

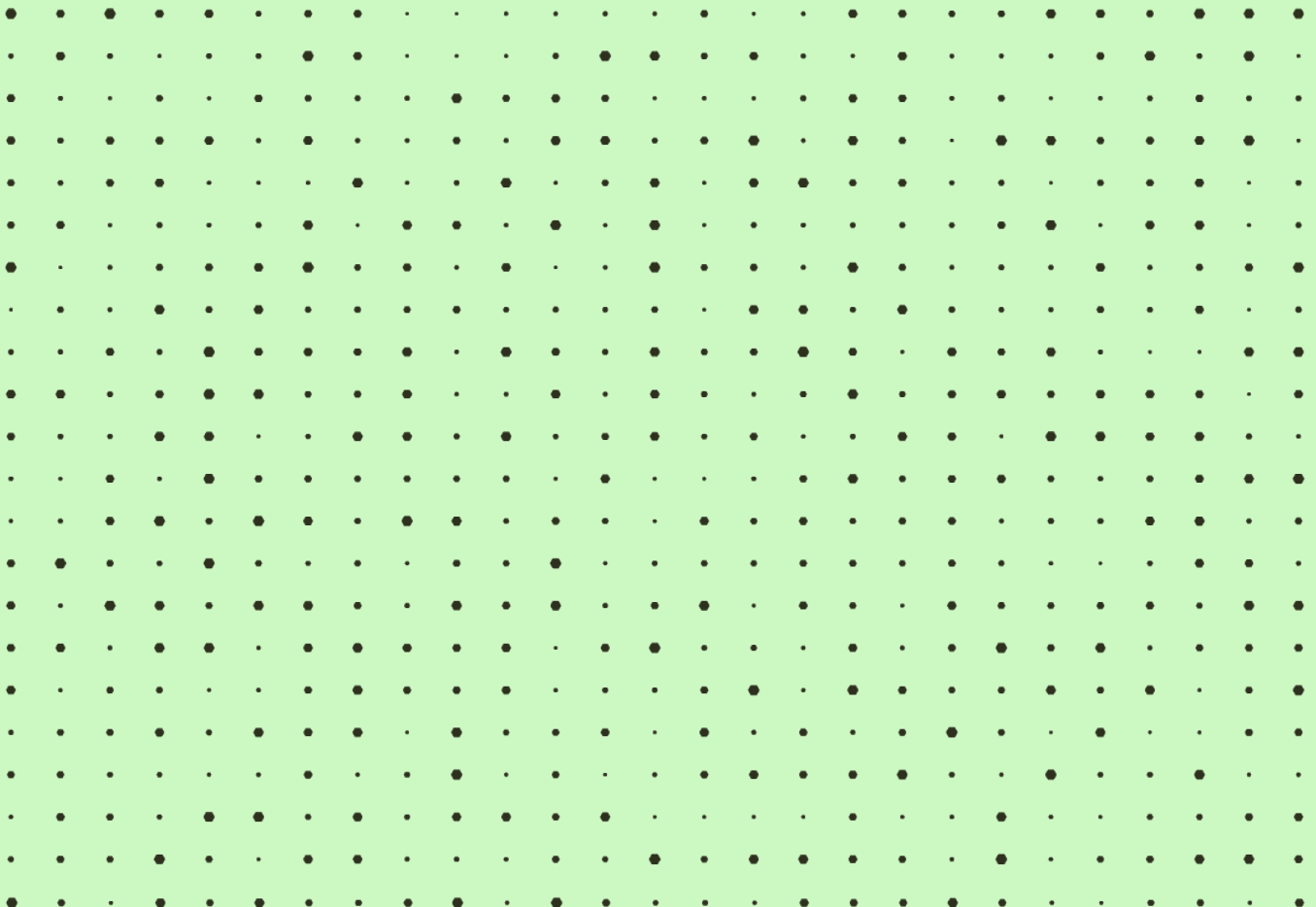
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Niraparib og abirateron (Akeega)

Sammen med prednison eller prednisolon i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) til behandling av voksne pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske)

ID2025_062

28.09.2026



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) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. 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, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av 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. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

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

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i 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 behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP 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 DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Akeega (niraparib/abirateron). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at niraparib/abirateron har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson (J&J). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av niraparib/abirateron i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_062: Niraparib og abirateron sammen med prednison eller prednisolon i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) til behandling av voksne med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske). En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP).
Legemiddelfirma	Johnson & Johnson (J&J) Innovative Medicine
Preparat	Akeega
Virkestoff	Niraparib og abirateron
ATC-kode	L01XK52
Aktuell indikasjon	Niraparib og abirateron sammen med prednison eller prednisolon i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) til behandling av voksne pasienter med metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) og BRCA 1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske)
Virkningsmekanisme	Niraparib hemmer PARP-enzymet og hindrer DNA-reparasjon, noe som fører til celledød i kreftceller. Abirateron hemmer CYP17-enzymet og reduserer produksjonen av androgener, inkludert testosteron. Samlet bidrar dette til å hemme vekst og spredning av prostatakraft.
Dosering	Anbefalt dosering er 200 mg niraparib og 1000 mg abirateron (to tabletter a 100 mg niraparib/500 mg abirateron) oralt, en gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	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 fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) med BRCA1/2-mutasjoner (BRCAm)	
Om sykdommen	Prostatakraft er den vanligste kreftformen hos menn, med om lag 5 000 nye tilfeller årlig. Alder er den viktigste risikofaktoren, med median alder ved diagnose på rundt 70 år og rundt 75 år ved metastatisk sykdom. BRCA1/2-mutasjoner forekommer hos om lag 2–5 % av pasienter med prostatakraft, og hyppigheten er høyere ved metastatisk sykdom. BRCA-mutert mHSPC utgjør en undergruppe med en mer aggressiv sykdomsbiologi.
Pasientgrunnlag i Norge	Antall aktuelle pasienter per år er usikkert. Basert på klinikerinnspill som anslår 10–15 til 30–40 pasienter årlig, legger DMP til grunn 25 pasienter per år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens behandling er androgensuppressiv behandling (ADT) i kombinasjon med et nytt anti-hormonelt legemiddel (ARPI) (oftest abirateron da denne er anbudsvinner). For pasienter med høy tumorbyrde og god allmenntilstand vurderes tillegg av docetaxel, mens for pasienter med dårlig allmenntilstand og betydelig komorbiditet vurderes kun ADT. Ved progresjon gis PARP-hemmer til pasienter med BRCA-mutasjon.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbanemutasjoner og/eller somatiske mutasjoner)
Intervensjon	Niraparib/abirateron + ADT
Komparator	Abirateron + ADT
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	AMPLITUDE-studien, en dobbelt-blindet, randomisert fase 3 studie som sammenligner niraparib/abirateron med placebo/abirateron.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 35 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra J&J og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultater fra analysen DMP mener best representerer forholdene i studien (intern validitet) er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Niraparib + abirateron	abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 196 407	1 246 672	1 949 735
Totale QALYs	4,72	4,12	0,60
Totale leveår	5,59	5,01	0,58
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 242 908
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 378 415

Det er usikkerhet knyttet til analysen og overførbarheten til norske forhold. DMP vurderer at helsegevinsten kan være overestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis, fordi behandlingssekvensen i komparatorarmen ikke er representativ. Samtidig ville en behandlingssekvens relevant for norske pasienter også medført høyere kostnader i komparatorarmen. DMPs hovedanalyse følger derfor studiedataene og de tilhørende kostnadene, men er ikke fullt representativ for norske forhold. For å belyse norske forhold har DMP utført en scenarioanalyse, der overlevelsesgevinsten er nedjustert og kostnader til påfølgende behandling og pasientens alder er justert til å reflektere norske forhold. Resultater fra analysen DMP mener best representerer forholdene i norsk klinisk praksis (ekstern validitet), og derfor bør tillegges særlig vekt, er presentert i tabellen under.

	Niraparib + abirateron	abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 010 679	1 240 831	1 769 848
Totale QALYs	4,57	4,11	0,46
Totale leveår	5,34	4,95	0,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 807 678
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 611 115

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av niraparib/abirateron sammenlignet med abirateron for pasienter med BRCA-mutert metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) er dokumentert i AMPLITUDE-studien. AMPLITUDE er en dobbeltblindet, randomisert fase 3-studie, som inkluderte 387 pasienter med BRCA-mutasjon. DMP vurderer at abirateron er riktig komparator, men at påfølgende behandling i komparatorarmen ikke er representativ for norsk klinisk praksis og ikke i tilstrekkelig grad samsvarer med det mest effektive behandlingsalternativet.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med niraparib/abirateron i gjennomsnitt får 0,60 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med abirateron. Behandling med niraparib/abirateron gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten skjer. DMP har også vurdert en scenarioanalyse som i større grad reflekterer antatte forhold i norsk klinisk praksis, og som derfor bør tillegges særlig vekt. I denne analysen er utgangsalder, totaloverlevelse og etterfølgende behandling justert, og helsegevinsten estimeres til 0,46 QALY.

Niraparib i kombinasjon med abirateron er forbundet med en klinisk relevant gevinst i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med abirateron alene i førstelinjebehandling av mHSPC. Median rPFS var ikke nådd i niraparib/abirateron-armen versus 26 måneder i abirateron-armen ved en oppfølgingstid på 40,5 måneder med en hasardratio på 0,49 (95 % KI 0,36-0,67). DMP vurderer at PFS-gevinsten er av en slik størrelse at den må anses som klinisk relevant i seg selv.

Det foreligger imidlertid betydelig usikkerhet knyttet til om tidligere oppstart med PARP-hemmer gir en merverdi i form av økt totaloverlevelse sammenlignet med sekvensiell bruk i senere behandlingslinjer. Dette må ses i lys av at AMPLITUDE ikke var designet for å besvare dette spørsmålet, at andelen pasienter i kontrollarmen som mottok påfølgende PARP-hemming var begrenset, og at OS-data ved siste

datakutt fortsatt er umodne og uten statistisk signifikant forskjell mellom armene. Den dokumenterte nytten vurderes derfor primært å være knyttet til en klinisk relevant PFS-gevinst, mens effekten på totaloverlevelse er usikker.

Behandling med niraparib i kombinasjon med abirateron er assosiert med en klart økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med placebo/abirateron, særlig hematologiske bivirkninger som anemi, nøytropeni og trombocytopeni, men også hypertensjon og hypokalemi. Dette medførte hyppigere doseavbrudd, dosereduksjoner og behov for blodtransfusjoner. EMA har vurdert sikkerhetsprofilen som håndterbar og akseptabel sett opp mot forventet nytte.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med niraparib i kombinasjon med abirateron er om lag 59 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, pasientens transportkostnader, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase, og påfølgende legemiddelbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med niraparib/abirateron er ca. 3,2 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 2 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med abirateron.

DMP har estimert at merkostnad for niraparib/abirateron sammenliknet med abirateron basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i hovedanalysen er:

3,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

3,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har også vurdert en scenarioanalyse som i større grad reflekterer antatte forhold i norsk klinisk praksis, og som derfor bør tillegges særlig vekt. I denne analysen er utgangsalder, totaloverlevelse og etterfølgende behandling justert, og merkostnad for niraparib/abirateron sammenliknet med abirateron basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i scenarioanalysen er:

3,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

4,6 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

DMP har estimert at BRCA-mutert mHSPC for denne populasjonen behandlet med abirateron har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11 QALY.

DMP presenterer også en analyse som legger til grunn et aldersspenn på 70 – 75 år, som er mer representativ for norsk pasientpopulasjon og dermed en mer relevant APT for beslutning om innføring. APT er da omtrent 6 – 9 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk niraparib/abirateron ved behandling av BRCA-mutert mHSPC vil være om lag 46 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 88 pasienter vil behandles med niraparib/abirateron i det femte budsjettåret (25 nye pasienter per år), og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Det er stor usikkerhet rundt pasientantall og budsjettvirkningen kan være noe underestimert.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er betydelig usikkerhet knyttet til den helseøkonomiske analysen av niraparib/abirateron ved BRCA-mutert mHSPC. Usikkerheten gjelder særlig størrelsen på den langsiktige helsegevinsten, og da først og fremst om den observerte gevinsten i progresjonsfri overlevelse faktisk vil oversettes til en relevant gevinst i totaloverlevelse sammenlignet med dagens behandlingssekvens i norsk klinisk praksis.

Den viktigste kilden til usikkerhet er at AMPLITUDE-studien ikke er designet for å besvare spørsmålet om tidligere bruk av PARP-hemmer gir bedre totaloverlevelse enn sekvensiell bruk senere i forløpet. I kontrollarmen mottok under halvparten av pasientene påfølgende PARP-hemmer, mens dette i norsk klinisk praksis forventes å være aktuelt for en langt større andel. Dette innebærer at studien ikke fullt ut reflekterer relevant norsk behandlingssekvens, og at den relative nytten av å flytte PARP-hemming til hormonsensitiv fase kan være overestimert i hovedanalysen.

Videre er OS-data umodne, og det foreligger ved siste datakutt ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsarmene. Modellresultatene er samtidig svært sensitive for valg av OS-ekstrapolering. Analyser med alternative, klinisk plausible antakelser om totaloverlevelse gir betydelige utslag på kostnad per vunnet QALY.

Det er også betydelig usikkerhet knyttet til påfølgende behandling. I hovedanalysen har DMP i stor grad lagt til grunn behandlingsforløpet som faktisk ble observert i AMPLITUDE-studien, for å bevare sammenhengen mellom modellen og studiedata. Samtidig er hovedanalysen da ikke fullt representativ for norsk klinisk praksis. Når DMP i en scenarioanalyse justerer forutsetningene i modellen for å bedre reflektere antatt norsk klinisk praksis, inkludert høyere alder, annen påfølgende behandling og en mer konservativ OS-gevinst, øker IKER med over en halv million kroner per vunnet QALY. Denne analysen er også usikker, men kan indikere at IKER i DMPs hovedanalyse er underestimert sammenlignet med det som kan forventes under norske forhold.

Usikkerheten knyttet til PFS-gevinsten vurderes som mindre enn usikkerheten for OS. Den observerte gevinsten i PFS er stor og fremstår som klinisk relevant i seg selv. Det er derfor godt dokumentert at behandlingen utsetter progresjon. Derimot er det mer usikkert hvor stor den relative nytten av å flytte behandlingen til et tidligere sykdomsstadium er, gitt at PARP-hemmere allerede er tilgjengelige i senere behandlingslinjer.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	9
Liste over tabeller	11
Liste over figurer.....	13
Logg	15
Forkortelser	17
1. Bakgrunn	18
1.1 Oversikt over oppdraget.....	18
1.1.1 Intervensjon	18
1.1.2 Oppdragsramme	19
1.2 Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) med BRCA1/2-mutasjoner (BRCAm)	20
1.3 Behandling av mHSPC med BRCA-mutasjoner i norsk klinisk praksis	21
1.4 Forventet plassering av niraparib/abirateron i behandlingsalgoritmen	22
2. Klinisk evidensgrunnlag	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier.....	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	23
3. Analysemetode og PICO	24
3.1 Problemstilling.....	24
3.2 Helseøkonomisk modell	24
3.3 Pasientpopulasjon	26
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	26
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	28
3.3.3 Norsk klinisk praksis	28
3.3.4 DMPs vurdering	28
3.4 Intervensjon.....	29
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	29
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	30
3.4.3 DMPs vurdering	31
3.5 Komparator	33
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	33

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	33
3.5.3 DMPs vurdering	34
3.6 Kliniske utfallsmål.....	38
3.6.1 Relativ effekt	38
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	55
3.6.3 Livskvalitet.....	56
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	61
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	61
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	62
3.7.3 Administrasjonskostnader	64
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	65
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	66
3.7.6 Øvrige kostnader.....	67
4. Analyseresultater	68
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	68
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	68
4.1.2 DMPs hovedanalyse	68
4.1.3 Analyser av usikkerhet.....	71
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	74
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	75
5. Budsjettberegninger	76
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Akeega ved BRCA-mutert mHSPC i Norge	76
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	76
5.3 Budsjettkonsekvenser	77
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	77
Referanser	80
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	81
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	91
Appendiks 3: Kostnader	92
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	93

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	18
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	19
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	23
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	25
Tabell 5: Pasientkarakteristika for pasienter med BRCA1/2-mutasjon i AMPLITUDE-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon)	27
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	28
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, (5))	29
Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av niraparib/abirateron i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	30
Tabell 9: Fordeling av påfølgende behandling i AMPLITUDE-studien, J&Js grunnanalyse og DMPs hovedanalyse	32
Tabell 10. Karakteristikker ved komparator(er) ((Kilde: innsendt dokumentasjon, (6))	33
Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av abirateron i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	34
Tabell 12: Fordeling av påfølgende behandling i AMPLITUDE-studien, J&Js grunnanalyse og DMPs hovedanalyse	36
Tabell 13: Resultater for rPFS fra AMPLITUDE-studien, datakutt 03.10.2025 (kilde: innsendt dokumentasjon)	38
Tabell 14. Framskrivning av rPFS i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	39
Tabell 15: Modellresultater for PFS for abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av PFS.	41
Tabell 16: Modellresultater for PFS for niraparib/abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av PFS.	42
Tabell 17: Resultater for OS fra AMPLITUDE-studien, datakutt 03.10.2025 (kilde: innsendt dokumentasjon)	44
Tabell 18. Framskrivning av OS i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	46
Tabell 19: Modellresultater for OS for abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av OS	47
Tabell 20: Modellresultater for OS for niraparib/abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av OS	48
Tabell 21. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser ($\geq$ grad 3) og varighet (dager) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Innsendt dokumentasjon)	56
Tabell 22. Etterlevelse av EQ-5D-5L per syklus (28 dager) i BRCA-subgruppen i pre-progresjon	57
Tabell 23. Oversikt over nyttevekter brukt i J&Js grunnanalyse (kilde: J&J)	59
Tabell 24. Nyttewekter estimert ved bruk av en MMRM-analyse med progresjonsstatus som kovariat (kilde: J&J)	59
Tabell 25. Nyttetapet knyttet til bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥ 3 inkludert i J&Js grunnanalyse (kilde: J&J)	59
Tabell 26. Estimert tapte QALYs knyttet til bivirkninger i J&Js grunnanalyse	60
Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	61
Tabell 28. Kostnader relatert til ko-medisiner (kilde: innsendt modell og Legemiddelsøk)	62
Tabell 29. Behandlingslengde og andel av pasienter som får ulike legemidler som påfølgende behandling i J&Js grunnanalyse	63
Tabell 30. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: Legemiddelsøk)	63

Tabell 31. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)	65
Tabell 32. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PF) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til J&J (kilde: innsendt dokumentasjon)	66
Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i J&Js grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	68
Tabell 34. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i J&J sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	69
Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71
Tabell 36: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	72
Tabell 37. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for studiepopulasjonen i AMPLITUDE-studien.	74
Tabell 38. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	76
Tabell 39. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Akeega + abirateron og abirateron (hovedanalyse). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	77
Tabell 40. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Akeega + abirateron og abirateron (norsk klinisk praksis scenario). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	77
Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Akeega til behandling av BRCA-mutert mHSPC (hovedanalyse) (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	78
Tabell 42. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Akeega til behandling av BRCA-mutert mHSPC (norsk klinisk praksis scenario) (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	78
Tabell 43. Dokumentasjon levert av J&J for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	81
Tabell 44: Goodness of fit statistics TTD, niraparib + abirateron	81
Tabell 45: Goodness of fit statistics TTD, abirateron	81
Tabell 46: Goodness of fit statistics abirateron rPFS	83
Tabell 47: Goodness of fit statistics niraparib + abirateron rPFS	83
Tabell 48: Goodness of fit statistics abirateron OS	86
Tabell 49: Goodness of fit statistics niraparib + abirateron OS	86
Tabell 50. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	91
Tabell 51. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	91
Tabell 52. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger i J&Js grunnanalyse	92

Liste over figurer

Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen ("partitioned survival model") i den helseøkonomiske analysen. Kilde: J&J.	25
Figur 2: KM-data for TTD (svart) og framskriving av TTD over tid med de ulike funksjonsformene.....	30
Figur 3: KM-data for rPFS og TTD for niraparib/abirateron sammen med de valgte funksjonsformene (Weibull for TTD).	31
Figur 4: KM-data for TTD (svart) og framskriving av TTD over tid med de ulike funksjonsformene.....	34
Figur 5: KM-data for rPFS og TTD for abirateron sammen med de valgte funksjonsformene (generalisert gamma for TTD).	35
Figur 6: KM-kurve for PFS for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon).....	39
Figur 7: KM-data for rPFS (svart) og framskriving av langtids-PFS for abirateron-armen med de ulike funksjonsformene. I modellen blir rPFS over tid begrenset av OS da rPFS ikke kan overgå OS.	40
Figur 8: KM-data for rPFS (svart) og framskriving av langtids-PFS for niraparib/abirateron-armen med de ulike funksjonsformene. I modellen blir rPFS over tid begrenset av OS da rPFS ikke kan overgå OS.....	41
Figur 9: KM-data for rPFS for abirateron (AAP, svart) og niraparib/abirateron (Niraparib + AAP, grønn) sammen med DMPs valgte funksjonsformer for ekstrapolering over tid (hhv. grå og lilla).....	44
Figur 10: KM-kurve for OS for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon).....	45
Figur 11: KM-data for OS (svart) og framskriving av overlevelse over tid for abirateron-armen med de ulike funksjonsformene.	47
Figur 12: KM-data for OS (svart) og framskriving av overlevelse over tid for niraparib/abirateron-armen med de ulike funksjonsformene.	48
Figur 13: KM-data for OS for abirateron (AAP, grønn stiplet) og niraparib/abirateron (Niraparib + AAP, grønn) sammen med DMPs valgte funksjonsformer for ekstrapolering over tid (hhv. grå og gul).....	50
Figur 14: KM-data for OS for abirateron (AAP, grønn stiplet) og niraparib/abirateron (Niraparib + AAP, grønn) sammen med DMPs valgte funksjonsformer for ekstrapolering over tid i scenarioanalysen (hhv. grå og gul)	51
Figur 15: KM-kurve for TSP for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon).....	52
Figur 16: KM-kurve for PFS2 for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon).....	53
Figur 17: Subgruppeanalyse av rPFS fra AMPLITUDE, datakutt (kilde: innsendt dokumentasjon)	54
Figur 18. Estimert progresjonsfri nytteverdier over tid i AMPLITUDE-studien (kilde: J&J)	58
Figur 19. Tornado diagram basert på DMPs hovedanalyse (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene)	71
Figur 20: Log cumulative hazard plot for TTD.....	82
Figur 21: Schoenfeld plot (TTD).....	82
Figur 22: Quantile-quantile plot for TTD.....	83
Figur 23: Log cumulative hazard plot for rPFS	84
Figur 24: Schoenfeld plot for rPFS.....	84
Figur 25: Quantile-quantile plot for rPFS.....	85
Figur 26: Smoothed hazard plot with extrapolations – abirateron rPFS	85
Figur 27: Smoothed hazard plot with extrapolations – niraparib+abirateron rPFS	86
Figur 28: Log cumulative hazard plot for OS	87
Figur 29: Schoenfeld plot (OS).....	87
Figur 30: Quantile-quantile plot for OS.....	88
Figur 31: Smoothed hazard plot with extrapolations – abirateron OS	88

