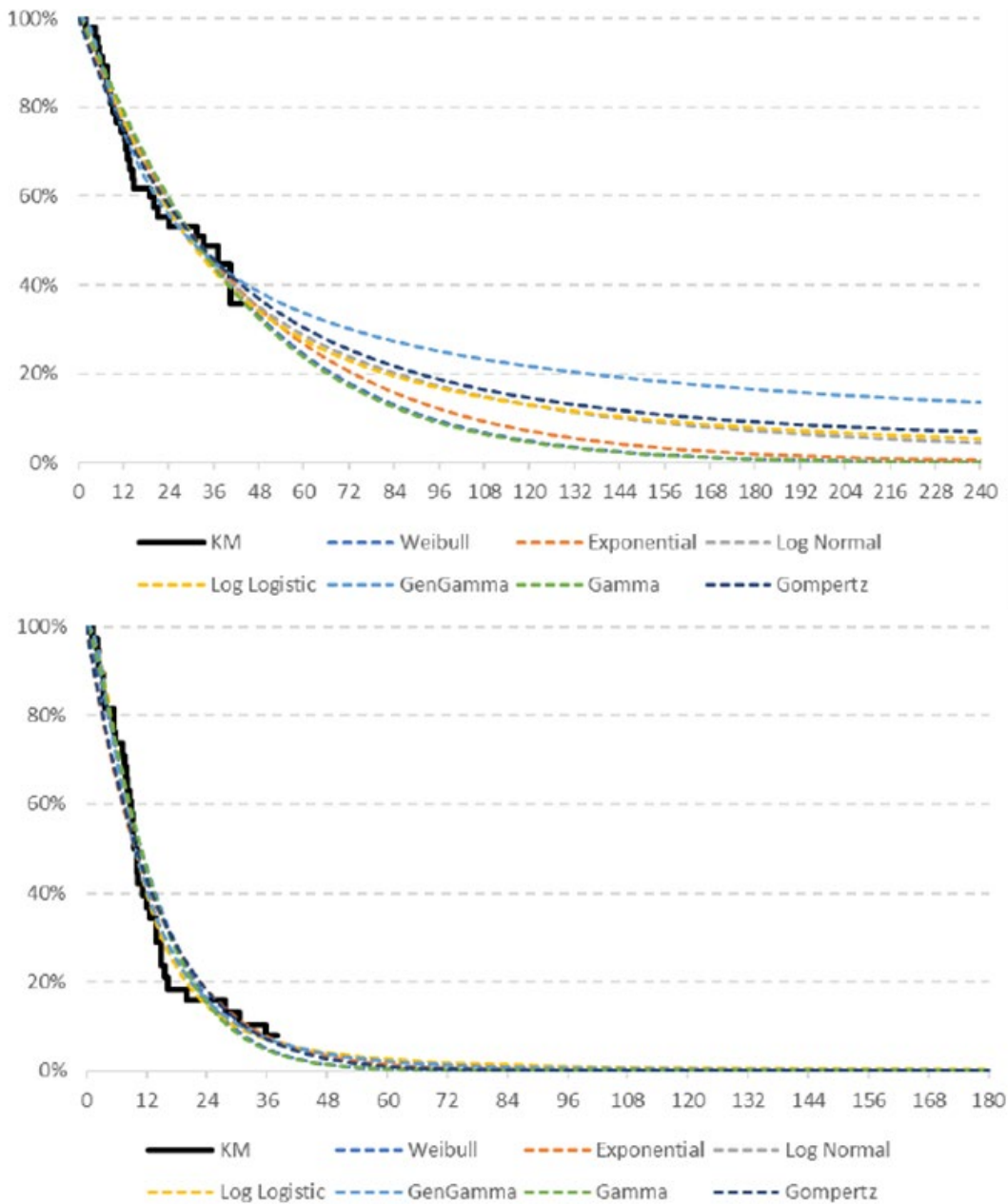
AstraZeneca valgte å ekstrapolere abirateron i komparatorarmen med loglogistisk kurve, basert på statistisk og visuell tilpassing. Loglogistisk ble også valgt for abirateron i intervensjonsarmen.

Det manglet data på behandlingsvarighet av placebo i komparatorarmen, og kun olaparib i intervensjonsarmen ble ekstrapolert. Lognormal og generalisert gamma viste god statistisk tilpasning, mens alle kurvene visuelt var godt tilpasset. Basert på studiedata, avsluttet pasientene behandlingen med olaparib før de avsluttet behandlingen med abirateron, og AstraZeneca valgte å ekstrapolere olaparib behandlingsvarighet med generalisert gamma for å sikre at behandlingsvarigheten for olaparib ikke overskred behandlingsvarighet for abirateron og rPFS.

Behandlingsvarighet - subgruppe BRCA1/2-mutasjoner

Tabell 63 (se Appendiks 3) oppsummerer AstraZenecas vurderinger og valg ved parametrisk kurve-tilpasning av behandlingsvarighet for abirateron for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner.

Figur 16 viser KM-data for behandlingsvarighet for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner plottet med de testede parametriske kurvene for abirateron.

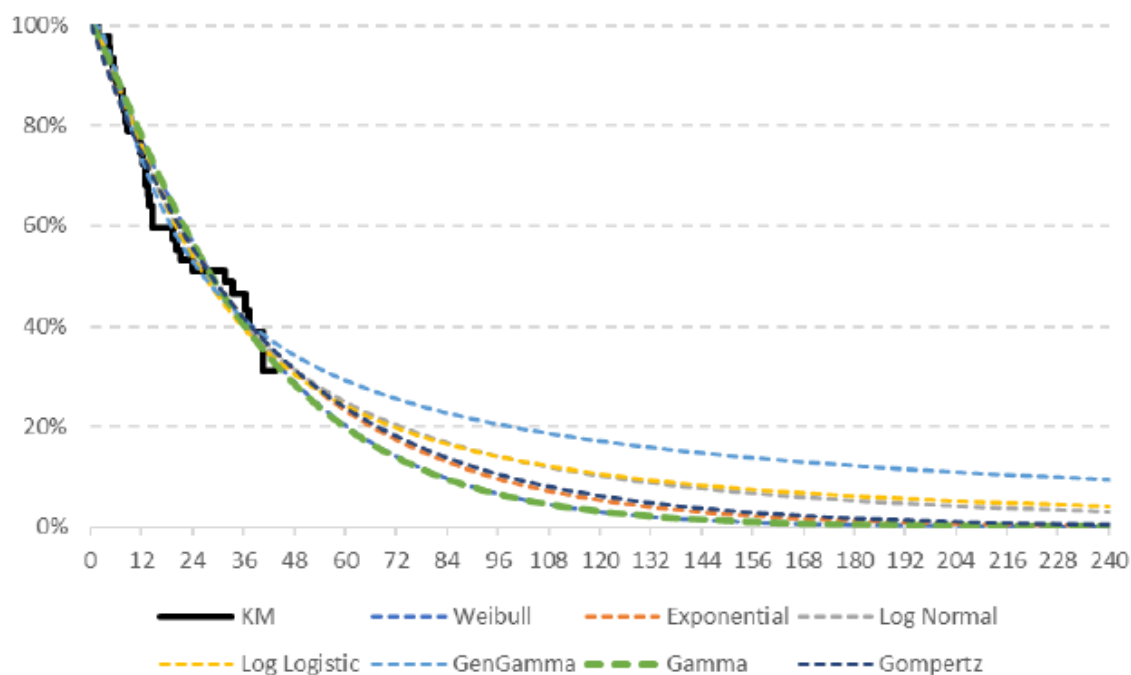


Figur 16: (Behandlingsvarighet) KM-kurver fra BRCA1/2-mutert subgruppe i PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for abirateron i intervensjonsarmen (øverst) og abirateron i komparatorarmen (nederst) (Kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca valgte å framskrive abirateron i begge behandlingsarmene med loglogistisk kurve.

Tabell 64 (se Appendiks 3) oppsummerer AstraZenecas vurderinger og valg ved parametrisk kurve-tilpasning av behandlingsvarighet for olaparib for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner.

Figur 17 viser KM-data for behandlingsvarighet for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner plottet med de testede parametriske kurvene for olaparib.



Figur 17: Behandlingsvarighet: KM-kurver fra BRCA1/2-mutert subgruppe i PROpel-studien og parametriske ekstrapoleringskurver for olaparib (Kilde: AstraZeneca)

Behandlingsvarighet for olaparib var marginalt kortere enn for abirateron, og AstraZeneca valgte loglogistisk kurve også for framskrivning av behandlingsvarighet for olaparib, basert på samlet vurdering av tilpasning.

3.4.1.3 Legemiddelverkets vurdering av utfall

Dokumentasjonen som AstraZeneca leverte rundt kurveframskrivning, var utfyllende og grundig.

Tester og plott for å vurdere PH og AFT viser at antagelsene ikke er oppfylt for noen av de inkluderte endepunktene (rPFS, OS og behandlingsvarighet), og Legemiddelverket støtter at behandlingsarmene fra PROpel-studien parametriseres og ekstrapoleres individuelt.

Post-hoc subgruppeanalyser knyttet opp mot biomarkørstatus (BRCA1/2-mutasjoner) på primære og sekundære effektendepunkter, viste at kombinasjonen olaparib/abirateron gjennomgående var mer effektiv enn abirateron alene, og at pasienter med BRCA1/2-mutasjoner gjennomgående hadde bedre effekt av behandlingen enn pasienter uten slike mutasjoner.

PROpel-studien var imidlertid designet for å undersøke effekt av kombinasjonen olaparib/abirateron versus abirateron på totalpopulasjonen, og antall pasienter og hendelser knyttet opp til enkelte

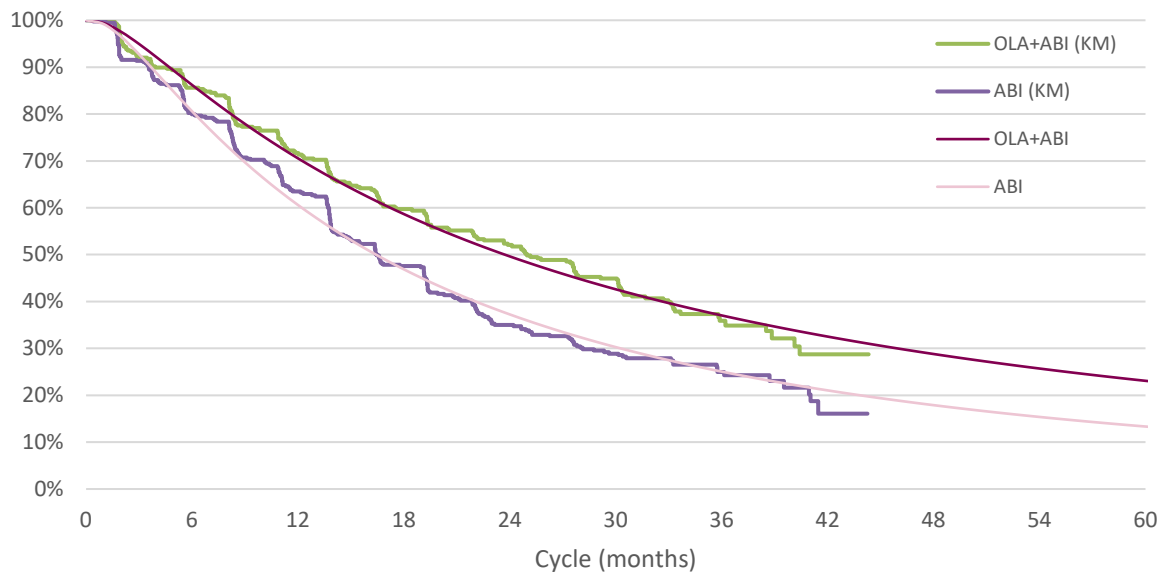
subpopulasjoner (f.eks. BRCA1/2-mutasjoner) er lavt (kun ca. 11 % av totalpopulasjonen [85 pasienter] har BRCA1/2-mutasjoner). Til tross for at studien ikke har statistisk styrke til å konkludere om forskjeller mellom subgruppene, er det likevel en klar trend i at det er BRCA1/2-muterte pasienter som driver mye av effekten av å legge olaparib til abirateron for ITT-populasjonen. For subgruppen som ikke har BRCA1/2-mutasjoner, kan det likevel ikke utelukkes en viss effekt av kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron på rPFS, som vist av analyseresultatene ved første datakutt i studien (30.07.2021) (se kapittel 3.4.1.1).

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) - ITT-populasjonen

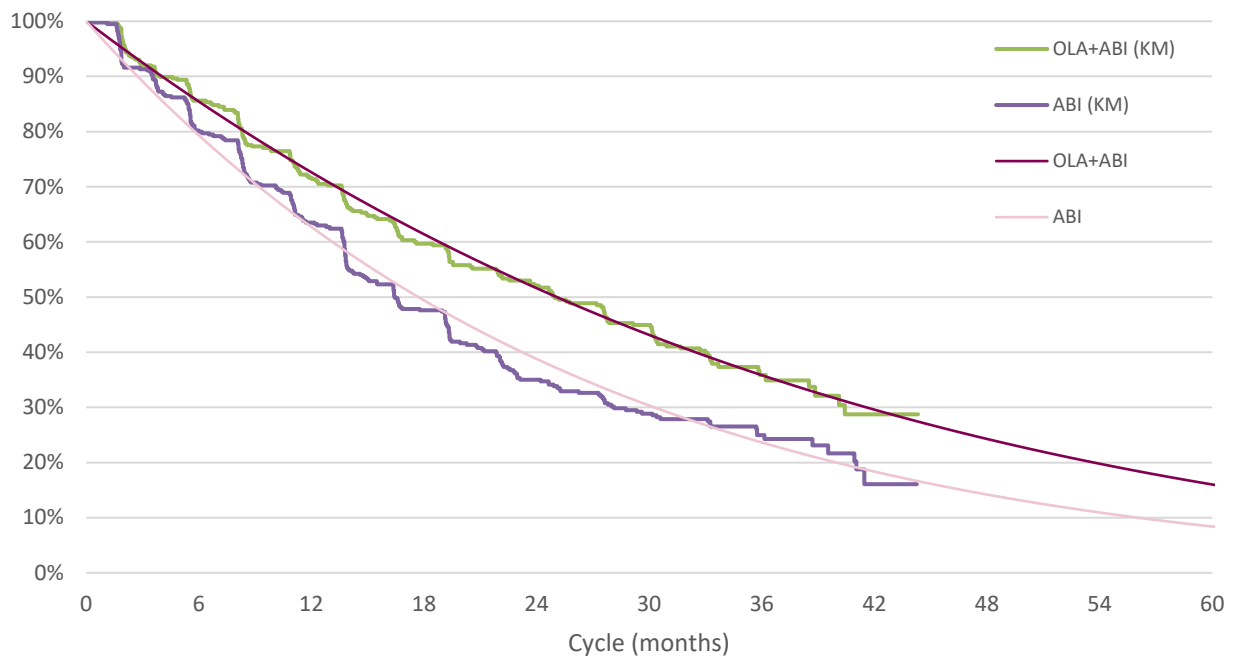
rPFS i den helseøkonomiske modellen var utprøvert. Siden PROpel-studien var dobbeltblindet har dette trolig liten innvirkning på resultatet. En vurdering gjort av en blindet, uavhengig evalueringskomité (BICR) for de to første datakuttene fra studien, viste en overenstemmelse på 86,6 % og støttet robustheten til det primære utprøvert rPFS-endepunktet.

Legemiddelverket støtter at hverken AFT eller PH ser ut til å være oppfylt og at individuell kurvetilpasning er riktig. Statistisk tilpasning basert på AIC og BIC, tyder på at lognormal passer best til KM-dataene fra PROpel-studien for begge behandlingsarmene, men Legemiddelverket vurderer at denne kan overestimere rPFS for begge behandlingsarmene. Hasardplottene viser at hasarden fra studien ikke har en form som avviker vesentlig fra hasarden til de testede parametriske kurvene. AstraZenecas valg av lognormal overestimerer rPFS for begge behandlingsarmene, vurdert ut fra visuell tilpasning til KM-data. Nest beste statistisk tilpassede kurve (generalisert gamma) overestimerer også noe, mens den kurven som best ser ut til å følge KM-kurvene fra PROpel-studien (Gompertz), rangerer dårligst med hensyn på statistisk tilpasning. Endring fra lognormal i begge behandlingsarmene til generalisert gamma har liten innvirkning på modellens resultat (øker IKER med ca. 20 000 NOK). Endring fra lognormal til Gompertz har også marginal innvirkning.

Legemiddelverket beholder lognormal framskrivning av rPFS for ITT-populasjonen (se Figur 18), men belyser framskrivning av rPFS med Gompertz som en scenarioanalyse (se Figur 19).



Figur 18: Framskrivning av rPFS i ITT-populasjonen med lognormal kurve

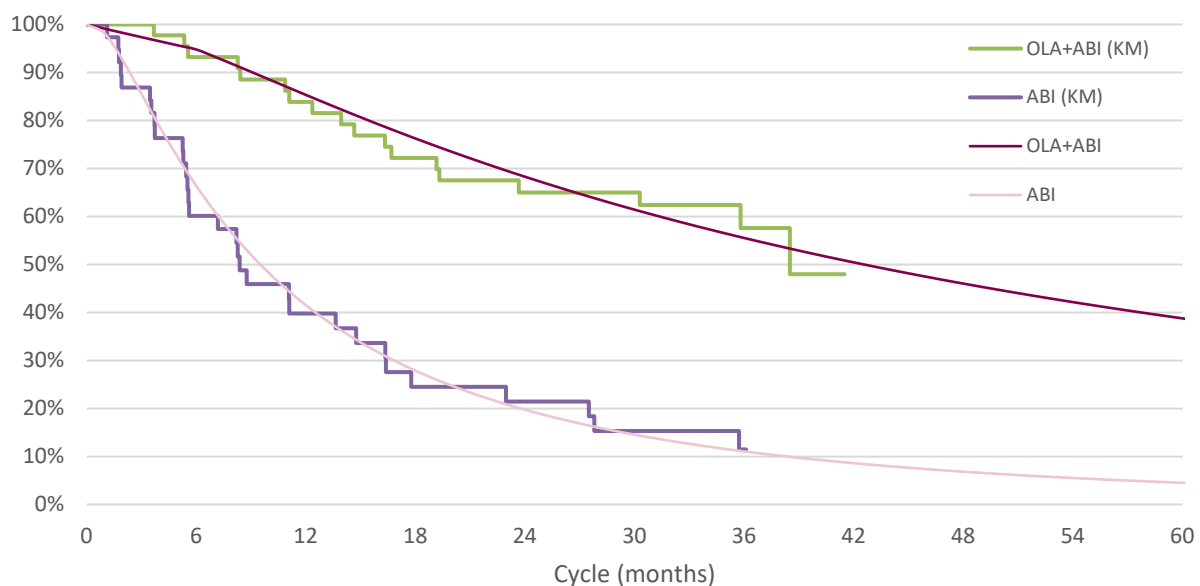


Figur 19: Framskrivning av rPFS i ITT-populasjonen med Gompertz kurve

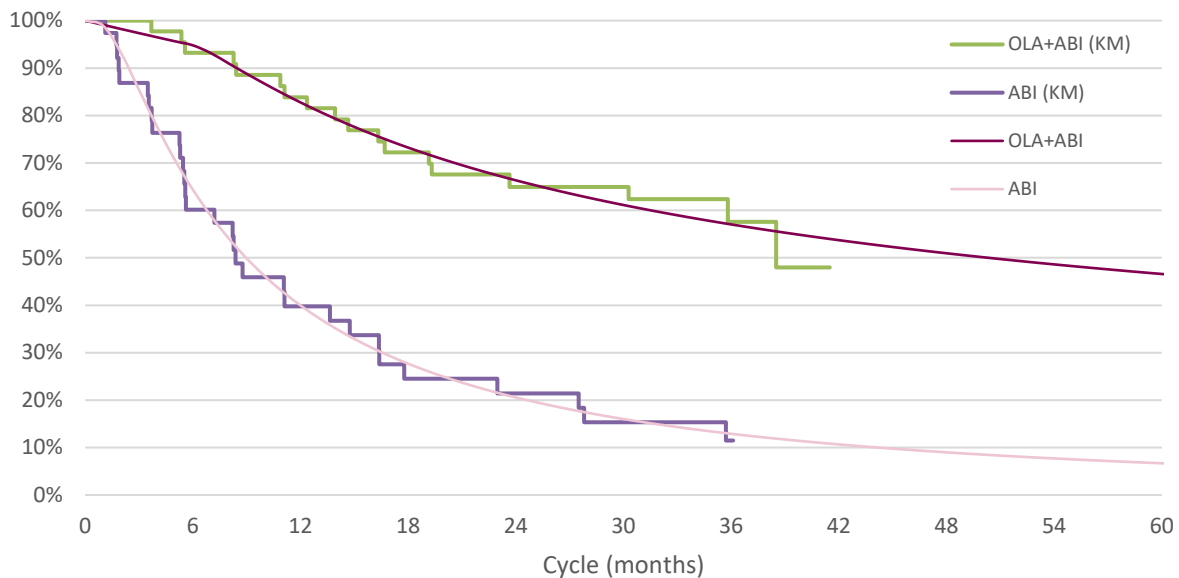
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) - subgruppe BRCA1/2-mutasjoner

rPFS-dataene for BRCA1/2-subgruppen hadde en datamodenhet på 82 % for placebo + abirateron, mens den for olaparib bare var 38 %. Legemiddelverket støtter at hverken AFT eller PH ser ut til å være oppfylt og at individuell kurvetilpasning er riktig. Statistisk tilpasning, basert på AIC og BIC, tyder på at lognormal passer best til KM-dataene fra PROpel-studien for begge behandlingsarmene. Hasardplottene viser svært stor variasjon i dataene, spesielt i placebo + abirateron-armen, og må tillegges mindre vekt i kurvevalg. For placebo + abirateron er det relativt liten variasjon i hvordan de ulike kurvene visuelt sett passer til KM-dataene for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner, og liten spredning i framskrivning. Lognormal og generalisert gamma viser begge god tilpasning visuelt og statistisk, der generalisert gamma er noe mer optimistisk enn lognormal.

Legemiddelverket beholder lognormal framskrivning av rPFS for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner (se Figur 20), men belyser framskrivning med generalisert gamma som en scenarioanalyse (se Figur 21).



Figur 20: Framskrivning av rPFS i subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner med lognormal kurve



Figur 21: Framskrivning av rPFS i subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner med generalisert gamma kurve

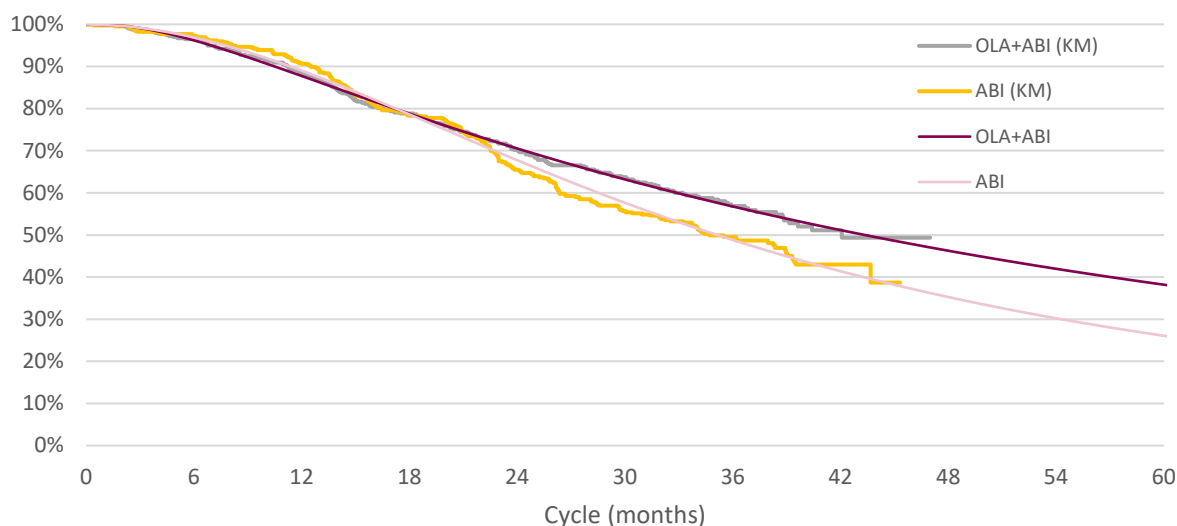
Totaloverlevelse (OS) - ITT-populasjonen

OS-dataene fra PROpel-studien har en datamodenhet på henholdsvis om lag 50 % og 44 % for komparator- og intervensjonsarmen. Median var nådd i begge behandlingsarmene. OS-dataene viser en separasjon av KM-kurvene for de to behandlingsarmene ved om lag 22 måneder, glattet hasardsplott viser et platå fra rundt 18 måneder og til 36 måneder i begge behandlingsarmene, mens uglattet hasardsplott viser at variasjonen er stor, spesielt i intervensjonsarmen. PROpel-studien var ikke styrkeberegnet til å vise statistisk signifikante forskjeller i OS mellom behandlingsarmene. Analyser fra første og siste datakutt i PROpel-studien viste at OS i økende grad gikk i favør av intervensjonsarmen med økende modenhet av dataene, som redegjort for under kapittel 3.4.1.1.

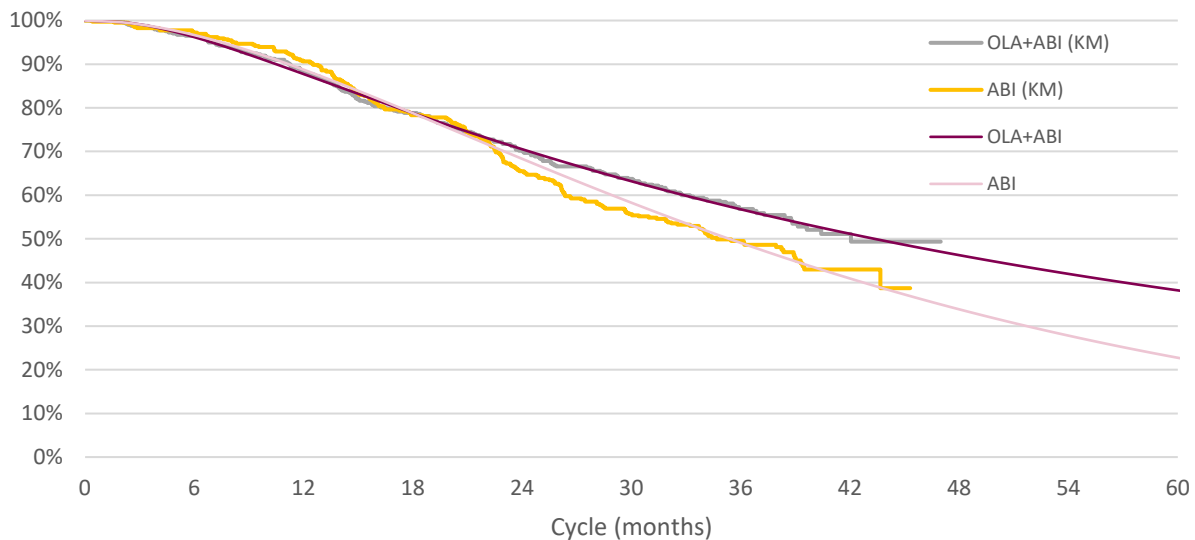
Legemiddelverket støtter at hverken AFT eller PH ser ut til å være oppfylt og at individuell kurvetilpasning er riktig. Statistisk tilpasning, basert på AIC og BIC, tyder på at loglogistisk kurve gav best statistisk tilpasning for komparatorarmen, med gamma og Weibull som de nest beste. Glatte hasardsplott viste tilsvarende. Data fra et finsk register indikerte en overlevelse på om lag 25 % etter 5 år og 5-10 % etter 10 år. Legemiddelverket vurderer at generalisert gamma, som AstraZeneca valgte, underestimerer overlevelsen i komparatorarmen (23 % etter 5 år og 2,6 % etter 10 år) sammenliknet med finske data og det AstraZenecas kliniker gav innspill på. Samtidig er generalisert gamma mer i overensstemmelse med dataene for abirateron fra COU-AA-302-studien (65 % datamodenhet). Loglogistisk, som gir 26 % overlevelse etter 5 år og om lag 8 % etter 10 år, er mer i samsvar med eksterne data, og i tillegg bedre tilpasset dataene fra PROpel-studien, basert på statistisk (AIC, BIC) og visuell vurdering av tilpasning til KM-dataene fra PROpel-studien. For intervensjonsarmen er lognormal, loglogistisk og generalisert gamma best tilpasset, basert på AIC, BIC og hasardsplott, men visuell vurdering vurdert med KM-data fra PROpel-studien kan tyde på at både generalisert gamma og lognormal overestimerer overlevelsen noe samtidig som loglogistisk underestimerer noe.

Medisinske fageksperter gav innspill på at de ikke tror at pasientgruppen som helhet vil ha nytte av kombinasjonsbehandlingen olaparib/abirateron, ettersom en gruppeeffekt på OS uavhengig av mutasjonsstatus ikke er vist. Per i dag er det bare vist forbedret overlevelse for subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner, og det er derfor uklart hvilke andre subpopulasjoner som ev. kan ha nytte av denne behandlingen. Siden behandling med olaparib også er forbundet med noen uheldige bivirkninger, vil behandlingen derfor være aktuell for den gruppen pasienter der det er vist nytte i form av forlenget overlevelse.

Valg av kurve for framskrivning av OS i ITT-populasjonen har svært stor innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket velger, basert på vurderingene og innspill beskrevet over, framskrivning med loglogistisk kurve for placebo + abirateron-armen og beholder framskrivning med generalisert gamma for olaparib-armen (se Figur 22). Generalisert gamma i begge behandlingsarmene belyses som en scenarioanalyse (se Figur 23).