Figur 32: Smoothed hazard plot with extrapolations – niraparib + abirateron OS	89
Figur 33: KM-data og J&Js valgte ekstrapolering for rPFS og OS for niraparib/abirateron-armen	90
Figur 34: KM-data og DMPs valgte ekstrapolering for rPFS og OS for niraparib/abirateron-armen	90

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	05-03-2026
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-10-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	26-03-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	16-01-2026
Saken tildelt saksutreder(e)	14-04-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-05-2026
Rapport ferdigstilt	28-09-2026
Total tid hos DMP ¹	186 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	28 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	158 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	19 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
Svein Inge Helle	Helse Vest
Arne Stenrud Berg	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ida Jonson	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksutreder	Seniorrådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til å identifisere relevante publikasjoner, tekstforbedring, oppsummeringer og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen og kvalitetssikring. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AAP	Abirateronacetat og prednisolon
ADT	Androgen-deprivasjonsterapi
AE	Uønsket hendelse
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
ARPI	androgenreseptor-signalvei-hemmere
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criterion
BRCAm	Breast Cancer gene (her BRCA1/2)-mutert
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels
HR	Hasardratio
HRR	Homolog rekombinasjonsreparasjon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs
J&J	Johnson & Johnson
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
mCRPC	Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
mHSPC	Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NR	Ikke nådd
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly(ADP-ribose)-polymerase
PARPi	PARP-hemmer
PD	Progresdiert sykdom
PF	Progresjonsfri
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS2	Progresjonsfri overlevelse etter første påfølgende behandling
PSA	Prostata spesifikt antigen
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet
RHF	Regionalt helseforetak
rPFS	Radiografisk progresjonsfri overlevelse
TTD	Tid til behandlingsavslutning

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at niraparib/abirateron 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. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av J&J.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Niraparib/abirateron (Akeega)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Niraparib/abirateron er indisert sammen med prednison eller prednisolon i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) til behandling av voksne pasienter med metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) og BRCA 1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske).
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder niraparib/abirateron	I kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske), hvor kjemoterapi ikke er klinisk indisert, ID2022_148, innført med vilkår.
Virkningsmekanisme	Niraparib hemmer PARP-enzymet og hindrer DNA-reparasjon, noe som fører til celledød i kreftceller. Abirateron hemmer CYP17-enzymet og reduserer produksjonen av androgener, inkludert testosteron. Samlet bidrar dette til å hemme vekst og spredning av prostatakraft.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dosering er 200 mg niraparib og 1000 mg abirateron (to tabletter a 100 mg niraparib/500 mg abirateron) oralt, en gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 05.03.2026. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Tabell 2: Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_062: Niraparib/abirateron sammen med prednison eller prednisolon i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) til behandling av voksne pasienter med metastaserende, hormonfølsom prostatakreft (mHSPC) og BRCA 1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske). En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP).	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Niraparib/abirateron + ADT	3.4
Komparator	Abirateron + ADT	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs) Ressursbruk	3.6 3.7

Metodevurderingen er basert på AMPLITUDE-studien, en global, randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie som sammenlignet niraparib/abirateron med placebo/abirateron hos pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft og HRR-mutasjon. DMPs vurdering bygger på resultater for subgruppen med BRCA1/2-mutasjon, som omfatter 387 pasienter. Primært endepunkt var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), mens totaloverlevelse (OS), tid til påfølgende behandling og sikkerhet var viktige sekundære endepunkter. AMPLITUDE er den pivotale studien som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen.

1.2 Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) med BRCA1/2-mutasjoner (BRCAm)

Prostatakreft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, og i 2025 ble 5350 menn diagnostisert med prostatakreft (1). Høy alder og arv er de største risikofaktorene, og median alder ved diagnose er 70 år (2). Prognosen er som regel god, men noen av pasientene utvikler metastaser (fjernspredning) og i 2025 hadde 11 % av pasientene som fikk påvist prostatakreft (561 pasienter) metastaser på diagnosetidspunktet. Metastatisk prostatakreft regnes generelt som en uhelbredelig sykdom, men pasienter med metastatisk sykdom kan ha god og langvarig effekt av behandling (1, 2).

Det er estimert at om lag 5 % av alle menn med prostatakreft har en genfeil i gener knyttet til økt risiko for sykdommen, som BRCA2, MMR-genene (MSH2 og MSH6) og HOXB13. Imidlertid er andelen mutasjonsbærere høyere i noen undergrupper av prostatakreftpasienter. Ved metastatisk prostatakreft er det estimert at mellom 10 og 12 % har en slik genfeil. Studier har vist at BRCA2-mutasjoner gir økt risiko for tidlig og aggressiv prostatakreft med redusert overlevelse. Mutasjoner i BRCA1 er derimot ikke tydelig assosiert med økt risiko for prostatakreft. Ved nedarvet eller ervervet BRCA1/2 mutasjoner har PARP-hemmere dokumentert effekt på progresjonsfri- og totaloverlevelse ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft (2).

For pasienter med primærmestastatisk sykdom viser tall fra kvalitetsregisteret at estimert 5-års overlevelse er rett under 50 %. Videre er det estimert at 10-års overlevelse ligger rundt 20 %, og at rundt seks av ti med primærmestastatisk sykdom dør av prostatakreft innen 10 år. Det påpekes imidlertid at endringer innenfor kreftbehandling de siste årene sannsynligvis vil kunne medføre at pasienter som behandles i dag har bedre overlevelse enn det de historiske data som er brukt i beregningen av prognosen viser (1).

Testing

Ifølge handlingsprogrammet for prostatakreft anbefales det som et minimum å teste menn med metastatisk kreft (vevsprøve) for somatiske mutasjoner i BRCA1/2 og for mikrosatellitt instabilitet (MSI) (2). Dersom det påvises mutasjoner i BRCA1/2 bør pasienten få tilbud om å ta en blodprøve. Ved undersøkelse av blodprøven vil man avklare om påvist mutasjon i BRCA1/2 er somatisk (ervervet og bare til stede i tumor) eller i kimbane (nedarvet).

Gentesting kan også tilbys prostatakreftpasienter:

- med intermediær risiko som er under 60 år
- med høy risiko som er under 70 år
- over 60 år som har flere tilfeller av prostatakreft i familien og/eller nære slektninger med annen kreft før 60 år

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget har spilt inn at en eventuell innføring av niraparib i hormonsensitiv fase vil kunne medføre økt testing for BRCA-mutasjoner tidlig i sykdomsforløpet. Dette vil kunne kreve mer ressurser ved patologiske laboratorier. Fagekspertene påpeker at dette vil være et framskritt for pasientene, da testingen allerede er anbefalt i handlingsprogrammet og bør gjennomføres for alle som er aktuelle for behandling med PARP-hemmere. Det er imidlertid sannsynlig at det i dag finnes variasjoner i praksis når det gjelder tilbud om og tidspunkt for testing i sykdomsforløpet.

Pasientgrunnlag

I 2025 ble 561 menn diagnostisert med primærm metastatisk sykdom, i tillegg vil en andel av pasientene som tidligere har blitt diagnostisert med lokalisert sykdom utvikle metastatisk sykdom. Basert på tall fra kvalitetsregisteret anslår DMP at rundt 1000 pasienter vil utvikle mHSPC årlig i norsk klinisk praksis (1). Anslaget bygger på at rundt 500 pasienter diagnostiseres med primær metastatisk sykdom hvert år og at et tilsvarende antall utvikler metastatisk hormonsensitiv sykdom senere i forløpet. Det vil imidlertid være en andel av pasientene som ikke vil bli vurdert for systemisk behandling av ulike medisinske årsaker og om lag 30 % av pasientene vil være over 80 år. Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget har anslått at om lag 40 % av pasientene som omfattes av indikasjonen ikke vil være aktuelle for behandling med niraparib/abirateron, blant annet grunnet høy alder og komorbiditet.

Videre er det betydelig usikkerhet knyttet til andelen pasienter med BRCA1- eller BRCA2-mutasjoner, ettersom det finnes begrenset med data for norske pasienter. Internasjonale data tyder på at rundt 10 % av pasienter med metastatisk hormonsensitiv sykdom kan ha en BRCA-mutasjon (3, 4), men de medisinske fagekspertene vurderer at dette anslaget fremstår høyt sammenlignet med deres kliniske erfaring. Antallet aktuelle pasienter vil også avhenge av hvor mange som får tilbud om genanalyse, noe som i praksis kan variere og er avhengig av behandlende klinikers vurdering.

Estimater fra de to medisinske fagekspertene reflekterer denne usikkerheten. Én ekspert anslår at 10–15 pasienter vil være aktuelle for behandling årlig, mens den andre anslår 30–40 pasienter, i tråd med estimatet fra J&J.

1.3 Behandling av mHSPC med BRCA-mutasjoner i norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft, sist faglig oppdatert i juli 2025 (2).

Handlingsprogrammets anbefalinger for medikamentell behandling av mHSPC er gjengitt under:

- Livslang kastrasjon er basis i behandlingen av metastatisk sykdom, enten medisinsk (LHRH-agonister eller antagonist, kalt androgen-deprivasjonsterapi - ADT) kastrasjon eller kirurgisk fjerning av testiklene (orchiektomi).
- Videre er hovedanbefalingen at alle pasienter skal vurderes for et nytt antihormonelt legemiddel (ARPI - abirateron/prednisolon, apalutamid eller enzalutamid) i tillegg til ADT innen 3 måneder.
- ADT alene anbefales kun til pasienter som pga. svekket funksjonsnivå eller komorbiditet vurderes å ikke være tjent med utvidet systembehandling, mens tillegg av docetaxel kan vurderes for pasienter med høy metastasebyrde på diagnosetidspunktet.

1.4 Forventet plassering av niraparib/abirateron i behandlingsalgoritmen

Det finnes per i dag ingen innført målrettet behandling for BRCA-mutert mHSPC. Flere PARP-hemmere er imidlertid tilgjengelige i senere behandlingslinjer for kastrasjonsresistent sykdom (mCRPC), inkludert niraparib/abirateron, talazoparib i kombinasjon med enzalutamid og olaparib som monoterapi eller i kombinasjon med abirateron. En eventuell innføring av niraparib/abirateron til mHSPC vil hovedsakelig fortrenge abirateron monoterapi og i påfølgende linje vil olaparib monoterapi fortrenkes, ettersom rebehandling med PARP-hemmere ved sykdomsprogresjon etter tidligere bruk av PARP-hemmere ikke er aktuelt (2).

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget har spilt inn at pasienter som i dag får ADT alene, i kombinasjon med en ARPI eller i kombinasjon med både en ARPI og kjemoterapi alle vil kunne være aktuelle for behandling med niraparib/abirateron.

I årsrapporten fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft fra 2025, er det oppgitt andeler av pasientene (kun oppgitt for pasienter under 80 år) som fikk de ulike kombinasjonene. I 2024 var det 64 % som fikk ADT i kombinasjon med en ARPI, 13 % som fikk ADT i kombinasjon med både en ARPI og kjemoterapi (vanligvis docetaxel) og 23 % som fikk ADT alene. Ved inklusjon av tall fra 2025 var imidlertid andelen pasienter som fikk ARPI i kombinasjon med ADT (+/- kjemoterapi) økt til 82 % (1).

Omtrent halvparten av pasientene med metastatisk sykdom er 75 år eller eldre ved diagnose og omtrent en fjerdedel er 80 år eller eldre (1). Økende alder fører til et økt behov for individuelle vurderinger og eventuelle avvik fra retningslinjene, eksempelvis var det kun 24 % av pasientene over 80 år som i perioden fikk ARPI i kombinasjon med ADT (mot 82 % for de under 80 år). De medisinske fagekspertene har spilt inn at det i all hovedsak er pasientene som i dag får en ARPI i kombinasjon med ADT (+/- kjemoterapi) som er aktuelle for tillegg av PARP-hemmer.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at ADT i kombinasjon med abirateron, etterfulgt av PARP-hemmer (olaparib) ved progresjon, er den mest relevante komparatoren for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

J&J har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

AMPLITUDE	
Studie ID	NCT04497844
Design	Randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblindet multisenter fase 3-studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studien inkluderte voksne pasienter med en HRR-mutasjon og metastatisk hormonsensitiv prostatakreft, som ikke tidligere hadde vært eksponert for PARP-hemmere eller andre androgenreseptorantagonister (apalutamid, enzalutamid eller darolutamid) og som startet ADT minst 14 dager før randomisering. Pasientene kunne ha fått opptil 6 måneder med ADT, opptil 6 sykluser med docetaksel (forutsatt at responsen var stabil sykdom eller bedre); og opptil 45 dager med abirateron før oppstart av studiebehandling. Studien inkluderte 696 pasienter som ble randomisert 1:1. Randomiseringen ble stratifisert etter HRR-genforandring (BRCA2 vs. CDK12 vs. alle andre patogene forandringer), tidligere docetaksel for mHSPC (ja eller nei) og sykdomsvolum ved screening (stort mot lite). Subpopulasjonen med mutasjon i BRCA1/2 inkluderte 387 pasienter (191 pasienter i intervensjons- og 196 pasienter i kontroll-armen)
Intervensjon	Niraparib - 200 mg, oralt, én gang daglig. Abirateron - 1000 mg, oralt, én gang daglig. Prednison - 5 mg, oralt, én gang daglig. Behandling varte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo for niraparib – oralt, én gang daglig. Abirateron - 1000 mg, oralt, én gang daglig. Prednison - 5 mg, oralt, én gang daglig. Behandling varte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	rPFS
Viktige sekundære endepunkter	OS, tid til påfølgende behandling, sikkerhet
Observasjonstid	Ved siste datakutt (IA2) var median oppfølgingstid 40,4 måneder
Datakutt	IA1: 07.01.2025 IA2: 03.10.2025 Endelig analyse er planlagt når 229 OS-hendelser har inntruffet i BRCA1/2-populasjonen

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
---	--------------------

DMPs vurdering

AMPLITUDE-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av niraparib/abirateron, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra AMPLITUDE-studien kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse, men påpeker at påfølgende behandling avviker fra norsk klinisk praksis.

Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

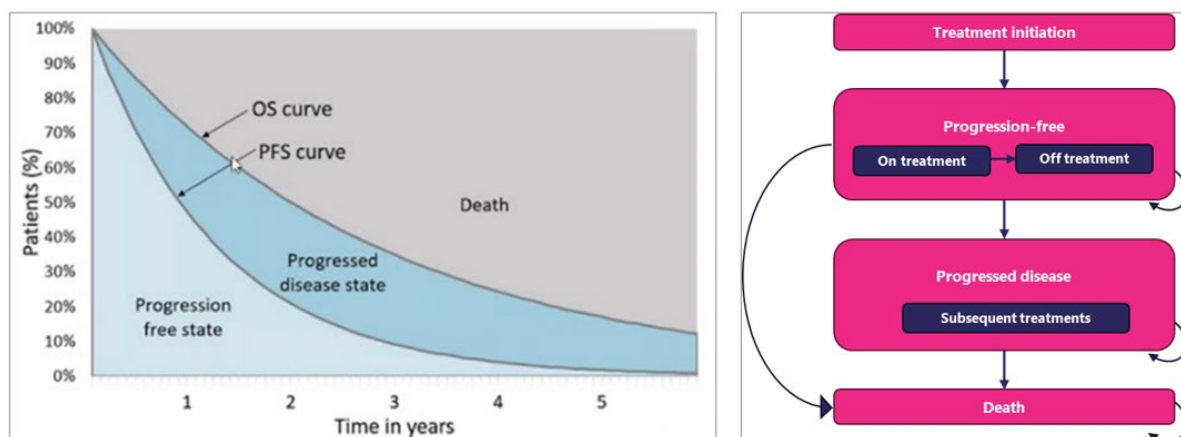
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av niraparib i kombinasjon med abirateron og prednisolon (AAP), har J&J levert en kostnad-per-QALY analyse hvor niraparib + abirateron sammenlignes med abirateron for behandling av pasienter med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) og BRCA 1/2-mutasjoner. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av mCRPC.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model*. Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved mCRPC:

- *Progresjonsfri (PF)*: Alle pasientene er i denne tilstanden ved modellstart. I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten niraparib + abirateron eller abirateron. Andelen pasienter over tid i denne tilstanden informeres av PFS-kurven.
- *Progresdiert sykdom (Progressed Disease; PD)*: I dette stadiet har pasientene progresdiert og har avsluttet den opprinnelige behandlingen. Andelen pasienter over tid i PD informeres av forskjellen mellom OS- og PFS-kurven.
- *Død*: I dette stadiet er pasienten død. Denne helsetilstanden er bestemt av totaloverlevelseskurven for pasienter som har dødd av mCRPC eller andre årsaker. For å ta hensyn til dødsfall av andre årsaker, er OS-estimaterne korrigert for bakgrunnsdødelighet.



Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen ("partitioned survival model") i den helseøkonomiske analysen. Kilde: J&J.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	Én uke (7 dager)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	35 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata, både PFS og OS, fra AMPLITUDE-studien. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PF, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, gamma, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal og Weibull.

J&J sin generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra AMPLITUDE-studien, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Tabell 43 i Appendix 1.

DMPs vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra J&J. Modellen er transparent, og DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår. J&Js generelle metode for parametriske kurvetilpasningen er i henhold til DMPs retningslinjer.

Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for kreftsykdom. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av niraparib + abirateron sammenlignet med abirateron til behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft.

Diskonteringsraten J&J har brukt er i tråd med DMPs retningslinjer, og både kostnader og helsegevinster er diskontert med 4 % per år.

J&J har levert en modell hvor analyseperspektivet er begrenset helsetjenesteperspektiv. Dette er ikke i tråd med DMPs retningslinjer, hvor det skal brukes et utvidet helsetjenesteperspektiv. Det er imidlertid ingen

vesentlig forskjell i tidsbruk knyttet til behandlingen mellom armene, ettersom begge behandlingsalternativer administreres peroralt og ingen krever tid for administrasjon på sykehus. DMP vurderer at et begrenset helsetjenesteperspektiv kan legges til grunn i denne saken.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av niraparib + abirateron, for pasienter med metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft.

Diskonteringsraten og halvsykluskorrigerer er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengden er rimelig. Tidshorisont er akseptabel. J&J har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved inklusjon i AMPLITUDE-studien hadde hovedandelen av pasientene ECOG-funksjonsstatus 0 (68 %), 31 % hadde status 1, og 1 % hadde status 2. Majoriteten av pasientene fikk androgensuppressiv behandling med en GnRH-analog (95 %), mens 6,5 % gjennomgikk kirurgisk kastrasjon.

Gjennomsnittsalderen var 66,5 år mens 21 % av pasientene var 75 år eller eldre. Median PSA ved diagnosetidspunktet var 107 µg/l, og 82 % hadde en Gleason-skår over eller lik 8. Nært alle pasientene hadde skjelettmetastaser (98 %), hvorav 41 % hadde kun skjelettmetastaser, mens 17 % hadde viscerale metastaser, og 50 % hadde lymfeknutemetastaser. Stort sykdomsvolum ble rapportert hos 79 % av pasientene, mens 21 % hadde lite sykdomsvolum. Tidligere docetakselbehandling var registrert hos 16 %, og skjelettbevarende midler ble brukt hos rundt 24 % av pasientene i begge behandlingsarmer.

Tabell 5: Pasientkarakteristika for pasienter med BRCA1/2-mutasjon i AMPLITUDE-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Karakteristikk	Niraparib/abirateron (n=191)	Abirateron (n=196)
Median alder (spenn), år	67 (41 - 88)	66 (44 - 92)
Aldersgruppe, n (%)		
<65 år	74 (38,7)	82 (41,8)
≥65 til <75 år	69 (36,1)	81 (41,3)
≥75 år	48 (25,1)	33 (16,8)
Etnisitet, n (%)		
Amerikansk indianer eller urfolk fra Alaska	1 (0,5)	1 (0,5)
Asiatisk	49 (25,7)	43 (21,9)
Svart eller afroamerikansk	10 (5,2)	4 (2,0)
Hawaii eller annen stillehavsøy	0	1 (0,5)
Hvit	125 (65,4)	144 (73,5)
Flere etnisiteter	2 (1,0)	0
Ikke rapportert	3 (1,6)	2 (1,0)
Ukjent	1 (0,5)	1 (0,5)
ECOG PS, n (%)		
0	133 (69,6)	130 (66,3)
1	55 (28,8)	65 (33,2)
2	3 (1,6)	1 (0,5)
Gleason Score ved diagnose		
<7	3 (1,6)	1 (0,5)
7	22 (11,5)	29 (14,8)
≥8	160 (83,8)	158 (80,6)
Ukjent	6 (3,1)	8 (4,1)
Gjennomsnittlig BPI-SF smertescore (Item 3), (SD)	1,85 (2,387)	1,77 (2,304)
Metastases stadium ved diagnose		
M0	14 (7,3)	16 (8,2)
M1	167 (87,4)	175 (89,3)
Ukjent	10 (5,2)	5 (2,6)
Sykdomsomsfang ved studiestart, n (%)		
Bein	189 (99,0)	191 (97,4)
Kun bein	81 (42,4)	77 (39,3)
Visceral	33 (17,3)	31 (15,8)
Binyre	3 (1,6)	1 (0,5)
Lever	7 (3,7)	11 (5,6)
Lunge	26 (13,6)	22 (11,2)
Lymfeknuter	92 (48,2)	100 (51,0)
Bløtvev	17 (8,9)	19 (9,7)
Number of bone lesions at study entry, n (%)		
≤10 lesions	90 (47,1)	88 (44,9)
>10 lesions	101 (52,9)	108 (55,1)
Median PSA ved studiestart (spenn), ng/mL	134,50 (1,3 - 7206,0)	100,00 (0,1 - 15900,0)
Sykdomsvolum av mHSPC		
Høyt	151 (79,1)	155 (79,1)
Lavt	40 (20,9)	41 (20,9)
Median tid fra metastatisk diagnose til randomisering (spenn), måneder	3,09 (0,4 - 68,1)	3,04 (1,1 - 14,9)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i AMPLITUDE-studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	66,5	Gjennomsnitt i klinisk studie AMPLITUDE
Andel kvinner (%)	0	Fordeling i klinisk studie AMPLITUDE
Kroppsvekt (kg)	81,2	Gjennomsnitt i klinisk studie AMPLITUDE
Kroppsareal (m ²)	1,96	Gjennomsnitt i klinisk studie AMPLITUDE

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget har spilt inn at pasientene fra AMPLITUDE-studien i all hovedsak er representative for aktuelle norske pasienter. De vurderer at gjennomsnittsalderen er noe høyere for aktuelle pasienter i klinisk praksis enn den var i studien. Median alder ved diagnose for pasienter med primærmetastatisk sykdom er ca. 75 år, men om lag 30 % av pasientene er over 80 år og det vil være en større andel av de eldste pasientene som ikke vil være aktuelle for behandling av ulike medisinske årsaker. Fagekspertene vurderer at gjennomsnittsalderen for aktuelle pasienter vil ligge mellom 70 - 75 år. Videre forventes en overvekt av hvite pasienter, en høyere andel med M0 ved diagnose og færre med skjelettmetastaser. Fagekspertene mener imidlertid at disse forskjellene ikke vil påvirke overførbarheten av studieresultatene til norske forhold.

3.3.4 DMPs vurdering

DMP vurderer at resultatene fra AMPLITUDE-studien i hovedsak er overførbare til aktuelle norske pasienter. Medisinske fageksperter har imidlertid fremhevet at aktuelle norske pasienter trolig vil være noe eldre enn pasientene inkludert i studien. DMP presenterer derfor alvorlighetsberegninger (APT) basert på norske forhold, for spennet 70 – 75 år, samt en scenarioanalyse hvor alder er justert til 72 år i tråd med forventet norsk pasientpopulasjon.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger de samme forutsetningene som J&J til grunn, men presenterer i tillegg alvorlighetsberegninger basert på norske forhold.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, (5))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Niraparib - 200 mg Abirateron - 1000 mg Prednisolon - 5mg	Niraparib - 200 mg per dag Abirateron - 1000 mg per dag Prednisolon - 5mg per dag	Det antas at niraparib/abirateron vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er som i modellen.
Administrasjonsform	Oralt, tabletter	Oralt, tabletter	Oralt, tabletter
Behandlingsvarighet	Median 31,9 måneder (AMPLITUDE)	Median i hht. fremskrivning: 42,5 måneder	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	82 % (AMPLITUDE)	94,4 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	94 % mottok ADT (leuprorelin – 44 %, goserelin – 24 %, triptorelin – 18% og degarelix – 14 %) (AMPLITUDE)	ADT (leuprorelin – 5 %, bicalutamid – 40 %, goserelin – 50 %, triptorelin – 5 %)	ADT
Påfølgende behandling	Av de 51 deltakerne som avbrøt studiebehandlingen på grunn av progresjon, hadde 46 (90 %) startet påfølgende behandling for prostatakreft ved siste datakutt. 87 % kjemoterapi, 30 % ARPI, 20 % PARP-hemmer, 13 % radiofarmaka, 4 % immunterapi og 28 % «annet». Andelene overstiger 100 % fordi pasientene får flere påfølgende behandlinger.	Første behandlingslinje: 75 % docetaxsel, 25 % kabazitaxsel Andre behandlingslinje: 50 % enzalutamide, 50 % radium ra 223 Tredje behandlingslinje: 50 % enzalutamid, 50 % radium ra 223	Påfølgende behandling i AMPLITUDE vurderes som relativt representativ for norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter vurderer at andelen pasienter aktuelle for påfølgende behandling er usikker, og begrenses av alder og komorbiditet. Ett ekspertinnspill tilsier at firmaets anslag på 75 % ikke er urimelig.

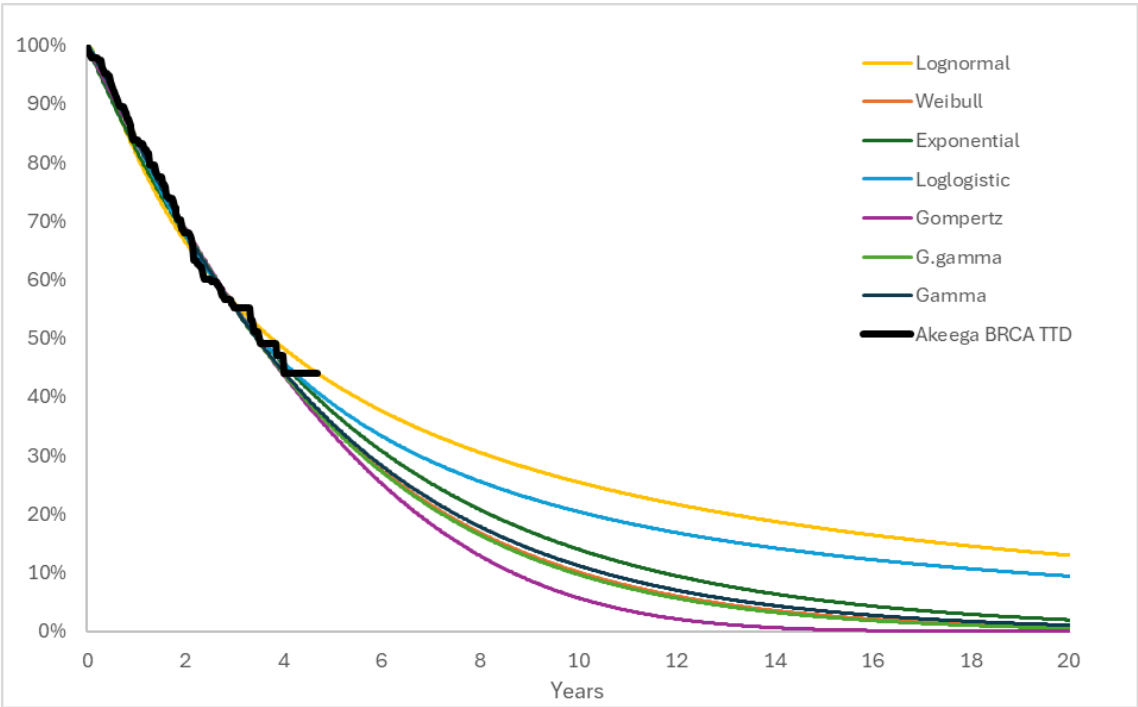
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 03.10.2025 sto 47 % av pasientene fortsatt på behandling med niraparib/abirateron, mens 53 % hadde avsluttet behandlingen. Tabell 8 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for niraparib/abirateron utover den observerte studieperioden:

Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av niraparib/abirateron i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert med fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å ligge under rPFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Tabell 44 i Appendiks 1

J&J beskriver at eksponentiell modell hadde den beste statistiske tilpasningen, etterfulgt av Weibull og gamma. De vurderer at tiden på behandling (TTD) for niraparib + abirateron forventes å være kortere enn tiden til rPFS, og derfor ble valg av modell også styrt av behovet for å forutsi lavere TTD enn rPFS. Lognormal-modellen ble avvist på det grunnlaget. Siden TTD-dataene er relativt modne, ble valget av modell hovedsakelig basert på statistisk tilpasning. J&J valgte eksponentiell modell for grunnanalysen grunnet best AIC- og BIC-verdier, mens gamma og Weibull ble vist i scenarioanalyser.



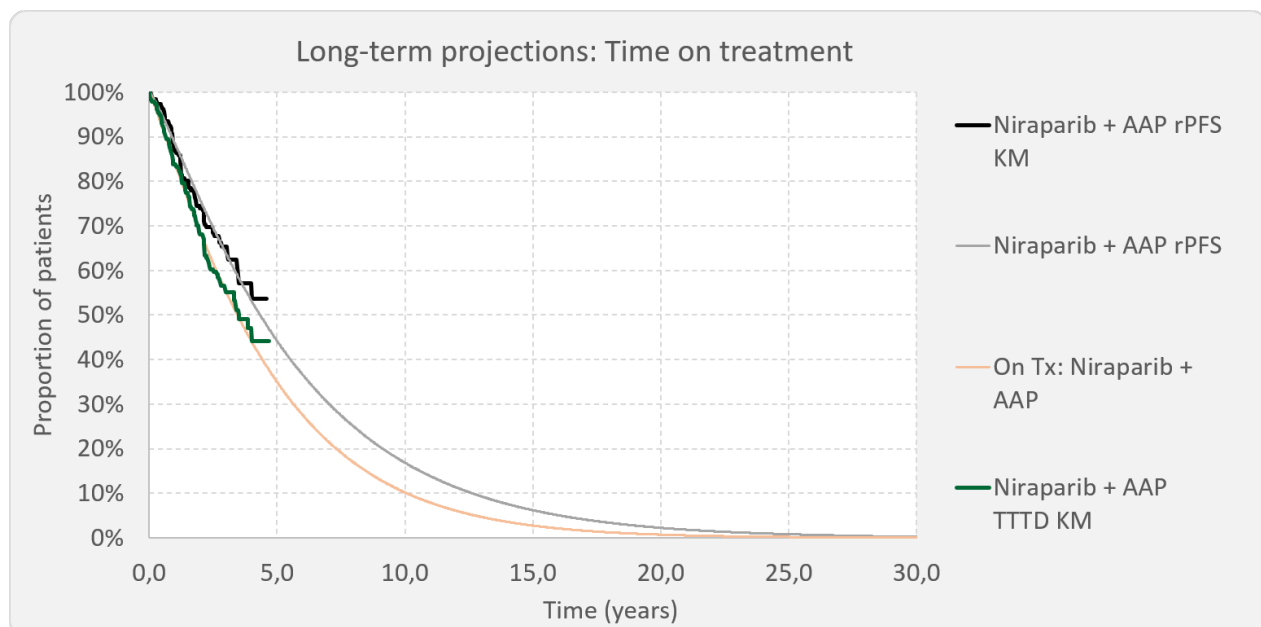
Figur 2: KM-data for TTD (svart) og framskriving av TTD over tid med de ulike funksjonsformene.

3.4.3 DMPs vurdering

Behandlingsvarighet

DMP er enige med J&J i at det er forventet at tiden på behandling vil være kortere enn tiden i PFS og at TTD-kurven derfor burde ligge under rPFS-kurven. Videre vurderer DMP at det, gitt bivirkningene knyttet til behandlingen, fremstår som lite sannsynlig at det er en vesentlig andel som fortsatt står på denne behandlingen i 10 år og lenger.

Behandlingen er forbundet med en ikke ubetydelig forekomst av bivirkninger, noe som i praksis vil kunne føre til dosejusteringer, behandlingsavbrudd eller seponering hos en andel av pasientene. Ved 3-4 års oppfølging var det om lag 1 av 5 som hadde avbrutt behandlingen av andre grunner enn progresjon. DMP vurderer derfor at Weibull eller Gompertz modell er bedre egnet til å modellere tid på behandling, da disse har en mer konservativ framskriving over tid enn eksponentiell. Grunnet bedre visuell tilpasning til KM-data vurderer DMP at Weibull er best egnet til å modellere behandlingstiden, men viser resultater for Gompertz i en scenarioanalyse.



Figur 3: KM-data for rPFS og TTD for niraparib/abirateron sammen med de valgte funksjonsformene (Weibull for TTD).

Påfølgende behandling

I den helseøkonomiske modellen er kabazitaksel og docetaksel lagt inn som første påfølgende behandling for alle pasienter som får påfølgende behandling ved progresjon. Dette avviker fra behandlingsforløpet i AMPLITUDE-studien, hvor pasientene fikk flere typer behandling ved progresjon. De medisinske fageksperterne har bekreftet at det i norsk klinisk praksis i all hovedsak vil være kjemoterapi som vil være etterfølgende behandling for pasienter etter progresjon på PARP-hemmer, men med en liten andel som vil få behandling med radium-223 (pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser).

DMP vurderer at det i denne saken er metodologisk utfordrende å erstatte påfølgende behandling fra studien med antatt klinisk praksis i modellen, da dette kan svekke sammenhengen mellom den behandlingen som er observert i studien og modellens estimer for effekt, overlevelse og kostnader. Dette er særlig relevant her fordi intervensjonen innebærer at samme behandlingsprinsipp, PARP-hemmer, flyttes én behandlingslinje frem, samtidig som PARP-hemmere også har etablert effekt i senere behandlingslinjer. DMP har derfor valgt å la modellen reflektere påfølgende behandling som faktisk ble gitt i AMPLITUDE-studien. DMPs metodiske vurderinger rundt modelleringen av påfølgende behandling er i hovedsak de

samme for begge behandlingsarmene og omtales nærmere i kapittel 3.5 Komparator. Fordelingen av påfølgende behandling fra AMPLITUDE-studien, samt J&Js grunnanalyse og DMPs hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 9: Fordeling av påfølgende behandling i AMPLITUDE-studien, J&Js grunnanalyse og DMPs hovedanalyse

Påfølgende behandling	AMPLITUDE	J&Js grunnanalyse	DMPs hovedanalyse
<i>Pasienter med påfølgende behandling</i>	46		
Kjemoterapi, n (%)	40 (87 %)		
Docetaksel, n (%)	33 (72 %)	75 %	72 %
Kabazitaksel, n (%)	12 (26 %)	25 %	26 %
Karboplatin, n (%)	10 (22 %)		30 %
Cisplatin, n (%)	2 (4 %)		- (lagt til karboplatin)
Etoposid, n (%)	2 (4 %)		- (lagt til karboplatin)
AR-signalvei-hemmere (ARPI), n (%)	14 (30 %)		
Enzalutamid	13 (28 %)	2. & 3. linje: 50 %	28 %
Abirateron	1 (2 %)		2%
PARPi	9 (20 %)		
Olaparib	7 (15 %)		15 %
Talazoparib	2 (4 %)		4 %
Radiofarmaka	6 (13 %)		
Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan	5 (11 %)		-
Radium-223	1 (2 %)	2. & 3. linje: 50 %	2 %
Immunterapi	2 (4 %)		-
Annet	13 (28 %)		-

DMP presenterer en scenarioanalyse hvor fordelingen av påfølgende behandling er basert på forventet norske forhold i første linje, dvs. 75 % docetaksel og 25 % kabazitaksel.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer følgende:

Framskrivning av behandlingsvarighet endres fra eksponentiell til Weibull.

Påfølgende behandling endres fra J&Js antagelse om norsk klinisk praksis til fordelingen observert i AMPLITUDE-studien.

Effekten av endringene på kostnadseffektiviteten er vist i Tabell 34 i Kapittel 4.1.2.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 10. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: innsendt dokumentasjon, (6))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Placebo for niraparib Abirateron - 1000 mg Prednisolon - 5mg	Abirateron - 1000 mg Prednisolon - 5mg	Det antas at abirateron vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 1000 mg.
Administrasjonsform	Oralt, tabletter	Oralt, tabletter	Oralt, tabletter
Behandlingsvarighet	Median 25,8 måneder		Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	95,2 % (AMPLITUDE)	95,2 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	ADT 91 % fikk ADT. Leuprorelin – 43 %, goserelin – 25 %	ADT (leuprorelin – 5 %, bicalutamide – 40 %, goserelin – 50 %, triptorelin – 5 %)	ADT
Påfølgende behandling	Av de 102 pasientene som avsluttet behandling grunnet progresjon, hadde 94 (92 %) startet påfølgende behandling for prostatakreft ved siste datakutt. 69 % kjemoterapi, 26 % ARPI, 47 % PARP-hemmer, 9 % radiofarmaka, 5 % immunterapi og 26 % «annet». Andelene overstiger 100 % fordi pasientene får flere påfølgende behandlinger.	Første behandlingslinje: 100 % olaparib Andre behandlingslinje: 75 % docetaxel, 25 % kabazitaxel Tredje behandlingslinje: 50 % enzalutamid, 50 % radium ra 223	Påfølgende behandling i AMPLITUDE vurderes ikke som representativ for norsk klinisk praksis, hvor olaparib antas å være det relevante påfølgende behandlingsalternativet for tilnærmet alle aktuelle pasienter. Medisinske fageksperter vurderer at andelen pasienter aktuelle for påfølgende behandling er usikker, og begrenses av alder og komorbiditet. Ett ekspertinnspill tilsier at firmaets anslag på 77 % ikke er urimelig.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

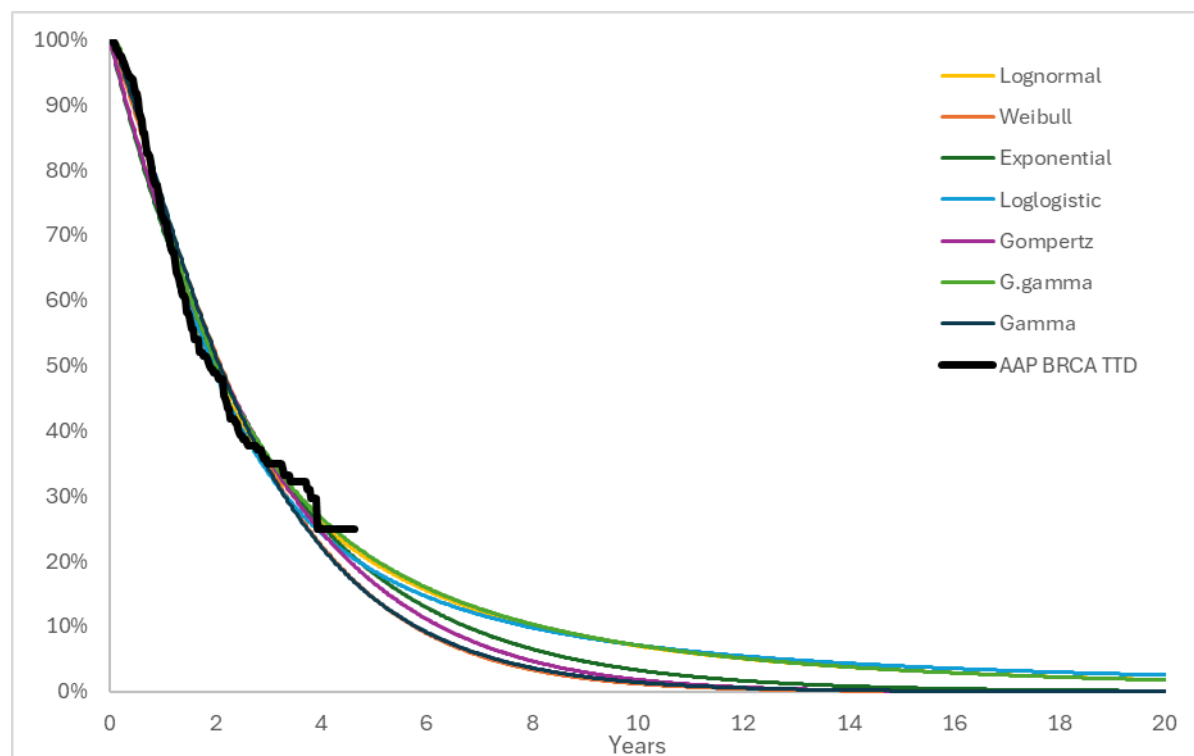
Ved datakutt 03.10.2025 var 36,2 % av pasientene fortsatt på behandling med abirateron, mens 63,8 % hadde avsluttet behandlingen. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for abirateron utover den observerte studieperioden:

Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av abirateron i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk funksjon
Kurvevalg basert på:	
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å ligge under rPFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Tabell 45 i Appendiks 1

J&J beskriver at loglogistisk og lognormal hadde best statistisk tilpasning, med svært like AIC- og BIC-skår (Tabell 45). Gompertz, eksponentiell og Weibull ble vurdert å ha dårlig statistisk modelltilpasning, og dårlig visuell tilpasning til TTD KM-kurven og ble derfor ikke vurdert for grunnanalysen. Gamma ble også utelukket basert på dårlig statistisk og visuell tilpasning.

J&J beskriver videre at de estimerte median- og gjennomsnittsverdiene for TTD var like for loglogistisk, lognormal og generalisert gamma, noe som indikerer begrenset påvirkning på modelleringsresultatene ved valg av en av disse tre fordelingene. J&J valgte loglogistisk modell for grunnanalysen grunnet best statistisk tilpasning, mens lognormal og generalisert gamma ble vist i scenarioanalyser.