Figur 22: Framskrivning av OS i ITT-populasjonen med generalisert gamma kurve i intervensjonsarmen og loglogistisk i komparatorarmen



Figur 23: Framskrivning av OS i ITT-populasjonen med generalisert gamma kurve i begge behandlingsarmer

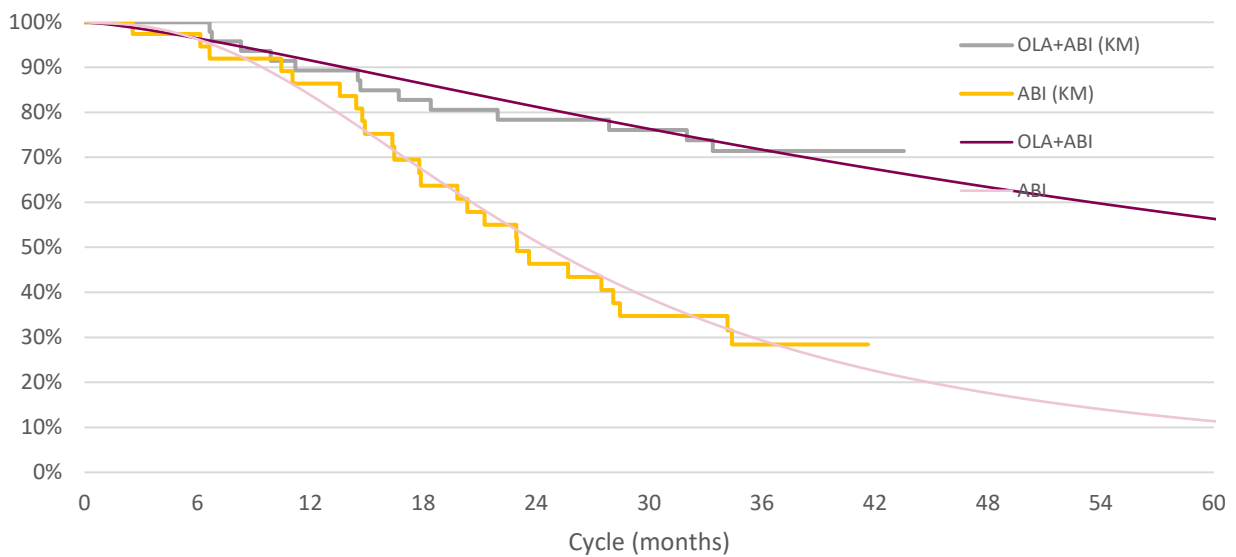
Totaloverlevelse (OS) - subgruppe BRCA1/2-mutasjoner

OS-dataene for subgruppen hadde en datamodenhet på 66 % for placebo + abirateron, mens for olaparib + abirateron var den bare 28 % og svært umoden. Dette sammen med lavt pasientantall gjør kurvevalg for framskrivning meget usikker. Som for rPFS, viser hasardsplott for placebo + abirateron stor variasjon, og glattet hasard er dermed usikker og tillegges mindre vekt ved kurvevalg. Legemiddelverket støtter at hverken AFT eller PH ser ut til å være oppfylt og at individuell kurvetilpasning er riktig. Loglogistisk og generalisert gamma hadde best statistisk tilpasning, basert på AIC og BIC, for henholdsvis placebo + abirateron og olaparib.

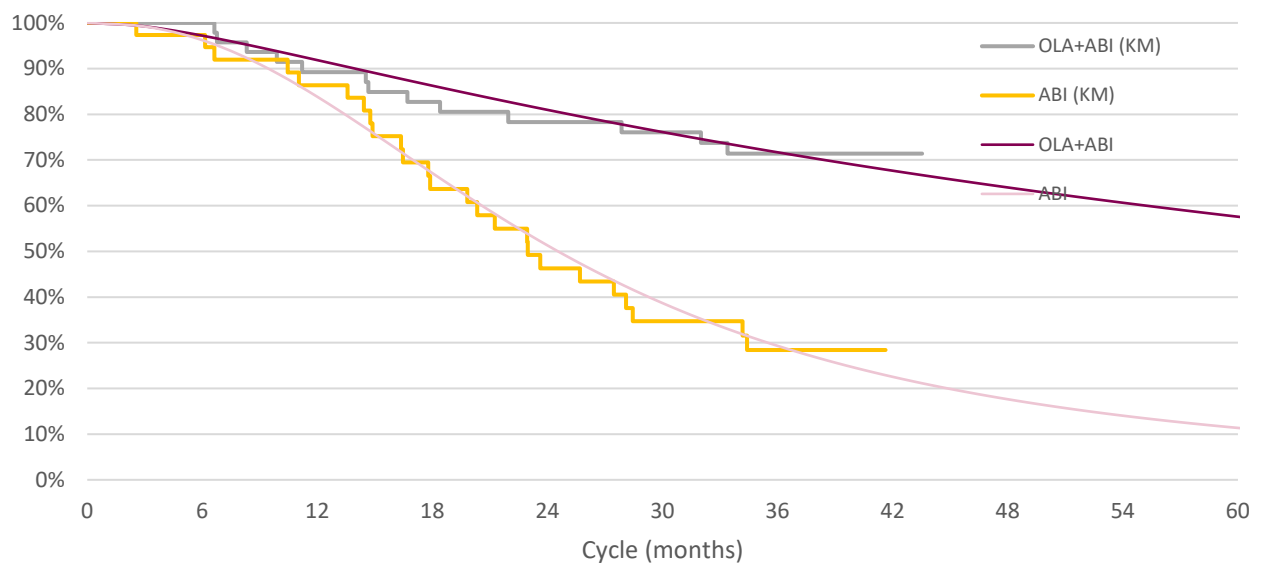
Legemiddelverket vurderer at ved visuell vurdering av tilpasning til KM-kurver er generalisert F og loglogistisk samt generalisert gamma og lognormal godt tilpasset for placebo + abirateron. Generalisert F er imidlertid ikke tilgjengelig i modellen. De eksterne dataene fra CAPTURE-studien inkluderte noen pasienter som hadde fått kjemoterapi, og er dermed ikke fullt ut representative for pasientene i PROpel-studien. CAPTURE-studien viste en 5-års overlevelse på om lag 2 % og median vesentlig lavere enn i PROpel-studien, henholdsvis 19,6 måneder mot 23 måneder i PROpel-studien. Basert på dette, kan det være rimelig å anta at overlevelsen i PROpel-studien for BRCA1/2-subgruppen kan være noe bedre enn i CAPTURE-studien. Loglogistisk estimerer 5-års overlevelse på 11 %, mens generalisert gamma er noe mer pessimistisk og estimerer om lag 9 % ved 5 år. Legemiddelverket beholder loglogistisk kurve for placebo + abirateron og belyser generalisert gamma i en scenarioanalyse.

AstraZeneca valgte eksponentiell for framskrivning av olaparib + abirateron-armen, som rangerte som nummer 3 basert på statistisk tilpasning. Best tilpassede, i henhold til AIC og BIC, var generalisert gamma, som gav lite plausible langtidsestimater. Legemiddelverket vurderer at eksponentiell, som antar konstant hasard, ikke er plausibel, noe som også vises i glattet hasardsplott, selv om disse er usikre grunnet

umodenheten i dataene og lavt pasientantall. Basert på visuell tilpasning til KM og glattet hasard, er både loglogistisk og lognormal kurve godt tilpasset. Legemiddelverket endrer framskrivningen av olaparib + abirateron til loglogistisk kurve og belyser lognormal i en scenarioanalyse. Dette har liten innvirkning på resultatet av analysen.



Figur 24: Framskrivning av OS i subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner med loglogistisk kurve i begge behandlingsarmer



Figur 25: Framskrivning av OS i subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner med loglogistisk kurve i komparatorarmen og lognormal kurve i intervensjonsarmen

Behandlingsvarighet (TTD) - ITT-populasjonen

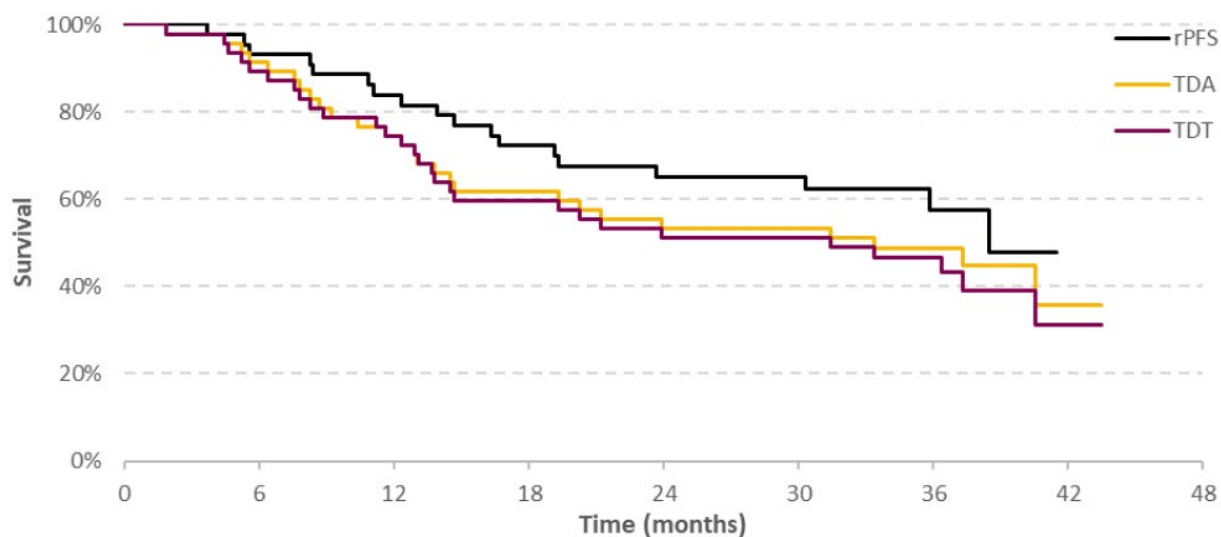
TTD-dataene fra PROpel-studien er ganske modne (over 70 %). For abirateron i komparatorarmen var loglogistisk kurve best statistisk og visuelt tilpasset, med lognormal og generalisert gamma som de nest best tilpassede. Lognormal var den best tilpassede statistisk og visuelt for abirateron i intervensjonsarmen og for olaparib, med generalisert gamma og loglogistisk som nest best tilpassede. Andre undersøkte kurver framstår som mindre godt tilpasset, basert både på statistiske kriterier og vurdert visuelt. Dataene fra PROpel-studien viser tydelig at pasientene i intervensjonsarmen seponerte olaparib tidligere enn abirateron. Dette må derfor også vurderes ved valg av kurve for parametrisering og ekstrapolering. Generalisert gammakurve estimerer at olaparib seponeres noe tidligere enn abirateron, noe de kliniske dataene støtter, mens både loglogistisk og lognormal vil konvergere med abirateron på et gitt tidspunkt, noe de kliniske dataene ikke gir holdepunkt for. Endring fra generalisert gamma for olaparib til lognormal (best tilpasset) gir en liten økning i IKER (30 000 NOK).

Legemiddelverket beholder loglogistisk kurve for begge abirateron-armene og generalisert gamma for olaparib.

Behandlingsvarighet (TTD) - subgruppe BRCA1/2-mutasjoner

TTD for abirateron var 92 % og 55 % for henholdsvis placebo-armen og olaparib-armen, og følgelig liten variasjon i langtidsestimaterne for abirateron fra placebo armen og tydelig større variasjon for abirateron fra olaparib-armen. Hasarden viste stor variasjon spesielt for abirateron fra placeboarmen. Legemiddelverket vurderer at hverken AFT eller PH mellom abirateron i de to behandlingsarmene er rimelig og at individuell kurvetilpasning er riktig. Loglogistisk, fulgt av lognormal og generalisert gamma, gav best statistisk tilpasning, men alle testede kurver avvek noe fra KM-dataene, basert på visuell vurdering. Endring av kurve for abirateron i placebo-armen har svært beskjeden innvirkning på resultatet av analysen på grunn av modenheten til dataene. Legemiddelverket beholder dermed loglogistisk framskrivning av abirateron fra placebo-armen.

Modenheten i olaparib TTD var 60 %, som gav variasjon i langtidsestimaterne. Det var stor variasjon i hasard. Basert på studiedataene, seponerte pasientene i intervensjonsarmen abirateron omtrent likt som de seponerte olaparib, som vist i Figur 26. Dermed er det rimelig å anta at de to framskrivningskurvene også følger hverandre tilnærmet likt over tid, selv om det kan være ulikheter i seponering på grunn av bivirkninger. Ved kurvevalg må også framskrivning av rPFS vurderes, slik at seponering skjer før progresjon, slik studiedataene viser.



Figur 26: TTD og rPFS for intervensjonsarmen; TDA: abirateron; TDT: olaparib (Kilde: AstraZeneca)

Legemiddelverket vurderer at loglogistisk framskrivning av olaparib og abirateron er rimelig, gitt god tilpasning til hverandre, og beholder disse.

3.4.1.4 Oppsummering av framskrivningene i Legemiddelverkets analyser

Tabell 11: Oppsummering av Legemiddelverkets valg av framskrivning

Utfallsmål	ITT-populasjon	Subgruppe BRCA1/2-mutasjoner
rPFS	- Lognormal i begge behandlingsarmer - Gompertz i scenarioanalyse	- Lognormal i begge behandlingsarmer - Generalisert gamma i scenarioanalyse
OS	- Loglogistisk kurve for placebo + abirateron-armen - Generalisert gamma for olaparib-armen - Generalisert gamma i begge armene i scenarioanalyse	- Loglogistisk i begge behandlingsarmer - Generalisert gamma for placebo-armen i scenarioanalyse - Lognormal for olaparib-armen i scenarioanalyse
TTD abirateron i placebo-arm	Loglogistisk	Loglogistisk
TTD abirateron i intervensjonsarm	Loglogistisk	Loglogistisk
TTD olaparib	Generalisert gamma	Loglogistisk

3.4.2 Bivirkninger

3.4.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon (ITT-populasjon)

Ved første analysetidspunkt i studien (datakutt 30.07.2021) var median total behandlingsvarighet 17,5 måneder for olaparib, 15,7 måneder for placebo, 18,2 måneder for abirateron som inngikk i intervensjonsarmen og 15,7 måneder for abirateron som inngikk i komparatorarmen (16).

I løpet av saksbehandlingen ble resultater fra det foreløpig siste analysetidspunktet i studien (datakutt 12.10.2022) publisert (20). Det ble ikke observert noen nye sikkerhetssignaler (bivirkninger) ved dette datakuttet i forhold til første datakutt, men forekomsten av de enkelte bivirkninger er noe justert (20). Ved siste datakutt var median total behandlingsvarighet 18,5 måneder for olaparib, 15,7 måneder for placebo, 20,1 måneder for abirateron som inngikk i intervensjonsarmen og 15,7 måneder for abirateron som inngikk i komparatorarmen. Data fra dette foreløpig siste analysetidspunktet blir presentert i denne metodevurderingen, og framgår også av Tabell 12.

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos en stor andel av pasientene i PROpel-studien: 98 % av pasientene i olaparib/abirateron-armen og 96 % av pasientene i placebo/abirateron-armen. Disse hendelsene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 56 % av pasientene i olaparib/abirateron-armen og hos 43 % av pasientene i placebo/abirateron-armen. Alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE) forekom hos 40 % av pasientene i olaparib/abirateron-armen og hos 32 % av pasientene i placebo/abirateron-armen. Behandlingen med olaparib ble seponert hos 17 % av pasientene som følge av AE. Tilsvarende var det 11 % av pasientene som seponerte behandlingen med abirateron i intervensjonsarmen og 9 % av pasientene som seponerte behandlingen med abirateron i komparatorarmen som følge av AE.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i olaparib/abirateron-armen var anemi (50 %), tretthet/asteni (39 %) og kvalme (31 %). I placebo/abirateron-armen var de hyppigst rapporterte bivirkningene tretthet/asteni (30 %), rygg smerter (20 %), hypertensjon (19 %) og artralgi (19 %).

Anemi var den hyppigst rapporterte bivirkningen av alvorlighetsgrad 3 eller høyere, og forekom hos 65 av 398 pasienter (16 %) i olaparib/abirateron-armen og hos 13 av 396 pasienter (3 %) i placebo/abirateron-armen. Blant pasientene som opplevde anemi var det 72 av 398 pasienter (18 %) som fikk minst én blodtransfusjon i olaparib/abirateron-armen, sammenliknet med 16 av 396 pasienter (4 %) i placebo/abirateron-armen. De fleste tilfeller av anemi ble imidlertid håndtert ved hjelp av dosereduksjon eller midlertidig opphold i behandlingen med olaparib.

AstraZeneca har i den innsendte dokumentasjonen oppsummert de mest sentrale bivirkningsfunnene fra PROpel-studien samlet, se Tabell 13.

Tabell 12: Uønskede medisinske hendelser (bivirkninger) i PROpel-studien (ITT populasjon) (20)

	Olaparib plus abiraterone group (n=398)					Placebo plus abiraterone group (n=396)				
	All grade	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grade	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any adverse event	389 (98%)	167 (42%)	164 (41%)	32 (8%)	26 (7%)	380 (96%)	209 (53%)	135 (34%)	16 (4%)	20 (5%)
Anaemia†	198 (50%)	159 (40%)	61 (15%)	4 (1%)	0	70 (18%)	57 (14%)	13 (3%)	0	0
Fatigue or asthenia	154 (39%)	150 (38%)	10 (3%)	0	0	120 (30%)	117 (30%)	6 (2%)	0	0
Nausea	122 (31%)	121 (30%)	1 (<1%)	0	0	57 (14%)	56 (14%)	1 (<1%)	0	0
Back pain	86 (22%)	82 (21%)	4 (1%)	0	0	79 (20%)	73 (18%)	6 (2%)	0	0
Diarrhoea	82 (21%)	77 (19%)	5 (1%)	0	0	42 (11%)	41 (10%)	1 (<1%)	0	0
Constipation	74 (19%)	74 (19%)	0	0	0	59 (15%)	58 (15%)	1 (<1%)	0	0
Decreased appetite	66 (17%)	62 (16%)	4 (1%)	0	0	31 (8%)	31 (8%)	0	0	0
Vomiting	62 (16%)	56 (14%)	6 (2%)	0	0	37 (9%)	36 (9%)	1 (<1%)	0	0
Hypertension	61 (15%)	46 (12%)	15 (4%)	0	0	74 (19%)	56 (14%)	18 (5%)	0	0
Arthralgia	58 (15%)	58 (15%)	0	0	0	77 (19%)	75 (19%)	2 (1%)	0	0
COVID-19	51 (13%)	36 (9%)	7 (2%)	1 (<1%)	7 (2%)	35 (9%)	27 (7%)	4 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)
Peripheral oedema	49 (12%)	49 (12%)	0	0	0	50 (13%)	49 (12%)	1 (<1%)	0	0
Dizziness	49 (12%)	49 (12%)	0	0	0	27 (7%)	27 (7%)	0	0	0
Urinary tract infection	46 (12%)	36 (9%)	10 (3%)	0	0	35 (9%)	31 (8%)	4 (1%)	0	0
Cough	47 (12%)	47 (12%)	0	0	0	29 (7%)	29 (7%)	0	0	0
Hot flush	35 (9%)	35 (9%)	0	0	0	51 (13%)	51 (13%)	0	0	0
Cardiac failure adverse events	7 (2%)	3 (1%)	5 (1%)	0	0	7 (2%)	6 (2%)	0	0	2 (1%)
Embolic and thrombotic arterial adverse events	10 (3%)	2 (1%)	8 (2%)	0	0	14 (4%)	4 (1%)	4 (1%)	5 (1%)	1 (<1%)
Embolic and thrombotic venous adverse events	34 (9%)	8 (2%)	28 (7%)	2 (1%)	1 (<1%)	16 (4%)	6 (2%)	8 (2%)	2 (1%)	0
Any serious adverse event	161 (40%)	NA	NA	NA	NA	126 (32%)	NA	NA	NA	NA
Interruption of olaparib/placebo because of an adverse event	195 (49%)	NA	NA	NA	NA	112 (28%)	NA	NA	NA	NA
Interruption of abiraterone because of an adverse event	145 (36%)	NA	NA	NA	NA	95 (24%)	NA	NA	NA	NA
Dose reduction of olaparib or placebo due to an adverse event	90 (23%)	NA	NA	NA	NA	24 (6%)	NA	NA	NA	NA
Dose reduction of abiraterone due to an adverse event	10 (3%)	NA	NA	NA	NA	17 (4%)	NA	NA	NA	NA
Discontinuation of olaparib or placebo due to an adverse event	69 (17%)	NA	NA	NA	NA	34 (9%)	NA	NA	NA	NA
Discontinuation of abiraterone due to an adverse event	45 (11%)	NA	NA	NA	NA	37 (9%)	NA	NA	NA	NA
Death due to an adverse event	26 (7%)	NA	NA	NA	NA	20 (5%)	NA	NA	NA	NA
Treatment-related deaths	0	NA	NA	NA	NA	1 (<1%)	NA	NA	NA	NA

Data are n (%). NA=not applicable. *Adverse events, regardless of the investigators' assessment of causality, are reported for those that occurred in at least 10% of patients in either treatment group. Patients were counted once for each type of adverse event. Adverse events with an onset date, or worsening, on or after the date of first dose and up to and including 30 days following discontinuation of randomised treatment, are included. †Anaemia category includes anaemia, decreased haemoglobin level, decreased red-cell count, decreased haematocrit level, erythropenia, macrocytic anaemia, normochromic normocytic anaemia, and normocytic anaemia; one patient had two separate events of anaemia of grade 3 and grade 4 severity.

Tabell 13: Uønskede medisinske hendelser, inndelt etter kategori (ITT-populasjon) (Kilde: Safety Analysis Set, AstraZeneca)

Bivirkningskategori	Olaparib + abirateron (n=398)	Placebo + abirateron (n=396)
Alle bivirkninger	389 (97,7 %)	380 (96,0 %)
Behandlingsrelaterte bivirkninger	339 (85,2 %)	279 (70,5 %)
Grad ≥ 3 bivirkninger	222 (55,8 %)	171 (43,2 %)
Grad ≥ 3 og behandlingsrelaterte bivirkninger	122 (30,7 %)	65 (16,4 %)
Bivirkninger med død som utfall	26 (6,5 %)	20 (5,1 %)
Behandlingsrelaterte bivirkninger med død som utfall	0	1 (0,3 %)
Alvorlige bivirkninger (inkludert dødsfall)	161 (40,5 %)	126 (31,8 %)
Behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger (inkludert dødsfall)	56 (14,1 %)	24 (6,1 %)
Bivirkninger som årsak til behandlingsstopp i studien	71 (17,8 %)	43 (10,9 %)
Behandlingsrelaterte bivirkninger som årsak til behandlingsstopp i studien	41 (10,3 %)	27 (6,8 %)

3.4.2.2 Innsendt klinisk dokumentasjon (BRCA1/2-muterte pasienter)

AstraZeneca har i forbindelse med innsendelsen av oppdatert dokumentasjon (15.09.2023) oppsummert de mest sentrale bivirkningsfunnene fra PROpel-studien for pasientpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner, se Tabell 14.

Forekomsten av rapporterte bivirkninger (AE) av alvorlighetsgrad ≥ 3 , alvorlige bivirkninger (SAE), bivirkninger med død som utfall, og bivirkninger som årsak til at behandlingen med olaparib/abirateron ble seponert, var lavere i subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner enn i den samlede pasientpopulasjonen. Det opplyses at den lavere forekomsten av bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥ 3 i subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner i stor grad kan forklares med en lavere forekomst av anemi i denne subpopulasjonen (10,6 %) sammenliknet med den samlede pasientpopulasjonen (16,1 %). Denne forskjellen tilskrives imidlertid det lave pasientantallet som inngår i subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner og ikke en reell forskjell mellom gruppene. Det antas derfor at bivirkningsprofilen for den samlede pasientpopulasjonen også gjenspeiler sikkerhetsprofilen til subpopulasjonen med BRCA1/2-mutasjoner.

Tabell 14: Uønskede medisinske hendelser, inndelt etter kategori (Safety Analysis Set vs. BRCA-subpopulasjon) (Kilde: AstraZeneca)

Category of adverse event	Full Safety Analysis Set		BRCaM Subgroup	
	Olaparib + Abiraterone (n = 398)	Placebo + Abiraterone (n = 396)	Olaparib + Abiraterone (n = 47)	Placebo + Abiraterone (n = 38)
Median total duration of exposure (days)				
Olaparib / Placebo	564.0	476.5	957.0	300.0
Abiraterone	612.0	477.0	960.0	300.0
Adverse event, n (%)				
Any AE	389 (97.7)	380 (96.0)	47 (100)	34 (89.5)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	222 (55.8)	171 (43.2)	23 (48.9)	15 (39.5)
Any AE with outcome of death	26 (6.5)	20 (5.1)	1 (2.1)	2 (5.3)
Any SAE	161 (40.5)	126 (31.8)	14 (29.8)	12 (31.6)
AE leading to discontinuation of olaparib/placebo	69 (17.3)	34 (8.6)	6 (12.8)	4 (10.5)
AE leading to discontinuation of abiraterone	45 (11.3)	37 (9.3)	3 (6.4)	4 (10.5)

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in > 1 category are counted in each of those categories.

3.4.2.3 Innsendt helseøkonomisk modell (bivirkninger)

Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen er fra siste datakutt i PROpel-studien. Tabell 15 viser bivirkningene inkludert i den helseøkonomiske modellen til AstraZeneca (grad ≥ 3 som forekom hos minst 2 % av pasientene per DCO3 i PROpel-studien).

Tabell 15: Uønskede medisinske hendelser (AE) av CTCAE grad ≥ 3 , som forekom hos minst 2 % av pasientene i hver av behandlingsarmene i PROpel-studien (datakutt 12.10.2022) (Kilde: AstraZeneca)

Bivirkninger	Antall pasienter (%)	
	Olaparib + abirateron (n=398)	Placebo + abirateron (n=396)
COVID-19	15 (3,8)	8 (2,0)
Pneumoni	10 (2,5)	4 (1,0)
Urinveisinfeksjon	10 (2,5)	4 (1,0)
Anemi	64 (16,1)	13 (3,3)
Hyperglykemi	8 (2,0)	6 (1,5)
Hypertensjon	15 (3,8)	18 (4,5)
Lunge-embolisme	29 (7,3)	9 (2,3)
Antall lymfocytter redusert	15 (3,8)	6 (1,5)
Antall nøytrofiler redusert	11 (2,8)	3 (0,8)
Hvite blodceller lavere	9 (2,3)	2 (0,5)
Alanin aminotransf. forhøyet	4 (1,0)	9 (2,3)

Symptomatiske skjelettrelaterte hendelser (SSRE) som inngår i modellen er ryggmargskompresjon, stråling, kirurgi og patologisk beinbrudd. Siden type SSRE som oppleves ikke ble registrert i PROpel-studien, er disse hentet fra tidligere publikasjoner. Fordelingen av SSRE er basert på forekomsten av SSRE rapportert i metodevurderingen til NICE for olaparib til tidligere behandlede BRCA-muterte mCRPC-pasienter (24). Sannsynligheten for å oppleve en SSRE-hendelse er beregnet med utgangspunkt i data fra PROpel-studien.

Tabell 16: Probability of experiencing an SSRE upon progression by treatment and the distribution of SSREs (Kilde: AstraZeneca)

SSRE	Distribution	Olaparib + Abiraterone	Abiraterone
Spinal Cord Compression	15.5 %	25.8 %	20.9 %
Radiation to Bone	67.7 %		
Surgery to Bone	4.1 %		
Pathological Bone Fracture	12.9 %		
Source	NICE TA831 (24)	PROpel	PROpel

3.4.2.4 Legemiddelverkets vurdering av bivirkninger

Bivirkninger i innsendt dokumentasjon, og inkludert i den helseøkonomiske modellen, er fra siste datakutt i PROpel-studien. AstraZeneca har inkludert de fleste relevante bivirkninger fra PROpel-studien i modellen, men allikevel utelukket to typer av alvorlige bivirkninger i modellen som var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere og som hadde en forekomst på minst 2 % (emboliske og trombotiske hendelser). Selv om håndtering av disse bivirkningene er kostbare og kan ha påvirkning på pasientenes livskvalitet, vurderer Legemiddelverket at dette trolig har liten påvirkning på resultatet. I henhold til preparatomtalen er sikkerhetsprofilen til olaparib, når gitt i kombinasjon med abirateron og prednisolon/prednison, generelt sammenliknbar med sikkerhetsprofilen for de individuelle legemidlene.

AstraZeneca har brukt andre kilder enn PROpel-studien for å estimere QALY-tap på grunn av bivirkninger og symptomatiske skjelettrelaterte hendelser (SSRE), som vist i kapittel 3.4.3.3. Legemiddelverket har ikke nøyte validert alle kilder, siden inkludering av nyttetap på grunn av bivirkninger og SSRE har svært liten påvirkning på resultatet.

Legemiddelverket godtar de innsendte modellerte bivirkningene.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

3.4.3.1 Innsendt dokumentasjon (helsenytt)

Pasientrapporterte utfallsmål var en av de sekundære utfallsmålene i PROpel-studien og ble målt med tre ulike instrumenter: BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) og FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer), to sykdomspesifikke instrumenter som måler sykdomsbyrden, samt EQ-5D-5L, et generisk instrument som måler helsenytt. Data fra EQ-5D-5L ble brukt til å beregne nyttevektene i modellen (for progresjonsfri og progrediert modellstadium). EQ-5D-5L ble samlet hver 8. uke fra dag 1, i uke 52 og inntil 12 uker etter sykdomsprogresjon. Det var om lag likt antall respondere per arm. Maksimal oppfølgingstid for EQ-5D-5L var 200 uker etter baseline i olaparib-armen og 192 uker i abirateron-armen.

Legemiddelverket har i løpet av saksbehandlingen etterspurt ytterligere informasjon fra AstraZeneca om livskvalitetsdata fra PROpel-studien, blant annet om antall respondere og observasjoner per arm.

Tabell 17 viser antall pasienter og observasjoner per arm og per stadium fra PROpel-studien. De fleste (6 175 av 6 717) observasjoner var knyttet til progresjonsfritt stadium i modellen (PF).