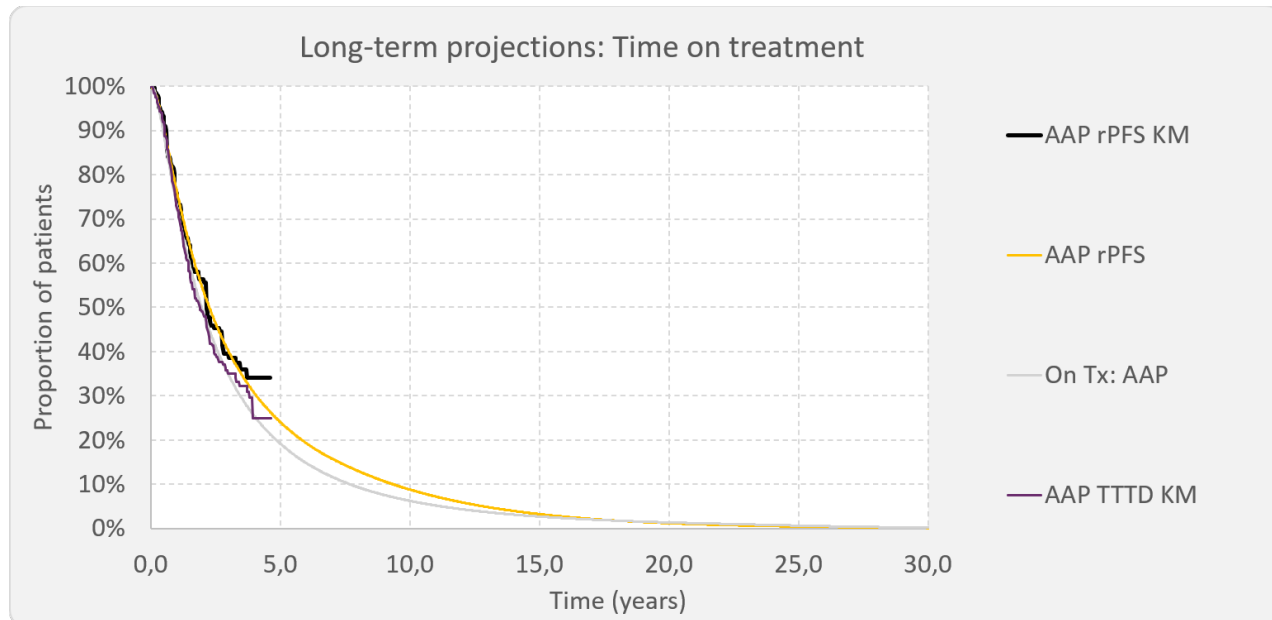
Figur 4: KM-data for TTD (svart) og framskrivning av TTD over tid med de ulike funksjonsformene.

3.5.3 DMPs vurdering

Behandlingsvarighet

DMP vurderer, i likhet med for intervensjonen, at det fremstår som lite sannsynlig at pasientene vil stå i over 10 år på behandling med abirateron. Behandlingen er forbundet med en ikke ubetydelig forekomst av bivirkninger, noe som i praksis vil kunne føre til dosejusteringer, behandlingsavbrudd eller seponering hos

en andel av pasientene. Ved 3-4 års oppfølging var det om lag 15 % av pasientene som hadde avbrutt behandlingen av andre grunner enn progresjon. DMP vurderer derfor at generalisert gamma modell er bedre egnet til å modellere tid på behandling, da denne har en mer konservativ framskriving over tid enn loglogistisk.



Figur 5: KM-data for rPFS og TTD for abirateron sammen med de valgte funksjonsformene (generalisert gamma for TTD).

Påfølgende behandling

I den helseøkonomiske modellen er olaparib lagt inn som påfølgende behandling (i første av tre behandlingslinjer) for alle pasienter som progredierer, noe som avviker fra behandlingen som faktisk ble gitt til pasientene ved progresjon i AMPLITUDE-studien. De medisinske fagekspertene har bekreftet at det i norsk klinisk praksis i all hovedsak vil være olaparib monoterapi som vil være påfølgende behandling for pasienter med BRCA-mutasjon ved progresjon på abirateron.

DMP vurderer imidlertid at det er metodologisk utfordrende å erstatte påfølgende behandling fra studien med antatt klinisk praksis i modellen, da dette innebærer at data for effekt- og ressursbruk reflekterer et behandlingsforløp som ikke inngår i evidensgrunnlaget. Denne tilnærmingen vil redusere modellens interne validitet ved å bryte sammenhengen mellom observert effekt og den behandlingen som genererte effekten. PARP-hemmere, som olaparib, har vist god effekt i senere behandlingslinjer og i AMPLITUDE-studien var det kun i underkant av halvparten av pasientene som mottok PARP-hemmer i som påfølgende behandling.

J&J har i modellen inkludert tre linjer med påfølgende behandling. DMP vurderer at modellering av andre- og tredjelinje påfølgende behandling medfører betydelig usikkerhet. Denne vurderingen støttes av de medisinske fagekspertene, som peker på at pasientene i klinisk praksis kan motta sekvensiell livsforlengende behandling så lenge de har tilstrekkelig funksjonsnivå til å tåle behandlingen, men at omfanget og sammensetningen av slik behandling er for usikkert til å kunne estimeres med rimelig grad av sikkerhet.

Data fra AMPLITUDE som er oversendt DMP, omfatter kun samlet bruk av påfølgende behandling, oppgitt som antall pasienter per behandling, og ikke hvilken linje behandlingen ble gitt i. Summen av andelene overstiger derfor 100 %, ettersom enkelte pasienter har mottatt flere sekvensielle behandlinger. DMP har

derfor valgt å fjerne andre- og tredjelinje påfølgende behandling fra modellen og i stedet legge den observerte samlede fordelingen av påfølgende behandling inn i én behandlingslinje. Etter DMPs vurdering er dette den løsningen som i størst grad gjenspeiler studiedataene og samtidig innebærer færrest usikre antakelser.

I AMPLITUDE-studien mottok enkelte pasienter påfølgende behandlinger som ikke er eksplisitt inkludert i modellen. For kjemoterapier og ARPI-alternativer som ikke inngår som egne alternativer, har DMP benyttet nærmeste relevante alternativ, da disse vurderes å være tilstrekkelig like med hensyn til behandlingslengde, effekt og kostnader. Andre behandlinger, inkludert radiofarmaka som ikke er innført i Norge, samt kategorien «annet», er ikke inkludert i modellen. Dette er en nødvendig forenkling, men kan medføre noe usikkerhet og innebære at kostnader ved påfølgende behandling undervurderes. Fordelingen av påfølgende behandling fra AMPLITUDE-studien, samt J&Js grunnanalyse og DMPs hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 12: Fordeling av påfølgende behandling i AMPLITUDE-studien, J&Js grunnanalyse og DMPs hovedanalyse

Påfølgende behandling	AMPLITUDE	J&Js grunnanalyse	DMPs hovedanalyse
<i>Pasienter med påfølgende behandling</i>	94		
Kjemoterapi, n (%)	65 (69 %)		
Docetaksel, n (%)	52 (55 %)	2.linje: 75 %	55 %
Kabazitaksel, n (%)	16 (17 %)	2.linje: 25 %	17 %
Karboplatin, n (%)	10 (11 %)		27 %
Cisplatin, n (%)	4 (4 %)		- (lagt til karboplatin)
Etoposid, n (%)	4 (4 %)		- (lagt til karboplatin)
Syklofosamid, n (%)	4 (4 %)		- (lagt til karboplatin)
Annen kjemoterapi, n (%)	3 (3 %)		- (lagt til karboplatin)
AR-signalvei-hemmere (ARPI), n (%)	24 (26 %)		
Enzalutamid	18 (19 %)	3. linje: 50 %	19 %
Abirateron	9 (10 %)		11%
Apalutamid	1 (1 %)		- (lagt til abirateron)
PARPi	44 (47 %)		
Olaparib	41 (44 %)	1. linje: 100 %	44 %
Talazoparib	2 (2 %)		2 %
Niraparib	1 (1 %)		1 %
Radiofarmaka	8 (9 %)		
Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan	3 (3 %)		-
Radium-223	4 (4 %)	3. linje: 50 %	4 %
Annet	1 (1 %)		-
Immunterapi	5 (5 %)		-
Annet	24 (26 %)		-

Selv om påfølgende behandling i studien avviker fra dagens kliniske praksis i Norge, vurderer DMP at det er metodologisk mest konsistent å legge den påfølgende behandlingen som faktisk ble gitt i AMPLITUDE-studien til grunn i modellen, slik at effekt-, overlevelsese- og kostnadsestimatene bygger på samme behandlingsforløp.

DMP presenterer en scenarioanalyse der fordelingen av påfølgende behandling er justert til forventet norsk klinisk praksis, det vil si 100 % olaparib ved progresjon (scenario 3). DMP vurderer imidlertid at dette scenarioet isolert sett er av begrenset verdi, fordi endringen i påfølgende behandling ikke ledsages av en tilsvarende justering av overlevelsen. I denne saken er dette særlig viktig, ettersom bruk av PARP-hemmer i senere behandlingslinjer også forventes å påvirke totaloverlevelsen. DMP legger derfor særlig vekt på en scenarioanalyse der den relative effekten på totaloverlevelse er justert i tråd med antatt påfølgende behandling (samt utgangsalder), da denne analysen bedre reflekterer antatte forhold i norsk klinisk praksis (se Kap. 4.1.3, scenario 5).

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer følgende:

Framskrivning av tid på behandling endres fra log-logistisk til generalisert gamma.

Påfølgende behandling endres fra J&Js antagelse om norsk klinisk praksis til fordelingen observert i AMPLITUDE-studien.

Effekten av endringene på kostnadseffektiviteten er vist i Tabell 34 i Kap. 4.1.2

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron er basert på resultater for de BRCA-muterte pasientene fra AMPLITUDE-studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 03.10.2025. Median oppfølgingstid var da 40,5 måneder.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: PFS og OS. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under. I tillegg presenteres data for tid til symptomatisk progresjon og PFS2, utfallsmål som ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

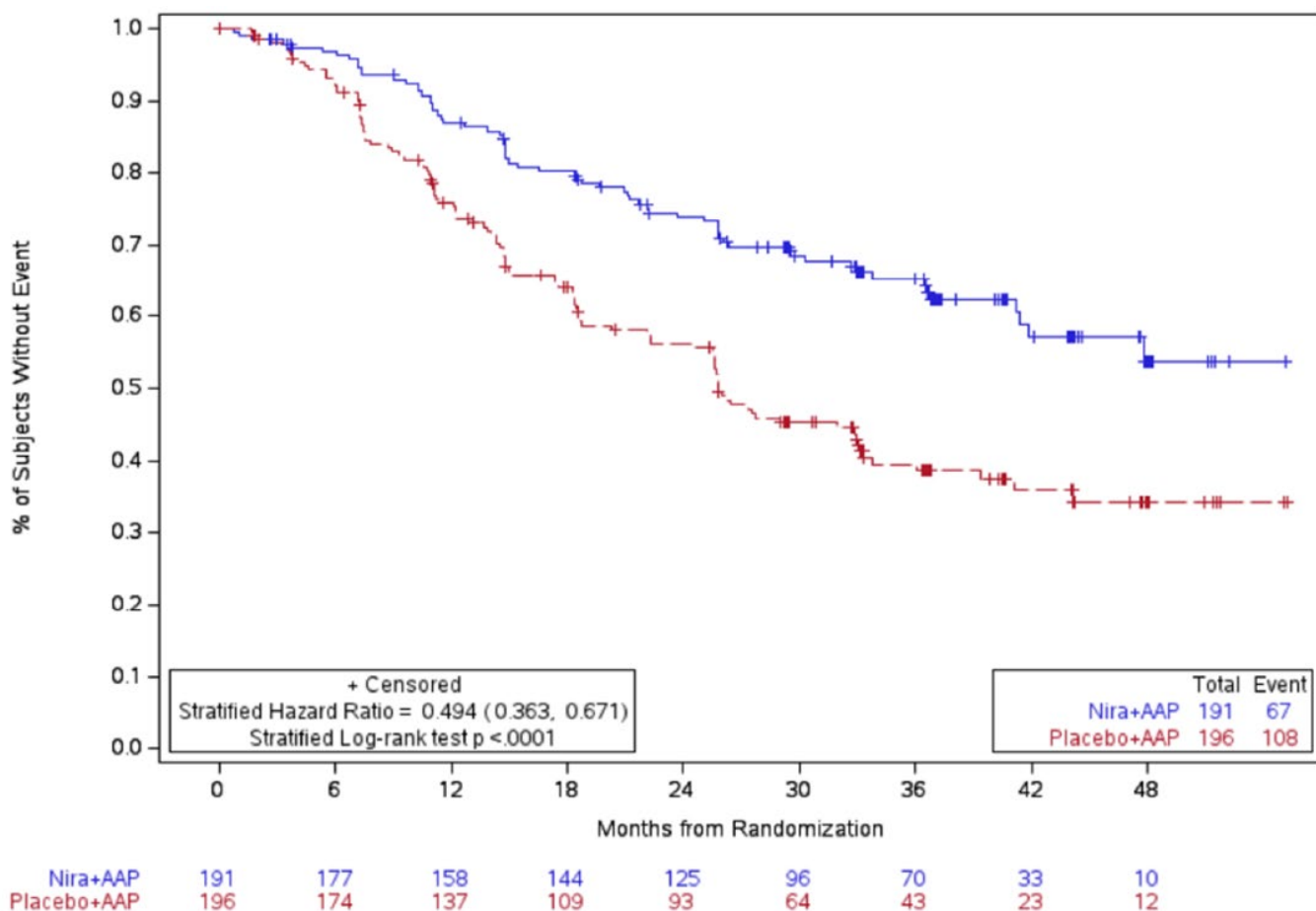
3.6.1.1 Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt (IA2, 03.10.2025) i AMPLITUDE-studien, etter en median oppfølgingstid på 40,5 måneder var det 67 (35,1 %) og 108 (55,1 %) pasienter i hhv. niraparib/abirateron- og placebo/abirateron-armen som hadde hatt en PFS hendelse. Median rPFS var ikke nådd i niraparib/abirateron-armen, mens den var 25,8 måneder i placebo/abirateron-armen. HR for rPFS var 0,494 (95 % KI: 0,363 - 0,671, $p<0,0001$). Resultatene for rPFS er oppsummert i tabellen under og Kaplan-Meier (KM)-plottet for rPFS er vist i figuren under.

Tabell 13: Resultater for rPFS fra AMPLITUDE-studien, datakutt 03.10.2025 (kilde: innsendt dokumentasjon)

BRCA-muterte	Niraparib/abirateron n = 191	Placebo/abirateron n = 196
rPFS hendelser, n (%)	67 (35,1)	108 (55,1)
Median rPFS, mnd.	NR	25,8
HR for rPFS	0,49 (95 % KI 0,36-0,67), $p<0,0001$	
Estimert andel i PFS ved 24 mnd., %	73,9	56,3
Estimert andel i PFS ved 36 mnd., %	65,3	39,5
Estimert andel i PFS ved 48 mnd., %	53,6	34,1



Figur 6: KM-kurve for PFS for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon)

Implementering av rPFS i helseøkonomisk modell

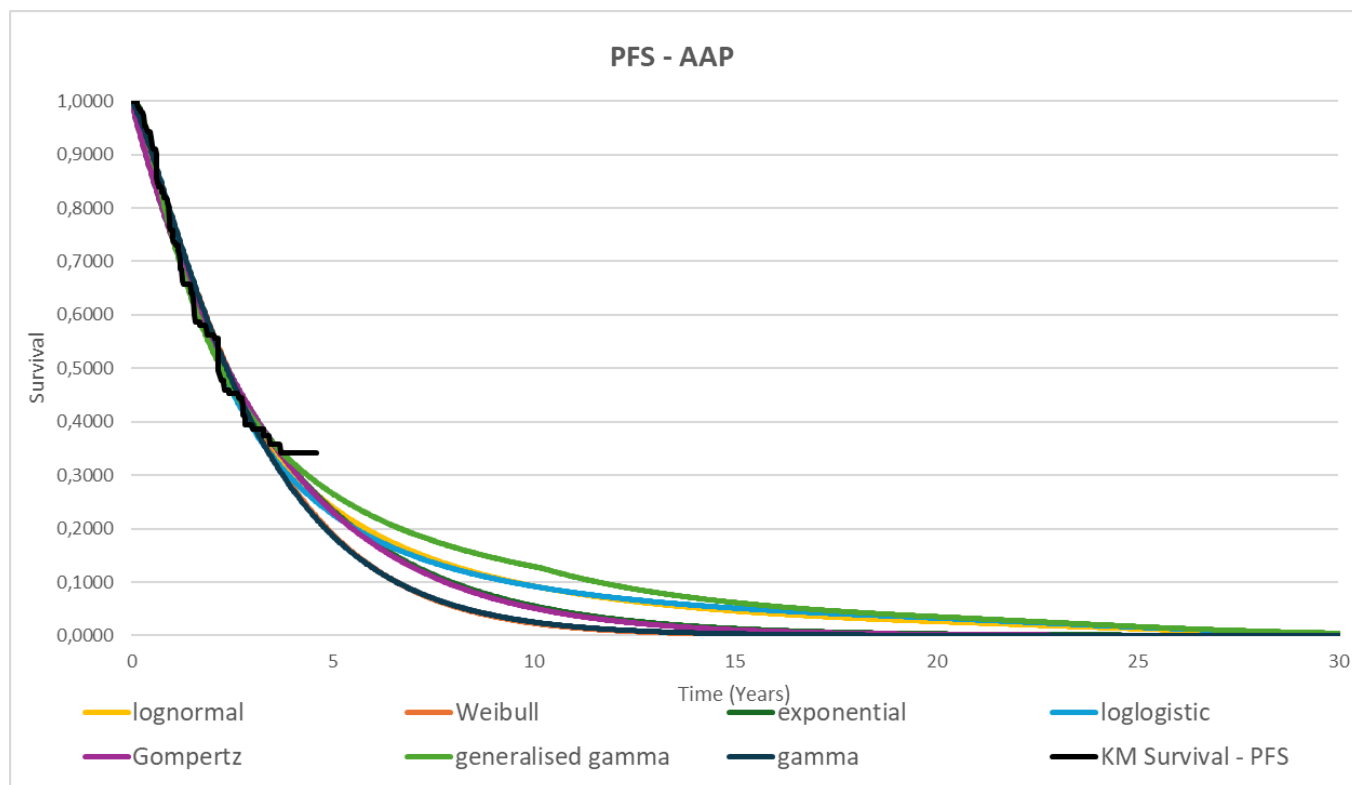
Ved siste datakutt hadde 35 % og 55 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen opplevd en PFS hendelse. Tabell 14 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av rPFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 14. Framskrivning av rPFS i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk funksjon for intervensjonsarmen og lognormal funksjon for komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1 (Figur 23 og Figur 24). Linjene i log-kumulativt plott konvergerer og krysser, noe som kan indikere at PH-antakelse ikke holder. Schoenfeld residualplott viser en svakt synkende trend, men GrambschTherneau test var ikke signifikant (p-verdi = 0,6171).
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plottet er vist i Figur 25 i Appendiks 1. QQ-plottet viser en svak systematisk S-form, men punktene ligger tett rundt referanselinjen, noe som ikke tyder på vesentlig brudd på AFT-antakelse.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg, se Tabell 46 og Tabell 47 i Appendiks 1.

Framskriving av PFS for abirateron-armen

J&J vurderer at lognormal distribusjon hadde den beste statistiske og visuelle tilpasningen for rPFS for abirateron, etterfulgt av generalisert gamma og log-logistisk. Weibull, eksponentiell, Gompertz og gamma ble vurdert som mindre egnet grunnet store avvik i AIC- og BIC-score samt dårlig visuell tilpasning. Videre påpeker J&J at PFS-kurvene ved bruk av Weibull og gamma krysset TTD-KM-kurven, noe de vurderer at ikke samsvarer med de observerte dataene. Lognormal funksjon ble valgt i J&J sin grunnanalyse, mens generalisert gamma og log-logistisk ble vist i scenarioanalyser. En grafisk fremstilling av KM-kurven for rPFS sammen med framskrevet rPFS for abirateron-armen med de ulike funksjonsformene er vist i figuren under. I figuren kan rPFS-kurvene ikke overstige OS-kurven. Under figuren vises også en tabell med modellresultater for PFS i abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av PFS.



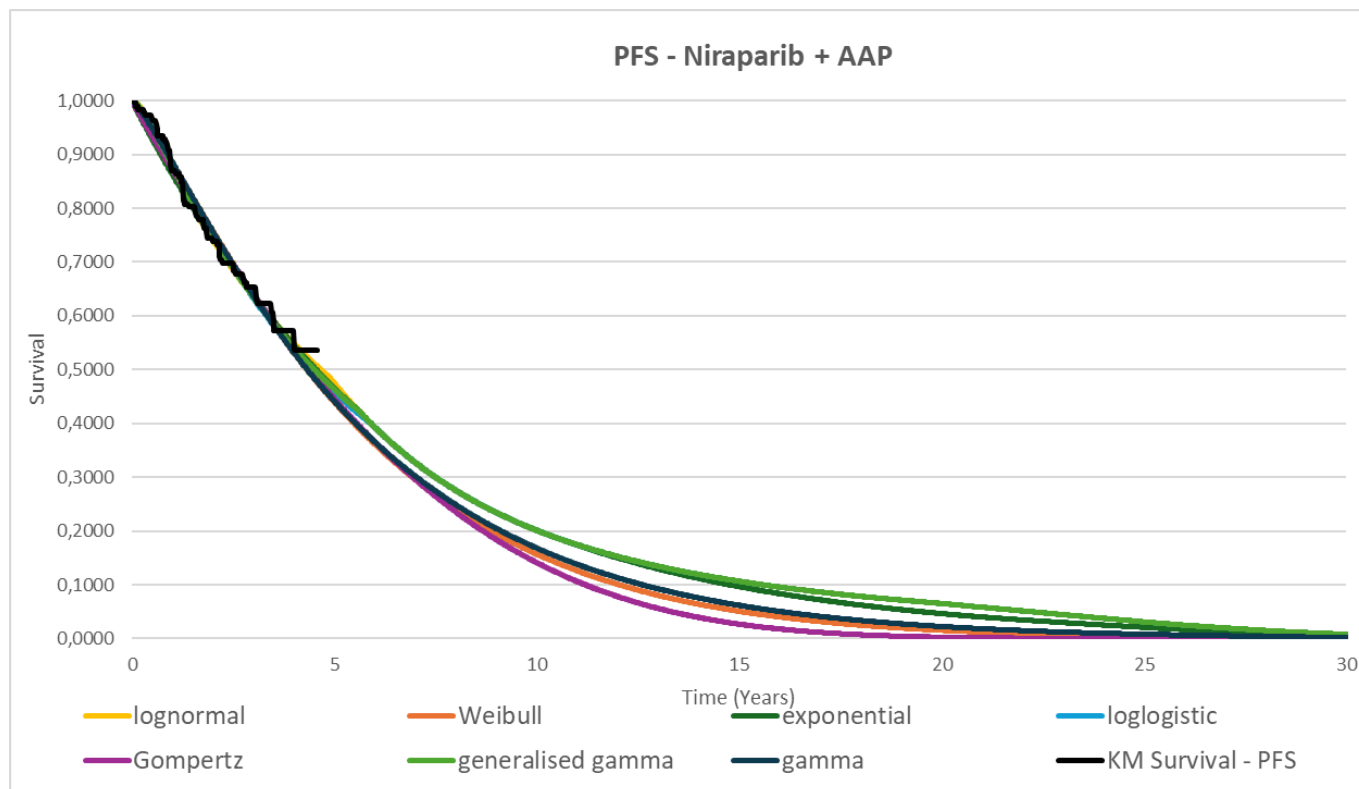
Figur 7: KM-data for rPFS (svart) og framskriving av langtids-PFS for abirateron-armen med de ulike funksjonsformene. I modellen blir rPFS over tid begrenset av OS da rPFS ikke kan overgå OS.