Tabell 17: EQ-5D-5L-observasjoner per helsestadium i den helseøkonomiske modellen (Kilde: AstraZeneca)

Pasienter/observasjoner			
Stadium	Totalt	Placebo + abirateron	Olaparib + abirateron
Før progresjon	718/6175	361/2916	357/3259
Etter progresjon	229/542	136/281	93/261

Legemiddelverket etterspurte også beskrivelse og håndtering av manglende data, forutsetninger bak og metoder for imputering av manglende data, samt hvordan de definerte et fullstendig spørreskjema slik at det kunne inngå i datagrunnlaget for EQ-5D, og om det ble justert for baseline. Appendix 6:

Livskvalitetsdata (utfyllende informasjon) oppsummerer bl.a. Legemiddelverkets krav for innsendt dokumentasjon for livskvalitet og det som AstraZeneca har sendt inn.

AstraZeneca har også oppsummert nyttevekter fra andre relevante metodevurderinger og nyttevekter fra PROpel-studien. Disse er vist i Tabell 18.

Tabell 18: Nyttevekter fra PROpel-studien og tidligere metodevurderinger innen mCRPC

Linje/stadium	PROpel	ID2013_036 (Abirateron)	ID2013_018 (Kabazitaksel)	Abirateron post- docetaksel	ID2014_030 (FHI full HTA)
1L mCRPC/Pre-progresjon	0,8143	0,851	N/A	N/A	0,85
2L mCRPC/Post-progresjon	0,7754	0,625	0,762	0,78	0,78

3.4.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell (helsenytte)

Nyttevekter i den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på EQ-5D-5L-data som ble samlet inn i PROpel-studien. Kun fullstendige EQ-5D-spørreskjemaer ble brukt til å beregne nyttevekter for to modellstadier. Nyttevekter ble estimert med bruk av britisk verdsett. I tillegg har AstraZeneca overført verdier fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L ved bruk av mapping-algoritme basert på Hernández-Alava, Pudney et al (25).

Effekt av randomisering og sykdomsprogresjon på pasientenes nytte ble estimert med fire *Mixed Models for Repeated Measures* (MMRM) modeller. Modellen med laveste AIC-verdi ble valgt siden den hadde best tilpasning til data. Den valgte modellen inkluderte kun progresjonsstatus, som også var eneste variabel statistisk korrelert med nytteverdier i alle fire MMRM-modeller ($p < 0,01$).

AstraZeneca har brukt like nyttevekter i begge behandlingsarmene i modellen. Gjennomsnittlige nytteverdier for helsestadiene i modellen ble beregnet med regresjonsanalyse (*Least Squares Mean*) og er aldersjusterte. Tabell 19 viser nyttevekter per helsetilstand som er benyttet i modellen.

Tabell 19: Nyttevekter per helsestadium brukt i modellen (Kilde: AstraZeneca)

Helsestadie	Estimat	Standardavvik	95 % KI
Progresjonsfri (PF*)	0,8143	0,0068	0,8009-0,8277
Progrediert sykdom (PD**)	0,7754	0,0115	0,7528-0,7980

*Progression-free **Progressed disease

3.4.3.3 Innsendt helseøkonomisk modell (helsetap pga. bivirkninger)

AstraZeneca har inkludert både helsetap på grunn av bivirkninger og helsetap på grunn av symptomatiske skjelettrelaterte hendelser (SSRE) i sin modell. Det totale QALY-tapet ble anvendt en gang (enten i den første modellsyklusen ved bivirkninger, eller ved sykdomsprogresjon for SSRE). Nyttetap ble samlet fra publiserte kilder og varighet av bivirkning eller SSRE ble innhentet fra tidligere publiserte metodevurderinger for mCRPC.

Det totale QALY-tapet ble estimert som den vektete summen av:

- nyttetap (hentet fra publiserte kilder og tidligere metodevurderinger for mCRPC (vist i Tabell 20),
- varighet per bivirkning (10,5 dager innhentet fra rapporten til NICE (26)) og per SSRE (en måned, i tråd med tidligere metodevurderinger (26, 27), og
- insidensrater for bivirkning (vist i Tabell 15) og for SSRE (vist i Tabell 16).

Tabell 20: Nyttetap pga. bivirkninger og SSRE, fra modellen til AstraZeneca (tabellen er laget av Legemiddelverket, basert på innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca)

Hendelse	Nyttetap, gjennomsnitt	Kilde
Anaemia	-0.022	Sullivan 2011
Hypertension	-0.046	
Urinary Tract Infection	-0.005	
Neutrophil Count Decreased	-0.090	Nafees 2008
White Blood Cell Count Decreased	-0.090	
Pneumonia	-0.128	Tolley 2012
Pulmonary Embolism	-0.310	Locadia 2004
Symptomatic Skeletal-Related Events. Duration days, mean 30,4 days. Source duration: Botteman 2011		
Pathological Bone Fracture	-0.130	Fassler 2011 (27). Kirurgi i skjelettet ble antatt å være lik et patologisk beinbrudd.
Radiation to Bone	-0.070	
Spinal Cord Compression	-0.555	
Surgery to Bone	-0.130	Equal to pathological bone fracture

ALAT Increase, hyperglycaemia, lymphocyte count is excluded from the table, assumed to have no impact on the utility.

Kostnader relatert til bivirkninger er omtalt i Tabell 38.

3.4.3.4 Legemiddelverkets vurdering av helsenytte

Legemiddelverket mener at det er en styrke at nyttevektene hentes direkte fra PROpel-studien og at det ble brukt EQ-5D, som anbefalt i Legemiddelverkets retningslinjer. Videre er bruk av nyttevekter basert på britiske verditariffer, aldersjustering av nyttevekter er i henhold til Stavem med medarbeidere (28), og mapping fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L, i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket mener det er noen generelle svakheter med de innsendte livskvalitetsdataene. Til tross for at AstraZeneca svarte på ytterligere spørsmål om livskvalitetsdata, har Legemiddelverket hatt utfordringer med å validere livskvalitetsdatagrunnlaget samlet i PROpel-studien. I motsetning til data samlet inn ved hjelp av FACT-P, er EQ-5D-5L innsamlet i PROpel-studien ikke nevnt i EPAR.

I tillegg til dette er datagrunnlaget fra en populasjon hvor omtrent 30 % av pasientene ble sensurert ved baseline (dag 1) i PROpel-studien, uten at AstraZeneca kjenner til årsakene til en slik betydelig data-mangel. AstraZeneca har brukt imputeringsmetoder for manglende data uten å teste for om antakelse om manglende data er oppfylt, og hermed uten å ha kjennskap til om manglende data er årsak til systematisk skjevhet. Manglende data kan håndteres med MMRM-modeller når dataene mangler tilfeldig («missing at random»). MMRM-modeller kan forårsake skjevhet hvis manglende data ikke er tilfeldig.

AstraZeneca angir at de ikke har kjennskap til årsaker til at 30 % av pasientene ikke besvarte EQ-5D-5L ved baseline. I den kliniske studieprotokollen for PROpel-studien er det imidlertid beskrevet at årsak til at pasientene ikke besvarte livskvalitetsskjema skal fylles ut (kapittel 8.1.3 i PROpel Clinical Trial Protocol).

Påvirkningen av denne tilnærmingen på analyseresultatet forblir ukjent. Legemiddelverket endrer ikke de innsendte nyttevektene i denne metodevurderingen, men påpeker at livskvalitetsdataene som ligger til grunn er usikre, noe som tilfører usikkerhet i resultatene i denne metodevurderingen.

3.4.3.5 Legemiddelverkets vurdering av helsetap på grunn av bivirkninger

I tillegg til nyttetap for bivirkninger har AstraZeneca inkludert nyttetap for symptomatiske skjelettrelaterte hendelser (SSRE) i sin modell. Legemiddelverket godtar denne tilnærmingen, siden SSRE er en vanlig komplikasjon ved skjelettmetastaser som ytterligere negativt påvirker pasienter med mCRPC. SSRE brukes også i vurdering av behandling og sykdomsprogresjon hos pasienter med mCRPC. Tid til første SSRE er et endepunkt som vanligvis inkluderes i studier med mCRPC-populasjon.

Siden nyttetap for bivirkninger har svært liten påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen, har Legemiddelverket ikke gjort videre grundig validering av antakelser.

Legemiddelverket godtar innsendt modellering av nyttetap.

4 Helseøkonomisk analyse

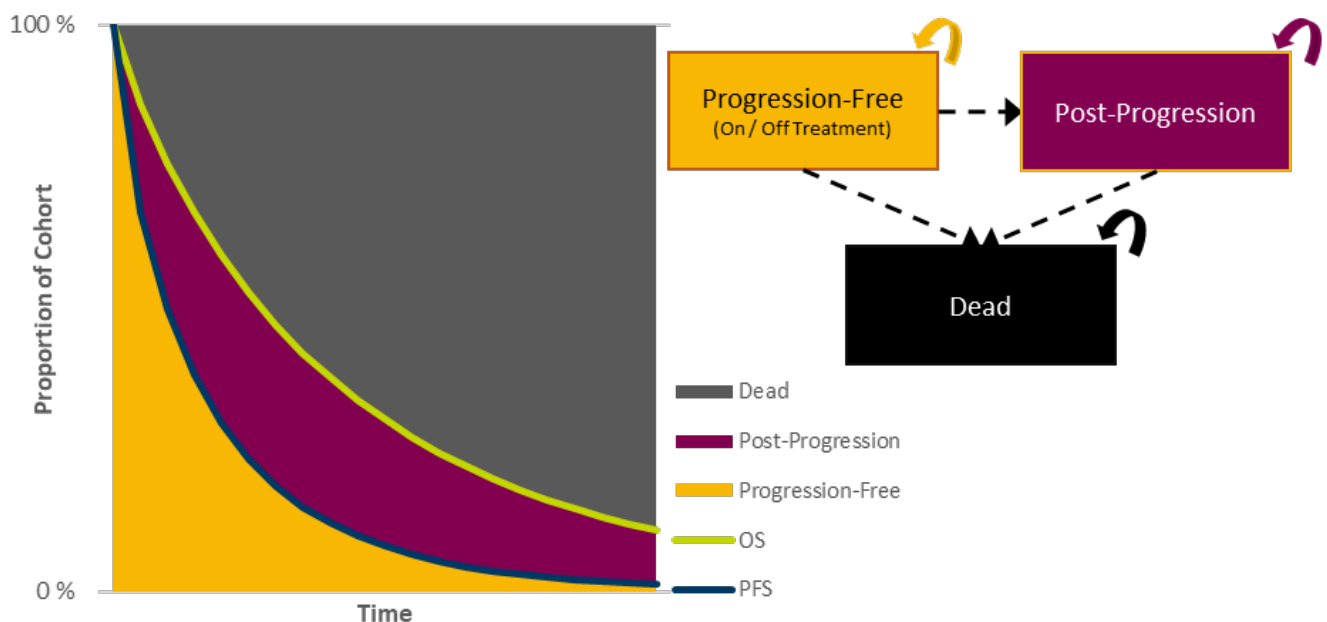
I den helseøkonomiske analysen til AstraZeneca sammenlignes kombinasjonsbehandling med olaparib + abirateron med abirateron i en kostnad-per-QALY analyse. Modellen tillater analyser av to populasjoner fra PROpel-studien: ITT-populasjonen og en subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

En «partitioned survival»-modell med tre stadier brukes til å evaluere kostnadseffektiviteten av kombinasjonen olaparib/abirateron sammenlignet med abirateron hos pasienter med mCRPC. Modellen bruker ekstrapolerte overlevelseskurver basert på observert tid til hendelsesutfall fra PROpel-studien (rPFS, OS og behandlingsvarighet), som vist i kapittel 3.4. Modellstrukturen fanger opp de kliniske endepunktene fra PROpel-studien, samt relevante behandlingskostnader.

Pasientkohorten i modellen befinner seg til enhver tid i en av tre helsetilstander: progresjonsfri, progrediert eller død. Alle pasienter antas å være i live og progresjonsfrie ved baseline. Kostnader og nyttevekter er tildelt hver helsetilstand og er beskrevet i henholdsvis kapittel 4.1.2 og kapittel 3.4.3.



Figur 27: Illustrasjon av modellstrukturen (Kilde: AstraZeneca)

I modellen er radiografisk PFS og behandlingsvarighet (TTD) begrenset av OS-kurven, slik at andelen pasienter som er i progresjonsfri tilstand eller som mottar behandling ikke overstiger andelen pasienter i live. Mortalitetsrater for inklusjon av bakgrunnsdødelighet ble hentet fra SSB for 2021. Forløpsdata i modellen ble begrenset til ikke å overstige bakgrunnsdødeligheten. Dødelighet per syklus i modellen ble basert på fordelingen av kohortens alder ved modellbaseline.

Legemiddelverkets vurdering av modell

«Partitioned survival»-modell er beskrevet i litteraturen og er brukt i tidligere metodevurderinger for samme sykdomsområde. Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra AstraZeneca, og er egnet til å beregne kostnadseffektiviteten av olaparib + abirateron sammenlignet med placebo + abirateron (med tillegg av prednisolon i begge behandlingsarmer). Modellen er transparent og fleksibel med hensyn til at Legemiddelverket selv kan endre de fleste input-parameterne i modellen.

Legemiddelverket godtar den innleverte helseøkonomiske modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering

Analyseperspektivet i grunnanalysen til AstraZeneca er et utvidet helsetjenesteperspektiv. Tidshorisont i modellen er 30 år, med mulighet til å variere tidshorisonten fra 1 til 30 år. Sykluslengden er en måned, og halvsykluskorrigerende for kostnader (unntatt legemiddel- og administrasjonskostnader) og helserelaterte utfall er inkludert. Nyttetap for bivirkninger er inkludert som engangshendelse i første modellsyklus og er ikke halvsykluskorrigert. Diskontering er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (4 % for kostnader og 4 % for effekter).

Legemiddelverkets vurdering av analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering

Analyseperspektivet og diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer, og Legemiddelverket godtar disse. Legemiddelverket godtar også tidshorisont, som er i tråd med våre retningslinjer. AstraZeneca har ikke gjort halvsykluskorrigerende for kostnader i intervensjonsarmen. Legemiddelverket har ikke endret dette i sin hovedanalyse da dette trolig har lite å si for resultatet.

4.1.2 Kostnader

Direkte innsendte kostnader er relatert til selve behandlingen pasientene får og inkluderer kostnader for:

- legemidler og legemiddeladministrasjon (initiell og etterfølgende behandling),
- monitorering,
- sykdoms- og bivirkningshåndtering,
- livets slutfase og
- gentesting (for å identifisere pasienter med BRCA1/2-mutasjoner),

Kostnader per behandlingsarm for ITT-populasjon og for BRCA1/2-subgruppe innsendt av AstraZeneca er oppsummert i Tabell 21 og Tabell 22.

Tabell 21: Innsendte kostnader (NOK) per behandlingsarm over livstidshorisont for initiell behandling for ITT-populasjon, diskonterte tall (Kilde: AstraZeneca; innsendt modell)

Kostnad	Olaparib + abirateron	Placebo + abirateron	Differanse (NOK)
Kostnad for gentesting (BRCA1/2-mutasjon)		7 159	(7 159)*
Legemiddelkostnader, av disse:	2 293 861	701 152	1 592 710
- <i>Olaparib</i>	<i>1 347 050</i>		
- <i>Abirateron</i>	<i>946 811</i>	<i>701 152</i>	
Etterfølgende behandling	117 897	150 701	(32 805)*
Monitorering	78 918	50 256	28 661
- <i>Før progresjon</i>	<i>25 977</i>	<i>21 492</i>	<i>4 485</i>
- <i>Etter progresjon</i>	<i>52 941</i>	<i>28 765</i>	<i>24 177</i>
Symptomatiske skjelettrelaterte hendelser	5 070	4 451	619
Bivirkninger	7 172	2 175	4 997
Livets slutfase	117 997	127 319	(9 322)*
Total	2 620 914	1 043 214	1 577 701

*Tall i parentes: høyere kostnader i placebo-armen (tall uten parentes er høyere kostnader i olaparib-armen).

Tabell 22: Innsendte kostnader (NOK) per behandlingsarm over livstidshorisont for initiell behandling for BRCA1/2-subgruppe, diskonterte tall (Kilde: AstraZeneca; innsendt modell)

Kostnad	Olaparib + abirateron	Placebo + abirateron	Differanse (NOK)
Kostnad for gentesting (BRCA1/2-mutasjon)	98 060	72 994	25 006
Legemiddelkostnader, av disse:	3 268 322	428 718	2 839 603
- <i>Olaparib</i>	1 920 753		
- <i>Abirateron</i>	1 347 568	428 718	
Etterfølgende behandling	101 848	411 664	-309 817
Monitorering	111 306	45 375	65 931
- <i>Før progresjon</i>	35 948	14 163	21 785
- <i>Etter progresjon</i>	75 358	31 212	44 146
Symptomatiske skjelettrelaterte hendelser	4 380	4 846	-467
Bivirkninger	7 172	2 175	4 997
Livets slutfase	105 617	131 126	-25 512
Total	3 696 700	1 096 899	2 599 801

Kostnad for gentesting for BRCA1/2-mutasjoner (innsendt)

Kostnad for behandling med olaparib består av legemiddelkostnaden for olaparib samt kostnad for genetisk testing for BRCA1/2-mutasjoner. AstraZeneca har, med bruk av prevalenstall for BRCA-mutasjoner i PROpel-studien (85/769; 10,7 %), estimert at 9,4 pasienter må testes for å oppdage én pasient med BRCA-mutasjon. Pasientene antas å testes i forbindelse med første behandlingslinje (olaparib + abirateron med prednison/prednisolon), og i forbindelse med etterfølgende behandling (olaparib monoterapi). For hver pasient i modellen som får olaparib er 9,4 pasienter antatt testet for BRCA1/2-mutasjoner. AstraZeneca har anvendt en engangskostnad for denne testingen i modellen ved oppstart av første behandlingslinje, samt ved oppstart av etterfølgende behandling. Enhetskostnaden for BRCA-testing ble rapportert å være 8 722,07 NOK i 2015-verdi og dette ble justert til 10 471,20 NOK for å reflektere 2023-verdi.

Legemiddelverkets vurdering av kostnad for gentesting for BRCA1/2-mutasjoner

Legemiddelverket velger å ekskludere kostnad for gentesting i begge behandlingsarmene, både for ITT-populasjonen og for BRCA1/2-subgruppen siden Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft anbefaler testing av alle menn med mCRPC for BRCA1/2-mutasjoner.

Legemiddel- og administrasjonskostnader (innsendt)

Legemiddelpriser i analysen til AstraZeneca er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase i september 2023, og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva. Legemiddel- og administrasjonskostnadene utgjør til sammen behandlingskostnadene i modellen. Dersom olaparib doseres 600 mg daglig, antas det at 150 mg tabletter i stedet for 100 mg tabletter gis til pasientene for å minimere antall tabletter som skal tas. Siden abirateron nå er tilgjengelig som et generisk legemiddel, ble den nåværende anbudsvinneren inkludert (Abiraterone Qilu). For prednisolon ble den billigste 5 mg tabletten inkludert, da prednisolon gis som en 5 mg dose to ganger daglig. Månedlige legemiddelkostnader ble beregnet basert på legemiddelprisene i Tabell 23 og de anbefalte doseringene fra preparatomtale eller studieprotokoll. Legemiddelsvinn er inkludert for IV-legemidler (docetaksel, kabazitaksel, radium-223) og er beregnet per administrasjon slik at antall hetteglass ble avrundet opp.

Tabell 23: Legemiddelkostnader (AUP uten mva.) (Kilde: AstraZeneca; innsendt modell)

Virkestoff (legemiddelnavn)	Dose per tablett	Tabletter per pakning	Pakningspris (NOK) (AUP uten mva)
Olaparib (Lynparza)	150 mg	56	22 203,68
	100 mg	56	22 203,68
Abirateron (Abiraterone Qilu)	500 mg	56	26 949,44
Prednisolon (Prednisolon Alternova)	5 mg	100	88,00

Dosereduksjoner for olaparib og abirateron er tatt hensyn til ved bruk av relativ doseintensitet (RDI) rapportert i PROpel-studien. Pasientene ble antatt å fortsette behandlingen fram til seponering. Den estimerte månedlige legemiddelkostnaden per behandling og per syklus er vist i Tabell 24.

Det foreligger rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 24: Legemiddelkostnader per måned og per syklus for initiell behandling, AUP uten mva. (Kilde: AstraZeneca; innsendt modell)

Legemiddel-regime	Legemiddel	Daglig dose	Relativ doseintensitet (%)	Kostnad per måned	Kostnad per syklus per regime
Olaparib + abirateron	Olaparib	600 mg	92,0	44 266,51	44 266,51
	Abirateron	1 000 mg	96,5	28 211,55	28 265,12
	Prednisolon	10 mg	100	53,57	
Abirateron	Abirateron	1 000 mg	97,4	28 475,21	28 528,78
	Prednisolon	10 mg	100	53,57	

Kostnader for legemiddeladministrasjon er vist i Tabell 25.

Tabell 25: Kostnader for administrasjon av legemidler (Kilde: AstraZeneca)

Administrasjonsmåte	Enhetskostnad	Kilde
Peroral	-	Antakelse
Intravenøs	3 266,05	Enhetskostnadsdatabase: Administrasjon – IV-justert

Legemiddelverkets vurdering av legemiddel- og administrasjonskostnader

AstraZeneca har inkludert relevante legemiddelkostnader i den helseøkonomiske modellen og har brukt AUP uten mva. fra legemiddelverkets prisdatabase, i henhold til retningslinjer. Legemiddelverket har også bedt AstraZeneca om å oppdatere priser i modellen per 15.09.2023. AstraZeneca har beregnet legemiddelkostnader basert på anbefalte doseringer i de respektive preparatomtalene, og har lagt til grunn relativ doseintensitet (RDI) fra PROpel-studien og en svensk studie (enzalutamid) (29). RDI for abirateron i PROpel-studien var sammenlignbar med den observerte verdien i den svenske studien. Legemiddelverket endrer ikke RDI i modellen, og legger til grunn samme kilder som AstraZeneca har brukt for RDI. Svinn er inkludert i AstraZeneca sin grunnanalyse, i henhold til retningslinjer.

Innsendte kostnader for etterfølgende behandling etter sykdomsprogresjon (ITT populasjon)

Legemiddelprisene for legemidler brukt som etterfølgende behandling for både ITT- og BRCA1/2-populasjonen er vist i Figur 26.

Tabell 26: Legemiddelpriser for etterfølgende behandling, AUP ekskl. mva. (samme priser er brukt for ITT-populasjon og for BRCA-subgruppe) (Kilde: AstraZeneca)

Legemiddel	Dose per enhet	Enhet per pakning	Pakningspris (AUP-mva.)
Kabazitaksel (inkludert forbehandling med):	60 mg	1	40 742,64
Desloratadin	5 mg	100	115,28
Ranitidin	300 mg	90	114,40
Deksametason	4 mg	100	626,24
Ondansetron	4 mg	10	195,52
Filgrastim	48 MU	1	2 506,24
Docetaksel	160 mg	1	8 330,88
Enzalutamid	160 mg	112	26 595,60
Radium-223 (Xofigo)	6 600 kBq	1	41 583,44

* Docetaxel Accord

Fordelingen av etterfølgende behandling i ITT-populasjonen, som ble benyttet i den helseøkonomiske modellen til AstraZeneca, er vist i Tabell 27. Fordelingen er basert på AstraZeneca sine intervjuer med medisinske fageksperter.

Tabell 27: Fordeling av etterfølgende behandling i ITT-populasjonen fra den innsendte modellen

Behandling	Etter olaparib + abirateron	Etter abirateron
Abirateron	0 %	0 %
Kabazitaksel	22,00 %	16,60 %
Docetaksel	55,00 %	55,90 %
Enzalutamid	9,00 %	4,00 %
Olaparib monoterapi	0 %	10,00 %
Radium-223	14,00 %	13,50 %
Støttende behandling	0 %	0 %

For IV-administrerte legemidler (kabazitaxel, docetaxel og radium-223) ble kostnaden for legemiddeladministrasjon inkludert per legemiddelinfusjon. Kostnaden for legemiddeladministrasjon på 3 266,05 NOK er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og justert til 2023-verdi med konsumprisindeks (KPI).

Tabell 28: Monthly costs of treatment for subsequent treatment regimens (Kilde: AstraZeneca)

Regimen	Drug	Intended Dose	Dose per Month	Units per Month	Cost per Month (AUP excl. VAT)
Abiraterone	Abiraterone	1000 mg	30 438 mg	60.9	28 211.55
	Prednisolone	10 mg	304 mg	60.9	53.57
Cabazitaxel	Cabazitaxel	20 mg/m ²	57 mg	1.4	59 052.58
	Prednisolone	10 mg	304 mg	60.9	53.57
	Desloratadine	10 mg	14 mg	2.9	3.34
	Ranitidine	300 mg	435 mg	1.4	1.84
	Dexamethasone	8 mg	12 mg	2.9	18.15
	Ondansetron	8 mg	12 mg	2.9	56.68
	Filgrastim	0.5 MU/kg	70 MU	1.4	1 570.81
Docetaxel	Docetaxel	75 mg/m ²	216 mg	2.9	12 074.82
	Prednisolone	10 mg	304 mg	60.9	53.57
Enzalutamide	Enzalutamide	160 mg	4 870 mg	121.8	27 465.30
Olaparib	Olaparib	600 mg	18 263 mg	121.8	48 273.18
Radium-223	Radium-223	55 kBq/kg	4 944 kBq	1.1	45 203.43

Gjennomsnittlig kostnad per etterfølgende behandlingsregime er vist i Tabell 29.

Tabell 29: Average costs of subsequent treatment regimens (Kilde: AstraZeneca)

Regimen	Duration (Months)	Source	Total Cost of Regimen
Abiraterone	3.60	Reported median time on second line abiraterone after receiving enzalutamide at first line	102 703,61
Cabazitaxel	4.83	Median of 7 treatment cycles given in the CARD trial	308 705,99
Docetaxel	6.90	Maximum of 10 21-day cycles	116 338,90
Enzalutamide	4.60	Reported median time on second line enzalutamide after receiving abiraterone at first line	126 340,38
Olaparib	11.22	As per submission to NoMA for Lynparza in HRRm mCRPC (PROfound; ID2020_008) based on TTD curve	541 550,41
	-	Genetic testing (BRCAm) cost	98 059,70
Radium-223	4.69	Total number of injections given in the ALSYMPCA trial	228 732,40

I tillegg inkluderer kostnaden for olaparib monoterapi som etterfølgende behandling kostnadene ved genetisk testing, brukt for å identifisere pasienter som er kvalifisert for behandling med olaparib.

Gjennomsnittlig kostnad for etterfølgende behandling for ITT-populasjonen per behandlingsarm for pasienter som opplever progresjon er vist i Tabell 30. Denne kostnaden er beregnet ved å multiplisere kostnad per behandlingsregime (vist i Tabell 29) med fordeling av etterfølgende behandling (vist i Tabell 27).

Tabell 30: Subsequent treatment costs applied in the model (Kilde: AstraZeneca), ITT populasjon.

First Line Therapy Received	Average Cost of Subsequent Therapy per Patient
Olaparib + Abiraterone	175 294.88
Abiraterone	206 414.26

Kostnader per arm og etterfølgende behandling er vist i Tabell 31.

Kostnader er beregnet ved å multiplisere antall behandlingssykluser med legemiddelkostnader per syklus. Legemiddelkostnad per syklus er beregnet som kostnad per enhet multiplisert med antall enheter per syklus multiplisert med relativ doseintensitet (RDI). Det er antatt 100 % RDI for olaparib monoterapi.

Tabell 31: Innsendte kostnader for etterfølgende behandling, AUP ekskl. mva., diskonterte tall. ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)

Etterfølgende behandling (legemiddel)	Behandlingslengde (antall sykluser). Syklus = 1 måned.	Kostnad olaparib + abirateron-armen	Kostnad i abirateron + placebo-armen
Olaparib monoterapi	11,22	-	54 155,04
Abirateron	3,60	-	-
Docetaxsel	6,90	63 986,40	65 004,36
Enzalutamid	4,60	11 370,63	5 053,62
Kabazitaxsel	4,83	67 915,32	51 322,37
Radium-223	4,69	32 022,54	30 878,87
Støttende behandling	3,60	-	-
Total cost per initial treatment regimen applied in the model		175 294,88	206 414,26
Total administration cost per initial treatment regimen		25 324,95	24 298,60

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for etterfølgende behandling (for ITT-populasjon)

Legemiddelverket godtar doseringer som er i henhold til preparatomtaler samt priser for legemidler for etterfølgende behandling.

Basert på innspill fra medisinske fageksperter, endrer Legemiddelverket AstraZeneca sine estimater for andeler av etterfølgende behandling for ITT-populasjonen. Legemiddelverket velger å bruke fordelingen fra PROpel-studien i sin hovedanalyse. Tabell 32 viser AstraZeneca sine antakelser for etterfølgende behandling basert på klinikers innspill, og Legemiddelverkets antakelser basert på PROpel-studien.

Tabell 32: AstraZeneca sine antakelser samt Legemiddelverkets antakelser for fordeling av etterfølgende behandling (ITT-populasjonen)

	Etter olaparib + abirateron		Etter abirateron + placebo	
	AstraZeneca (Expert opinion)	Legemiddelverket (PROpel-studien)	AstraZeneca (Expert opinion)	Legemiddelverket (PROpel-studien)
Abirateron	0 %	12,4 %	0 %	8,1 %
Kabazitaksel	22,00 %	19,1 %	16,60 %	20,0 %
Docetaksel	55,00 %	42,7 %	55,90 %	46,5 %
Enzalutamid	9,00 %	17,3 %	4,00 %	15,8 %
Olaparib monoterapi	0 %	0,9 %	10,00 %	1,6 %
Radium-223	14,00 %	4,4 %	13,50 %	4,8 %
Best Supportive Care	0 %	3,1 %	0 %	3,2 %

Med Legemiddelverkets endring av fordeling av etterfølgende behandling for ITT-populasjonen, økte IKER med 21 475 NOK (fra 1 292 059 NOK i AstraZeneca sin grunnanalyse til 1 313 534 NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse).

Innsendte kostnader for etterfølgende behandling (BRCA 1/2-subgruppe)

Legemiddelprisene for legemidler brukt som etterfølgende behandling for både ITT- og BRCA1/2-populasjonen er vist i Figur 26.

Fordelingen av etterfølgende behandling i BRCA1/2-subgruppen, som ble benyttet i den helseøkonomiske modellen til AstraZeneca, er vist i Tabell 33. Fordelingen er basert på AstraZeneca sine intervjuer med medisinske fageksperter.

Tabell 33: Fordeling av etterfølgende behandling i BRCA1/2-subgruppen i modellen (Kilde: AstraZeneca)

Behandling	Etter olaparib + abirateron	Etter abirateron
Abirateron	0 %	0 %
Kabazitaksel	22,00 %	22,00 %
Docetaksel	55,00 %	3,90 %
Enzalutamid	9,00 %	0,30 %
Olaparib monoterapi	0 %	93,60 %
Radium-223	14,00 %	1,00 %

For IV-administrerte legemidler (kabazitaksel, docetaksel og radium-223) ble kostnaden for legemiddeladministrasjon inkludert per legemiddelinfusjon. Kostnaden for legemiddeladministrasjon på 3 266,05 NOK er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og justert til 2023-verdi med konsumprisindeks (KPI).

Månedlig kostnad for etterfølgende behandling for ITT-populasjonen (vist i Tabell 28), og gjennomsnittlig kostnad per etterfølgende behandlingsregime for ITT-populasjonen (vist i Tabell 29) i den innsendte dokumentasjonen fra AstraZeneca gjelder også for BRCA1/2-subgruppen. I tillegg inkluderer kostnaden for olaparib monoterapi brukt som etterfølgende behandling kostnadene ved genetisk testing, brukt for å identifisere pasienter som er kvalifisert for behandling med olaparib.

Innsendte kostnader for etterfølgende behandling for BRCA1/2-subgruppen er vist i Tabell 34.

Tabell 34: Innsendte kostnader for etterfølgende behandling, AUP ekskl. mva., diskonterte tall, BRCA1/2-subgruppe (Kilde: AstraZeneca)

Behandling	Antall sykluser	Totalkostnad	Etter olaparib + abirateron	Etter abirateron
Olaparib monoterapi	11,22	541 550,41	-	507 146,03
Abirateron	3,60	102 703,61	-	-
Docetaxsel	6,90	116 338,90	63 986,40	4 588,54
Enzalutamid	4,60	126 340,38	11 370,63	356,73
Kabazitaxsel	4,83	308 705,99	67 915,32	3 622,76
Radium-223	4,69	228 732,40	32 022,54	2 179,69
Best Supportive Care	3,60	7 451,15	-	-
Total cost per initial treatment regimen			175 294,88	517 893,74
Total administration cost per initial treatment regimen			25 324,95	1 715,19

Når kostnaden per behandling multipliseres med estimatene for behandlingsfordeling for BRCA1/2-subgruppen (fra Tabell 33), får man gjennomsnittlige kostnader for etterfølgende behandling per behandlingsarm, som vist i Tabell 35.

Tabell 35: Gjennomsnittlige kostnader for etterfølgende behandling per behandlingsarm (BRCA-subgruppe) (Kilde: AstraZeneca)

First Line Therapy Received	Average Cost of Subsequent Therapy per Patients
Olaparib + abirateron	175 294,88
Abirateron	517 893,74

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for etterfølgende behandling (for BRCA1/2-subgruppe)

Legemiddelverket godtar dosering som er i henhold til preparatomtaler samt priser for legemidler for etterfølgende behandling. Legemiddelverket godtar ikke AstraZeneca sine estimater for andeler av etterfølgende behandling for BRCA1/2-subgruppen (vist i Tabell 33).

For BRCA1/2-subgruppen er andelen pasienter som forventes å få behandling med olaparib monoterapi som etterfølgende behandling etter abirateron anslått til 94 %. Legemiddelverket mener at denne

andelen er urimelig høy og at den heller ikke er plausibel i norsk klinisk praksis. Olaparib ble besluttet innført «som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaksel, kabazitaksel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet» (1), dvs. som sistelinjebehandling.

Basert på anbefalt bruk av olaparib monoterapi som beskrevet over, samt innspill fra medisinske fageksperter, velger Legemiddelverket å endre AstraZeneca sin fordeling og bruker fordelingen i ITT-populasjonen fra PROpel-studien i sin hovedanalyse for både ITT- og BRCA1/2-populasjonen. Tabell 36 viser AstraZeneca sine antakelser for etterfølgende behandling basert på klinikers innspill, og Legemiddelverkets antakelser basert på PROpel-studien.

Tabell 36: AstraZeneca sine antakelser samt Legemiddelverkets antakelser for fordeling av etterfølgende behandling (BRCA1/2-subgruppen)

	Etter olaparib + abirateron		Etter abirateron + placebo	
	AstraZeneca (Expert opinion)	Legemiddelverket (PROpel-studien)	AstraZeneca (Expert opinion)	Legemiddelverket (PROpel-studien)
Abirateron	0 %	12,4 %	0 %	8,1 %
Kabazitaksel	22,00 %	19,1 %	1,2 %	20,0 %
Docetaksel	55,00 %	42,7 %	3,9 %	46,5 %
Enzalutamid	9,00 %	17,3 %	0,3 %	15,8 %
Olaparib monoterapi	0 %	0,9 %	93,6 %	1,6 %
Radium-223	14,00 %	4,4 %	1 %	4,8 %
Best Supportive Care	0 %	3,1 %	0 %	3,2 %

Forskjellen i kostnader for etterfølgende behandling var omtrent 300 000 NOK mellom behandlingsarmene (100 000 NOK i olaparib + abirateron-armen mot omtrent 400 000 NOK i placebo + abirateron-armen) i AstraZeneca sin grunnanalyse, hvor klinikers innspill var kilde til fordeling av etterfølgende behandling. Med bruk av data fra PROpel-studien i Legemiddelverkets hovedanalyse blir denne forskjellen betydelig lavere, kun ca. 33 800 NOK.

Legemiddelverkets endring av fordeling av etterfølgende behandling for BRCA1/2-subgruppen påvirker IKER med over 100 000 NOK (fra 758 516 NOK i AstraZeneca sin grunnanalyse til 858 658 NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse).

Bivirkningsrelaterte kostnader

De totale kostnadene for bivirkninger per behandlingsarm ble beregnet ut fra enhetskostnadene per bivirkning og sannsynlighet for å oppleve bivirkninger. Kostnader benyttes som engangskostnad i modellens første syklus. Enhetskostnadene ved bivirkninger ble estimert basert på DRG-satser eller tidligere publiserte estimater. Tabell 37 viser enhetskostnader for bivirkninger som inngår i den helseøkonomiske modellen, og Tabell 38 viser totalkostnaden for disse bivirkningene per behandlingsarm.

Tabell 37: Unit costs of adverse events applied in the model (Kilde: AstraZeneca)

Event	Cost (NOK)	Description/Source
Høyere ALAT	1 633,00	Assumption of one outpatient visit
Anaemia	11 206,00	FHI 2012 (inflated to 2023)
Hyperglykemi	1 633,00	Assumption of one outpatient visit
Hypertensjon	1 895,00	Assumption of one outpatient visit plus antihypertensives
Lavere antall lymfocytter	1 633,00	Assumption of one outpatient visit
Lav antall nøytrofiler	9 933,00	Assumed to be equal to neutropenia cost
Pneumoni	18 867,00	25 % treated as inpatient (ISF 2023: 89)
Lunge-emboli	57 253,00	ISF Regelverk 2023: 78
Urinveisinfeksjon	1 697,00	Outpatient visit + antibiotics
Lavere hvite blodceller	9 933,00	Assumed equal to Neutrophil Count Decreased

Tabell 38: Bivirkningsrelaterte kostnader (NOK), totalt per arm for ITT-populasjonen (Formel: Enhetskostnad per bivirkning x hyppighet av bivirkninger i PROpel-studien).

	Olaparib + abirateron	Abirateron
Bivirkningsrelaterte kostnader (NOK)	7 172	2 175

Legemiddelverkets vurdering av kostnader tilknyttet bivirkninger

Legemiddelverket vurderer at bivirkningskostnadene i modellen er tilstrekkelig beskrevet. AstraZeneca har inkludert relevante bivirkninger i modellen og brukt stort sett relevante kilder til å samle enhetskostnader for de ulike bivirkningene. Som vist i Tabell 38 er kostnader for bivirkninger svært lave i de ulike

behandlingsarmene, og har tilnærmet ingen påvirkning på resultatet. Legemiddelverket legger til grunn de samme bivirkningskostnadene i denne metodevurderingen som Astra Zeneca har estimert.

Kostnader for symptomatiske skjelettrelaterte hendelser (SSRE)

Kostnader for symptomatiske skjelettrelaterte hendelser er vist i Tabell 39, og er beregnet som et vektet gjennomsnitt (andel som opplever SSRE) multiplisert med enhetskostnad per SSRE. Denne kostnaden brukes deretter i modellen på andelen pasienter som opplever progresjon og dermed antas å få en SSRE.

Tabell 39: Kostnad i NOK per SSRE fra innsendt modell (Kilde: AstraZeneca)

Type SSRE	Olaparib + abirateron	Abirateron	Enhets- kostnad (NOK)	Kilde for kostnader
% for å få minst en SSRE	25,8 %	20,9 %		
Ryggmargskompresjon	15,5 %	15,5 %	105 499,89	ISF Regelverk 2023 (4 og 40)
Stråling (ben)	67,7 %	67,7 %	1 731,94	ISF Regelverk 2023 (851X)
Benkirurgi	4,1 %	4,1 %	63 141,58	ISF Regelverk 2023 (234 and 234O)
Patologisk benbrudd	12,9 %	12,9 %	56 609,70	ISF Regelverk 2023 (235)
Total SSRE-kostnad ved progresjon	7 055,82	5 706,77	105 499,89	

Legemiddelverkets vurdering av kostnader tilknyttet SSRE

AstraZeneca har hentet relevante DRG-koder for de ulike SSRE i modellen. På grunn av liten forskjell i SSRE-relaterte kostnader mellom behandlingsarmene, som vist i Tabell 39 (under 1 500 NOK), har ikke Legemiddelverket undersøkt nærmere andre forutsetninger rundt disse hendelsene.

Kostnader for ressursbruk og monitorering

Monitoreringskostnader ble beregnet ved å multiplisere ressursbruk med enhetskostnaden per ressurs. Enhetskostnadene som AstraZeneca har brukt i sin analyse er vist i Tabell 40.

Tabell 40: Enhetskostnader, ressursbruk (Kilde: AstraZeneca)

Healthcare Resource	Kostnad (NOK)	Kilde
Outpatient visit with doctor	1 633,00	ISF Regelverk 2023: 9120
Outpatient visit with nurse	168,00	SLV Enhetskostnadsdatabase
Complete blood count	75,00	Norsk laboratoriekodeverk 2023
Liver function test	40,00	
Kidney function test	1,00	
PSA test	45,00	
Genetic testing (HRRm/BRCAm)	10 471,20	Norum 2018 (inflated to 2023 value)

For pasienter med HRR-mutasjoner (herunder BRCA1/2) inkluderer modellen engangskostnaden for genetisk mutasjonstesting. Innsendt kostnad for genetisk testing er beskrevet nærmere i kapittel 4.1.2. AstraZeneca har estimert ressursbruk basert på innspill fra norske medisinske fageksperter. Hyppigheten av ressursbruk er basert på pasientens behandlingsstatus, og er modellert ved hjelp av TTD-kurven. Tilbakemeldinger fra AstraZenecas medisinske fageksperter, antydte at det ikke ville bli noen økning i monitorering og pasientbesøk ved tillegg av olaparib til abirateron. Hyppighet av brukt ressurs per behandlingsarm og kostnader er vist i Tabell 41.

Tabell 41: Hyppighet av ressursbruk og kostnader, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)

Type ressurs	Olaparib + Abirateron		Abirateron		Progrediert / Avsluttet aktiv behandling
	Mnd 1-3	Mnd 4+	Mnd 1-3	Mnd 4+	
Outpatients doctor visit	1.00	0.33	1.00	0.33	1.00
Outpatients nurse visit	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Complete blood count	1.33	0.33	1.33	0.33	1.00
Liver function test	1.33	0.33	1.33	0.33	0.00
Kidney function test	1.33	0.33	1.33	0.33	0.00
PSA test	1.00	0.33	1.00	0.33	0.67
Kostnader (NOK)	2 001,00	766,00	2 001,00	766,00	1 906,00

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for ressursbruk og monitorering

Legemiddelverket godtar AstraZeneca sin antakelse om at det ikke ville bli noen økning i monitorering og pasientbesøk ved tillegg av olaparib til abirateron. Legemiddelverket godtar antakelser om ressursbruk og kostnader for ressursbruk og monitorering i denne metodevurderingen uten å ha undersøkt disse nærmere, siden monitoreringskostnader er svært lave og tilnærmet like i de to behandlingsarmene.

Kostnader i livets slutfase

Kostnadene i livets slutfase ble hentet fra en fullstendig metodevurdering av mCRPC-legemidler utført av Folkehelseinstituttet (FHI) (30). De rapporterte estimatene var basert på tilbakemeldinger fra eksperter om kostnader påløpt i løpet av de siste tre månedene. Enhetskostnadene for hver ressurs ble hentet fra siste publiserte kilder, der dette forelå (fastlegebesøk og poliklinisk palliasjon). Noen kostnader ble innhentet via personlig kommunikasjon (Oslo kommune, Lovisenberg hospice), og disse ble justert til 2023-verdier ved bruk av KPI for helse. Estimert kostnad ved livets slutt var 143 026 NOK per pasient, som ble brukt på alle pasientene i modellen på dødstidspunktet (se Tabell 42).

Tabell 42: End of life care costs (Kilde: AstraZeneca)

Resource	Unit Cost (NOK)	Unit Cost Source	Resource Use	Proportion of Patients	Modelled Cost
Home visits nurse	859 per hour	FHI 2016 – inflated to 2023	20 hours	40 %	6 874
Home visit (GP)	1 374 per visit	Normaltariff for fastleger og legevakt 2022-2023: 11ak	5 visits	30 %	2 061
Nursing home stay	2 943 per day	FHI 2016 – inflated to 2023	35 days	50 %	51 494
Hospice care	9 416 per day	FHI 2016 – inflated to 2023	10.5 days	80 %	79 094
Outpatient palliative care	5 839 per day	ISF Regelverk 2023: 959W	2 days	30 %	3 503
Total					143 026

Legemiddelverkets vurdering av kostnader i livets slutfase

Kostnad i livets slutfase er modellert som en engangskostnad pasienten får ved overgang til stadiet «død». Dette er standard modellering brukt i tidligere metodevurderinger, og godtas av Legemiddelverket. AstraZeneca har sendt inn grundig estimat med relevante kilder som de har brukt i beregningen av kostnader i livets slutfase. Legemiddelverket har allikevel oppdatert denne kostnaden i sin analyse og brukt kostnad fra sin Enhetskostnadsdatabase fra 2022 (65 502 NOK). Dette medfører en ubetydelig endring i IKER.

4.2 Analyseresultater (kostnad-per-QALY-analyse)

4.2.1 Firmaets grunnanalyse (ITT-populasjon)

Tabell 43: Resultater fra grunnanalysen til AstraZeneca med maksimal AUP uten mva. (ITT-populasjon), fra siste innsendte modell (15.09.2023).

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 620 914	1 043 214	1 577 701
Totale QALYs	3,83	2,61	1,22
Totale leveår	4,81	3,27	1,55
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 292 059		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	1 020 628		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse (ITT-populasjon)

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (ITT-populasjon) er vist i Tabell 44.

Tabell 44: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ITT-populasjon

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 578 046	1 018 117	1 559 929
Totale QALYs	3,83	3,00	0,83
Totale leveår	4,81	3,77	1,04
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 876 070		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	1 501 336		

Forutsetningene er som i AstraZeneca sin grunnanalyse, bortsett fra endringene som er vist i Tabell 45, hvor også effekten av de ulike endringene på analyseresultatet (IKER) presenteres. Kostnader hadde svært liten påvirkning på resultatet og påvirkning er derfor vist samlet.

Tabell 45: Enkeltvis og samlet påvirkning på IKER (ITT-populasjon) av endringer som Legemiddelverket har gjort i AstraZeneca sin grunnanalyse, og som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Grunnanalysen til AstraZeneca	Legemiddel- verkets hoved- analyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AstraZeneca sin grunnanalyse (ITT-populasjon, Tabell 43)				1 292 059
Legemiddelverkets endringer: enkeltvis påvirkning på IKER				
Effektdata (framskrivning)				
OS i placebo-armen	Generalisert gamma	Loglogistisk	3.4.1.3	1 829 357 (+537 298)
Kostnader				
Spesialsykepleierbesøk	167,90	574,00	4.1.2	1 300 476 (+8 417)
Blodprøve	74,64	126,00		
Leverfunksjonstest	40,40	178,00		
Nyrefunksjonstest	0,98	178,00		
PSA	45,40	178,00		
Livets slutfase	143 026,00	64 218,00		1 296 265 (+4 206)
Fordeling etterfølgende behandling	Klinikerens innspill	ITT- populasjon fra PROPeI		1 313 534 (+21 475)
Gentest	Inkludert	Ekskludert		1 297 922 (+5 863)
Legemiddelverkets endringer: samlet påvirkning på IKER				
Legemiddelverkets IKER (ITT populasjon)				1 876 070

4.2.3 Firmaets grunnanalyse (subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner)

Tabell 46: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall (BRCA1/2-subgruppe). Fra oppdatert innsendt modell (15.09.2023).

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 696 700	1 096 899	2 599 801
Totale QALYs	5,47	2,04	3,43
Totale leveår	6,87	2,58	4,30
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	758 516		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	604 893		

4.2.4 Legemiddelverkets hovedanalyse (subgruppe med BRCA1/2-mutasjoner)

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner er vist i Tabell 47.

Tabell 47: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. BRCA1/2-subgruppe.

	Olaparib + Abirateron	Abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 586 590	688 786	2 897 803
Totale QALYs	5,58	2,04	3,53
Totale leveår	7,03	2,58	4,45
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	820 050		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	651 366		

Forutsetningene er som i AstraZeneca sin grunnanalyse for BRCA1/2-subgruppen, bortsett fra endringene som er vist i Tabell 48, hvor også effekten av de ulike endringene på analyseresultatet (IKER) presenteres. Kostnader hadde svært liten påvirkning på resultatet og påvirkning er derfor vist samlet.

Tabell 48: Enkeltvis og samlet påvirkning på IKER (BRCA1/2-subgruppe) av endringer som Legemiddelverket gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse, og som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddel- verkets hovedanalyse	Begrunnelse i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AstraZenecas grunnanalyse (BRCA1/2-subgruppe)				758 516
Framskriving OS				
OS olaparib arm	Ekspontentiell	Loglogistisk	3.4.1.3	737 810 (-24 354)
Kostnader				
Spesialsykepleier	167,90	574,00	side 99	766 951 (+8 435)
Blodprøve	74,64	126,00		
Leverfunksjonstest	40,40	178,00		
Nyrefunksjonstest	0,98	178,00		
PSA	45,40	178,00		
Livets slutfase	143 026,00	64 218,00		762 617 (+4 101)
Fordeling av etterfølgende behandling	Klinikers innspill	ITT- populasjon fra PROPeI	side 94	858 658 (+100 142)
Genentest	Inkludert	Ikke inkludert	Oside 86	751 203 (-7 113)
Legemiddelverkets samlede endringer: påvirkning på IKER				
Legemiddelverkets IKER (BRCA1/2-subgruppe)				820 050

4.3 Legemiddelverkets analyser av usikkerhet (ITT-populasjon)

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser, basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, påvirkes resultatet mest av:

- framskrivning av totaloverlevelse og
- legemiddelpris for olaparib (legemiddelforbruk med RDI og TTD).

Scenarioanalyser (ITT-populasjon)

Legemiddelverket ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om olaparib skal innføres eller ikke. I Tabell 49 presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative og godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 49 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. (ITT-populasjon)

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Legemiddelverkets scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (+/- absolutt endring fra SLVs hovedanalyse)
	Se endringer i 4.2.2	-	IKER 1 876 070
Framskrivning av OS			
OS placebo arm	Loglogistisk	Generalisert gamma	1 326 623 (-549 447)
Framskrivning av rPFS			
rPFS olaparib arm	Lognormal	Gompertz	1 953 070 (+77 000)
rPFS placeboarm	Lognormal	Gompertz	1 840 325 (-35 745)

Kurvevalg for totaloverlevelse har størst påvirkning på resultatet. I scenarioanalysen førte endring fra loglogistisk til generalisert gamma (som var AstraZeneca sitt kurvevalg) til reduksjon av IKER på omtrent 550 000 NOK. Legemiddelverket har begrunnet kurvevalget i kapittel 3.4.1.3

4.4 Legemiddelverkets analyser av usikkerhet (BRCA1/2-subgruppe)

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser, basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, påvirkes resultatet mest av:

- legemiddelprisene for olaparib (legemiddelforbruk med RDI og TTD).

Scenarioanalyser (BRCA 1/2-subgruppe)

Legemiddelverket ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om at olaparib skal innføres eller ikke. I Tabell 50

presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative og godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 50: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. (BRCA1/2-subgruppe)

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Legemiddelverkets scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (+/- absolutt endring fra SLVs hovedanalyse)
	Se endringer i 4.2.4	-	IKER 820 050
Framskrivning av OS			
OS Olaparib arm	Loglogistisk	Lognormal	770 539 (-49 511)
OS Placebo arm	Loglogistisk	Generalisert gamma	789 802 (-30 248)
Framskrivning av rPFS			
rPFS Olaparib arm	Lognormal	Generalisert gamma	801 743 (-18 307)
rPFS Placeboarm	Lognormal	Generalisert gamma	

4.5 Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse for ITT-populasjonen er merkostnad for olaparib + abirateron (i kombinasjon med prednisolon) sammenlignet med abirateron (i kombinasjon med prednisolon), basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1 876 070 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
1 501 336 NOK per vunnet leveår.

I Legemiddelverkets subgruppeanalyse (BRCA1/2-mutasjoner) er merkostnad for olaparib + abirateron (i kombinasjon med prednisolon) sammenlignet med abirateron (i kombinasjon med prednisolon), basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

820 050 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
651 366 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. IKER med konfidensielle priser vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.6 Legemiddelverkets vurdering av alvorlighetsgrad (ITT-populasjon)

Tabell 51: Beregnet alvorlighetsgrad for generell mCRPC-pasientpopulasjon

Alder (PROpel studien)	A	69,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	13,6
Forventede gjenværende QALYs med sykdommen uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,46
Antall mistede QALYs som følge av sykdommen (absolutt prognosetap)	APT	10

Beregning av alvorlighetsgrad for mCRPC-pasienter ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10 QALY.

4.7 Legemiddelverkets vurdering av alvorlighetsgrad (BRCA1/2-subgruppe)

Tabell 52 Beregnet alvorlighetsgrad for mCRPC-pasientpopulasjon med BRCA1/2-mutasjoner

Alder (PROpel studien)	A	69,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	13,6
Forventede gjenværende QALYs med sykdommen uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,22
Antall mistede QALYs som følge av sykdommen (absolutt prognosetap)	APT	11

Beregning av alvorlighetsgrad for mCRPC-pasienter med BRCA1/2-mutasjoner ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11 QALY.

5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om.
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

AstraZenecas innsendte budsjettvirkning for ITT-populasjonen

Budsjettvirkningen i år 5 etter innføring for ITT-populasjonen ble estimert til omtrent 235 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva.). Denne inkluderte kun kostnader relaterte til legemiddelbehandlingen som var relevante for spesialisthelsetjenesten, siden andre kostnader var ubetydelige. AstraZeneca har estimert at omtrent 149 pasienter påbegynner behandling med olaparib + abirateron i år 5 etter innføring.

Legemiddelverkets budsjettvirkningsanalyse for ITT-populasjonen

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkning for ITT-populasjonen basert på legemiddelkostnader fra den innsendte modellen til AstraZeneca, og med Legemiddelverkets endringer som vist i Tabell 45. Legemiddelverket har nedjustert pasientantallet etter innspill fra medisinske fageksperter, til maksimalt 100 pasienter som kan bli behandlet med olaparib + abirateron i år 5 etter innføring. Legemiddelverkets budsjettvirkning ble estimert til omtrent 58,5 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva.), med kun legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten inkludert.

AstraZenecas innsendte budsjettvirkning for BRCA1/2-subgruppen

Budsjettvirkningen i år 5 etter innføring for BRCA1/2-subgruppen ble estimert til omtrent 27 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva.), og omtrent 15-20 pasienter årlig som mottar behandlingen med olaparib + abirateron. Denne inkluderte kun kostnader relaterte til legemiddelbehandlingen.

Legemiddelverkets budsjettvirkningsanalyse for BRCA1/2-subgruppen

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkning for BRCA1/2-subgruppen basert på legemiddelkostnader fra den innsendte modellen til AstraZeneca, og med Legemiddelverkets endringer som vist i Tabell 48. Legemiddelverket har også endret pasientantallet anslått av AstraZeneca (15 pasienter med BRCA1/2-mutasjoner som påbegynner behandling i år 5) til maksimalt 20 pasienter som får behandling årlig. Legemiddelverkets budsjettvirkning i år 5 etter innføring ble estimert til omtrent 15 millioner NOK (basert på maksimal AUP inkludert mva.) og med kun legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten inkludert.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av budsjett og IKER med disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen.

Statens legemiddelverk, 18-12-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere:
Elin Bjørnhaug
Zinajda Zolic-Karlsson
Randi Krontveit

Referanser

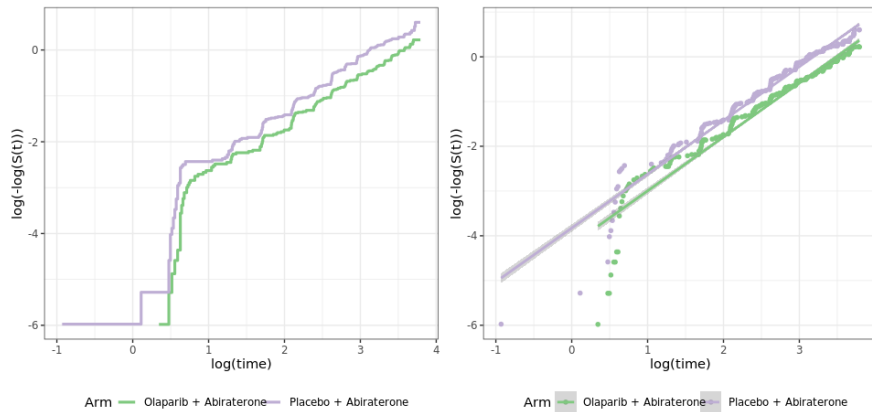
1. NyeMetoder. ID2020_008: Olaparib (Lynparza) - Indikasjon VI - Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel. [updated 27.02.2023. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/olaparib-lynpa-za-indikasjon-vi>.
2. Kreftregisteret. Kreft i Norge [updated 10.05.2023. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>.
3. Kreftregisteret. Prostatakraft [updated 10.05.2023. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakraft/>.
4. Helsedirektoratet. Prostatakraft - handlingsprogram; Nasjonal faglig retningslinje. 27.01.2023.
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2023.
6. Kreftlex (Institutt for kreftgenetikk og informatikk O. Prostatakraft 2023 [Available from: <https://kreftlex.no/Prostatakraft>.
7. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. 2023.
8. Veiby Holm H, Dahl AA, Klepp OH, Fosså SD. Moderne behandling av prostatakraft med fjernmetastaser. Tidsskr Nor Legeforen. 2017;11(137):803 – 5.
9. Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. Scandinavian Journal of Urology. 2021;55 (1):1-8.
10. Shah S, Rachmat R, Enyima S, Ghose A, Revythis A, Boussios S. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Assessment, Implications and Treatment Considerations. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12628.
11. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: ID2020_008 - Olaparib som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel. 05.07.2022.
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Lynparza (olaparib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynpa-za-epar-product-information_no.pdf.
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Zytiga (abirateron) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_no.pdf.
14. Sykehusinnkjøp HF (LIS). Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler [updated 30.05.2023. Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>.
15. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report: Lynparza (olaparib). 10.11.2022. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0053.
16. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Lored E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid. 2022;1(9).

17. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015;67(6):1028-38.
18. FDA (U.S. Food and drug administration). FDA approves olaparib with abiraterone and prednisone (or prednisolone) for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer 2023 [updated 31.05.2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-abiraterone-and-prednisone-or-prednisolone-brca-mutated-metastatic-castration>.
19. Löffeler S, Halland A, Weedon-Fekjær H, Nikitenko A, Ellingsen CL, Haug ES. High Norwegian prostate cancer mortality: evidence of over-reporting. *Scandinavia Journal of Urology*. 2018;52(2):122-8.
20. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24 1094–108.
21. Rathkopf D, Smith M, de Bono J, Logothetis C, Shore N, de Souza P. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014;66(5):815-25.
22. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D, Lortot Y, Sternberg C, Higano C. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151–54.
23. AstraZeneca. THOR: Patient characteristics and treatment landscape of metastatic castration resistant prostate cancer in Finland [Data on File]. 2023.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Olaparib for previously treated BRCA mutation-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer (TA).
25. Hernandez Alva M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(2):199-207.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated (TA387). 2016.
27. Fassler P, Holmstrom S, Van Engen A. PCN130: Utility Weights for Skeletal Related Events in Castration Resistant Prostate Cancer. *Value in Health*. 2011;14(7):A458.
28. Stavem K, Augestad L, Kristiansen I, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.
29. Fallara G, Lissbrant I, Stycke J, Montorsi F, Garmo H, Stattin P. Observational study on time on treatment with abiraterone and enzalutamide. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244462.
30. Folkehelseinstituttet (FHI). Metodevurdering for fire legemidler for pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. 2016 15.12.2016.
31. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

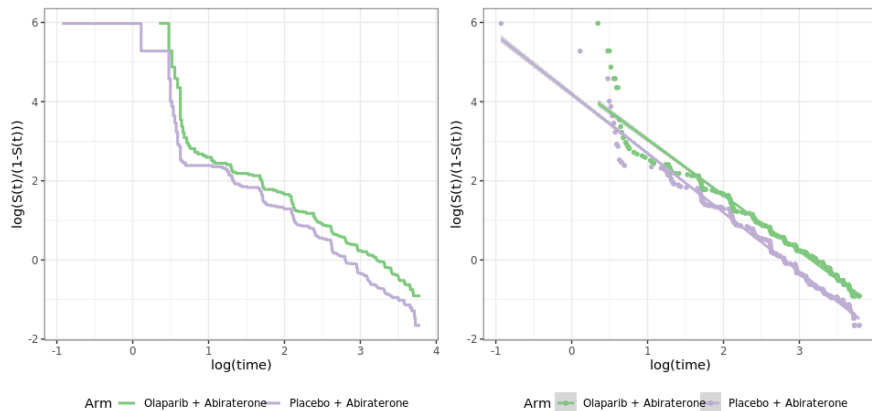
Appendiks 1: Parametrisering av studiedata (ITT-populasjon)

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)

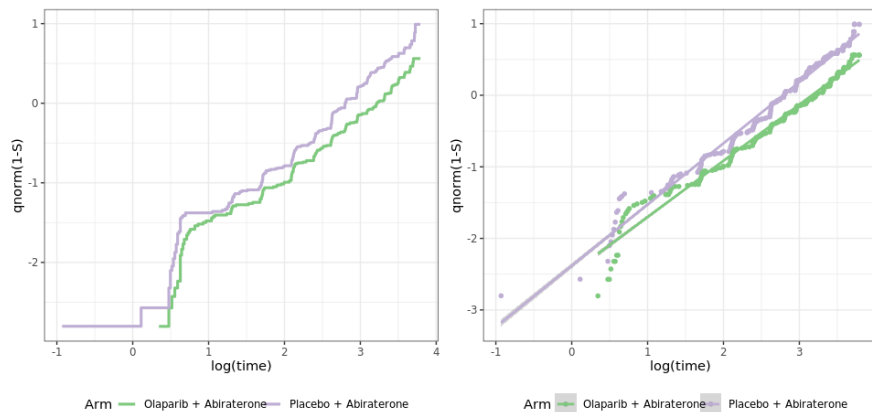
Log cumulative hazards vs. log time



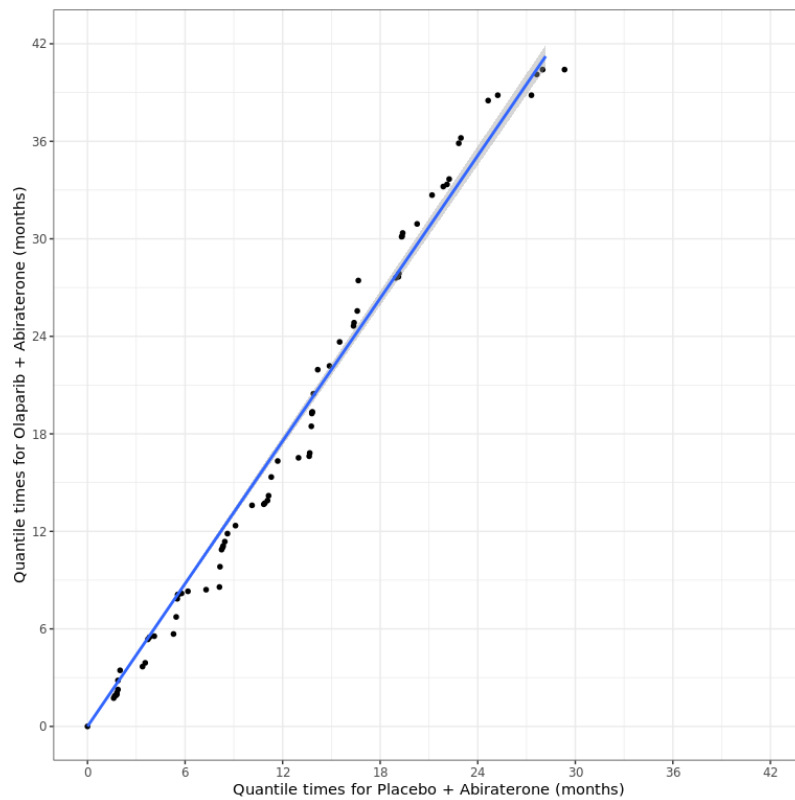
Log odds vs. log time



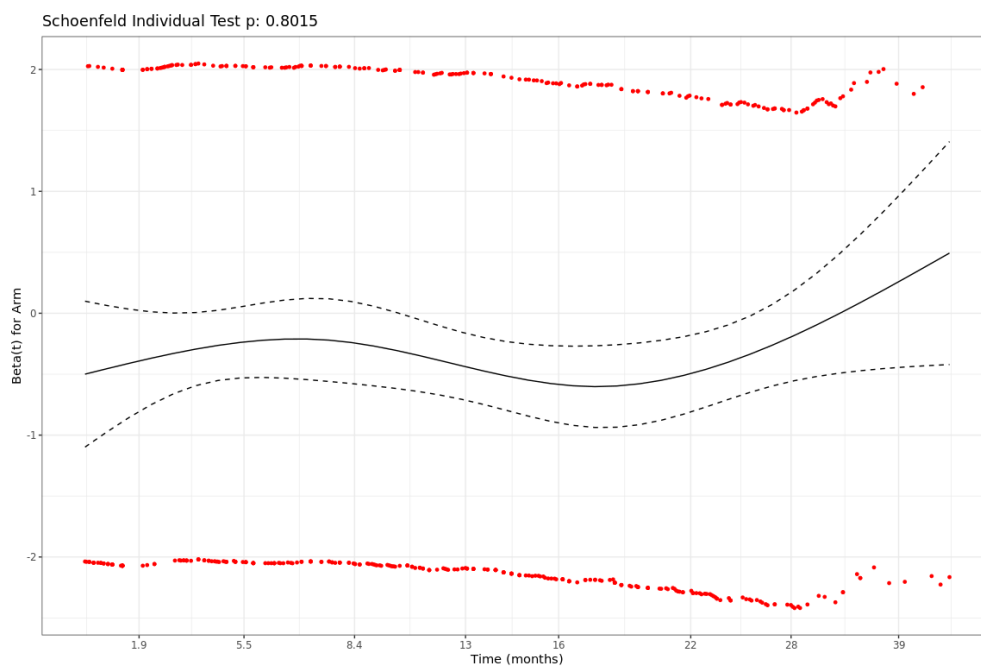
Log normal vs. log time



Figur 28: Diagnostiske plott for rPFS, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)



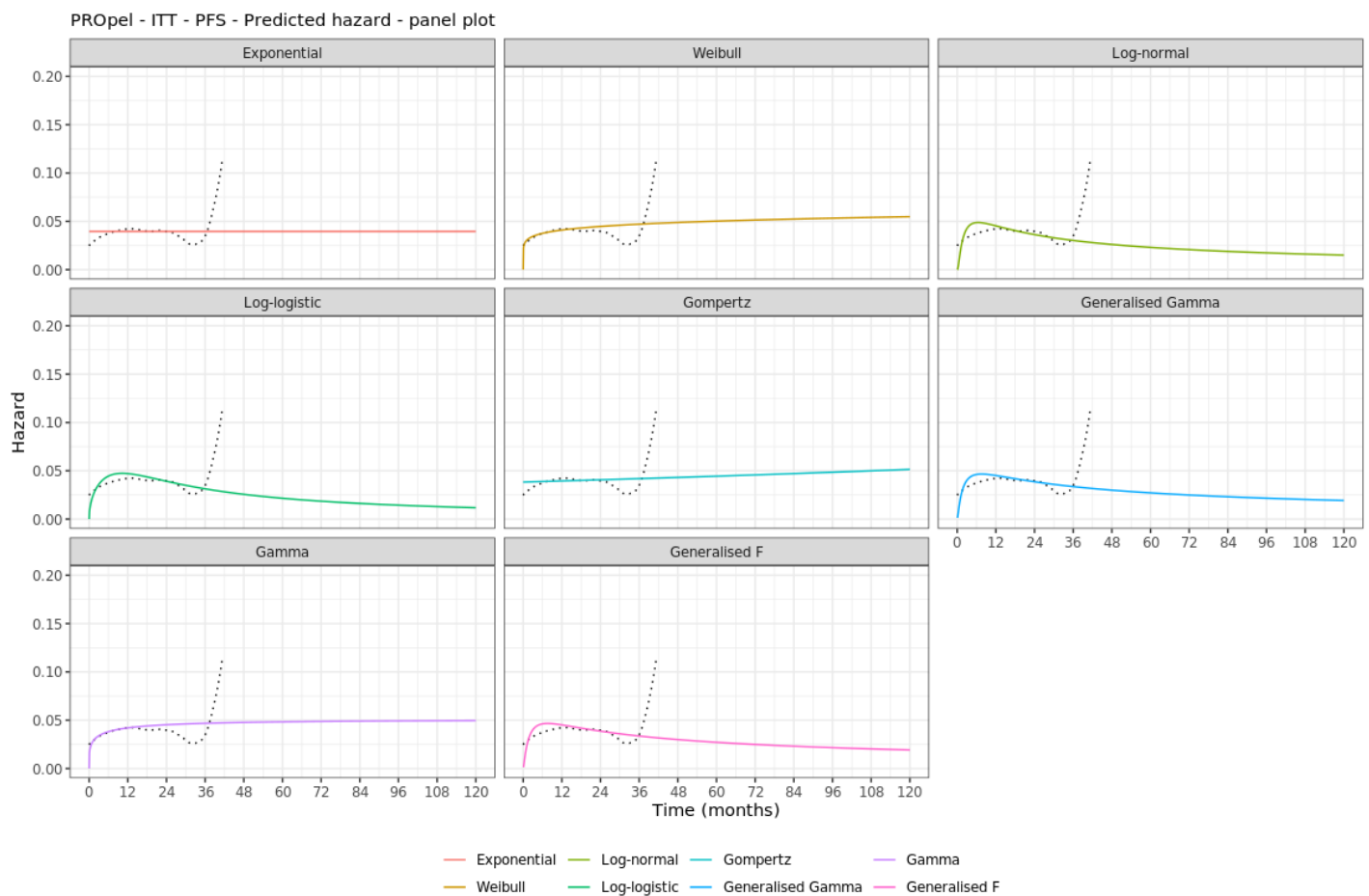
Figur 29: QQ-plott for rPFS, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)



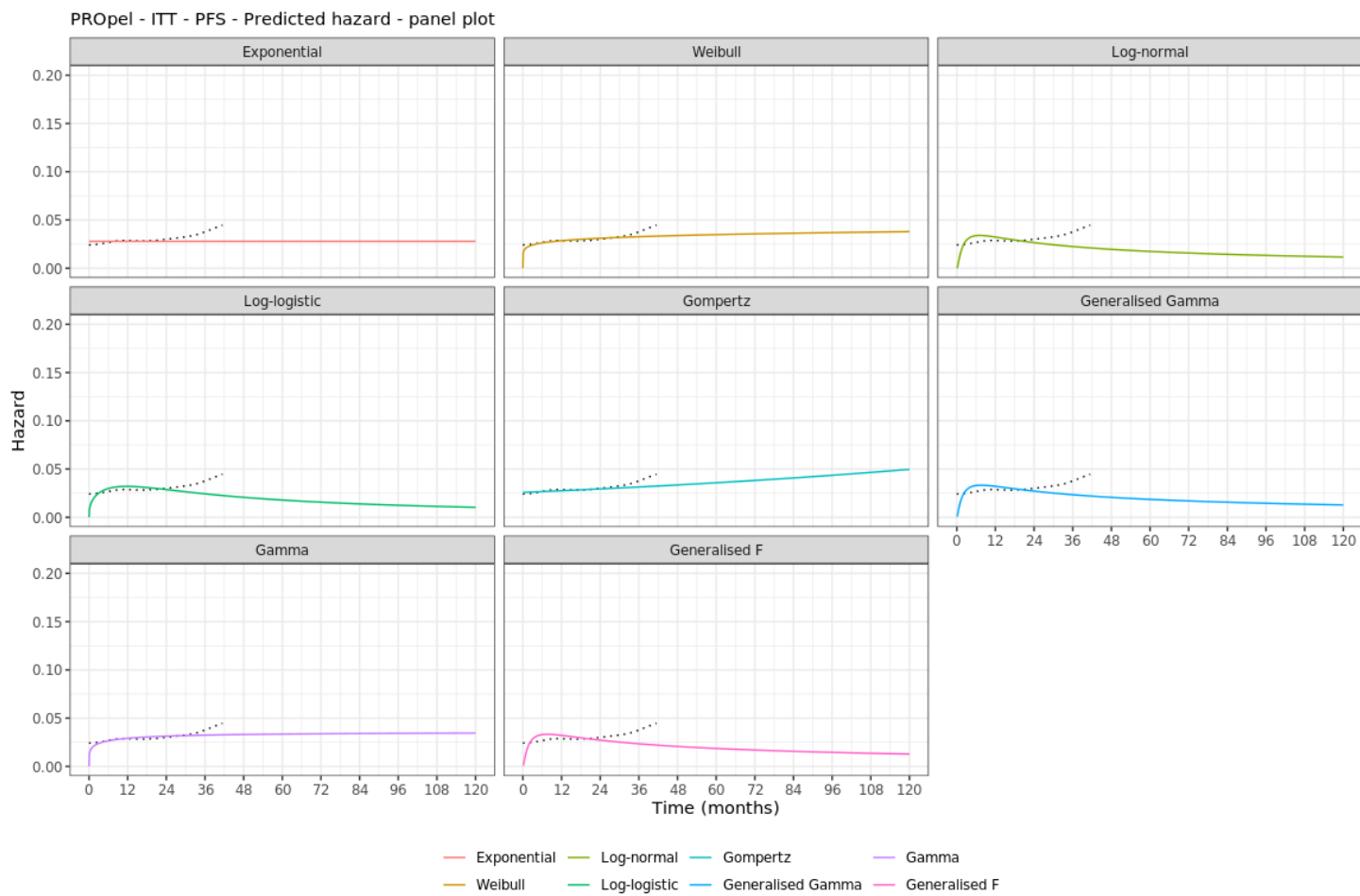
Figur 30: Schoenfeld residualplott for rPFS, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 53: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for rPFS, ITT-populasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

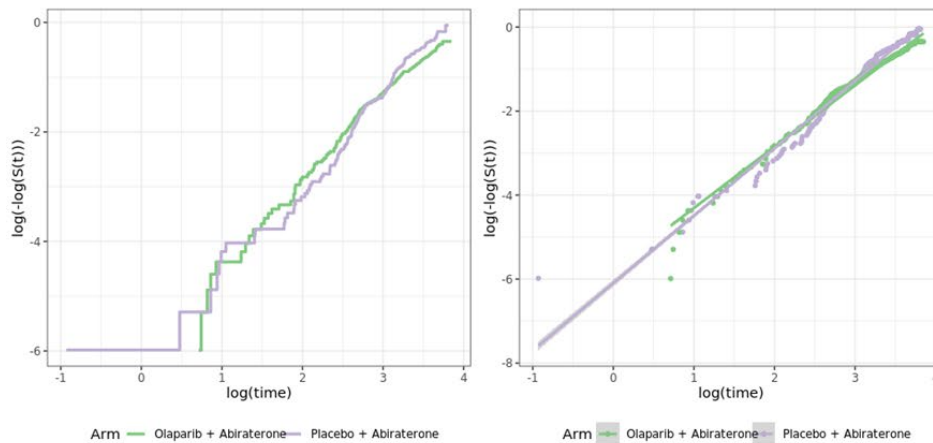
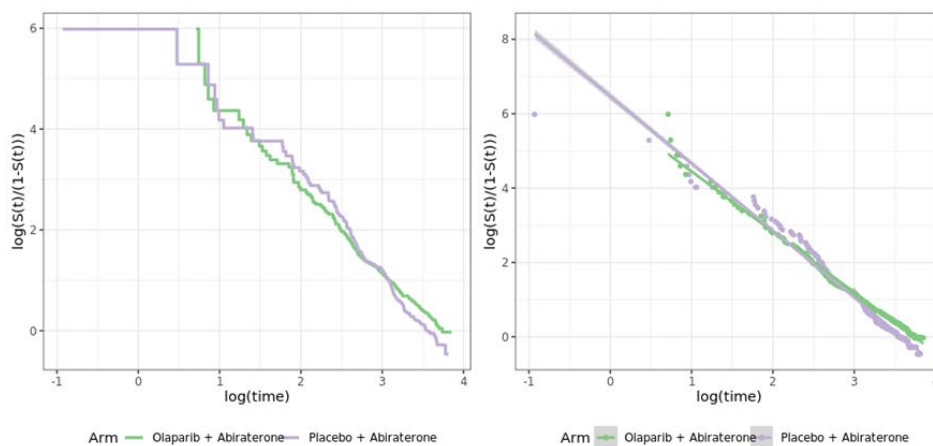
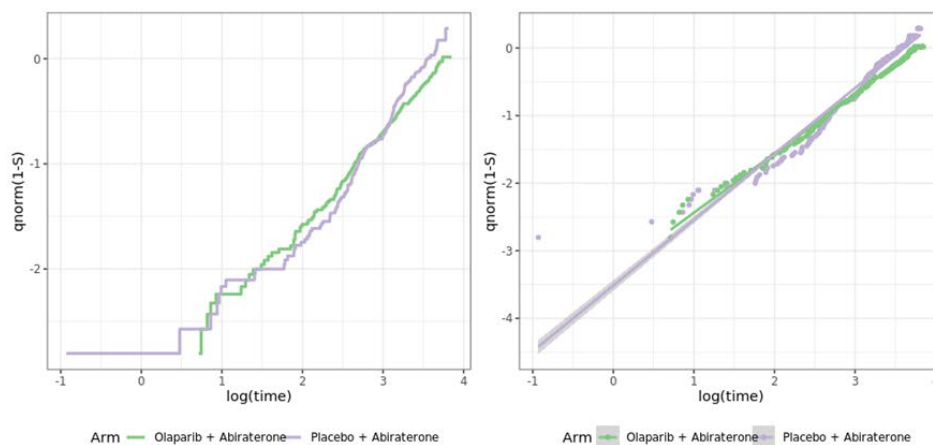
Olaparib + Abiraterone			Placebo + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Lognormal	1997.7	2005.7	Lognormal	2330.6	2338.6
Generalised Gamma	1999.6	2011.6	Generalised Gamma	2331.6	2343.6
Loglogistic	2002.3	2010.3	Loglogistic	2331.9	2339.9
Gamma	2004.5	2012.5	Gamma	2339.3	2347.3
Weibull	2005.8	2013.7	Weibull	2341.9	2349.8
Exponential	2007.6	2011.5	Exponential	2345.1	2349.0
Gompertz	2008.9	2016.8	Gompertz	2346.9	2354.9



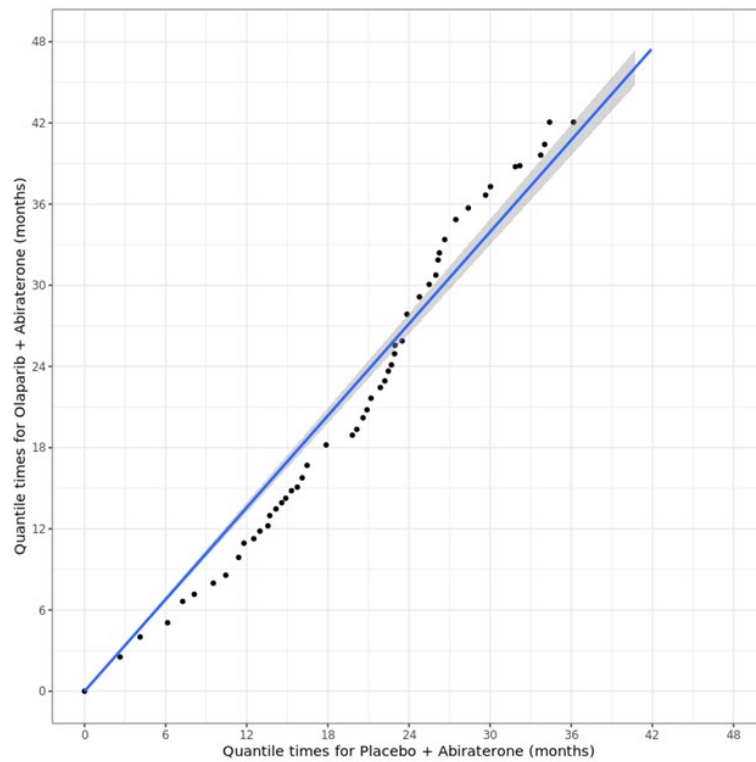
Figur 31: Glattet hasardsplott for rPFS fra placebo + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)



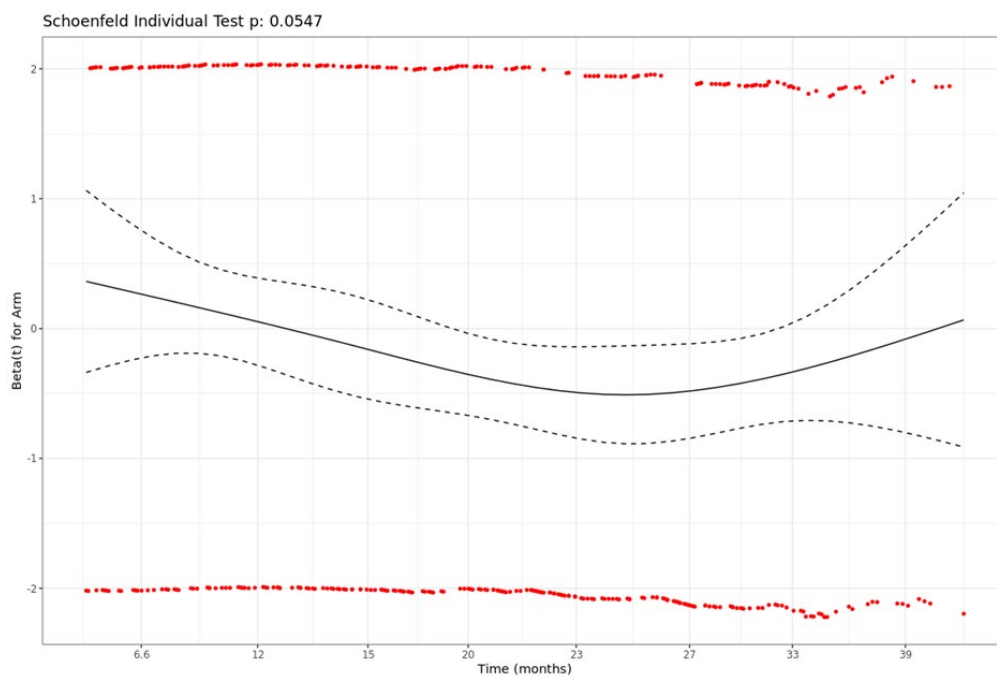
Figur 32: Glattet hazardsplott for rPFS fra olaparib + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Totaloverlevelse (OS)**Log cumulative hazards vs. log time****Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

Figur 33: Diagnostiske plott for OS, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)



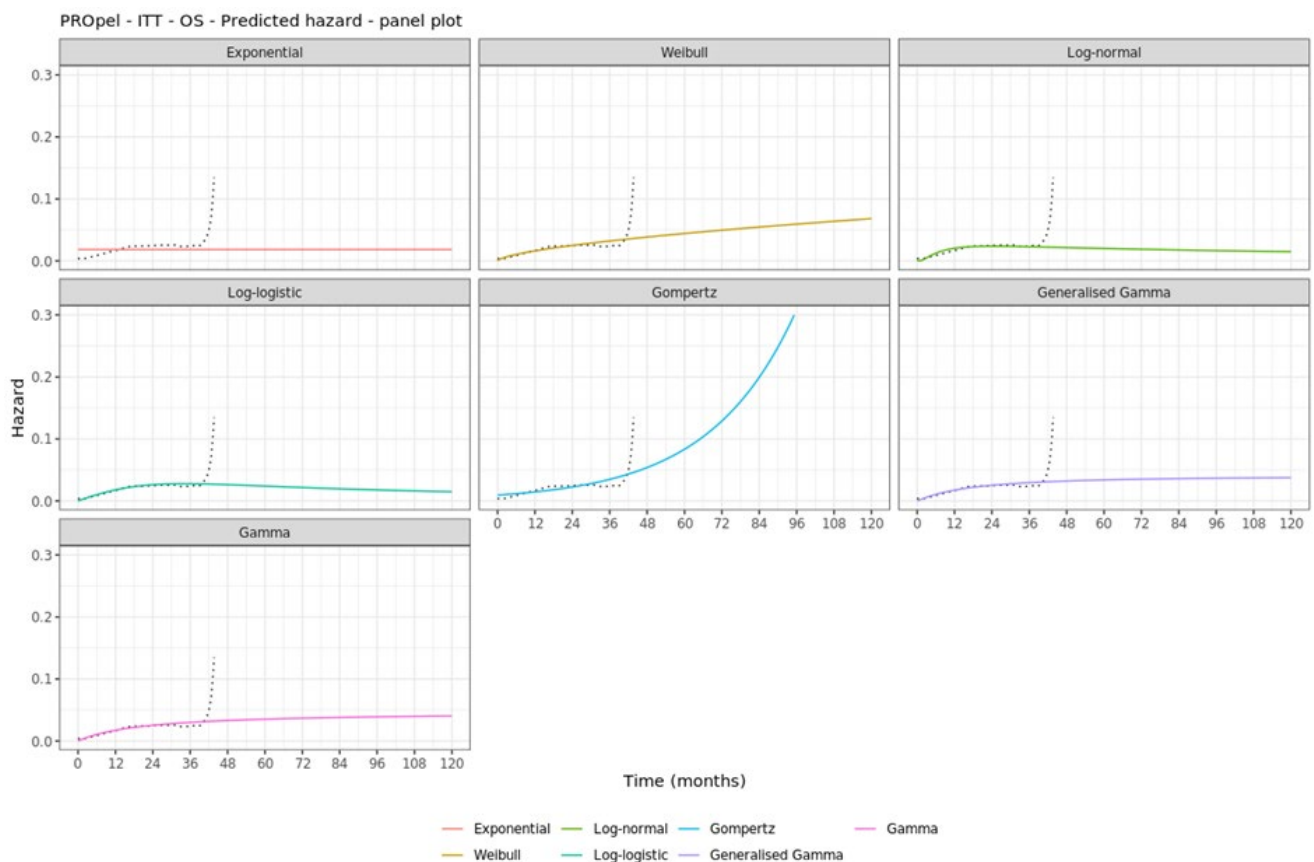
Figur 34: QQ-plott for OS, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)



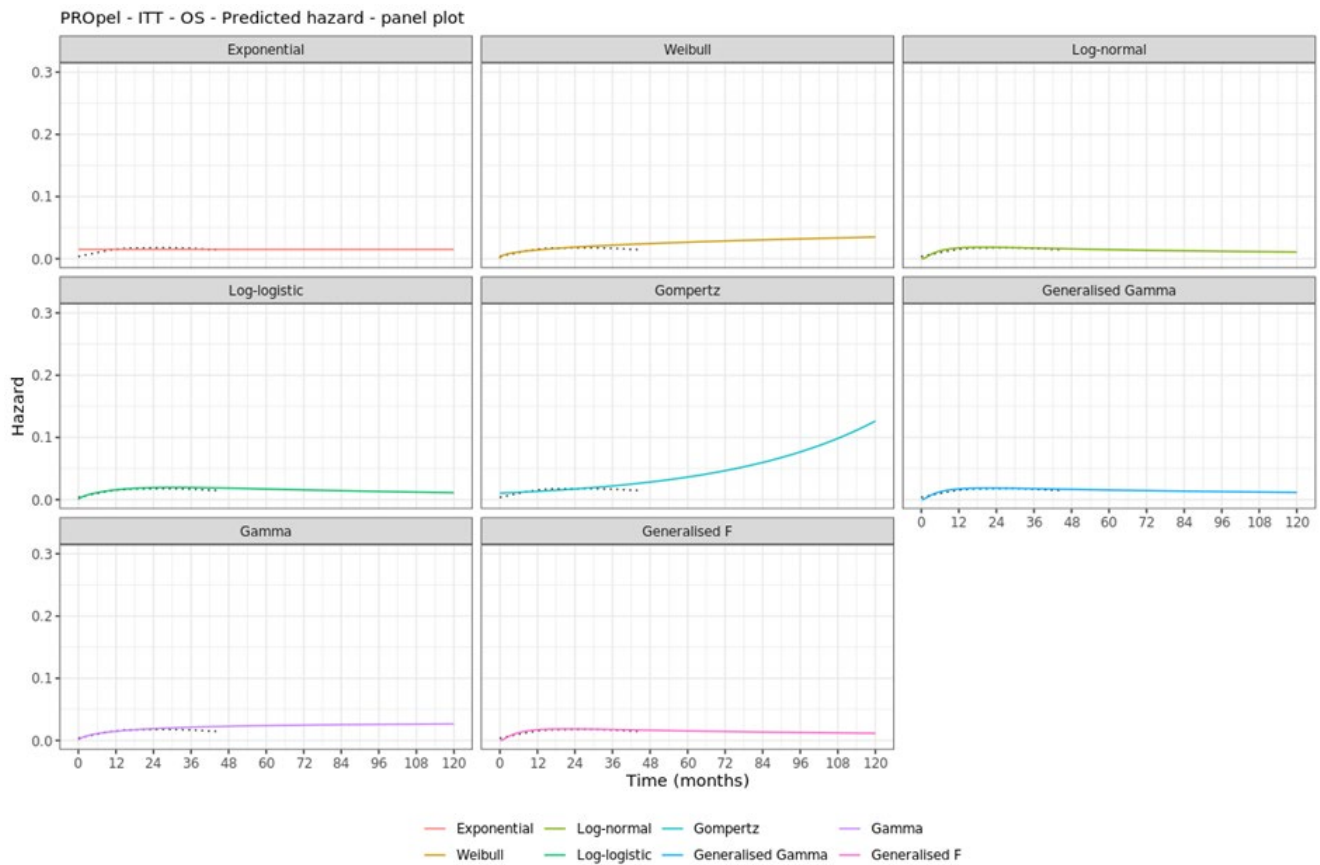
Figur 35: Schoenfeld residualplott for OS, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 54: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for OS, ITT-populasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