Tabell 15: Modellresultater for PFS for abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av PFS.

Modell	Median PFS, år	Gjennomsnittlig PFS, år	Estimert andel av pasientene i PFS ved år			
			3	5	10	20
Lognormal	2,3	4,0	40 %	24 %	9 %	3 %
Weibull	2,4	3,1	40 %	19 %	2 %	0 %
Eksponentiell	2,4	3,5	42 %	23 %	6 %	0 %
Loglogistisk	2,2	4,0	39 %	23 %	9 %	3 %
Gompertz	2,4	3,4	42 %	23 %	5 %	0 %
Generalisert gamma	2,2	4,4	41 %	27 %	13 %	4 %
Gamma	2,4	3,1	40 %	19 %	3 %	0 %

Framskrivning av PFS for niraparib/abirateron-armen

J&J identifiserte loglogistisk som den beste funksjonen basert på AIC, mens eksponentiell presterte best på BIC. Forskjellen mellom de to modellene var minimal, og også lognormal, Weibull og gamma funksjonene viste god statistisk tilpasning. Lognormal, log-logistisk, generalisert gamma og eksponentiell distribusjon ble alle vurdert å vise god tilpasning til hasarden for PFS, og de har lignende estimater for median- og gjennomsnittlig PFS. Basert på beste statistiske tilpasning ble loglogistisk funksjon valgt i J&J sin grunnanalyse, mens eksponentiell og lognormal ble vist i scenarioanalyser. En grafisk fremstilling av KM-kurven for rPFS sammen med framskrevet rPFS for niraparib/abirateron-armen med de ulike funksjonsformene er vist i figuren under. I figuren kan rPFS-kurvene ikke overstige OS-kurven. Under figuren vises også en tabell med modellresultater for PFS ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av PFS.



Figur 8: KM-data for rPFS (svart) og framskriving av langtids-PFS for niraparib/abirateron-armen med de ulike funksjonsformene. I modellen blir rPFS over tid begrenset av OS da rPFS ikke kan overgå OS.

Tabell 16: Modellresultater for PFS for niraparib/abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av PFS.

Modell	Median PFS, år	Gjennomsnittlig PFS, år	Estimert andel av pasientene i PFS ved år			
			3	5	10	20
Lognormal	4,7	6,6	63 %	47 %	20 %	6 %
Weibull	4,3	5,6	64 %	44 %	16 %	2 %
Eksponentiell	4,6	6,4	64 %	47 %	20 %	5 %
Loglogistisk	4,4	6,6	63 %	46 %	20 %	6 %
Gompertz	4,4	5,3	64 %	45 %	14 %	0 %
Generalisert gamma	4,5	6,6	63 %	46 %	20 %	6 %
Gamma	4,3	5,8	64 %	44 %	17 %	2 %

DMPs vurdering

DMP vurderer at det foreligger en klinisk relevant PFS-gevinst ved bruk av PARP-hemmer i førstelinjebehandling av metastatisk prostatakrefte. AMPLITUDE-studien adresserer imidlertid ikke det mest sentrale kliniske spørsmålet, nemlig hvorvidt tidligere bruk av PARP-hemmer faktisk resulterer i en overlevelsesgevinst. Det var ikke protokollspesifisert å administrere PARP-hemmer som påfølgende behandling, og kun i underkant av halvparten av pasientene i AMPLITUDE-studien har mottatt PARP-hemmer i senere behandlingslinjer.

I fravær av dokumentert overlevelsesgevinst er det usikkert om tidligere oppstart av PARP-hemming gir en reell klinisk fordel sammenlignet med sekvensiell behandling, der legemidlet benyttes i senere linjer. PARP-hemmere, inkludert kombinasjonen niraparib/abirateron, har allerede vist effekt i senere behandlingslinjer (kastrasjonsresistent fase) (7, 8). Når et legemiddel flyttes tidligere i sykdomsforløpet, kan en observert gevinst i PFS i stor grad reflektere en tidsmessig forskyvning av behandlingsgevinsten, snarere enn en faktisk forbedring i samlet sykdomskontroll.

DMP vurderer imidlertid at PFS-gevinsten er av en slik størrelse at den må anses som klinisk relevant i seg selv.

De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer at resultatene for kontrollarmen i hovedsak er overførbare til aktuelle norske pasienter. Det ble imidlertid bemerket at studieresultatene muligens er noe dårligere enn forventet, noe forfatterne av AMPLITUDE-studien også antydte. Pasienter med BRCA-mutasjon har i teorien mer aggressiv sykdom, og en av fagekspertene påpekte at pasienter i klinisk praksis sannsynligvis vil ha en lavere andel med skjelettmetastaser samt en lavere andel med M1 ved diagnose. Både skjelettmetastaser og M1 er negative prognostiske faktorer, og det er derfor ikke usannsynlig at pasientene i AMPLITUDE-studien har en noe dårligere prognose enn det som kan forventes for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

Framskrivning av PFS

I den helseøkonomiske modellen fra J&J er det mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, som vurderes positivt. DMP vurderer at statistiske tester og grafiske presentasjoner ikke entydig indikerer at antakelsen om proporsjonal hasard er brutt.

Tester for proporsjonal hasard ikke ga tilstrekkelig evidens for å forkaste PH-antakelsen, men det innebærer ikke at antakelsen er dokumentert for hele modellhorisonten. DMP har vurdert både avhengige og uavhengige modeller. Ettersom PH over hele tidshorisonten er en sterk antakelse, vurderes det som

mest hensiktsmessig å modellere behandlingsarmene uavhengig av hverandre, i tråd med J&Js tilnærming.

Abirateron-armen

Rangering basert på AIC og BIC viste at log-normal, generalisert gamma og log-logistisk var de best tilpassede funksjonsformene, med tydelig bedre tilpasning enn øvrige testede fordelinger. Log-normal og log-logistisk ga tilnærmet sammenfallende estimater for tid i progresjonsfri tilstand, mens generalisert gamma ga noe lengre estimert tid i progresjonsfri tilstand.

De medisinske fagekspertene ga innspill om at det var vanskelig å vurdere hvilken av langtidsframskrivingene som best reflekterte forventet sykdomsutvikling og det forelå ikke et tydelig klinisk grunnlag for å foretrekke én funksjonsform fremfor de øvrige. Valg av funksjonsform ble derfor i hovedsak basert på statistiske kriterier, supplert med visuell vurdering av modelltilpasningen.

DMP vurderer at log-normal har den beste statistiske tilpasningen og tilfredsstillende visuell tilpasning, og opprettholder derfor firmaets valg av funksjonsform for rPFS i abirateron-armen.

Niraparib/abirateron-armen

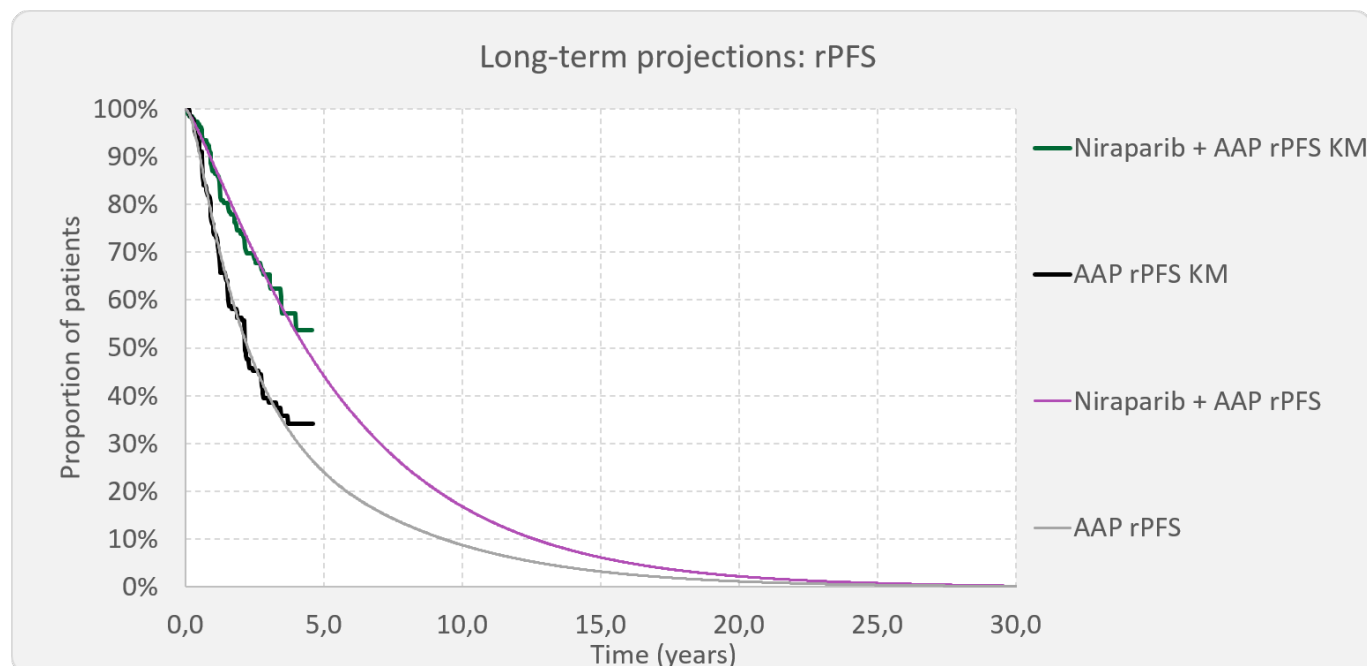
For log-logistisk, log-normal, generalisert gamma og eksponentiell fordeling konvergerer kurvene for rPFS og OS, slik at det fra om lag år 5 ikke lenger estimeres progresjon blant pasientene. Pasientene går da direkte fra progresjonsfri tilstand til død uten forutgående progresjon. DMP vurderer dette som lite klinisk plausibelt og medisinske fageksperter har også bekreftet at et slikt forløp ikke er klinisk realistisk. Dermed ble kun Gompertz, Weibull og gamma vurdert som klinisk plausible fordelinger for langtidsframskriving av rPFS (se Figur 33 og Figur 34 for rPFS og OS i samme figur i hhv. J&J og DMPs analyser).

Rangering basert på AIC og BIC viste at gamma hadde den beste statistiske tilpasningen blant de klinisk plausible parametriske modellene, etterfulgt av Weibull, men også Gompertz viste tilfredsstillende tilpasning ut fra disse kriteriene. De ulike fordelingene ga relativt sammenfallende estimater for tid i progresjonsfri tilstand, men gamma ga noe lengre tid i progresjonsfri tilstand enn Weibull og Gompertz.

DMP vurderer at gamma har den beste statistiske tilpasningen blant de klinisk plausible fordelingene, og endrer derfor fra firmaets valgte fordeling for rPFS i niraparib/abirateron-armen (log-logistisk) til gamma. En medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget ga innspill om at de statistiske modellene ga en urealistisk optimistisk framskriving av PFS i niraparib/abirateron-armen fra om lag 5 år og utover. Fageksperten vurderte at det forventes en vesentlig lavere langtids-PFS enn det modellene predikerer. Gamma gir en mer konservativ framskriving av PFS enn fordelingen valgt av J&J. DMP vurderer likevel, i lys av innspillet om at modellene overestimerer langtidseffekten av niraparib/abirateron, at også denne framskrivingen kan være noe optimistisk heller enn pessimistisk.

Når log-normal beholdes for abirateron-armen og gamma legges til grunn for niraparib/abirateron-armen, krysser PFS-kurvene etter om lag 18 år. På dette tidspunktet er svært få pasienter fortsatt i live, og dette har derfor begrenset betydning for de samlede modellresultatene. DMP vurderer det likevel som lite klinisk plausibelt at kurvene krysser på noe tidspunkt i den ekstrapolerte delen av analysen. For å sikre klinisk plausibilitet i ekstrapoleringen innførte DMP derfor en restriksjon i modellen som forhindrer at abirateron-armen estimeres å ha bedre langtids-PFS enn niraparib/abirateron-armen.

Framskrivingen av rPFS for de to behandlingsarmene fra AMPLITUDE-studien med DMPs valgte fordeling er vist i Figur 8 under.



Figur 9: KM-data for rPFS for abirateron (AAP, svart) og niraparib/abirateron (Niraparib + AAP, grønn) sammen med DMPs valgte funksjonsformer for ekstrapolering over tid (hhv. grå og lilla)

DMPs konklusjon om framskrivning av rPFS

DMP legger til grunn den samme parametriske fordelingen som J&J for abirateron-armen, men endrer fra log-logistisk til gamma for niraparib/abirateron-armen og setter en restriksjon i modellen som forhindrer at komparatorarmen estimeres å ha lavere hasard enn intervensjonsarmen. Dette øker IKER med ca. 350 000 NOK.

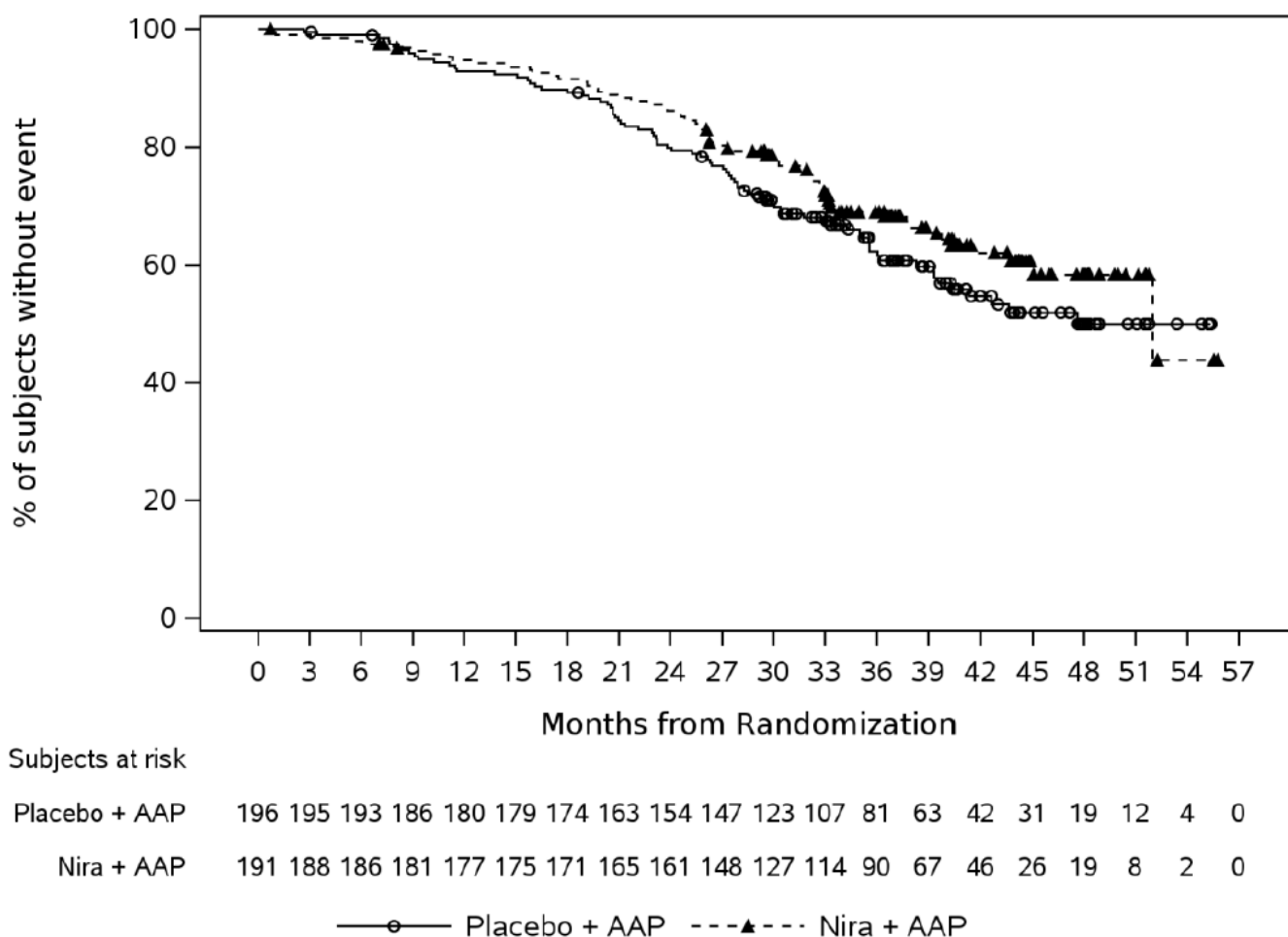
3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt (03.10.2025) i AMPLITUDE-studien, etter en median oppfølgingstid på 40,5 måneder var det 65 (34 %) og 80 (41 %) pasienter i hhv. niraparib/abirateron- og placebo/abirateron-armen som var døde. Median OS var 52,0 måneder i niraparib/abirateron-armen, mens den var 47,6 måneder i placebo/abirateron-armen. HR for OS var 0,80 (95 % KI 0,58-1,11, $p=0,1793$). Resultatene for OS er oppsummert i tabellen under og KM-plottet for OS er vist i figuren under.

Tabell 17: Resultater for OS fra AMPLITUDE-studien, datakutt 03.10.2025 (kilde: innsendt dokumentasjon)

BRCA-muterte	Niraparib/abirateron n = 191	Placebo/abirateron n = 196
OS hendelser, n (%)	65 (34,0)	80 (40,8)
Median OS, mnd.	52,0	47,6
HR for OS	0,80 (95 % KI 0,58-1,11), $p=0,179$	
Estimert andel i live ved 24 mnd, %	86,1	79,8
Estimert andel i live ved 36 mnd, %	68,9	62,2
Estimert andel i live ved 48 mnd, %	58,3	49,9



Figur 10: KM-kurve for OS for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon)

J&J påpeker at median OS for niraparib/abirateron ble påvirket av en enkelt hendelse sent i oppfølgingsperioden, da få pasienter fortsatt var i risiko (høy andel sensurering). De vurderer at denne ene sene hendelsen førte til at halen på niraparib/abirateron KM-kurven falt kraftig, ettersom én hendelse får uforholdsmessig stor innvirkning på overlevelsesestimatet ved lavt pasientantall. På bakgrunn av dette vurderer de at medianestimatene mangler statistisk robusthet og bør tolkes med forsiktighet, og videre at disse dataene har potensial til å endre seg etter hvert som datagrunnlaget modnes.

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var 34 % og 41 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 18 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

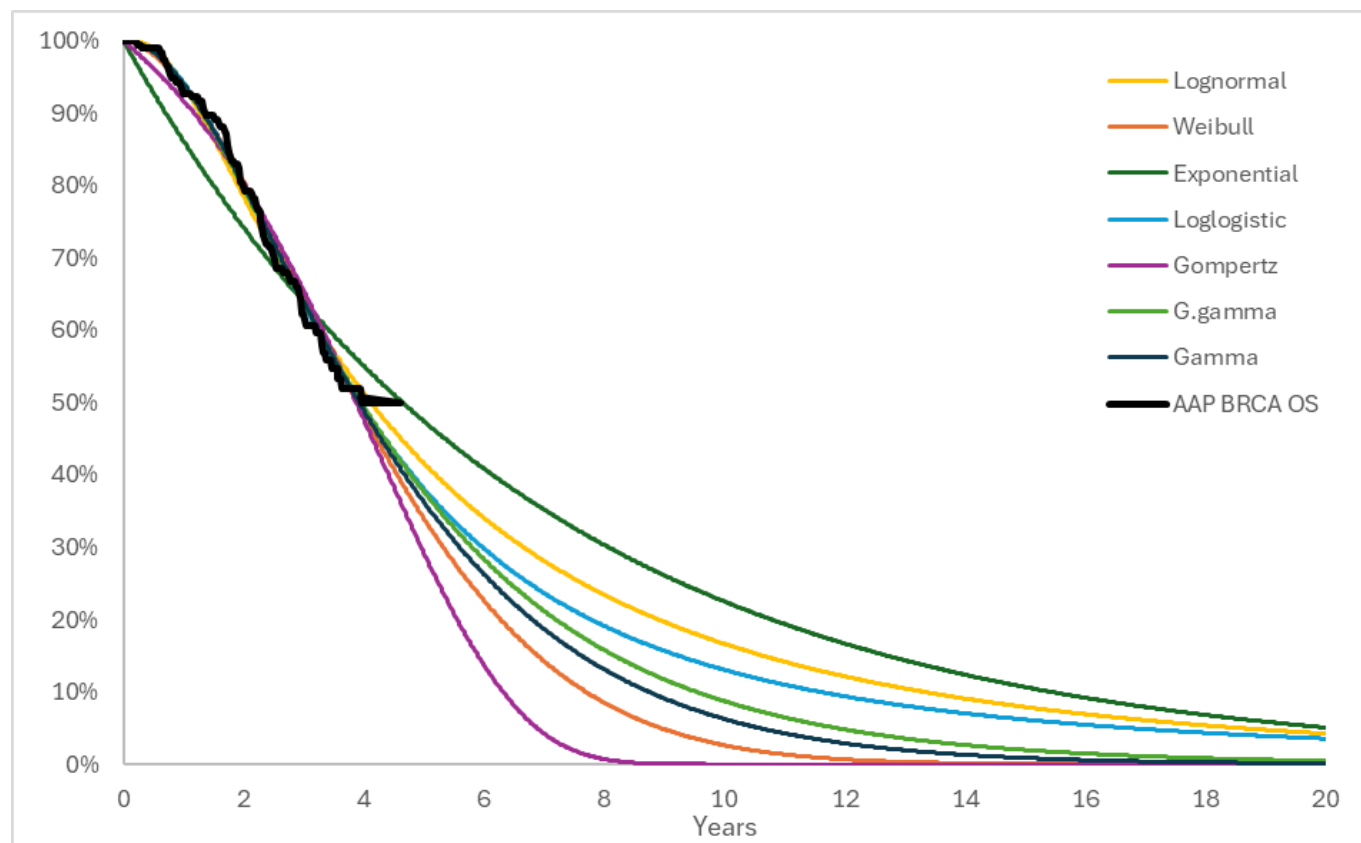
Tabell 18. Framskrivning av OS i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk funksjon for både intervensjonsarmen og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Antakelsen om proporsjonale hasarder ble vurdert ved hjelp av log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1 (Figur 28 og Figur 29). Linjene i log-kumulativt plott konvergerer og krysser, noe som kan indikere at PH-antakelsen ikke er oppfylt. Schoenfeld residualplott viser imidlertid ingen tydelig trend og GrambschTherneau testen ga ikke statistisk signifikant støtte for brudd på PH-antakelsen ($p=0,7458$). Separate modelltilpasninger ble likevel valgt, begrunnet med at dette gir større fleksibilitet i modelleringen av overlevelse.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1 (Figur 30). Punktene ligger tett rundt referanselinjen i QQ-plottet, noe som ikke tyder på brudd på AFT-antakelsen.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg, se Tabell 48 og Tabell 49 i Appendiks 1.