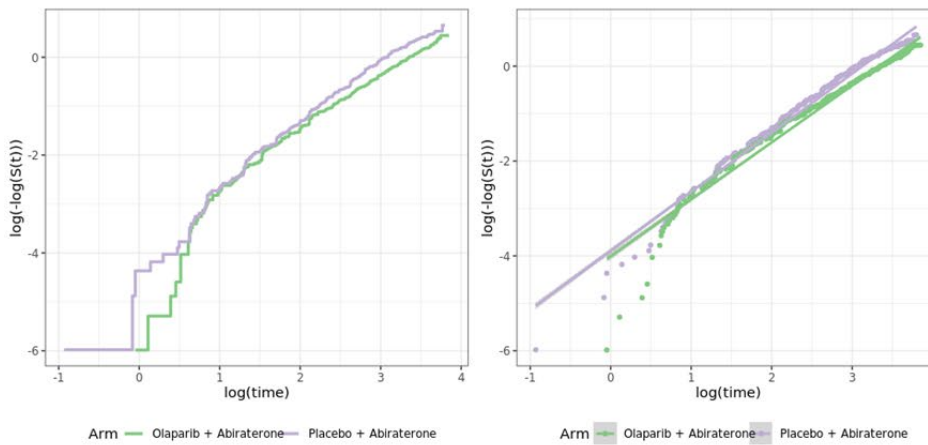
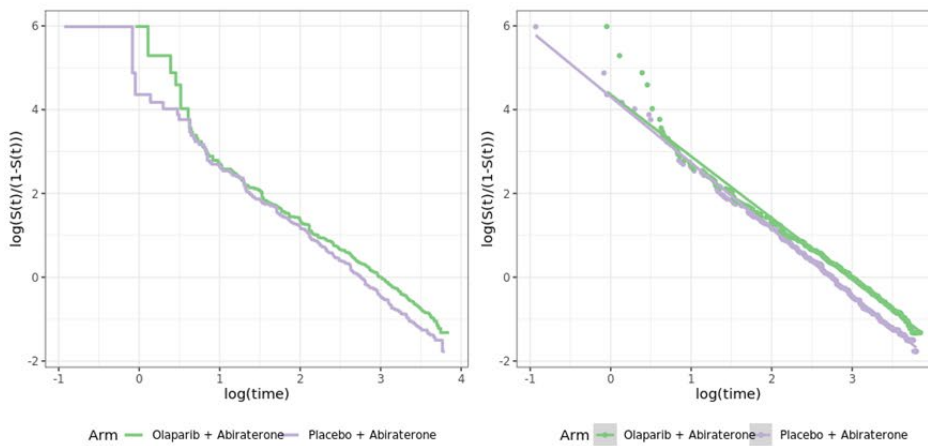
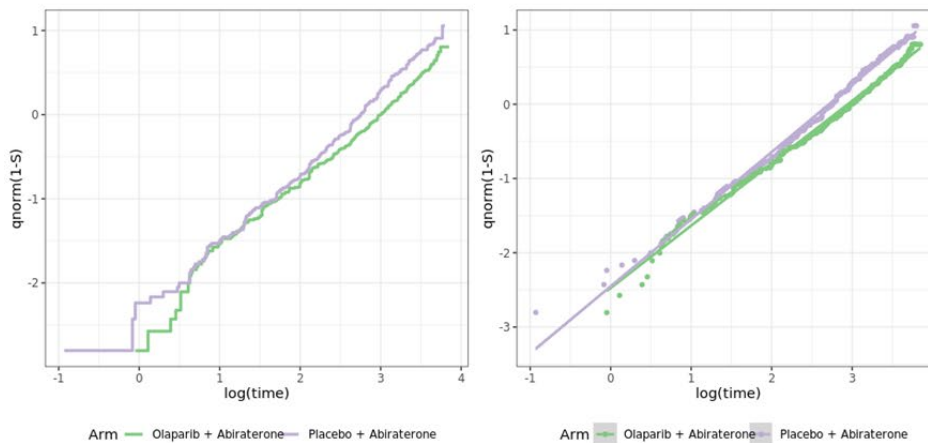
Olaparib + Abiraterone			Placebo + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Lognormal	1803.3	1811.3	Loglogistic	1998.8	2006.8
Generalised Gamma	1805.2	1817.2	Gamma	2001.3	2009.3
Loglogistic	1805.8	1813.7	Weibull	2003.2	2011.2
Gamma	1807.6	1815.6	Generalised Gamma	2003.3	2015.2
Weibull	1810.0	1818.0	Lognormal	2012.2	2020.2
Gompertz	1820.5	1828.5	Gompertz	2019.7	2027.7
Exponential	1827.9	1831.9	Exponential	2050.5	2054.5



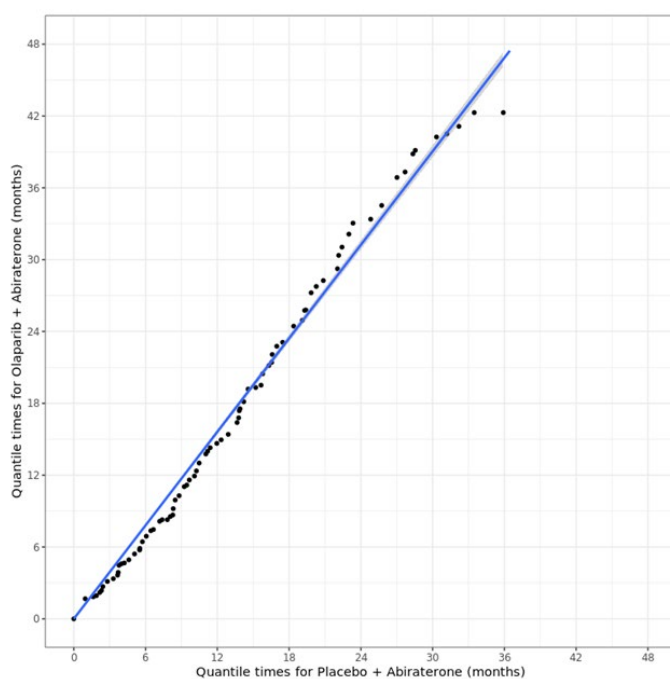
Figur 36: Glattet hasardsplott for OS fra placebo + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)



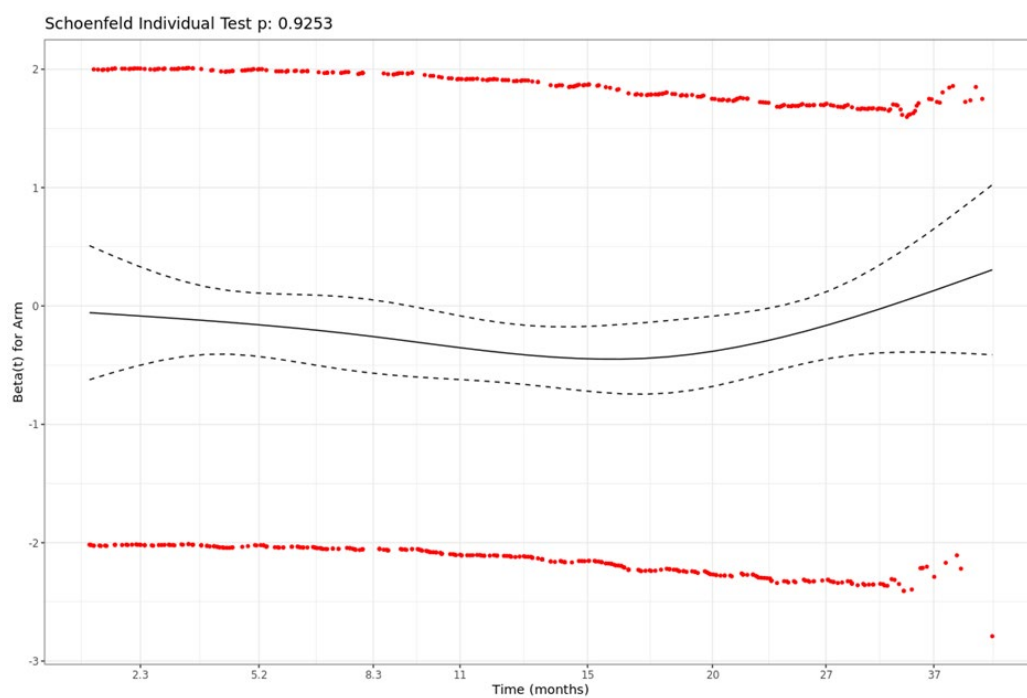
Figur 37: Glattet hasardsplott for OS fra olaparib + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Behandlingsvarighet (TTD) for abirateron**Log cumulative hazards vs. log time****Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

Figur 38: Diagnostiske plott for TTD for abirateron, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)



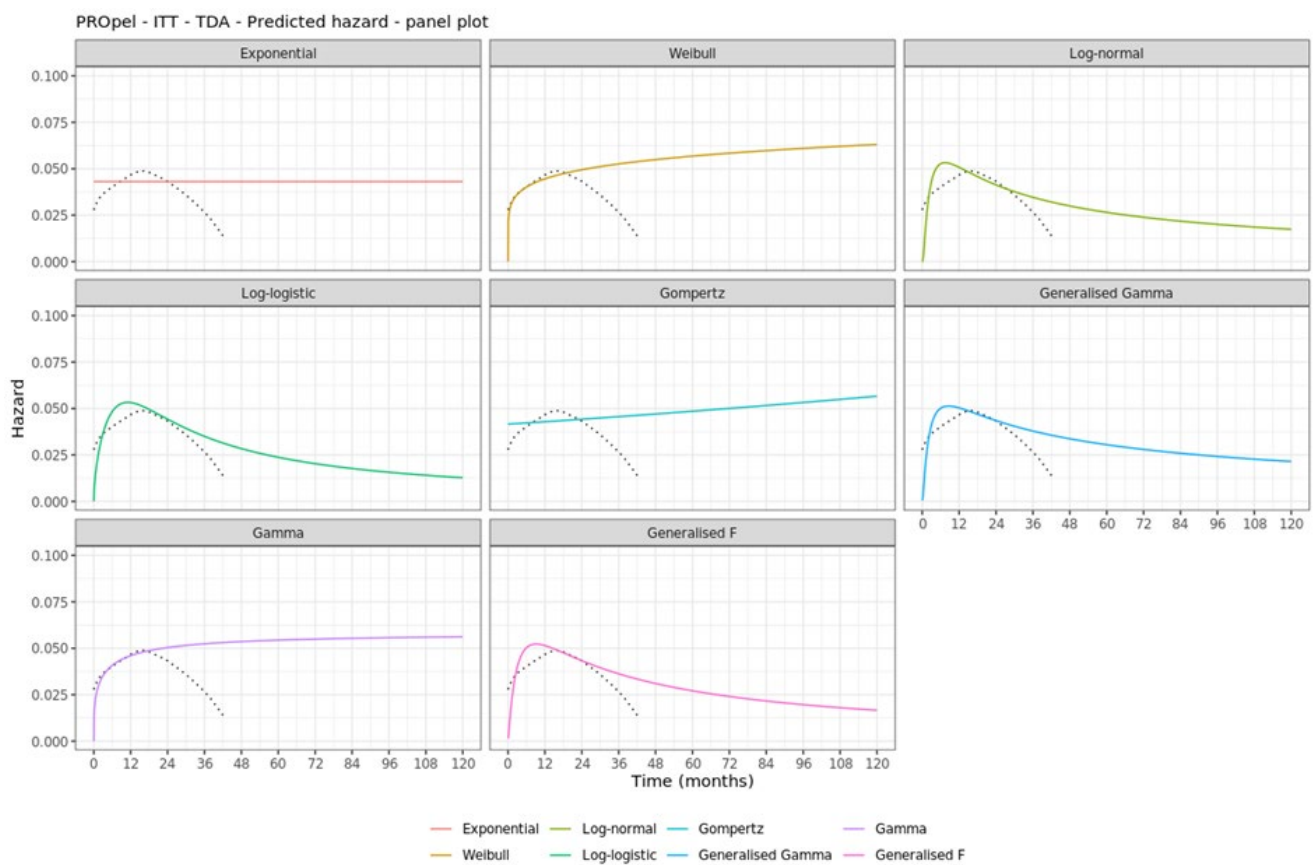
Figur 39: QQ-plott for TTD for abirateron, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)



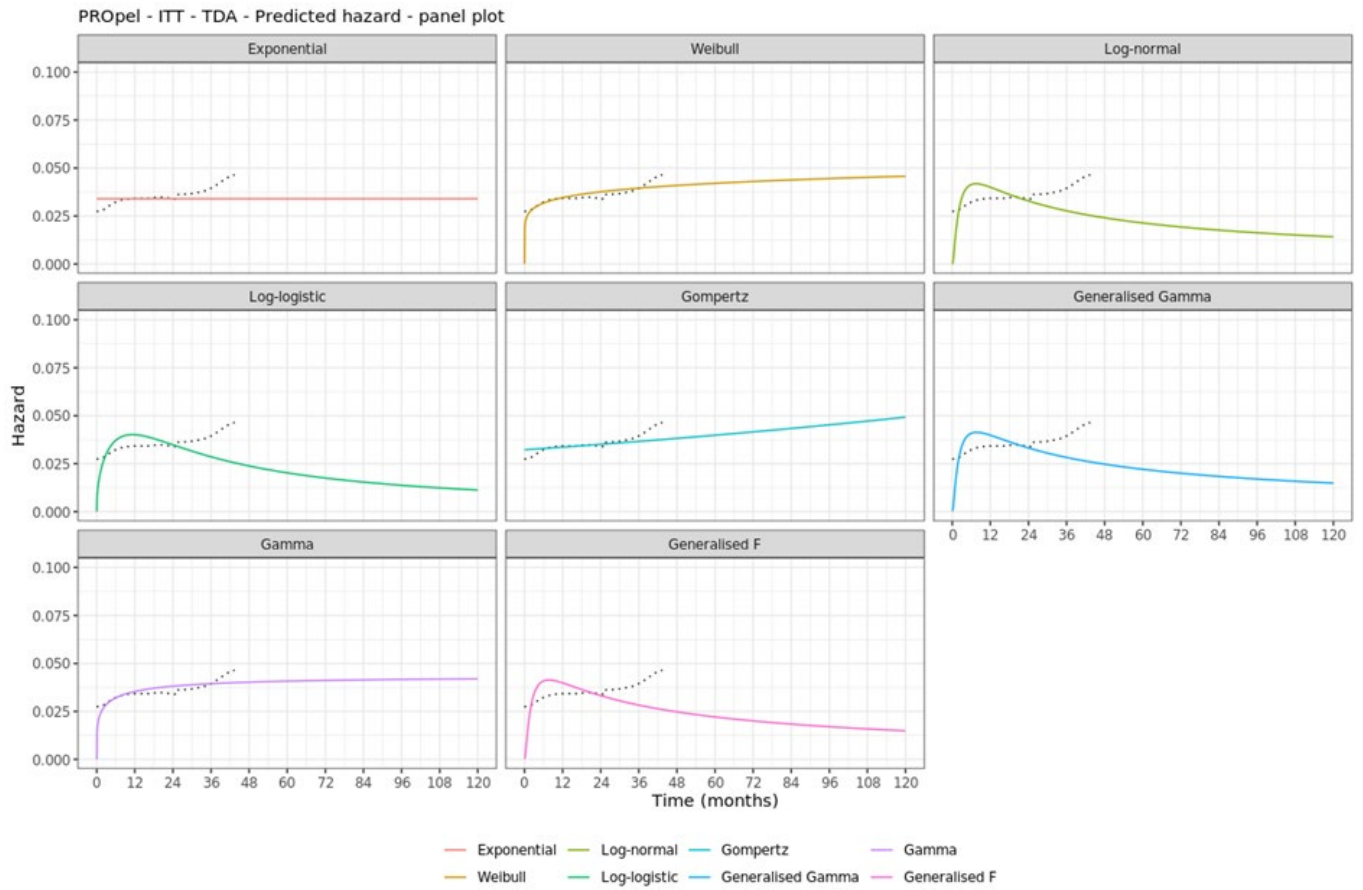
Figur 40: Schoenfeld residualplott for TTD for abirateron, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 55: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for TTD for abirateron, ITT-populasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

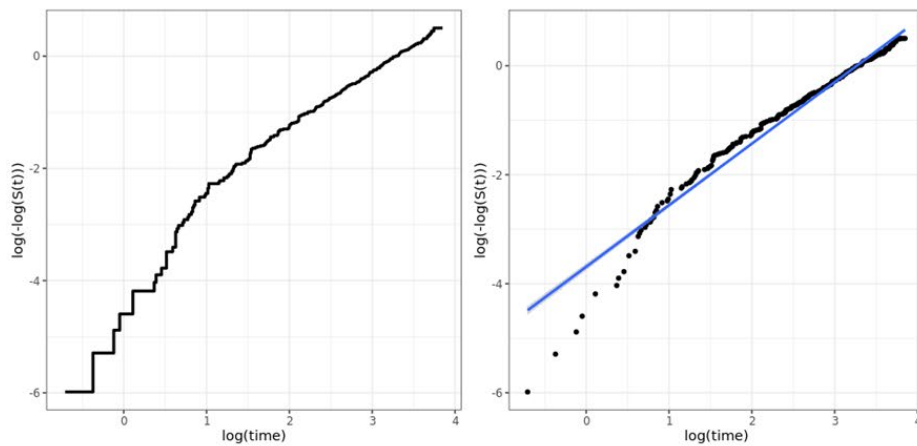
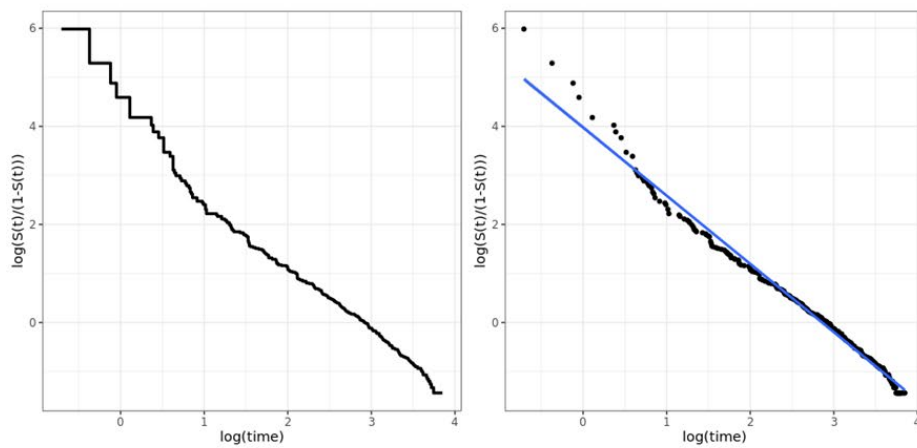
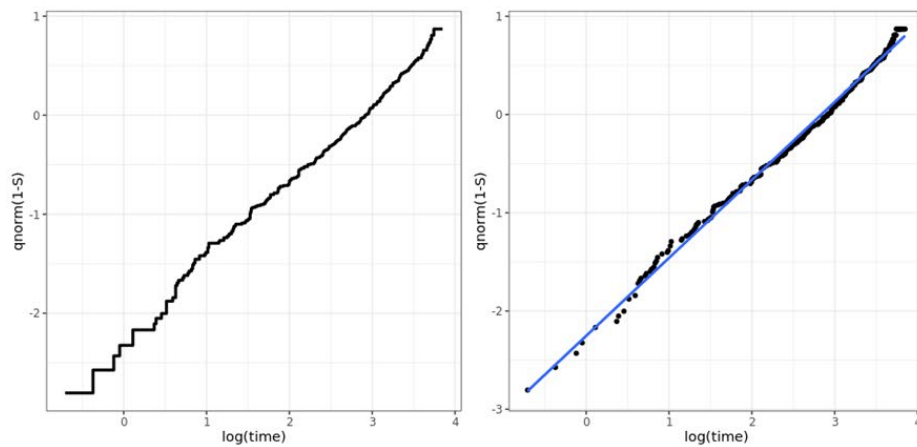
Olaparib + Abiraterone			Placebo + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Lognormal	2508.2	2516.2	Loglogistic	2605.7	2613.7
Generalised Gamma	2510.2	2522.1	Lognormal	2606.3	2614.2
Loglogistic	2514.7	2522.7	Generalised Gamma	2607.2	2619.2
Gamma	2502.2	2528.2	Gamma	2619.1	2627.1
Weibull	2522.5	2530.5	Weibull	2623.5	2631.5
Exponential	2525.4	2529.4	Exponential	2629.8	2633.8
Gompertz	2527.0	2534.9	Gompertz	2631.6	2639.6



Figur 41: Glattet hasardsplott for TTD for abirateron fra placebo + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)



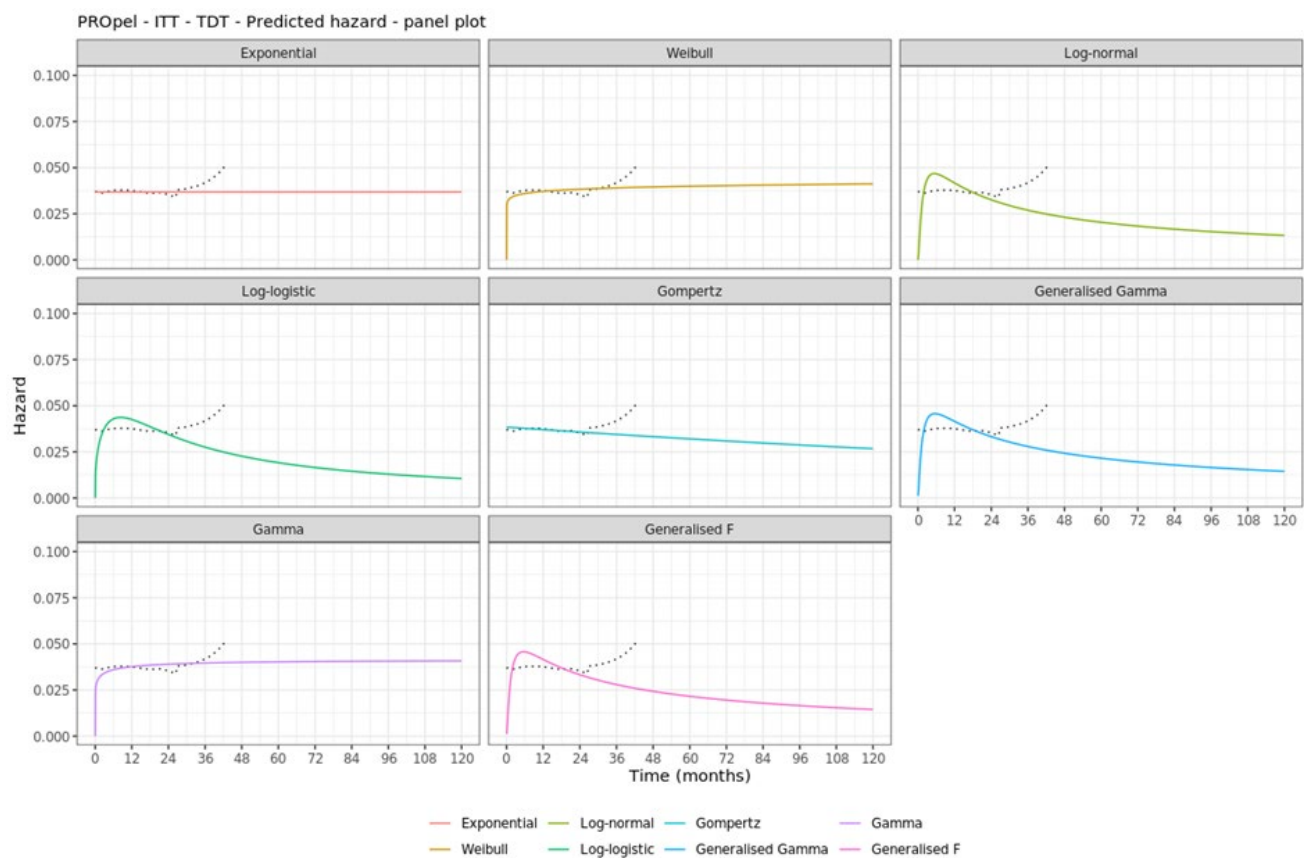
Figur 42: Glattet hasardsplott for TTD for abirateron fra olaparib + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Behandlingsvarighet (TTD) for olaparib**Log cumulative hazards vs. log time****Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

Figur 43: Diagnostiske plott for TTD for olaparib, ITT-populasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 56: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for TTD for olaparib, ITT-populasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Olaparib + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC
Lognormal	2527.3	2535.3
Generalised Gamma	2529.1	2541.1
Loglogistic	2533.7	2541.7
Exponential	2540.3	2544.3
Gamma	2540.5	2548.4
Weibull	2541.6	2549.5
Gompertz	2542.0	2550.0

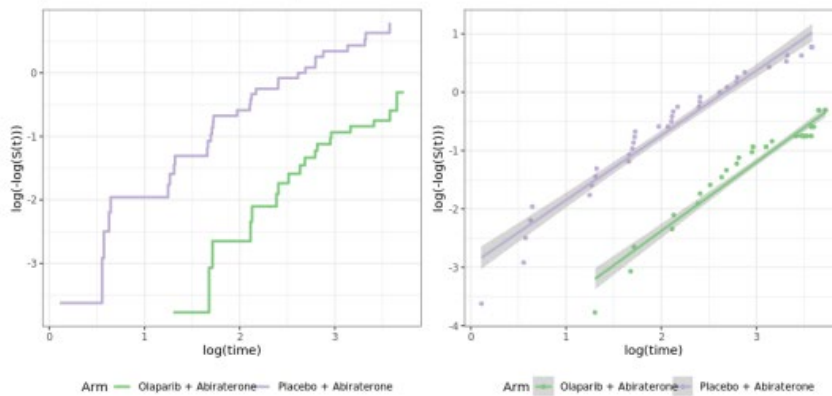


Figur 44: Glattet hasardsplott for TTD for olaparib fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

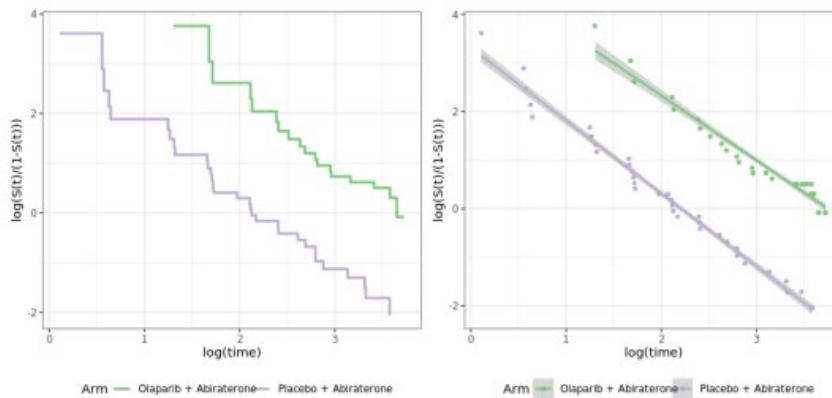
Appendiks 2: Parametrisering av studiedata (BRCA1/2-subgruppe)

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)

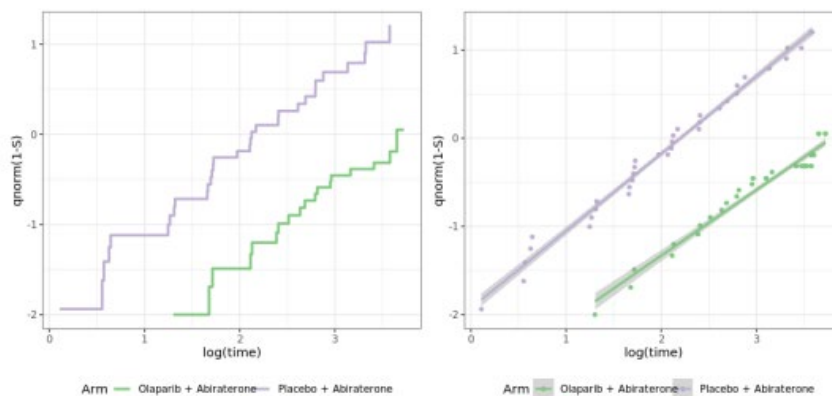
Log cumulative hazards vs. log time



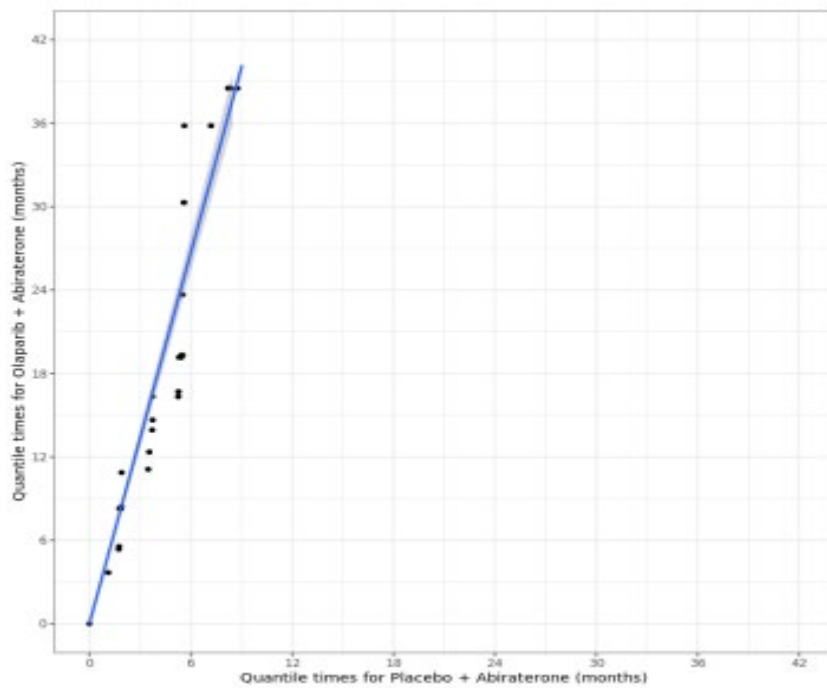
Log odds vs. log time



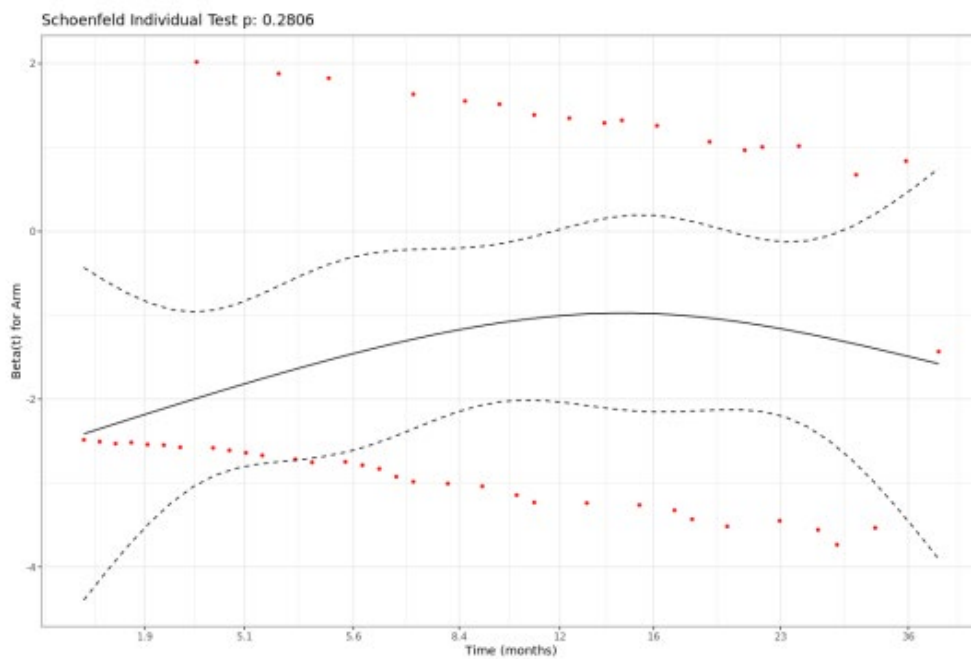
Log normal vs. log time



Figur 45: Diagnostiske plott for rPFS, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)