Framskrivning av OS for abirateron-armen

J&J har valgt loglogistisk for å modellere OS for abirateron-armen. Valget er basert på statistisk tilpasningen ifølge AIC- og BIC-verdier (Tabell 48 i Appendiks 1), samt visuell tilpasning til KM-kurven. Videre vurderer J&J at loglogistisk har god visuell tilpasning til hasard-kurven (Figur 31 i Appendiks 1). Selv om gamma og Weibull også presterte godt både statistisk og visuelt, ble disse ikke valgt som hovedmodell, men ble presentert i scenarioanalyser.

J&J vurderer at ekstrapolering av OS med loglogistisk modell gir klinisk plausible overlevelsesestimater (Tabell 19). En grafisk fremstilling av KM-kurven for OS sammen med framskrevet OS for abirateron-armen med de ulike funksjonsformene er vist i figuren under. Under figuren vises også en tabell med modellresultater for OS i abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av OS.



Figur 11: KM-data for OS (svart) og framskriving av overlevelse over tid for abirateron-armen med de ulike funksjonsformene.

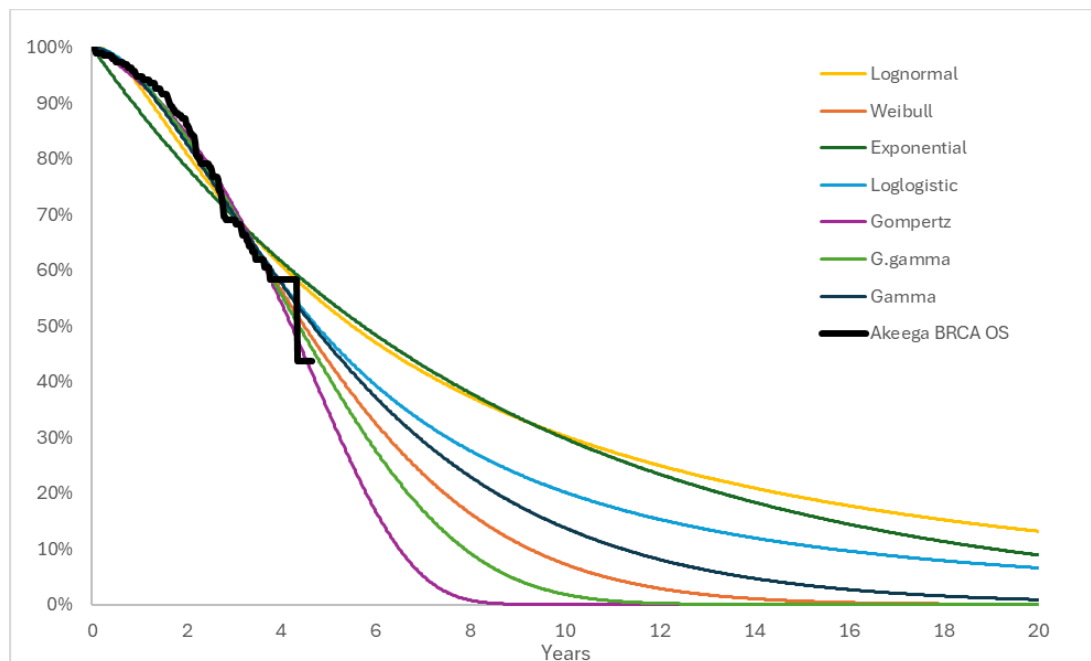
Tabell 19: Modellresultater for OS for abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av OS

Modell	Median OS, år	Gjennomsnittlig OS, år	Estimert andel av pasientene i live ved år			
			3	5	10	20
Lognormal	4,1	6,0	63%	41%	17%	4%
Weibull	3,9	4,3	64%	34%	3%	0%
Ekspontiell	4,7	6,6	64%	47%	22%	5%
Loglogistisk	3,9	5,6	63%	38%	13%	4%
Gompertz	3,9	3,8	65%	29%	0%	0%
Generalisert gamma	3,9	4,9	63%	38%	9%	0%
Gamma	3,9	4,6	64%	36%	6%	0%

Framskriving av OS for niraparib/abirateron-armen

J&J har valgt loglogistisk for å modellere OS for niraparib/abirateron-armen, i likhet med for abirateron-armen. Selv om Gompertz hadde den beste statistiske tilpasningen basert på AIC- og BIC-verdier (se Tabell 49 i Appendiks 1), ble denne modellen forkastet på grunn av det J&J vurderer som klinisk uplausible resultater. Videre vurderte de at framskrivingen med Gompertz medførte en for bratt økning i hasarden sammenlignet med studieresultatene (se Figur 32 i Appendiks 1). De vurderer også at Gompertz-modellen er uegnet for langsiktige estimater for overlevelse, da OS-kurven krysser PFS KM-kurven. Loglogistisk ble foretrukket fordi den gir en god visuell tilpasning, er visuelt godt tilpasser hasardfunksjonen og produserer klinisk plausible overlevelsesestimater. I tråd med NICE-anbefalinger om å bruke samme modell for begge behandlingsarmer, ble log-logistisk valgt for å sikre konsistens. De beskriver at gamma blir vurdert i

scenarioanalyser som et alternativ. En grafisk fremstilling av KM-kurven for OS sammen med framskrevet OS for niraparib/abirateron-armen med de ulike funksjonsformene er vist i figuren under. Under figuren vises også en tabell med modellresultater for OS i niraparib/abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av OS.



Figur 12: KM-data for OS (svart) og framskriving av overlevelse over tid for niraparib/abirateron-armen med de ulike funksjonsformene.

Tabell 20: Modellresultater for OS for niraparib/abirateron-armen ved bruk av de ulike funksjonsformene for ekstrapolering av OS

Modell	Median OS, år	Gjennomsnittlig OS, år	Estimert andel av pasientene i live ved år			
			3	5	10	20
Lognormal	5,5	8,5	70 %	53 %	30 %	13 %
Weibull	4,5	5,0	70 %	43 %	7 %	0 %
Ekspontiell	5,7	8,0	69 %	54 %	30 %	9 %
Loglogistisk	4,7	6,8	70 %	47 %	20 %	6 %
Gompertz	4,2	4,1	71 %	34 %	0 %	0 %
Generalisert gamma	4,4	4,6	70 %	41 %	2 %	0 %
Gamma	4,7	5,7	70 %	46 %	14 %	1 %

DMPs vurdering

Det er stor usikkerhet knyttet til den relative effekten av niraparib/abirateron på OS sammenlignet med abirateron for aktuelle norske pasienter over tid. Ved siste datakutt i AMPLITUDE-studien var det ingen statistisk signifikant forskjell i OS mellom niraparib/abirateron-armen og placebo/abirateron-armen. I tillegg er AMPLITUDE-studien ikke designet for å svare på om det gir en overlevelsesgevinst å flytte PARP-hemmer fra senere behandlingslinjer til førstelinjebehandling ved mHSPC. Dette da pasientene i abirateron-armen i AMPLITUDE-studien ikke fikk protokollspesifisert påfølgende behandling med PARP-hemmer ved progresjon på placebo/abirateron. I AMPLITUDE var det ved siste datakutt bare 47 % av pasientene i abirateron-armen som hadde fått en PARP-hemmer som påfølgende behandling ved progresjon. Dataene for OS fra AMPLITUDE-studien er i tillegg fortsatt umodne ved siste datakutt (37,5 % av pasientene er døde), noe som bidrar til ytterligere usikkerhet knyttet til den relative effektstørrelsen for OS.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget bekrefter at det, basert på studiedata fra AMPLITUDE, ikke er mulig å avgjøre hvorvidt aktuelle pasienter vil oppnå en OS-gevinst ved behandling med niraparib/abirateron i hormonsensitiv setting. Mens den ene fageksperten vurderer at tidligere behandling med PARP-hemmer sannsynligvis vil være fordelaktig, vurderer den andre at det sannsynligvis kun vil være en marginal forskjell i overlevelse over tid.

Framskrivning av OS

For OS krysser de estimerte hasardratene for niraparib/abirateron og abirateron ved om lag 39,5 måneder, det vil si før median oppfølgingstid i den kliniske studien er nådd (40,5 måneder). Krysningen observeres dermed ikke kun i den sene halen av KM-kurvene, men på et tidspunkt hvor det fortsatt foreligger tilstrekkelig informasjon i de observerte dataene til at krysningen fremstår som et relevant signal. DMP vurderer derfor at krysningen taler mot ekstrapoleringer som innebærer en økende separasjon mellom OS-kurvene over tid i favør av niraparib/abirateron.

Krysningen vurderes samtidig som klinisk plausibel, ettersom PARP-hemmer representerer en relevant påfølgende behandlingsmulighet for pasienter ved progresjon på abirateron. Ettersom PARP-hemmere også har etablert klinisk effekt når de gis i påfølgende behandlingslinjer (7, 8), er det plausibelt at den initiale forskjellen i OS mellom behandlingsarmene kan reduseres over tid som følge av at pasienter i abirateron-armen senere mottar en PARP-hemmer. Dette gir en klinisk begrunnelse for at OS-kurvene kan konvergere over tid, og understøtter derfor at en slik utvikling bør tas i betraktning ved valg av ekstrapolering.

Som for PFS er det mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre i den helseøkonomiske modellen fra J&J, noe DMP vurderer positivt. Også for OS vurderer DMP at statistiske tester og grafiske fremstillinger ikke gir tilstrekkelig evidens for å forkaste PH-antakelsen, men dette innebærer ikke at antakelsen er dokumentert for hele modellhorisonten. DMP har derfor vurdert både avhengige og uavhengige modeller. Ettersom PH over hele tidshorisonten er en sterk antakelse, vurderes det som mest hensiktsmessig å modellere behandlingsarmene uavhengig av hverandre, i tråd med J&Js tilnærming.

Niraparib/abirateron-armen

Rangering basert på AIC og BIC viste at Gompertz hadde best statistisk tilpasning, etterfulgt av Weibull, log-logistisk og gamma. Selv om Gompertz og Weibull hadde best statistisk tilpasning, ga begge fordelinger langtidsframskrivinger der OS-kurvene for niraparib/abirateron og abirateron krysser. DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å anta at pasienter som får PARP-hemmer i senere behandlingslinjer vil oppnå bedre totaloverlevelse enn pasienter som får niraparib/abirateron i førstelinje. Dette gjelder særlig i

lys av den betydelige PFS-gevinsten observert i AMPLITUDE-studien. DMP vurderer derfor at modeller som innebærer kryssende OS-kurver er lite klinisk plausible.

Det foreligger begrenset klinisk erfaring med de langsiktige overlevelseseffektene av PARP-hemmer for denne pasientgruppen og tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene ga ikke grunnlag for å skille tydelig mellom de aktuelle langtidsframskrivingene for niraparib/abirateron-armen. Valg av fordeling ble derfor i hovedsak basert på statistiske kriterier, supplert med visuell vurdering av modelltilpasningen og hensynet til klinisk plausibilitet.

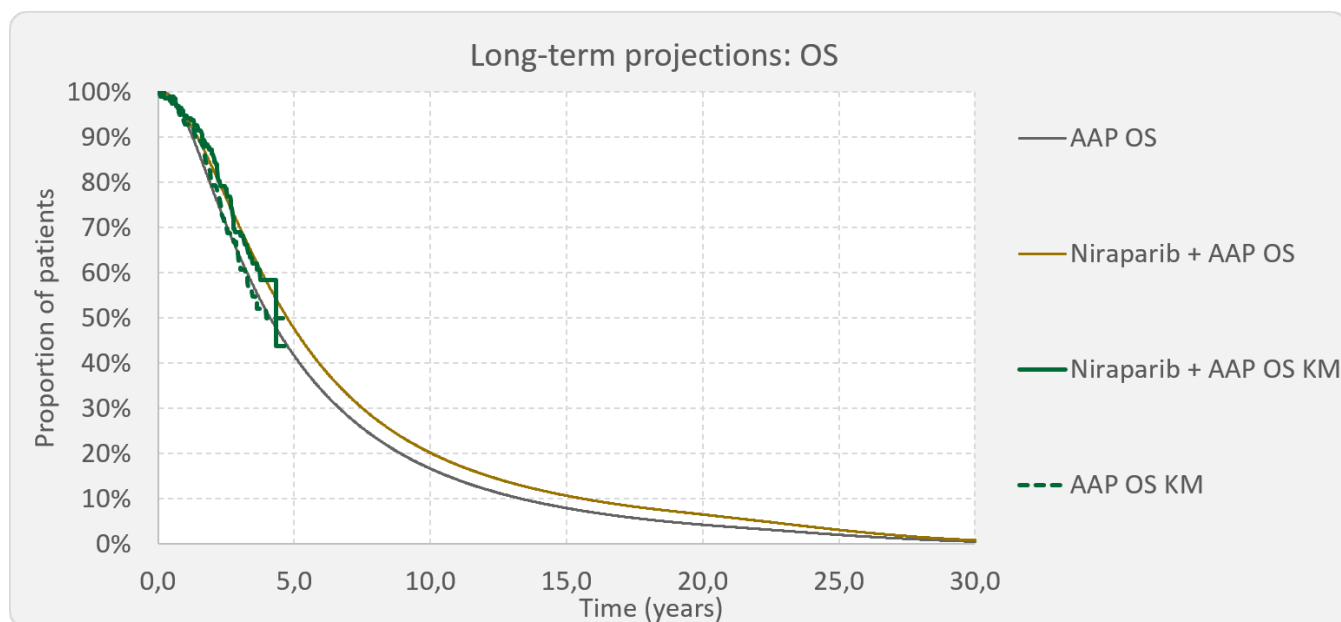
Blant de fordelinger som ikke ga kryssende OS-kurver, hadde log-logistisk den beste statistiske tilpasningen. DMP legger derfor log-logistisk til grunn for framskriving av OS i niraparib/abirateron-armen.

Abirateron-armen

Basert på AIC og BIC hadde log-logistisk best statistisk tilpasning for OS i abirateron-armen, etterfulgt av gamma, Weibull, log-normal og generalisert gamma. Gompertz og eksponentiell hadde vesentlig svakere tilpasning, både visuelt og statistisk, og ble derfor ikke vurdert som aktuelle.

Flere av fordelingene med best statistisk tilpasning ga imidlertid langtidsframskrivinger som innebar en økende forskjell i OS mellom behandlingsarmene over tid i favør av niraparib/abirateron. Dette vurderer DMP som lite klinisk plausibelt. Som nevnt over vurderer DMP at både de observerte kryssende hasardfunksjonene og tilbakemelding fra medisinske fagekspertene taler mot ekstrapoleringer der forskjellen mellom armene øker utover den observerte oppfølgingstiden i favør av intervensjonen. Blant de aktuelle fordelingene var det kun log-normal som ikke ga en slik utvikling.

DMP vurderer derfor at log-normal samlet sett gir den mest hensiktsmessige framskrivingen av OS i abirateron-armen. Log-normal har tilfredsstillende statistisk og visuell tilpasning og gir en langtidsframskriving som fremstår som klinisk plausibel sett i sammenheng med valgt fordeling for niraparib/abirateron-armen. DMP legger derfor log-normal til grunn for framskriving av OS i abirateron-armen. Framskrivningen av OS for de to behandlingsarmene fra AMPLITUDE-studien med DMPs valgte fordeling er vist i figuren under.



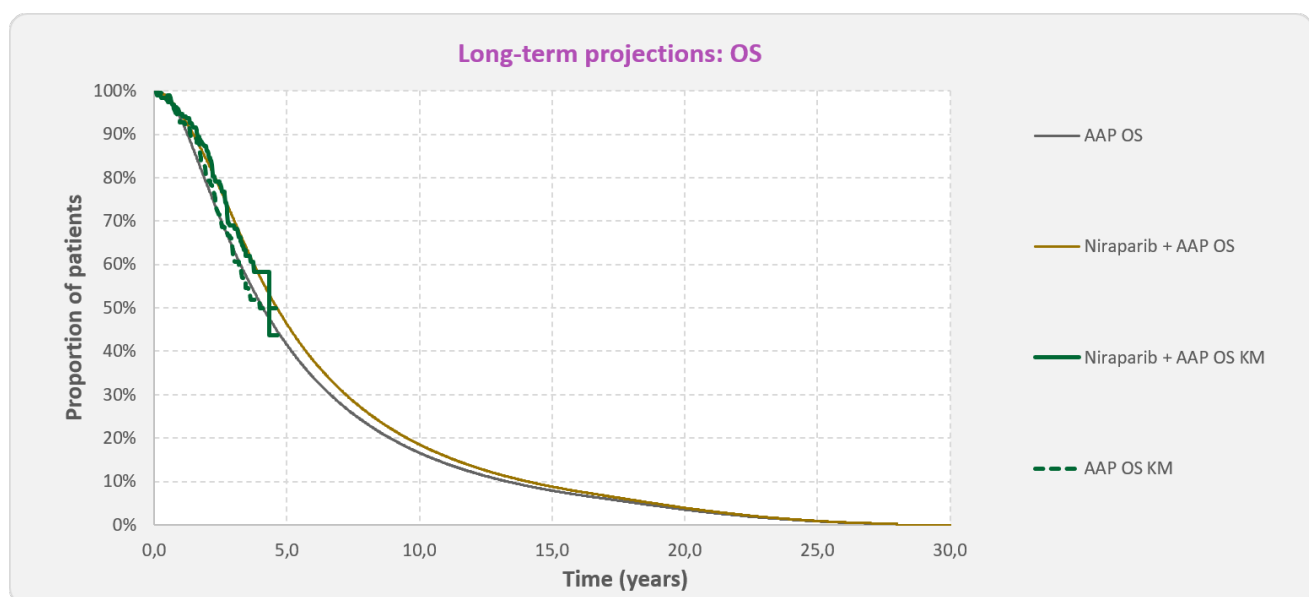
Figur 13: KM-data for OS for abirateron (AAP, grønn stiplet) og niraparib/abirateron (Niraparib + AAP, grønn) sammen med DMPs valgte funksjonsformer for ekstrapolering over tid (hhv. grå og gul)

Scenarioanalyse for norsk klinisk praksis

DMP har også gjennomført en scenarioanalyse for å belyse usikkerheten knyttet til overførbarhet av OS-resultatene til norsk klinisk praksis. I AMPLITUDE-studien mottok under halvparten av pasientene PARP-hemmer som påfølgende behandling, mens det i norsk klinisk praksis forventes at en langt større andel vil få slik behandling ved progresjon. Dette kan redusere forskjellen i totaloverlevelse mellom behandlingsarmene sammenlignet med det som ble observert i studien. Med utgangspunkt i innspill fra en medisinsk fagekspert, som vurderte en plausibel overlevelsesgevinst til 3–5 måneder, har DMP derfor gjennomført en scenarioanalyse der OS-gevinsten for niraparib/abirateron sammenlignet med abirateron justeres til dette nivået.

I scenarioanalysen er OS-framskrivingen i niraparib/abirateron-armen endret fra log-logistisk til Weibull, mens log-normal er beholdt i abirateron-armen. Weibull hadde den nest beste statistiske tilpasningen i intervensjonsarmen, målt ved AIC/BIC, og bedre statistisk tilpasning enn log-logistisk. Framskrivningen med Weibull medfører imidlertid kryssende OS-kurver, noe DMP vurderer som lite klinisk plausibelt. Det er derfor lagt inn en begrensning i modellen slik at dødsrisikoen i intervensjonsarmen ikke blir høyere enn i komparatorarmen. Scenarioanalysen gir med dette en overlevelsesgevinst på 0,38 leveår, tilsvarende om lag 4–5 måneder.

DMP vurderer at usikkerheten i utgangspunktet særlig gjelder komparatorarmen, ettersom mer utbredt bruk av PARP-hemmer som påfølgende behandling forventes å kunne bedre totaloverlevelsen i denne armene. Innenfor den valgte modellstrukturen lot det seg imidlertid ikke gjøre å håndtere en oppjustering av totaloverlevelsen over tid i komparatorarmen på en enkel og transparent måte siden log-normal er den mest optimistiske funksjonen som samtidig passer godt med KM-data. DMP har derfor i stedet justert framskrivingen i niraparib/abirateron-armen for å belyse et plausibelt alternativt nivå på den inkrementelle OS-gevinsten under norske forhold.



Figur 14: KM-data for OS for abirateron (AAP, grønn stiplet) og niraparib/abirateron (Niraparib + AAP, grønn) sammen med DMPs valgte funksjonsformer for ekstrapolering over tid i scenarioanalysen (hhv. grå og gul)

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til den relative effekten av niraparib/abirateron på OS sammenlignet med abirateron for aktuelle norske pasienter.

DMP legger til grunn det samme som J&J i niraparib/abirateron-armen, men endrer til log-normal fordeling i abirateron-armen.

I en scenarioanalyse som representerer norsk klinisk praksis legger DMP til grunn Weibull i niraparib/abirateron-armen og log-normal i abirateron-armen.

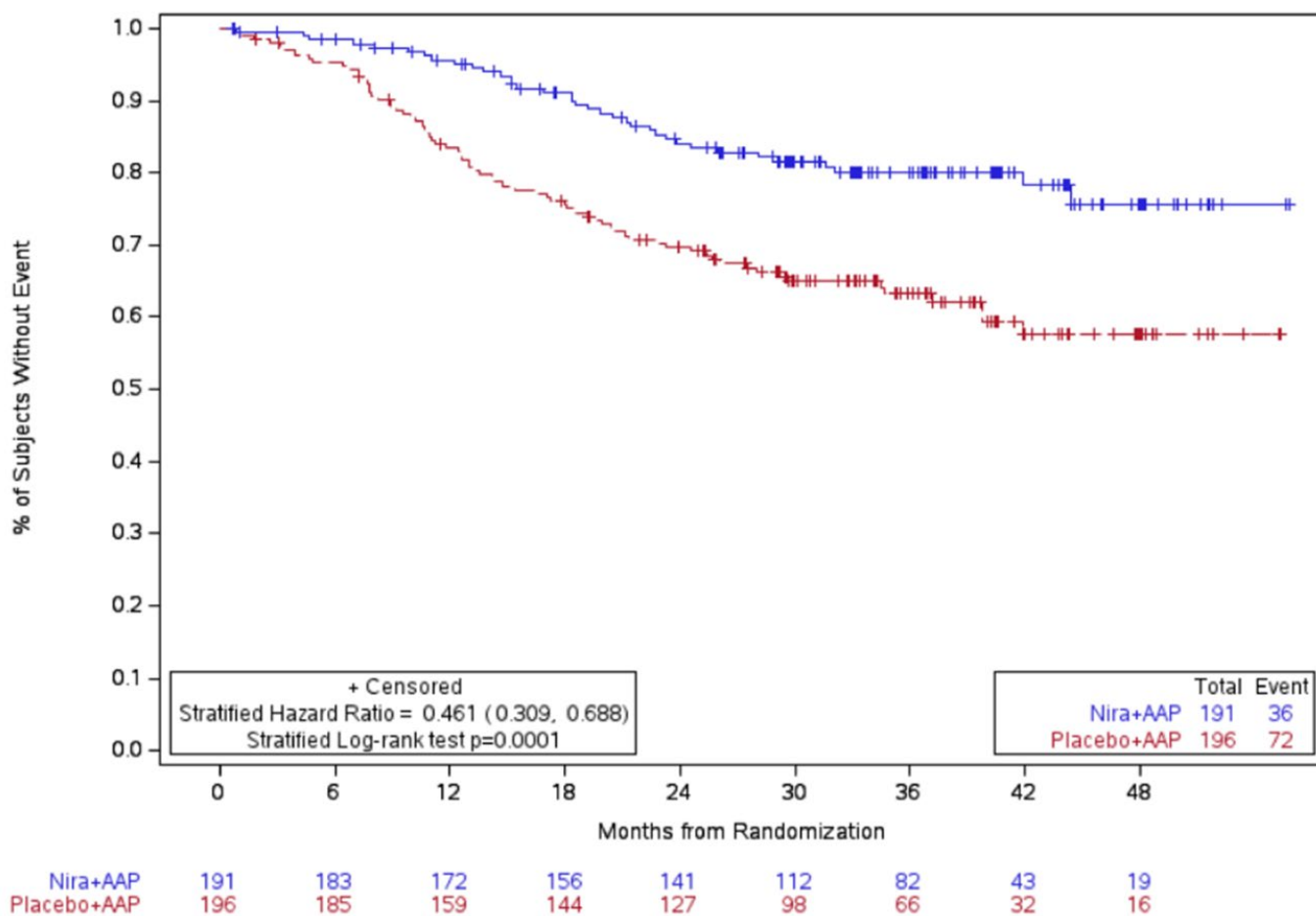
3.6.1.3 Tid til symptomatisk progresjon (TSP) og PFS etter første påfølgende behandling (PFS2)

Tid til symptomatisk progresjon (TSP)

TSP ble inkludert som et av de sentrale sekundære endepunktene i AMPLITUDE, definert som dato for randomisering til dato for en av følgende (avhengig av hva som inntreffer først):

- Bruk av ekstern strålebehandling for skjelett- eller bekkenrelaterte symptomer.
- Behov for ortopedisk kirurgisk intervensjon relatert til svulsten.
- Andre kreftrelaterte prosedyrer (f.eks. innsetting av nefrostomi, innsetting av blærekateter eller kirurgi for svulstrelaterte symptomer).
- Kreftrelaterte sykdomshendelser (f.eks. brudd (symptomatisk og/eller patologisk), ryggmargskompresjon, urinveisobstruktive hendelser).
- Oppstart av en ny systemisk anti-kreftbehandling på grunn av kreftsymptomer.

Ved siste datakutt ble det observert en statistisk signifikant forbedring av TSP i niraparib/abirateron-armen sammenlignet med placebo/abirateron-armen (median ikke nådd for noen av armene), med en HR på 0,46 (95 % KI 0,31 – 0,69, $p=0,0001$). KM-kurven for TSP er vist under.

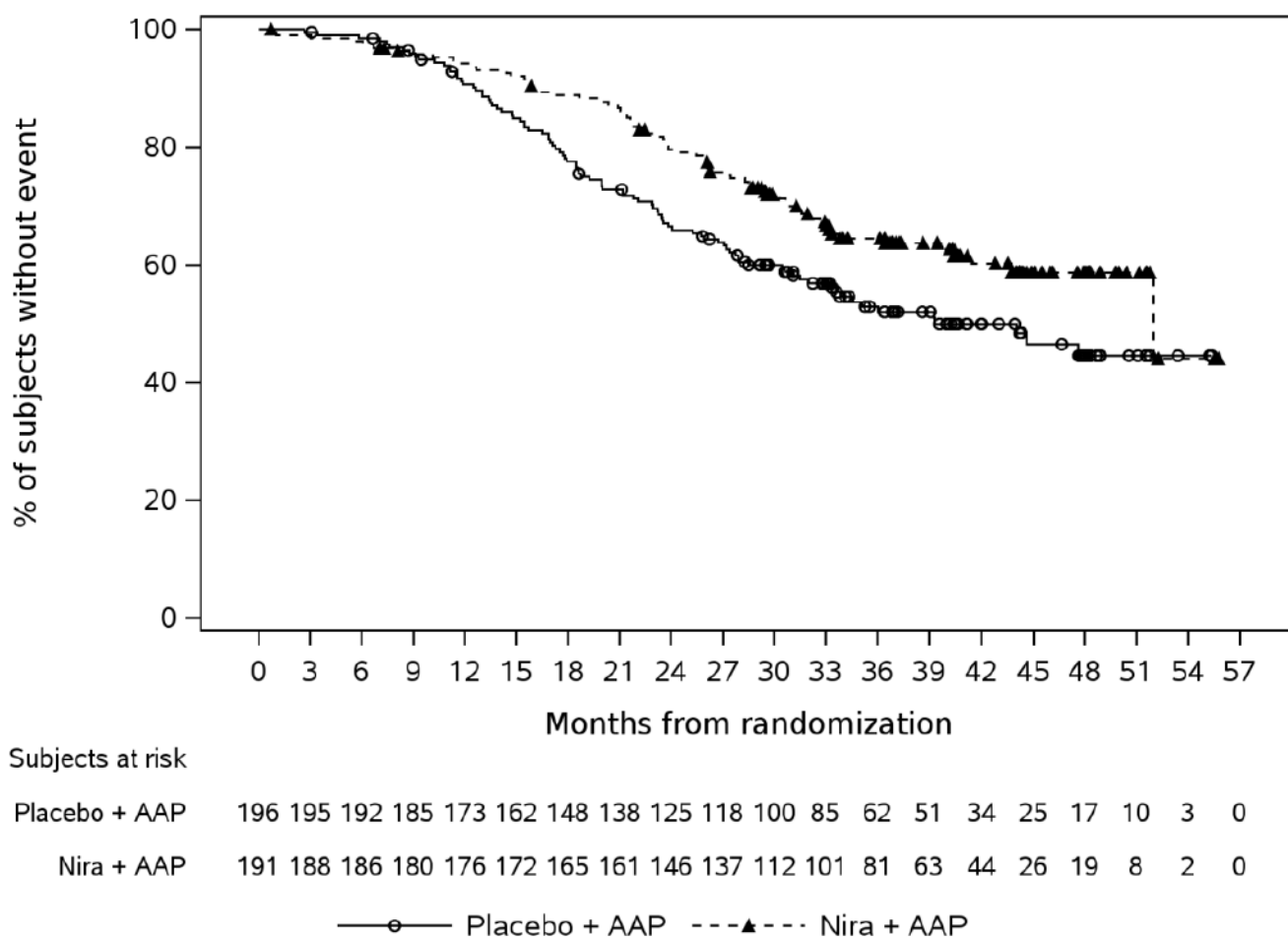


Figur 15: KM-kurve for TSP for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon)

PFS etter første påfølgende behandling (PFS2)

PFS2 ble definert som tiden fra dato for randomisering til dato for sykdomsprogresjon (radiografisk, klinisk eller PSA-progresjon) på den første påfølgende behandlingen for prostatakreft, eller død av enhver årsak, avhengig av hva som inntraff først.

Etter 36 måneder var det 64,4 % av pasienter i niraparib/abirateron-armen som ikke hadde opplevde andre sykdomsprogresjon eller død mot 52,9 % i placebo/niraparib-armen. Median PFS2 var 52 måneder i niraparib/abirateron-armen og 36,4 måneder i placebo/abirateron-armen. HR for PFS2 var 0,68 (95 % KI 0,495 - 0,924, $p=0,0136$). KM-kurven for PFS2 er vist i figuren under.



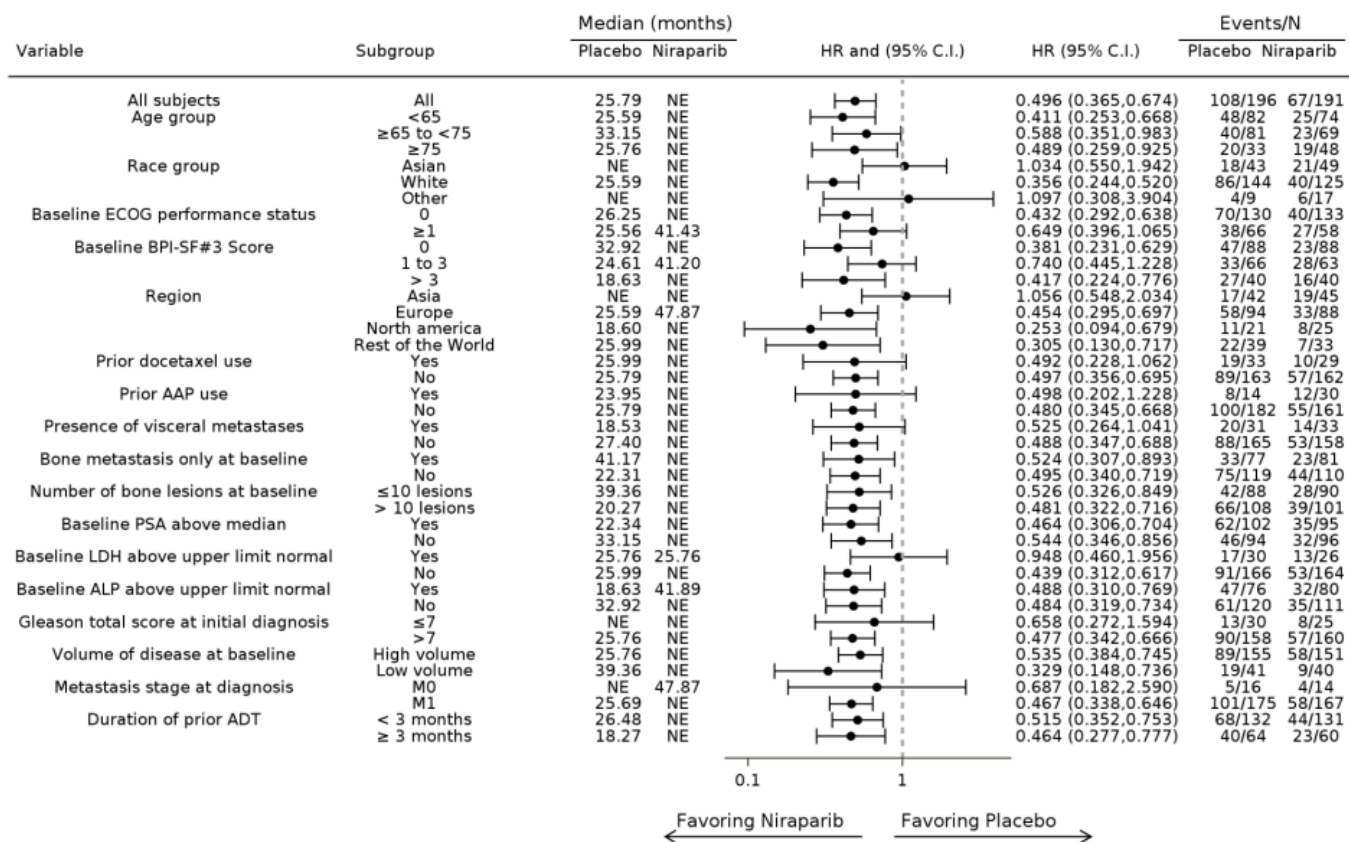
Figur 16: KM-kurve for PFS2 for niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron (kilde: innsendt dokumentasjon)

3.6.1.4 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Den relative effekten av niraparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron for rPFS var generelt konsistent på tvers av subgrupper (se forest plot under).



Figur 17: Subgruppeanalyse av rPFS fra AMPLITUDE, datakutt (kilde: innsendt dokumentasjon)

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av rPFS viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i AMPLITUDE-studien, se Figur 14. Det lave antallet hendelser innenfor enkelte subgrupper gjør det imidlertid vanskelig å trekke definitive konklusjoner.

DMP har spurt de rekrutterte medisinske fagekspertene om de mener det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen. Fagekspertene vurderer at det ikke er noen subgrupper som er relevant å belyse.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Data for sikkerhet er hentet fra EPAR og er basert på data fra AMPLITUDE-studien (datakutt 07.01.2025) og integrert med sikkerhetsdata fra MAGNITUDE (NCT03748641, kohort 1), som omfatter mCRPC-pasienter med HRR-genendringer.

De vanligste bivirkningene uavhengig av grad som forekom hos > 10 % i armen med niraparib/abirateron var anemi (51,9 %), hypertensjon (40,1 %), fatigue (39,7 %), muskelskjelettsmerte (35,8 %), forstoppelse (34,7 %), kvalme (28,6 %), hypokalemi (22,0 %), trombocytopeni (20,9 %), nøytropeni (19,7 %), ødem (18,1 %), luftveisinfeksjoner (17,7 %), dyspné (16,6 %), oppkast (15,7 %), redusert appetitt (15,0 %), leukopeni (14,5 %), hetetokter (14,1 %), svimmelhet (14,0 %), vektreduksjon (14,0 %), abdominalsmerter (13,4 %), hyperglykemi (13,4 %), insomnia (13,1 %), diaré (12,3 %), lymfopeni (12,2 %), hodepine (12,0 %), økt kreatinin i blod (11,8 %), urinveisinfeksjon (11,8 %) og hoste (10,4 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3-4 var anemi (29,7 %), hypertensjon (22,7 %), hypokalemi (9,3 %), nøytropeni (8,4 %), trombocytopeni (7,5 %) og lymfopeni (5,2 %).

For BRCa-populasjonen var det 66,5 % av pasientene som hadde et doseavbrudd, mot 35,7 % i placebo-armen. Anemi var den vanligste årsaken til doseavbrudd i niraparib/abirateron-gruppen (27,4 %), etterfulgt av nøytropeni (10,4 %), hypertensjon (8,6 %), trombocytopeni (8,4 %) og hypokalemi (8,1 %).

For BRCa-populasjonen var det 33,5 % av pasientene som hadde en dosereduksjon, mot 3,6 % i placebo-armen. Den vanligste årsaken til dosereduksjon av studiebehandlingen var anemi i niraparib/abirateron-gruppen (13,5 %).

For BRCa-populasjonen var det 12,6 % av pasientene i niraparib/abirateron-armen som seponerte behandlingen mot 11,2 % av pasientene i placebo/abirateron-armen på grunn av en bivirkning. Den vanligste årsaken var anemi.

Blodtransfusjoner for anemi ble gitt til 25,1 % av pasientene i niraparib/abirateron-gruppen og 3,7 % av pasientene i placebo/abirateron-gruppen, hvor hhv. 14,7 % og 2,3 % av pasientene hadde behov for mer enn én transfusjon.

I EPAR vurderes det at niraparib i kombinasjon med abirateron gir en betydelig forverret toksisitetsprofil sammenlignet med placebo og abirateron alene. Grad 3-4 bivirkninger forekom hyppigere i niraparib-gruppen (55,6 % vs. 30,2 %), hovedsakelig grunnet hematologiske bivirkninger som anemi (26,5 % vs. 1,7 %) og nøytropeni (8,4 % vs. 1,4 %). Alvorlige bivirkninger forekom også hyppigere i niraparib-gruppen (39,2 % vs. 27,6 %), særlig relatert til infeksjoner, blod- og lymfesystemforstyrrelser samt hjertelidelser. Dødelige bivirkninger var sjeldne, men forekomsten var dobbelt så høy i niraparib-gruppen (4,0 % vs. 2,0 %). Økt forekomst av arytmier (19,6 % vs. 8,0 %), inkludert sinus takykardi og atrieflimmer, ble også observert. Ett tilfelle av myelodysplastisk syndrom (MDS) førte til oppdatering av SPC og tre nye bivirkninger; hetetokter, gastritt og slapphet ble identifisert. I EPAR konkluderes det med at kombinasjonen gir en forverret toksisitetsprofil, men bivirkningene anses som håndterbare.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra AMPLITUDE-studien av grad 3 eller høyere, og bare behandlingsrelaterte uønskede hendelser som fant sted hos 5 % av pasientene (Tabell 21). J&J har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. J&J har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Tabell 21. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser ($\geq$ grad 3) og varighet (dager) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Innsendt dokumentasjon)

Adverse Event	Niraparib/abirateron	Abirateron	AE duration (SE)
Anaemia	29.8%	3.6%	26.3 (6.05)
Hypertension	30.4%	18.9%	61.5 (13.8)
Hypokalaemia	11.0%	9.2%	14.6 (2.0)
Lymphopenia	5.8%	4.1%	87.6 (43.0)
Neutropenia	7.9%	2.0%	15.6 (4.0)

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til niraparib/abirateron er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Behandling med niraparib i kombinasjon med abirateron er assosiert med en klart økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med placebo/abirateron, særlig hematologiske bivirkninger som anemi, nøytropeni og trombocytopeni, men også hypertensjon og hypokalemi. Dette medførte hyppigere doseavbrudd, dosereduksjoner og behov for blodtransfusjoner.

DMP vurderer at relevante hendelser og nyttetap er tilstrekkelig inkludert i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn de samme andelene som opplever uønskede medisinske hendelser som J&J.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Tabell 50 i Appendiks 2.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i AMPLITUDE-studien ved bruk av det generiske instrumentet EQ-5D-5L.

EQ-5D-5L-data ble samlet inn på dag 1 av behandlingssyklusene 1-25, der en syklus tilsvarer 28 dager. Etter syklus 25 ble data samlet inn hver fjerde syklus til avslutning av behandling og hver fjerde måned i oppfølgingsfasen av studien. Analysene av nyttevekter var basert på BRCA-subgruppen for EQ-5D-5L-spørreskjemaet. 386 pasienter, totalt 8183 observasjoner, har blitt inkludert i livskvalitetsmålingene. Tabellen under viser etterlevelse per syklus for hver arm i progresjonsfri tilstand.

Tabell 22. Etterlevelse av EQ-5D-5L per syklus (28 dager) i BRCA-subgruppen i pre-progresjon

Cycle	Niraparib/abirateron			Abirateron		
	Expected	Received	Completion	Expected	Received	Completion
Baseline	191	191	100%	196	193	98%
2	189	183	97%	194	187	96%
3	186	176	95%	189	180	95%
4	183	163	89%	185	178	96%
5	179	165	92%	182	177	97%
6	178	165	93%	177	169	95%
7	177	171	97%	175	168	96%
8	175	168	96%	169	160	95%
9	171	158	92%	158	151	96%
10	170	161	95%	155	150	97%
11	169	157	93%	154	144	94%
12	166	156	94%	151	142	94%
13	160	148	93%	143	128	90%
14	156	147	94%	135	129	96%
15	156	144	92%	132	125	95%
16	156	148	95%	128	121	95%
17	148	140	95%	118	111	94%
18	145	135	93%	115	110	96%
19	144	137	95%	115	105	91%
20	144	131	91%	109	103	94%
21	141	130	92%	104	98	94%
22	137	126	92%	98	92	94%
23	135	128	95%	96	91	95%
24	132	123	93%	96	90	94%
25	129	118	91%	95	92	97%
29	118	107	91%	80	73	91%
33	105	87	83%	67	62	93%
37	81	72	89%	46	42	91%
41	63	61	97%	35	34	97%
45	41	38	93%	28	27	96%
49	25	25	100%	20	20	100%

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Tabell 51 i Appendiks 2.