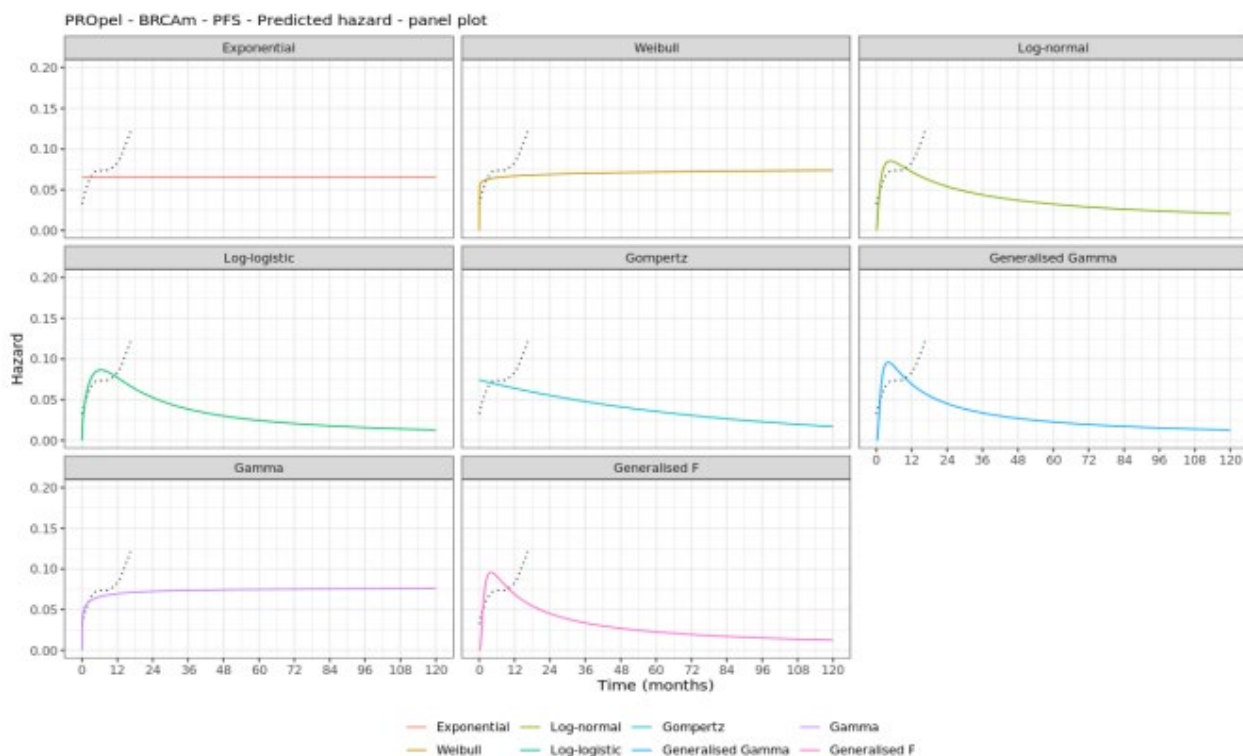
Figur 46: QQ-plott for rPFS, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)



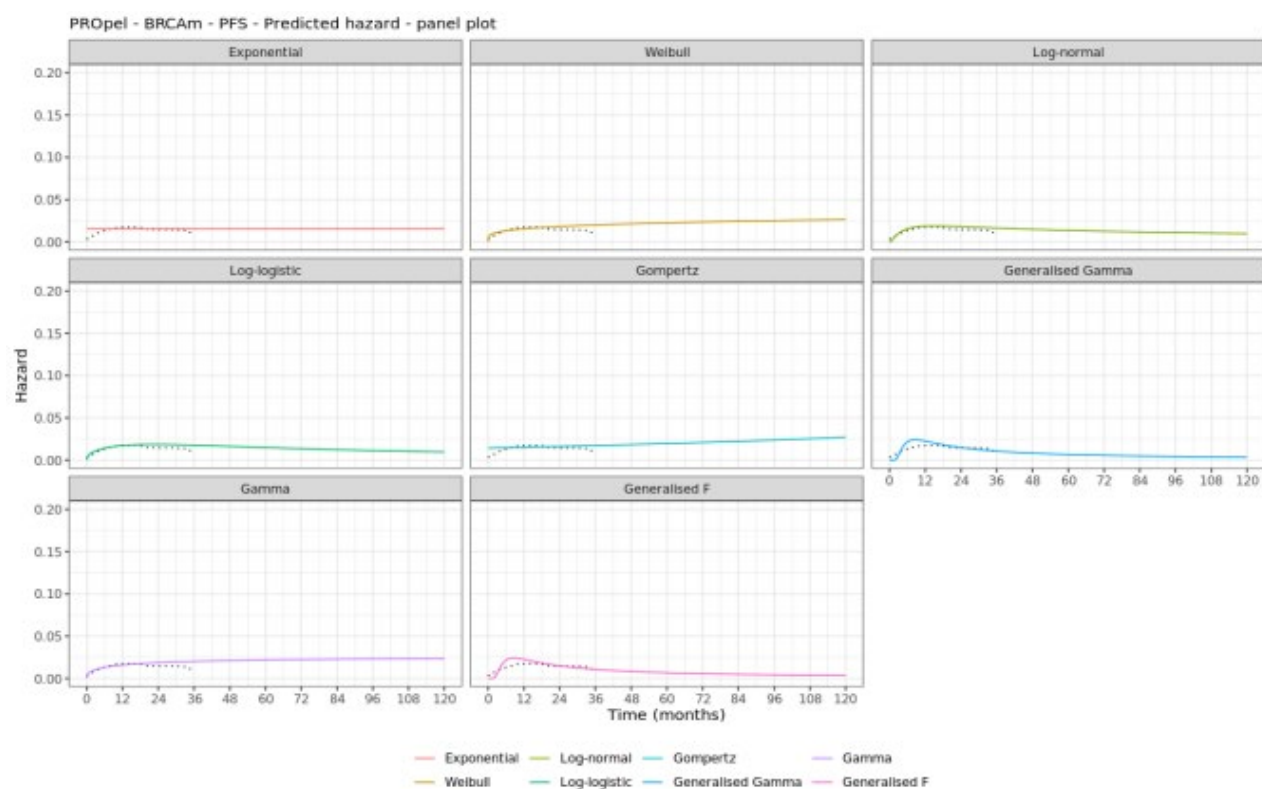
Figur 47: Schoenfeld residualplott for rPFS, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 57: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for rPFS, BRCA1/2-subpopulasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

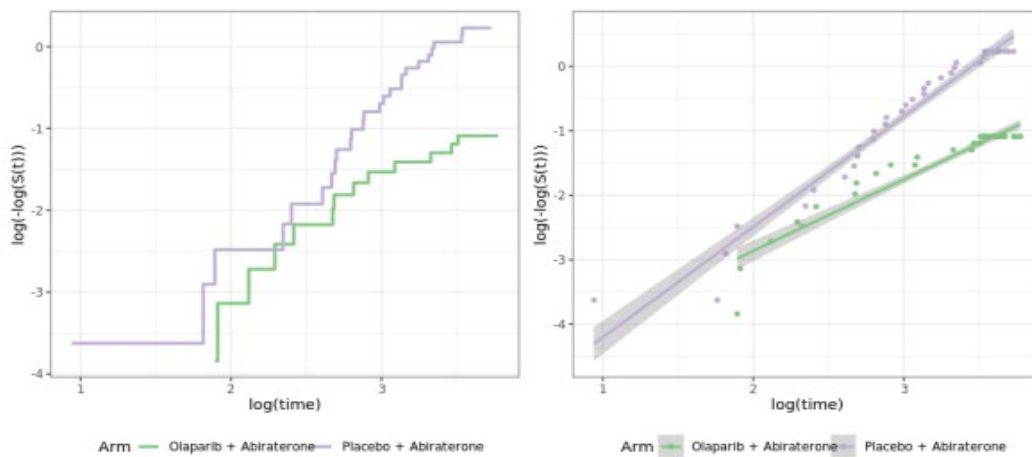
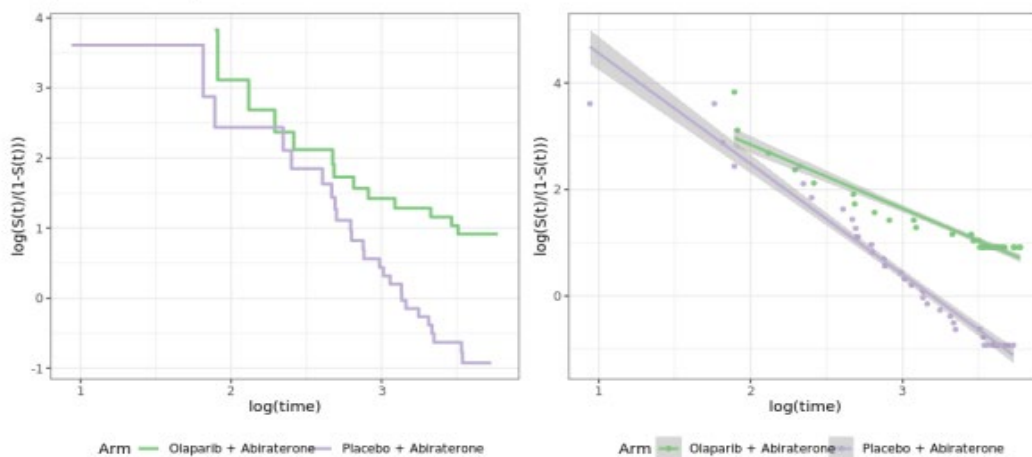
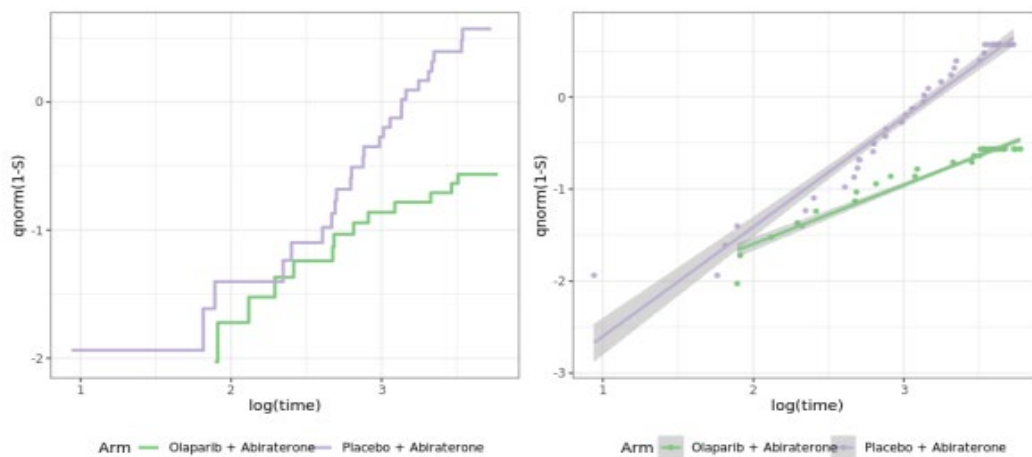
Olaparib + Abiraterone			Placebo + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	187.9	189.7	Exponential	233.3	235.0
Weibull	189.0	192.7	Weibull	235.2	238.5
Log-normal	186.7	190.4	Log-normal	230.6	233.9
Log-logistic	188.1	191.80	Log-logistic	231.6	234.9
Gompertz	189.8	193.5	Gompertz	234.9	238.2
Generalised Gamma	187.2	192.7	Generalised Gamma	232.1	237.0
Gamma	188.6	192.3	Gamma	234.9	238.2
Generalised F	189.2	196.6	Generalised F	234.1	240.6



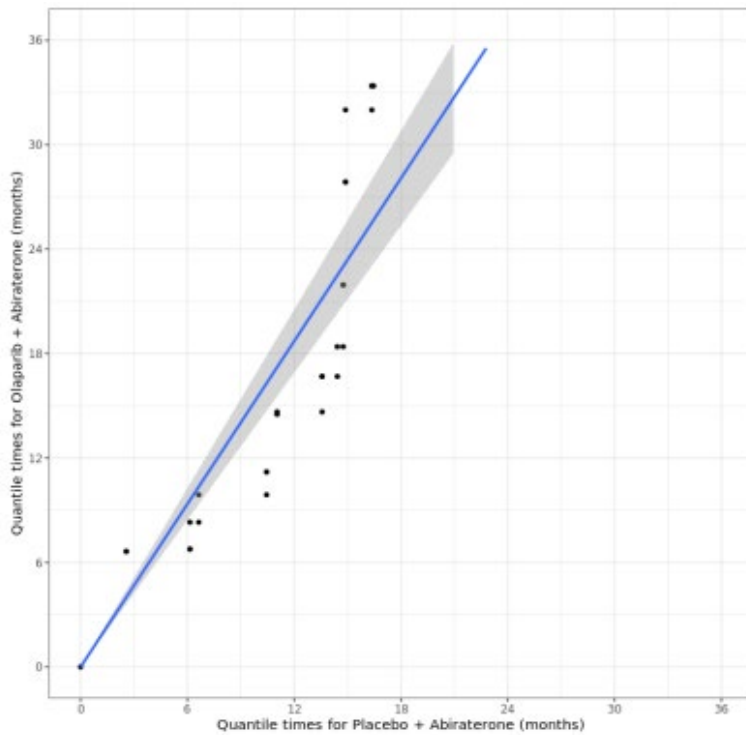
Figur 48: Glattet hasardsplott for rPFS fra placebo + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)



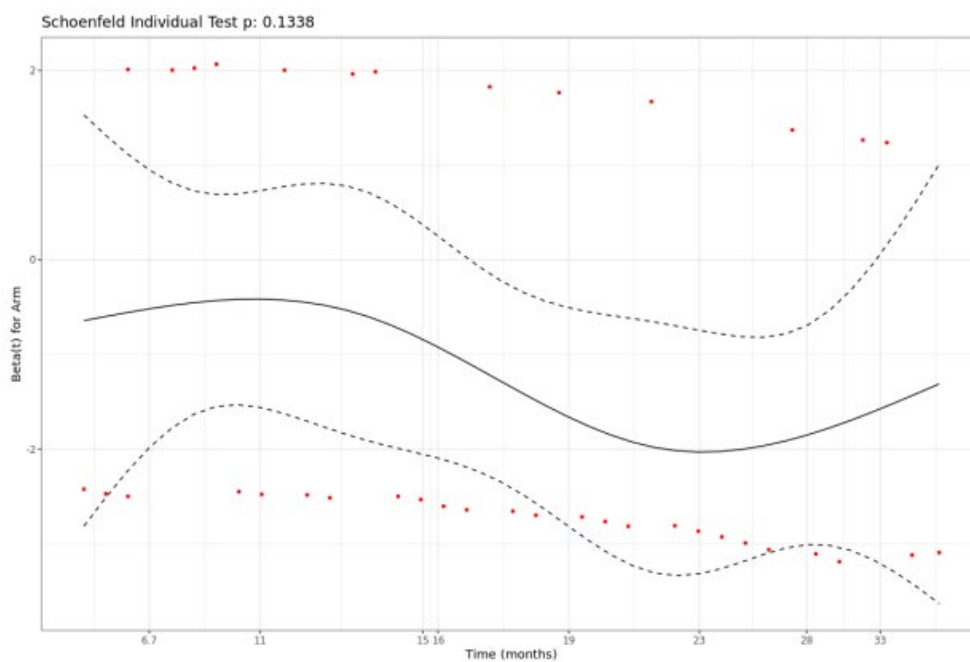
Figur 49: Glattet hasardsplott for rPFS fra olaparib + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Totaloverlevelse (OS)**Log cumulative hazards vs. log time****Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

Figur 50: Diagnostiske plott for OS, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)



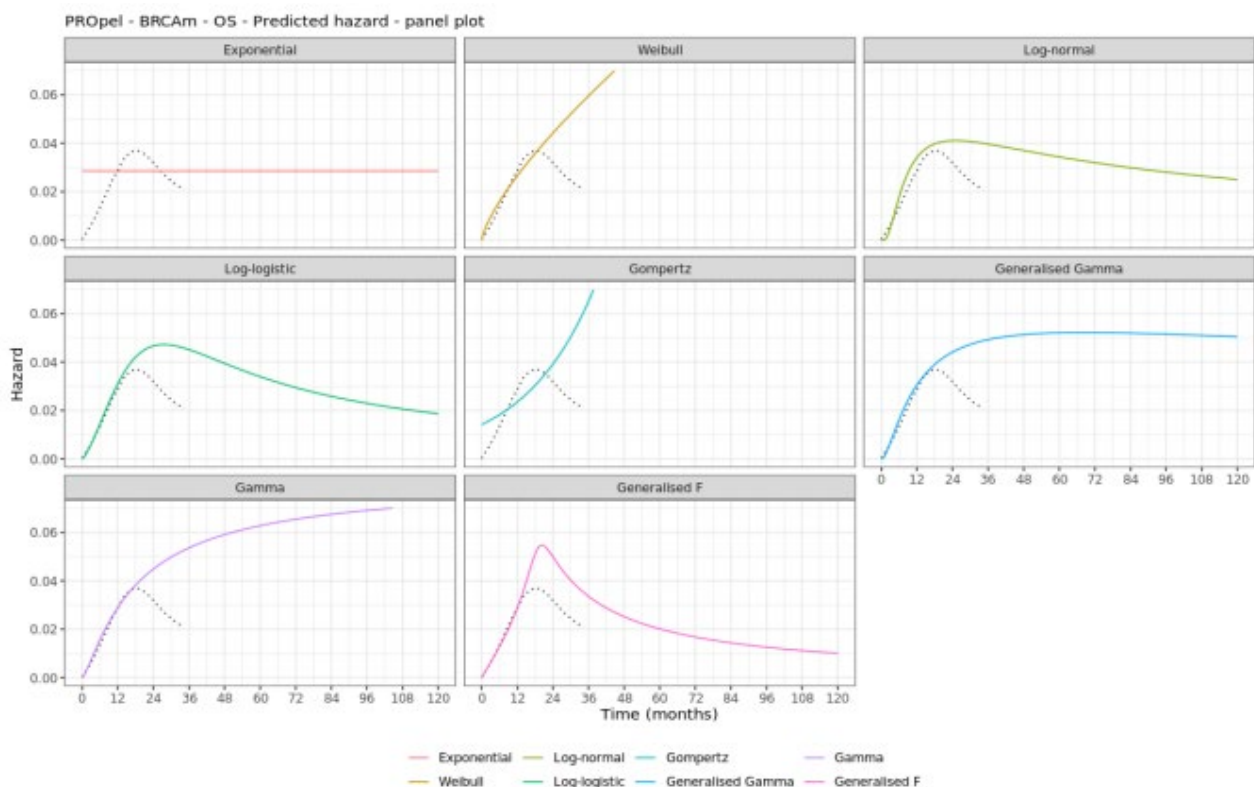
Figur 51: QQ-plott for OS, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)



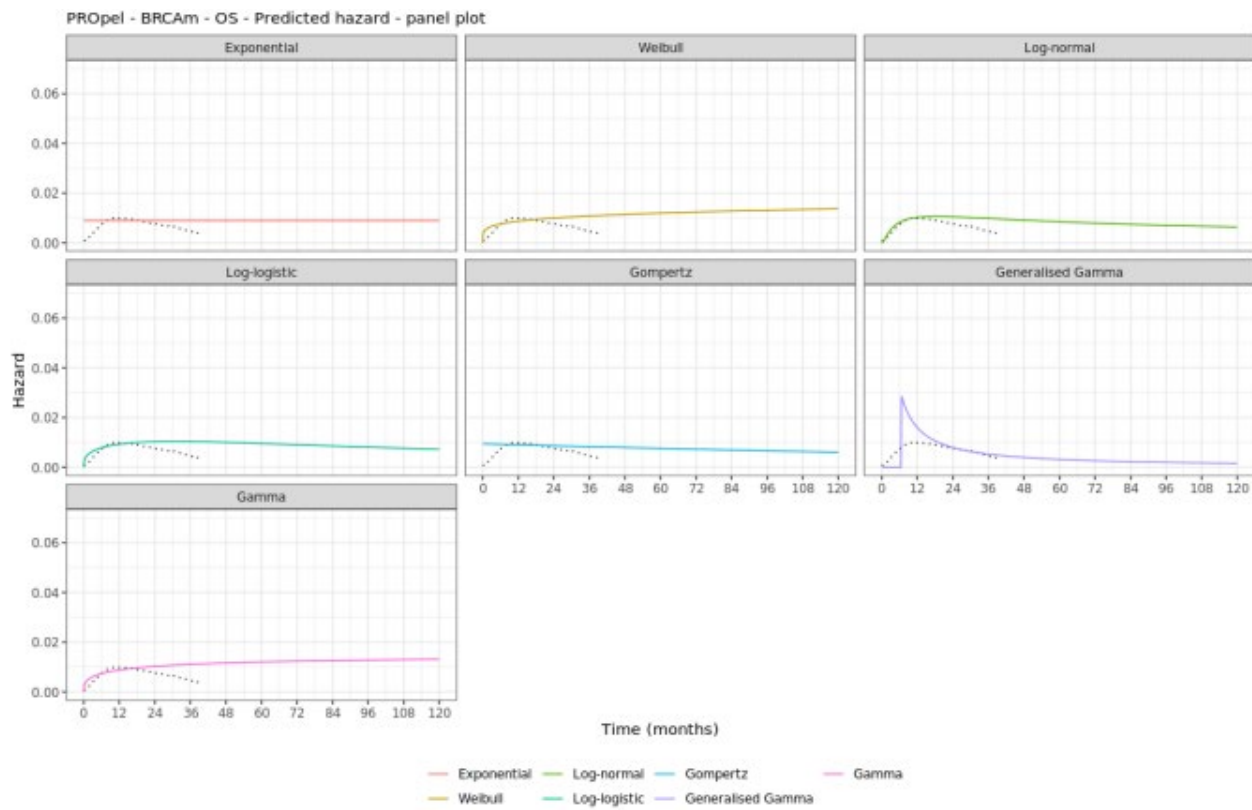
Figur 52: Schoenfeld residualplott for OS, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 58: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for OS, BRCA1/2-subpopulasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

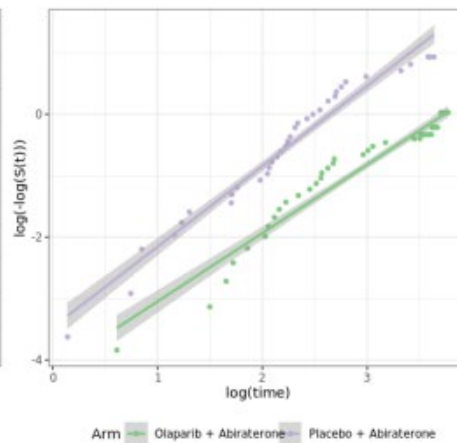
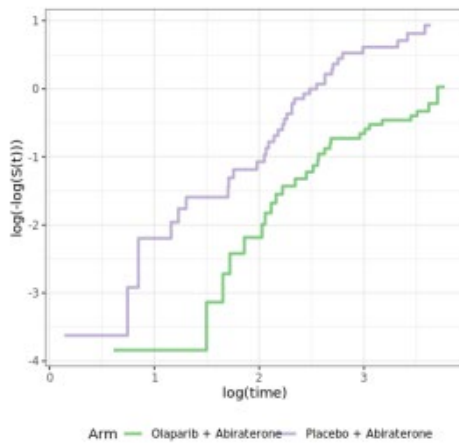
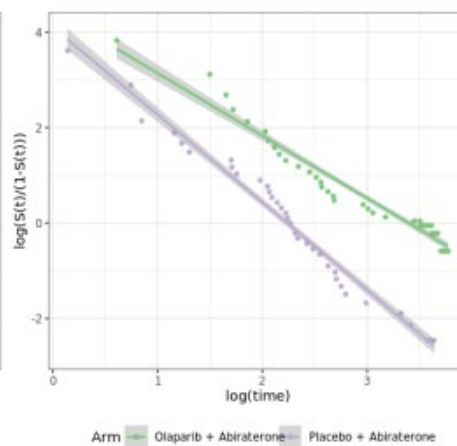
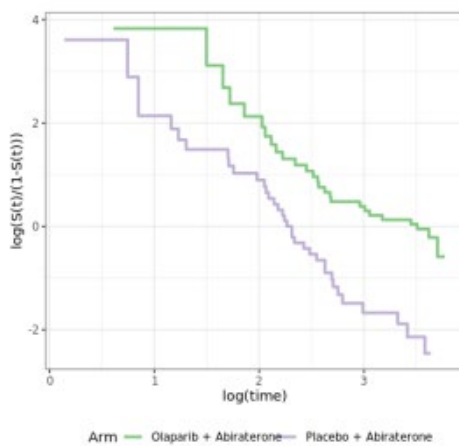
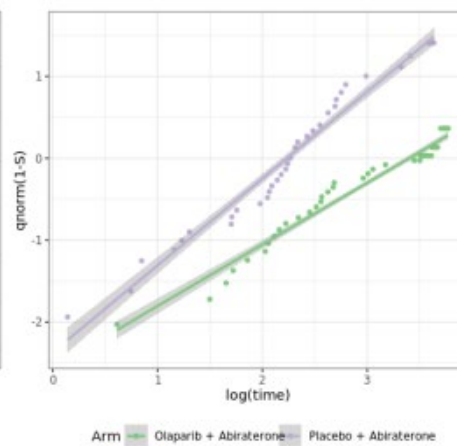
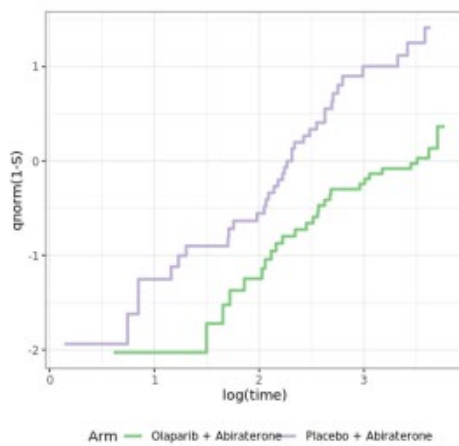
Olaparib + Abiraterone			Placebo + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	150.7	152.6	Exponential	229.9	231.5
Weibull	152.3	156.0	Weibull	223.5	226.8
Log-normal	150.3	154.0	Log-normal	223.4	226.6
Log-logistic	151.7	155.4	Log-logistic	222.0	225.3
Gompertz	152.7	156.4	Gompertz	226.9	230.1
Generalised Gamma	145.3	150.8	Generalised Gamma	224.7	229.6
Gamma	152.1	155.8	Gamma	222.8	226.1
Generalised F	-	-	Generalised F	224.8	231.4



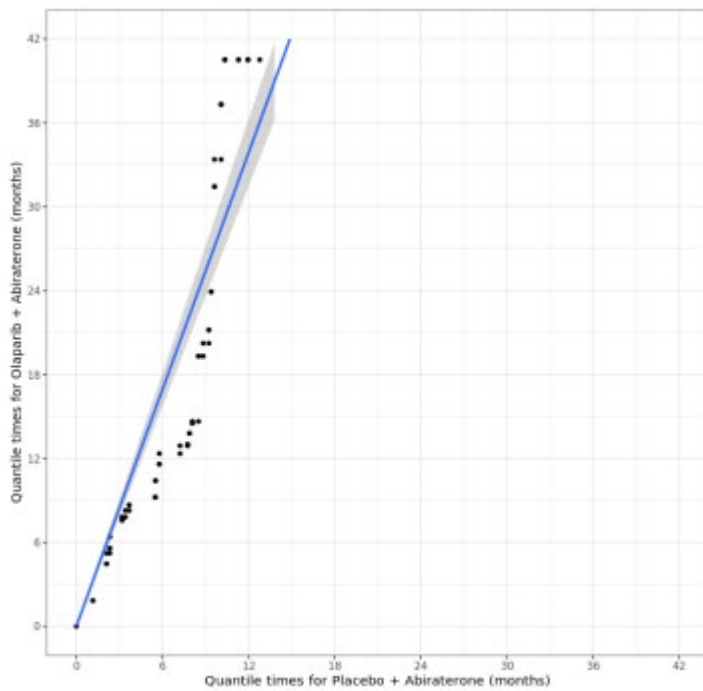
Figur 53: Glattet hasardsplott for OS fra placebo + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)



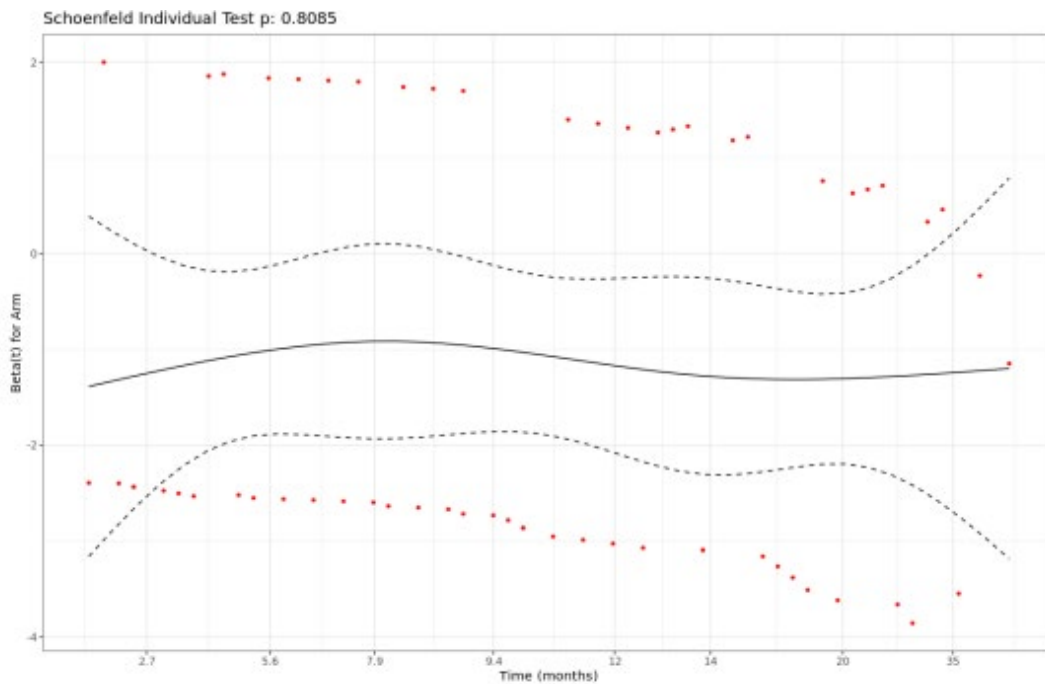
Figur 54: Glattet hasardsplott for OS fra olaparib + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Behandlingsvarighet (TTD) for abirateron**Log cumulative hazards vs. log time****Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

Figur 55: Diagnostiske plott for TTD for abirateron, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)



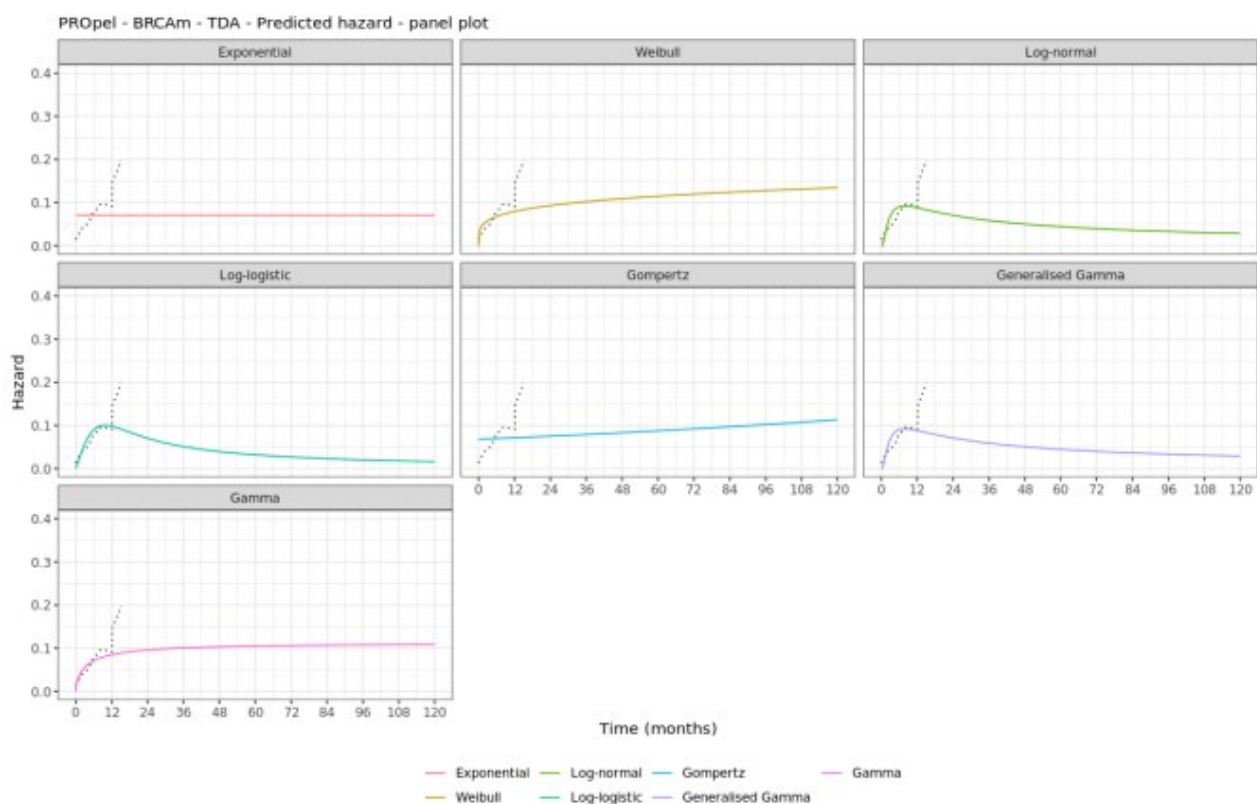
Figur 56: QQ-plott for TTD for abirateron, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)



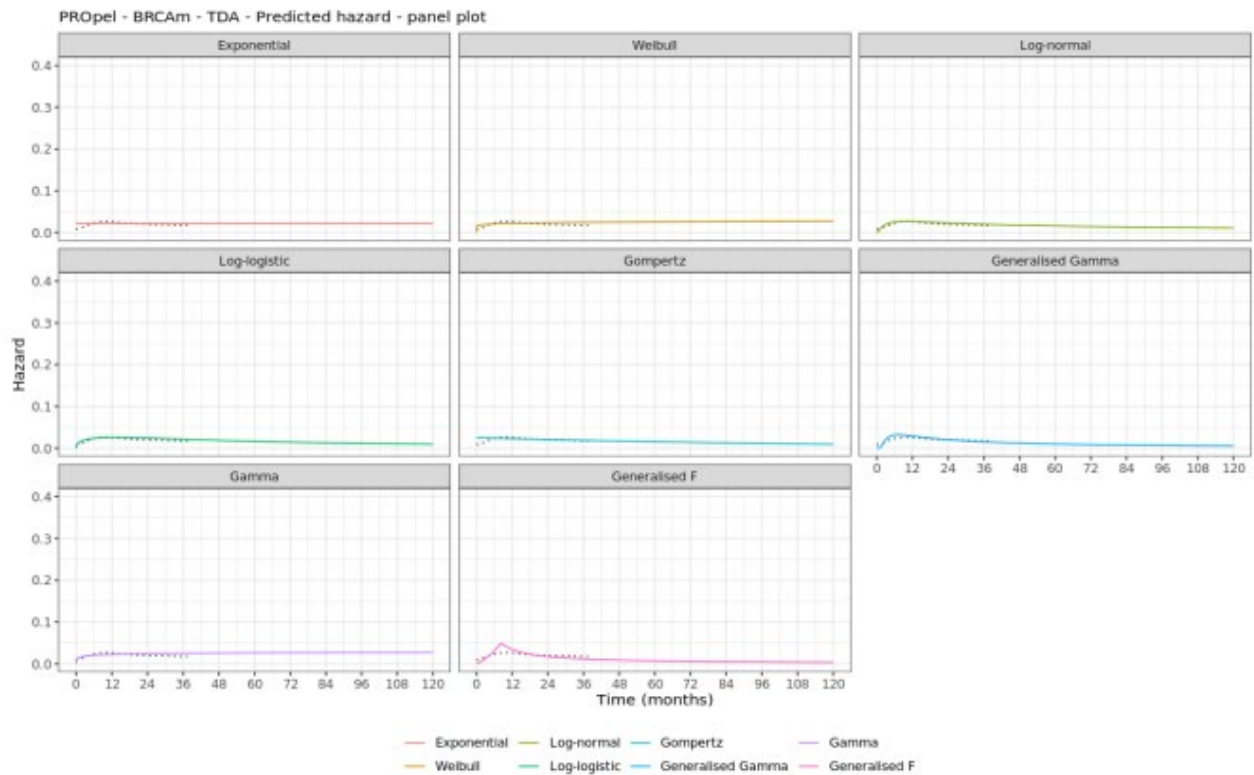
Figur 57: Schoenfeld residualplott for TTD for abirateron, BRCA1/2-subpopulasjon (Kilde: AstraZeneca)

Tabell 59: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for TTD for abirateron, BRCA1/2-subpopulasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Olaparib + Abiraterone			Placebo + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	252.3	254.1	Exponential	257.1	258.7
Weibull	254.1	257.8	Weibull	256.9	260.1
Log-normal	250.4	254.1	Log-normal	252.5	255.7
Log-logistic	252.0	255.7	Log-logistic	251.8	255.1
Gompertz	254.1	257.8	Gompertz	259.0	262.3
Generalised Gamma	251.0	256.5	Generalised Gamma	254.5	259.4
Gamma	253.8	257.5	Gamma	255.4	258.7
Generalised F	251.6	259.0	Generalised F	-	-



Figur 58: Glattet hasardsplott for TTD for abirateron fra placebo + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

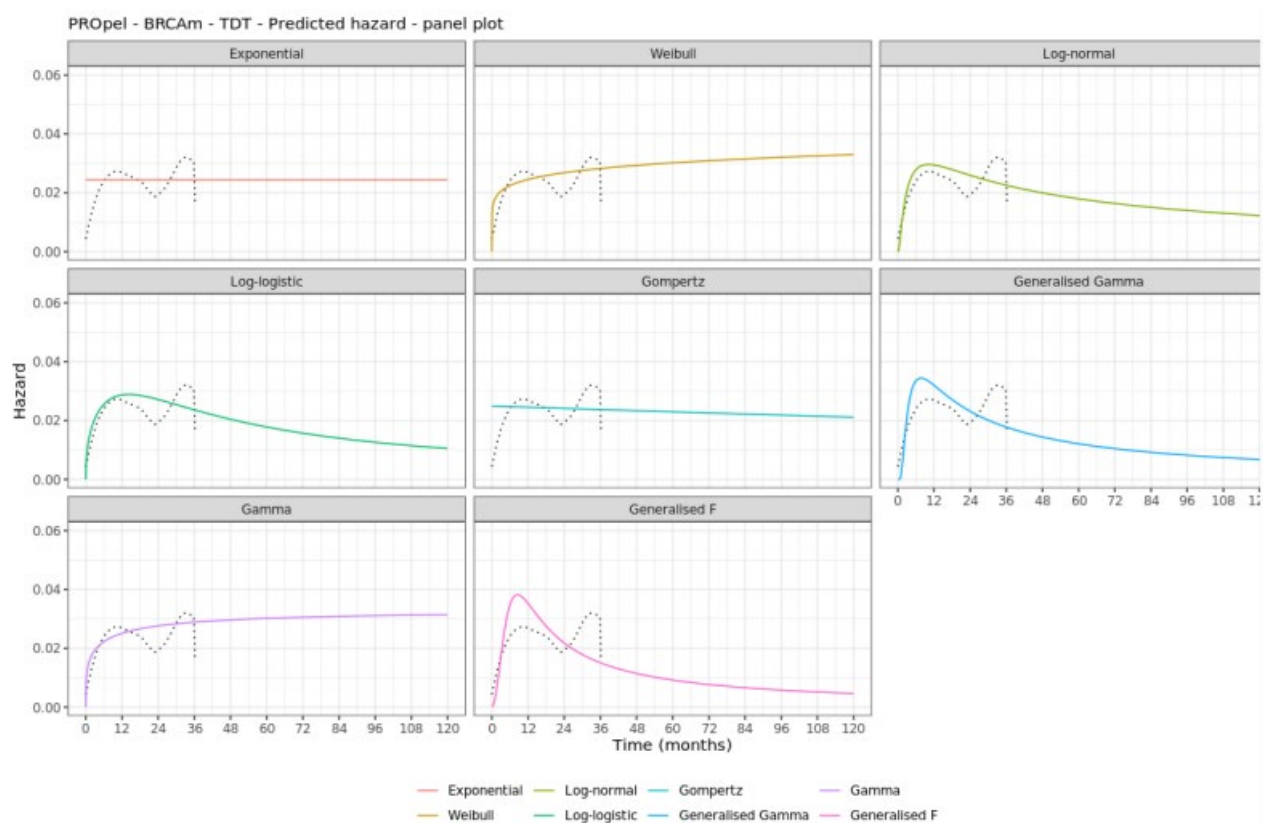


Figur 59: Glattet hasardsplott for TTD for abirateron fra olaparib + abirateron-armen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Behandlingsvarighet (TTD) for olaparib

Tabell 60: Statistisk tilpasning estimert med AIC og BIC for TTD for olaparib, BRCA1/2-subpopulasjonen fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Olaparib + Abiraterone		
Distribution	AIC	BIC
Exponential	265.9	267.8
Weibull	267.4	271.1
Log-normal	264.0	267.7
Log-logistic	265.6	269.3
Gompertz	267.9	271.6
Generalised Gamma	265.1	270.6
Gamma	267.1	270.8
Generalised F	267.0	274.4



Figur 60: Glattet hasardsplott for TTD for olaparib fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Appendiks 3: Tabeller som gir utfyllende informasjon og som det henvises til i rapportens hoveddel

Tabell 61: Oppsummering av kurvetilpasning for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Method / Approach	Description / Rationale
Assumption of proportional hazards	Not applied in base case – no significant deviation from the proportional hazard assumption were observed in the data but joint models provided a poor visual fit to Kaplan-Meiers
Function with best AIC fit	Olaparib + Abiraterone: Lognormal Placebo + Abiraterone: Lognormal
Function with best BIC fit	Olaparib + Abiraterone: Exponential Placebo + Abiraterone: Lognormal
Function with best visual fit	Olaparib + Abiraterone: Generalised gamma Placebo + Abiraterone: Lognormal or generalized gamma
Function with best fit according to evaluation of smoothed hazard assumptions	Olaparib + Abiraterone: Lognormal or loglogistic Placebo + Abiraterone: Unclear due to low number at risk after ~15 months
Validation of selected extrapolated curves	Comparison of hazard functions/survival with CAPTURE study of BRCAm/HRRm patients treated for first line mCRPC with standard therapies (9)
Function with the best fit according to external evidence	Olaparib + Abiraterone: N/A Placebo + Abiraterone: Lognormal, loglogistic, or generalized gamma
Selected parametric function in base case analysis	Olaparib + Abiraterone: Lognormal Placebo + Abiraterone: Lognormal

Tabell 62 (OS): Oppsummering av kurvetilpasning for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Method / Approach	Description / Rationale
Assumption of proportional hazards	No – proportional hazards assumption violated
Function with best AIC fit	Olaparib + Abiraterone: Generalised gamma Placebo + Abiraterone: Loglogistic
Function with best BIC fit	Olaparib + Abiraterone: Generalised gamma Placebo + Abiraterone: Loglogistic
Function with best visual fit	Olaparib + Abiraterone: Generalised gamma or lognormal Placebo + Abiraterone: Loglogistic, generalized gamma, or gamma
Function with best fit according to evaluation of smoothed hazard assumptions	Olaparib + Abiraterone: Lognormal Placebo + Abiraterone: Lognormal or loglogistic
Validation of selected extrapolated curves	Comparison of hazard functions/survival with CAPTURE study of BRCAm/HRRm patients treated for first line mCRPC with standard therapies (9)
Function with the best fit according to external evidence	Olaparib + Abiraterone: N/A Placebo + Abiraterone: Lognormal, loglogistic, or generalized gamma
Selected parametric function in base case analysis	Olaparib + Abiraterone: Exponential Placebo + Abiraterone: Loglogistic

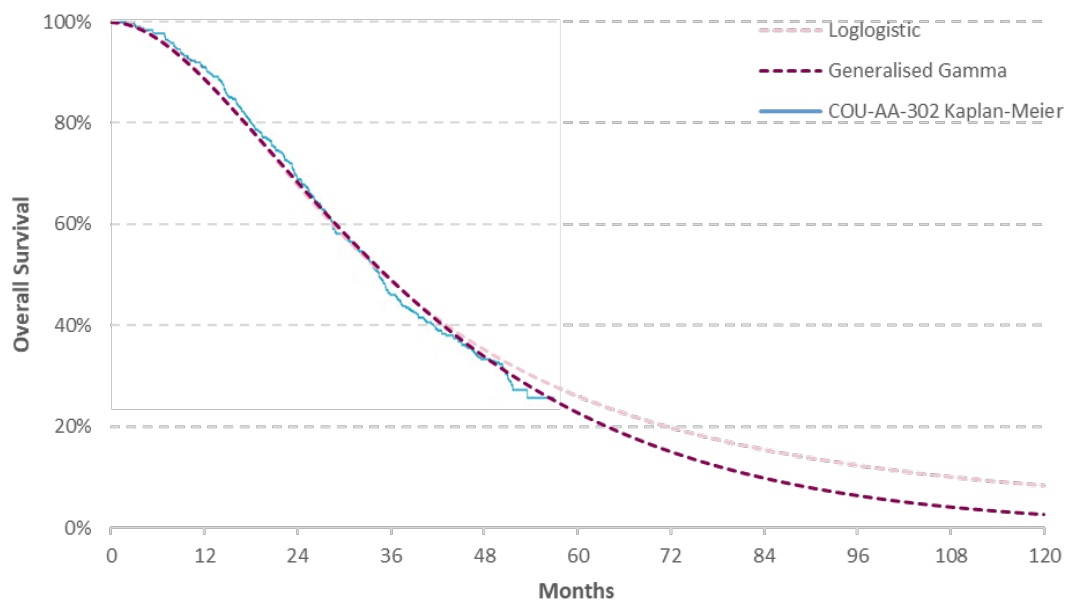
Tabell 63: Behandlingsvarighet (abirateron); oppsummering av kurvetilpasning for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Method / Approach	Description / Rationale
Assumption of proportional hazards	Not applied in base case – no significant deviation from the proportional hazard assumption were observed in the data but joint models provided a poor visual fit to Kaplan-Meiers
Function with best AIC fit	Olaparib + Abiraterone: Lognormal Placebo + Abiraterone: Loglogistic
Function with best BIC fit	Olaparib + Abiraterone: Lognormal or exponential Placebo + Abiraterone: Loglogistic
Function with best visual fit	Olaparib + Abiraterone: Generalized gamma, lognormal, or loglogistic Placebo + Abiraterone: Loglogistic, lognormal, or generalized gamma
Function with best fit according to evaluation of smoothed hazard assumptions	Olaparib + Abiraterone: Lognormal or loglogistic Placebo + Abiraterone: Unclear due to low number at risk after ~15 months
Validation of selected extrapolated curves	No evidence of treatment duration in BRCAm patients, but trial data is relatively mature and aligned with rPFS in the abiraterone arm and consistently shorter than rPFS in the olaparib arm
Function with the best fit according to external evidence	Olaparib + Abiraterone: Lognormal or loglogistic Placebo + Abiraterone: Lognormal, loglogistic, or generalized gamma
Selected parametric function in base case analysis	Olaparib + Abiraterone: Loglogistic Placebo + Abiraterone: Loglogistic

Tabell 64: Behandlingsvarighet (olaparib); oppsummering av kurvetilpasning for subgruppen med BRCA1/2-mutasjoner fra PROpel-studien (Kilde: AstraZeneca)

Method / Approach	Description / Rationale
Assumption of proportional hazards	Not applicable
Function with best AIC fit	Olaparib + Abiraterone: Lognormal
Function with best BIC fit	Olaparib + Abiraterone: Lognormal
Function with best visual fit	Olaparib + Abiraterone: Loglogistic or generalized gamma
Function with best fit according to evaluation of smoothed hazard assumptions	Olaparib + Abiraterone: Loglogistic or lognormal
Validation of selected extrapolated curves	Internally validated against time to discontinuation of abiraterone
Function with the best fit according to external evidence	Olaparib + Abiraterone: Lognormal or loglogistic, based on comparison to preferred fit for time to discontinuation of abiraterone and rPFS
Selected parametric function in base case analysis	Olaparib + Abiraterone: Loglogistic

Appendiks 4: Figurer som gir utfyllende informasjon og som det henvises til i rapportens hoveddel



Figur 61: KM-kurver for abirateron fra COU-AA-302-studien hentet fra Ryan et al (2015) og komparatorarmen fra PROpel-studien framskrevet med generalisert gamma og loglogistisk kurve (Kilde: AstraZeneca).

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med abirateron. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn (oppsummert i Beregnet alvorlighetsgrad):

1) Alder

Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Norske medisinske fageksperter har bekreftet til Legemiddelverket at norske pasienter (ITT-populasjon) kan være noe eldre enn i PROpel, mens pasienter med BRCA-mutasjon kan være noe yngre enn i PROpel. Legemiddelverket velger å bruke samme alder på 69,1 år fra PROpel studien i alvorlighetsberegningene for ITT-populasjonen og for BRCA1/2-subgruppen.

2) Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)

Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) er hentet fra Tabell 65. Disse beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_{SA}. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)¹⁰. Tabell 65 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over (for alder 69 år er den 13,6).

3) Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)

Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

4) Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)

Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3). $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

5) Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 65 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹¹ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹² for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹³.

Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁴, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁵. De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97 år. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (31), delt inn i aldersgruppene 19-30 år (0,906), 31-40 år (0,870), og 41-50 år (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁶ år (0,811) og 71-80 år (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁷ av rådata fra Stavem et al¹⁸. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i den sjuende Tromsø-undersøkelsen (Tromsø 7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹² Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁴ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality-of-life aspects of treatment, care, and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁶ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁷ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁸ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 65: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkningen

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Appendiks 6: Livskvalitetsdata (utfyllende informasjon)

Tabell 66: EQ-5D-5L Compliance rates (innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca)

Summary of EQ-5D-5L completion compliance

Time Point	Compliance, % (Complete Forms Received / Expected Forms)*	
	Olaparib + Abiraterone (n = 399)	Placebo + Abiraterone (n = 397)
Overall	65.1 (259 / 399)	67.7 (268 / 397)
Baseline	67.7 (270 / 399)	70.3 (279 / 397)
Week 9	79.9 (318 / 398)	85.1 (337 / 396)
Week 17	73.4 (289 / 394)	79.1 (307 / 388)
Week 25	70.3 (268 / 381)	74.3 (283 / 381)
Week 33	70.2 (250 / 356)	71.5 (258 / 361)
Week 41	71.2 (237 / 333)	70.4 (236 / 335)
Week 49	74.7 (233 / 312)	69.2 (220 / 318)
Week 57	67.4 (194 / 288)	61.4 (175 / 285)
Week 65	65.8 (181 / 275)	57.9 (150 / 259)
Week 73	65.9 (170 / 258)	58.5 (137 / 234)
Week 81	67.6 (163 / 241)	58.7 (128 / 218)
Week 89	63.2 (144 / 228)	56.9 (112 / 197)
Week 97	65.4 (138 / 211)	56.2 (100 / 178)
Week 105	62.5 (125 / 200)	58.3 (91 / 156)
Week 113	59.7 (111 / 186)	56.8 (79 / 139)
Week 121	60.9 (106 / 174)	57.1 (72 / 126)
Week 129	63.6 (105 / 165)	58.5 (69 / 118)
Week 137	55.7 (88 / 158)	58.4 (66 / 113)
Week 145	56.2 (77 / 137)	49.5 (49 / 99)
Week 153	50.9 (58 / 114)	62.0 (49 / 79)
Week 161	47.6 (39 / 82)	47.6 (30 / 63)
Week 169	50.9 (27 / 53)	47.7 (21 / 44)
Week 177	41.7 (15 / 36)	36.7 (11 / 30)
Week 185	45.5 (10 / 22)	26.7 (4 / 15)
Week 193	23.1 (3 / 13)	20.0 (1 / 5)
Week 201	33.3 (1 / 3)	N/A (0 / 0)
Week 209	0.0 (0 / 1)	N/A (0 / 0)

* All patients who are progression-free or within 12 weeks of confirmed disease progression and have not discontinued the study were expected to complete the EQ-5D-5L. Overall compliance rate is the number of patients with a baseline completed form plus at least one other completed form.

Tabell 67: Legemiddelverkets krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon	Lever/ikke lever av AstraZeneca
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og ev. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være lever.	Antall respondere lever, men uten begrunnelser for manglende etterlevelse og forklaring på 30 % sensurerte ved baseline.
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for.	Ikke inkludert. Forklaring er lever.
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modellering med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur.	Lever.
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet.	Delvis lever.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent



Dato: 08.12.2023 / PromoMats: NO-11594

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

AstraZeneca (AZ) takker Legemiddelverket for en god og konstruktiv dialog underveis i saksbehandlingen. Basert på innspill har Legemiddelverket vært pragmatiske og løftet frem subgruppen av BRCA muterte pasienter og gjort en helseøkonomisk analyse på denne i tillegg til all-comers populasjonen. Jevnt over synes AstraZeneca at det er gjort mange gode vurderinger i denne saken, men det er et par ting vi ønsker å kommentere.

Lynparza (olaparib) + abirateron har vist klinisk meningsfull effekt hos mCRPC pasienter uten BRCA mutasjon (BRCAm):

Legemiddelverket anerkjenner effekten av PARP hemmer ved BRCAm prostatakreft, men AstraZeneca ønsker også å trekke fram at det er demonstrert effekt av olaparib + abirateron også hos pasienter uten BRCAm.

Subgruppeanalyser for pasienter som ikke hadde BRCAm viste klinisk meningsfull nytte ved økt rPFS (median 5,1 måneder) og forlenget tid til neste etterfølgende behandling og kjemoterapi (henholdsvis median 4,1 måneder og 7,4 måneder). OS data var umodne, men viste en trend for bedret overlevelse (1,6 måneder). I gruppen av pasienter uten BRCAm er det særlig vist en positiv trend for OS hos pasienter yngre enn 65 år (HR 0,64), med god performance status (HR 0,86), som tidligere har fått docetaxel (HR 0,82) eller som hadde visceral metastaser (HR 0,74) (1, 2). AstraZeneca mener at det derfor kan være undergrupper av pasienter uten BRCAm som kan ha nytte av kombinasjonsbehandling.

Umøtt behov for bedre behandling av en biomarkørselektert populasjon som er bredere enn BRCAm:

AstraZeneca mener at det kunne ha vært hensiktsmessig å innføre olaparib + abirateron for en biomarkørselektert populasjon som er bredere enn BRCAm. I HRRm gruppen i PROpel studien var median rPFS 30,1 måneder (KI 19,3 – 36,2) i olaparib + abirateron armen sammenlignet med 13,9 måneder (11,0 – 19,2) for abirateron alene (datakutt 12.10.2022, data on file). Median OS resultatene peker også i retning av en klinisk meningsfull effekt hos disse pasientene. Da EMA innvilget markedsføringstillatelsen ble også denne gruppen vurdert på bakgrunn av et tidligere datakutt (3).

Tilbakemeldinger fra det kliniske miljøet er at effekten av olaparib + abirateron er overbevisende også i denne subgruppen, og at disse pasientene har et umøtt behov som kombinasjons-behandling kan dekke. Selv om AstraZeneca leverte dokumentasjon for en helseøkonomisk analyse av pasienter med HRRm sykdom, har ikke Legemiddelverket vurdert disse. AstraZeneca hadde håpet at Legemiddelverket hadde presentert resultater fra denne gruppen på lik linje med BRCAm.

Behov for å metodevurdere relativ effekt ved mCRPC av olaparib + abirateron versus andre PARP hemmer + NHA kombinasjoner:

Olaparib + abirateron er den første kombinasjonsbehandlingen som søker refusjon for metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) i første linje, og det har dermed ikke vært behov for en metodevurdering av relativ effekt opp mot andre kombinasjoner som man forventer snart blir tilgjengelige i Norge.

AstraZeneca ønsker å trekke fram at:

1. PROpel hittil er den eneste studien som inkluderte pasienter fra en bred mCRPC populasjon uavhengig av symptomatisk smerte ved baseline. Dette betyr at effekt og sikkerhet av olaparib + abirateron er demonstrert også blant sykere pasienter med en større symptombyrde. Dette kan ha prognostisk betydning.



2. Det har ikke vært nødvendig å redusere startdosen av olaparib gitt i kombinasjon med abirateron i PROpel studien. I noen av de andre pivotalstudiene for andre PARP hemmere til denne indikasjonen er startdosen lavere sammenlignet med andre terapiområder og/eller monoterapi. Gitt at man antar at det er en sammenheng mellom dosering og effekt, kan man ikke utelukke at det er av betydning hvor høyt PARP hemmere doseres relativt til andre indikasjoner. Olaparib gitt i «full dose» har vist seg som en effektiv og tolerabel startdose sammen med abirateron.
3. Hvorvidt en kombinasjonsbehandling viser effekt i en biomarkør uselektet mCRPC populasjon eller ikke, kan også si noe om hvor potent kombinasjonen er hos en BRCAm selektet populasjon. Kombinasjonen av olaparib + abirateron har vist signifikant effekt for all-comers. Dette er ikke tilfelle for alle de andre PARP hemmer + NHA kombinasjonene.

AstraZeneca mener at det er grunn til å undersøke relativ effekt mellom de ulike kombinasjonene av PARP hemmer + NHA, og mener det bør gjøres indirekte sammenligninger vs. olaparib + abirateron før de tas i bruk.

Avslutningsvis:

AstraZeneca har tilbudt en rabatt som vi antar gjør olaparib i kombinasjon med abirateron kostnadseffektiv, og vi ber om at det fattes en beslutning raskest mulig slik at pasienter i første linje med metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft får tilgang til en ny behandling med dokumentert effekt.

Kilder:

1: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)03590-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)03590-1/fulltext)

2: Mehra et al. Efficacy of olaparib + abiraterone vs placebo + abiraterone in the non-BRCA mutation subgroup of patients with metastatic