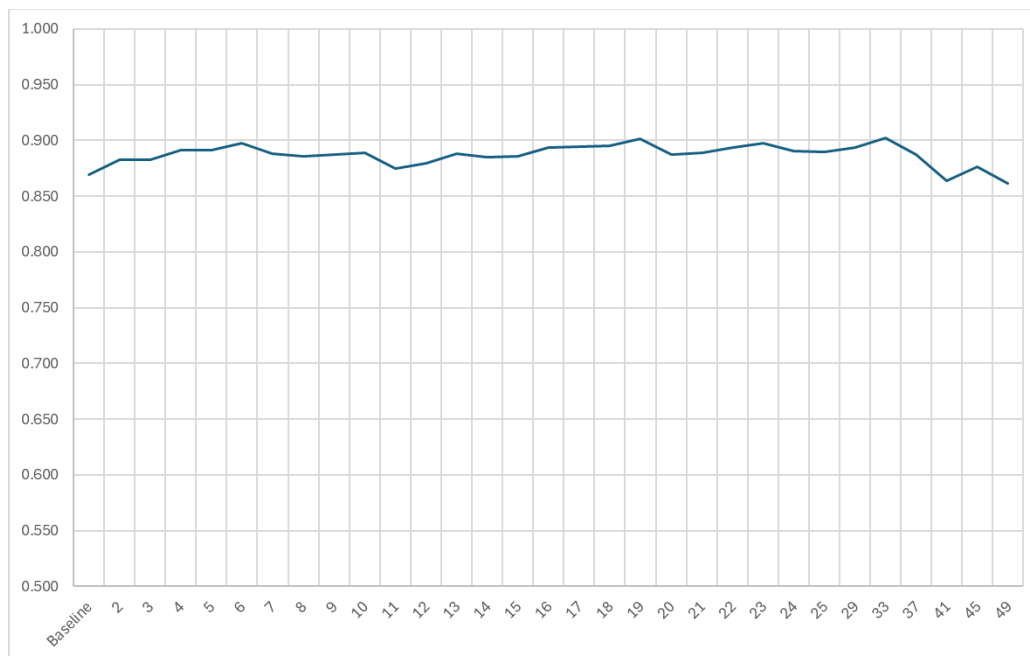
Modellen har to helsestadier hvor det er benyttet nyttevekter:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri (PF) i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert (PD) i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri.

J&J beregnet nyttevektene basert på EQ-5D-5L målinger i BRCA-subgruppen fra AMPLITUDE-studien. Svarene ble konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte norske tariffen.

J&J kjørte syklus-spesifikke *Mixed-Model Repeated Measures* (MMRM)-analyser (én regresjonsanalyse per syklus/visitt) med *compound symmetry* korrelasjonsstruktur (alle tidspunkter antas å være like sterkt relatert til hverandre) for å estimere EQ-5D-5L-nytteverdier for progresjonsfrie pasienter fra AMPLITUDE-studien). Ifølge J&J, ble dette gjort for å unngå at data fra pasienter som hadde progrediert påvirket nytteestimatene for senere tidspunkter. I hver regresjonsanalyse ble kun data fra pasienter som fortsatt var progresjonsfrie på det aktuelle tidspunktet inkludert. Nytteverdier ble estimert i hver syklus-spesifikke MMRM. Resultatene fra analysene er presentert i Figur 15.

Nyttevekten for PF brukt i J&Js grunnanalyse ble estimert basert på *area under the curve* for progresjonsfri-nytteverdiene per syklus og antall syklus med og uten innsamling av EQ-5D-5L-data. Resultatet er en PF-nyttevekt på 0,8854.



Figur 18. Estimert progresjonsfri nytteverdier over tid i AMPLITUDE-studien (kilde: J&J)

J&J har estimert nyttevekten for PD basert på EQ-5D-5L-data samlet inn etter progresjon, med totalt 599 observasjoner fra 144 pasienter. Alle vurderinger etter progresjon ble inkludert i en MMRM-analyse som ikke inkluderte besøk som kovariater, men som tok hensyn til korrelasjonen mellom observasjoner fra

samme pasient via en *autoregression*(1) korrelasjonsstruktur (kovariansene avtar med avstanden mellom målingene). Resultatet fra analysen av EQ-5D-svar etter progresjon er en PD-nyttevekt på 0,7707.

Nyttevektene brukt i J&Js grunnanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 23. Oversikt over nyttevekter brukt i J&Js grunnanalyse (kilde: J&J)

Health state	Mean utility value	Standard error	Notes
Progression-free	0.8854	0.00154	MMRM with compound symmetry correlation structure with a time component.
Progressed disease	0.7707	0.01556	MMRM with autoregression(1) correlation structure without a time component.

På forespørsel har J&J også levert nyttevekter for PF og PD estimert ved bruk av en MMRM-analyse med progresjonsstatus inkludert som kovariat i regresjonsmodellen. Nytevektene er presentert i tabellen under.

Tabell 24. Nytevekter estimert ved bruk av en MMRM-analyse med progresjonsstatus som kovariat (kilde: J&J)

Health state	Utility value	Standard error
PFS	0.8783	0.00426
PPS	0.7579	0.01206

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Garratt et al. (2025)(9).

Bivirkninger

J&J inkluderte nyttetap som følge av uønskede hendelser knyttet til behandling mottatt i progresjonsfri tilstand (niraparib + abirateron eller abirateron), samt nyttetap knyttet til bivirkninger fra etterfølgende behandling, i sin grunnanalyse.

J&J anvender QALY-tapet i progresjonsfri tilstand som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har Lilly multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger hentet fra AMPLITUDE (se 3.6.2 for oversikt) og det estimerte nyttetapet fra bivirkninger av grad 3 eller høyere som fant sted hos ≥ 2 % av pasientene. Verdier for nyttetap som følge av uønskede hendelser er hentet fra litteraturen.

Tabell 25. Nyttetapet knyttet til bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥ 3 inkludert i J&Js grunnanalyse (kilde: J&J)

Adverse event	Mean disutility per event	SE	Source
Anaemia	-0.119	0.010	NICE TA 903 (10)
Hypertension	-0.153	0.010	NICE TA 903
Hypokalaemia	0.000	0.010	NICE TA 903
Lymphopenia	-0.900	0.010	Assumed same as neutropenia
Neutropenia	-0.900	0.010	NICE TA 903

QALY-tapet knyttet til etterfølgende behandling er modellert for å inntreffe ved progresjon, over hele tidshorisonten. Som i progresjonsfri tilstand, ble nyttetap fra uønskede hendelser multiplisert med sannsynligheten for forekomst for hver etterfølgende behandling og med varigheten av hendelsen. Deretter ble summen vektet basert på hvilken behandling som ble mottatt etter progresjon for hver av de tre etterfølgende behandlingslinjene i J&Js grunnanalyse.

Det totale antall tapte QALYs per behandlingsarm for hver progresjonsstatus er presentert i tabellen under.

Tabell 26. Estimert tapte QALYs knyttet til bivirkninger i J&Js grunnanalyse

Treatment	1L mCSPC	Subsequent treatment
Niraparib + abirateron	-0,0119	-0,0021
abirateron	-0,0061	-0,0039

DMPs vurdering

DMP vurderer det som en styrke at J&J har estimert nyttevekter fra den pivotale kliniske studien AMPLITUDE. Nyttevektene er aldersjustert i tråd med DMPs retningslinjer, og bruken av norsk tariff for verdsetting av nyttevekter er også i samsvar med disse retningslinjene.

Nyttevekten for PF på 0,8854 brukt i J&Js grunnanalyse er på samme nivå som nyttevekten målt hos den generelle befolkningen (0,885) av Garratt et al. ved alderen 66 år. De medisinske fagekspertene påpeker at livskvaliteten for de aktuelle pasientene vil være lavere sammenlignet med den generelle befolkningen, hovedsakelig på grunn av bivirkninger knyttet til hormonell behandling i begge behandlingsarmene som påvirker flere funksjoner. Videre viser pasientrapporterte data fra Kreftregisteret at prostatakreftpasienter opplever større problemer med fysisk funksjon, familieliv og sosiale aktiviteter sammenlignet med et alders- og bostedsmatchet utvalg av personer uten prostatakreft (1).

På forespørsel har J&J levert nyttevekter estimert ved bruk av en MMRM-analyse med progresjonsstatus som kovariat, som DMP anser som standardmetoden for estimering av nyttevekter. Denne analysen resulterte i lavere nyttevekter for både PF og PD (se Tabell 24), der PF-nyttevekten (0,8783) er marginalt lavere enn den generelle befolkningens nyttevekt. Dette anses som mer i tråd med forventet livskvalitet for pasientene i klinisk praksis, basert på argumentene i avsnittet over. Derfor velger DMP å benytte nyttevektene estimert ved bruk av en MMRM-analyse med progresjonsstatus som kovariat, fremfor nyttevektene som J&J benyttet i sin grunnanalyse.

DMP aksepterer nyttetap som følge av uønskede hendelser knyttet til behandling mottatt i progresjonsfri og i progrediert tilstand da dette ikke påvirker resultatene mye.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke J&J sitt valg av metode for å estimere nyttevekter. DMP velger å benytte nyttevekter estimert ved bruk av en regresjonsmodell med progresjonsstatus som kovariat.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i J&J sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene J&J har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av niraparib/abirateron, abirateron og prednisolon.

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.

Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings- arm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Niraparib/abirateron	100 mg / 500 mg 2x28 tabletter	200	54 354,56	94,4 %	100 %	13 588,64
Abirateron	500 mg 56 tabletter	1000	15 557,36	95,2 %	100 %	3 889,34
Prednisolon	5 mg 100 tabletter	5	108,72	94,4 % i intervensjons- armen, 95,2 % i komparator- armen	100 %	7,6

J&J har ikke tatt hensyn til svinn av legemidler som tas peroralt. J&J bruker kostnader per modellsyklus (1 uke), basert på antall tabletter tatt per uke, for å modellere legemiddelkostnader i den helseøkonomiske modellen.

DMPs vurdering

J&J har lagt inn riktig prisnivå, maksimal AUP uten mva.

Legemiddelkostnadene er modellert per uke, mens kostnader i praksis påløper per pakning. For niraparib og abirateron fornyes pakningen hver fjerde uke, og for prednisolon hver 100. dag. Dette innebærer at pasienter som avslutter behandlingen (eller dør) før en pakningsperiode er fullført, likevel har generert en kostnad for hele pakningen. Siden modellen ikke fanger opp dette, undervurderes legemiddelkostnadene i begge behandlingsarmer. Derfor har DMP valgt å endre måten legemiddelkostnader er modellert til å samsvare med når pasienter starter en ny pakning av niraparib og abirateron (hver 4. uke). Imidlertid har ikke DMP mulighet til å endre måten legemiddelkostnader er modellert til å samsvare med når pasienter starter en ny pakning på en presis måte for prednisolon. For å ta hensyn til dette har DMP valgt en pragmatisk tilnærming ved å oppjustere RDI til 100 % for prednisolon.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer følgende:

- DMP godtar ikke J&Js beregning av legemiddelkostnader per tablett og benytter derfor legemiddelkostnader per pakning hver 4. modellsyklus for niraparib og abirateron.
- DMP justerer RDI for prednisolon til 100 %

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

J&J og antar at alle pasienter i intervensjonsarmen og i komparatorarmen vil motta samtidig behandling med ADT i både progresjonsfri og progrediert tilstand.

DMP endrer prisen for bicalutamid til den offentlige refusjonsprisen uten mva. og oppdaterer prisen for goserelin til korrekt nivå.

Tabell 28. Kostnader relatert til ko-medisinerings (kilde: innsendt modell og Legemiddelsøk)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Fordeling
Bicalutamid (Casodex)	150 mg 100 tabletter	150	1 323,04	40 %
Goserelin (Zoladex)	10,8 mg Ferdigfylt sprøyte 1 stk	10,8	2 832,96	50 %
Leuprorelin (Enanton Depot Dual)	11,25 mg Tokammersprøyte	11,25	2 809,76	5 %
Triptorelin (Pamorelin)	Hetteglass 22,5 mg	22,5	4 607,76	5 %

I J&Js grunnanalyse er det tre behandlingslinjer etter progresjon. Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved progresjon, og J&J antar at 76 % av pasientene i intervensjonsarmen og 94 % av pasientene i komparatorarmen som progredierer overlever progresjonen i hver syklus, basert på data fra AMPLITUDE-studien. Av disse antar J&J at 75 % av pasientene i intervensjonsarmen og 77 % i komparatorarmen vil motta etterfølgende behandling. Dette er basert på andelen pasienter i AMPLITUDE-studien som mottok ARPI, PARPi, kjemoterapi eller radiofarmaka, hvor pasienter kategorisert under «annen behandling (other)» er ekskludert fra beregningen.

Ved hver syklus påløper en vektet gjennomsnittskostnad, basert på andelen av pasienter som mottar hver påfølgende linje, en fordeling av behandlinger som utgjør hver behandlingslinje, og en varighet for hver behandling og linje. Tiden brukt på påfølgende behandling for en bestemt linje avhenger av den totale tiden brukt i post-progresjon (gitt av PFS og OS framskrivning).

J&J estimerte behandlingsvarigheten for legemidler som administreres frem til videre progresjon (olaparib, enzalutamid og kabazitaksel) basert på observerte medianvarigheter i AMPLITUDE, som deretter ble konvertert til gjennomsnitt. Konverteringen ble utført ved å anta en eksponentiell distribusjon, hvor forholdet mellom median og gjennomsnitt innebærer at gjennomsnittet er omtrent 1,44 ganger medianen.

Tabell 29. Behandlingslengde og andel av pasienter som får ulike legemidler som påfølgende behandling i J&Js grunnanalyse

Legemidler	1. linje		2. linje		3. linje		Median behandlings- varighet fra AMPLITUDE (måneder)	Maks behandlings- varighet i modellen (måneder)*	Kilde/ kommentar
	Niraparib + abirateron	abirateron	Niraparib + abirateron	abirateron	Niraparib + abirateron	abirateron			
Olaparib	0 %	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %	7,56	10,9	Gjennomsnitt, basert på median fra AMPLITUDE
Docetaksel	75 %	0 %	0 %	75 %	0 %	0 %	3,09	4,14	Fast lengde, hver 3. uke, 6 ganger
Kabazitaksel	25 %	0 %	0 %	25 %	0 %	0 %	2,57	Til videre progresjon	Avhengig av fordeling av påfølgende behandling og (gjennomsnitt eller maks) tid på hver behandling
Enzalutamid	0 %	0 %	50 %	0 %	50 %	50 %	3,32	Til videre progresjon	
Radium ra 223	0 %	0 %	50 %	0 %	50 %	50 %	3,53	5,52	Fast lengde, hver 4. uke, 6 ganger

* Begrenset av den totale tiden brukt i post-progresjon i den helseøkonomiske modellen.

Tabellen under oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen.

Tabell 30. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: Legemiddelsøk)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose	Kostnad pr. pakning (NOK)
Olaparib	150 mg 56 tabletter	600 mg	25 308,88
Docetaksel	80 mg/4 ml Hetteglass 1x4 ml	75 mg	4 223,12
Kabazitaksel*	10 mg/ml Hetteglass 5 x 6 ml	25 mg	203 597,2
Enzalutamide	40 mg 112 tabletter	160 mg	28 896,88
Radium ra 223	1100 kBq/ml Hetteglass 6 ml	55 kbq	41 583,44
Karboplatin	10 mg/ml Hetteglass 1x60 ml	400 mg	2 978,00
Talazoparib	0,25 mg Kapsel 30 stk	0,5 mg	18 232,96

*Pakning endret fra Jevtana til Cabazitaxel Sandoz

DMPs vurdering

Kostnadene J&J har lagt til grunn har riktig maksimal AUP priser, men DMP endrer prisen for bicalutamid til den offentlige refusjonsprisen uten mva., dvs. 1323,04 kr.

J&J benytter prisen for Jevtana (kabazitaksel) i grunnanalyse, men den er ikke markedsført i Norge, og DMP benytter prisen for Cabazitaxel Sandoz istedenfor.

DMP endrer fordelingen av påfølgende behandling for å reflektere det som faktisk ble gitt etter progresjon i AMPLITUDE-studien. I stedet for å modellere andre og tredje behandlingslinje separat, er all påfølgende behandling lagt inn samlet og uavhengig av linje. Modellen inkluderer dermed all behandling gitt etter progresjon i studien, men skiller ikke mellom hvilken linje behandlingen ble gitt i (se kapittel 3.4.3 og 3.5.3).

DMP er ikke enig i at pasienter som mottok «annen behandling» som etterfølgende behandling, bør ekskluderes fra beregningene av andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling etter progresjon i modellen. Etter DMPs vurdering bør alle pasienter som mottar etterfølgende behandling inkluderes, selv om fordelingen mellom behandlingstypene modelleres annerledes. DMP har derfor lagt til grunn at henholdsvis 90,2 % og 92,2 % av pasientene i intervensjons- og komparatorarmen mottok etterfølgende behandling. Dette er basert på antall pasienter som mottok etterfølgende behandling (se Tabell 9 og Tabell 12) og antall pasienter som progredierte (51 i intervensjonsarmen og 102 i komparatorarmen) i AMPLITUDE-studien.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP endrer fordelingen av etterfølgende behandling for å reflektere mottatt behandling i AMPLITUDE-studien etter progresjon og fjerner andre og tredje behandlingslinjene fra modellen (se kapittel 3.4.3 og 3.5.3). Videre endrer DMP andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling etter progresjon fra henholdsvis 75 % og 77 % til 90,2 % og 92,2 % i intervensjons- og komparatorarmen. DMP endrer også prisen for bicalutamid fra maksimal AUP til refusjonsprisen og oppdaterer prisen for goserelin til korrekt nivå.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

J&J har lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst (IV) og subkutan (SC) i alle helsestadier i modellen. Her benytter J&J en kostnad på kr 3 665 kr for hver IV-administrasjon og 270 kr for hver SC-administrasjon i analysen, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase v1.6.

DMPs vurdering

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men oppdaterer kostnadene hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase, dvs. til 3 778 kr for IV-administrasjon og 278 kr for SC-administrasjon.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men oppdaterer kostnadene hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

J&J har inkludert kostnader for de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i en av armene i AMPLITUDE-studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad 3 eller høyere av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen. J&J har brukt DRG-kodeverket for poliklinisk konsultasjonskostnader per uønsket hendelse (se Tabell 52 i Appendiks 3).

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde uønskede hendelser for de respektive behandlingsarmene (se Tabell 21). I modellen er kostnader knyttet til uønskede hendelser med niraparib + abirateron eller abirateron akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart. J&J har også inkludert kostnader knyttet til uønskede hendelser for påfølgende behandling og disse er modellert slik at de tilfaller ved progresjon over hele tidshorisonen.

Tabell 31. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)

	Total kostnad (NOK)
Niraparib + abirateron (pre-progresjon)	2 956
Niraparib + abirateron (post-progresjon)	1 608
abirateron (pre-progresjon)	1 243
abirateron (post-progresjon)	2 644

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene har påpekt at anemi grad 3 krever blodtransfusjon. I følge EPAR, ble blodtransfusjoner for bivirkninger relatert til anemi gitt til 25,1 % av pasientene i intervensjonsarmen og 3,7 % av pasientene i komparatorarmen, hvor henholdsvis 14,7 % og 2,3 % av pasientene trengte mer enn én transfusjon i intervensjons- og komparatorarmene (11). DMP vurderer derfor at kostnad for poliklinisk konsultasjon for anemi brukt i J&Js grunnanalyse er for lav for å reflektere økt ressursbruk knyttet til blodtransfusjon. Derfor har DMP endret enhetskostnad for håndtering av anemi til 51 693 kr basert på DRG 395 - Sykdommer i røde blodlegemer >17 år.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer kostnad for håndtering av anemi fra 3 972 kr til 51 693 kr.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

J&J har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri og progrediert sykdom, før og etter 3 måneder, i grunnanalysen. Type medisinsk ressurs og frekvens er basert på en tidligere metodevurdering (12). Enhetskostnadene er multiplisert med antatt frekvens per måned.

Tabell 32. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PF) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til J&J (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Enhets-kostnad	Kilde	Frekvens per month			
			PF måned 1-3	PF måned 4+	PP måned 1-3	PP måned 4+
Lege (Outpatient physician visit)	872	DMP enhets-kostnadsdatabase*	1	0,33	1	1
Sykepleier (Nurse visit)	647	DMP enhets-kostnadsdatabase*	1	1	1	1
Fullstendig blodtelling (Full blood count)	152	Normaltariff for fastleger og avtalespesialist (kode 701a+706f)	1,33	0,33	1	1
Leverfunksjonstest (Liver function test)	106	Normaltariff for fastleger og avtalespesialist (kode 701a+706f)	1,33	0,33	0	0
Nyrefunksjonstest (Kidney function test)	107	Normaltariff for fastleger og avtalespesialist (kode 701a+706f)	1,33	0,33	0	0
PSA	152	Antatt det same som fullstendig blodtelling	1	0,33	0,67	0,67
Kostnad per måned (NOK)			2 158	1 110	1 772	1 772

PF = progresjonsfri; PP = post-progresjon. *Justert til 2025 inflasjon

DMPs vurdering

Ifølge de medisinske fagekspertene stemmer J&Js antatte frekvenser i hovedsak med norsk klinisk praksis, selv om frekvens etter progresjon vil variere ift sekundærbehandling og sykdomsutvikling. DMP legger til grunn samme frekvens som J&J i hovedanalysen.

DMP vurderer at endringer i enhetskostnadene gir lite utslag på resultatet i analysen, og gjør ingen endringer.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som J&J.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

J&J har inkludert en engangskostnad på 71 864 kr ved livets slutt i sin grunnanalyse, hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase v1.6.

I den helseøkonomiske modellen har J&J lagt til transportkostnader som skal dekke pasientenes kostnader forbundet med å reise til og fra sykehuset for administrasjon av behandling med ADT og etterfølgende behandling som krever IV administrasjon. Transportkostnaden per administrasjon er 1 781 kr (2 x 890 kr) i J&Js grunnanalyse, hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase.

DMPs vurdering

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men oppdaterer kostnaden for livets slutfase hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase til korrekt nivå, dvs. til 81 044 kr.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men oppdaterer kostnaden for livets slutfase.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i J&Js grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Niraparib + abirateron	abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 175 062	1 364 866	1 810 196
Kostnader ved PF	3 059 442	693 099	2 366 343
Kostnader ved PD	115 619	671 766	-556 147
Totale QALYs	4,81	3,96	0,85
PF	4,62	3,00	1,62
PD	0,19	0,96	-0,77
Totale leveår	5,59	4,71	0,87
PF	5,33	3,44	1,89
PD	0,25	1,27	-1,02
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 119 288
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 071 194

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i J&J sin analyse bortsett fra følgende:

- Endrer framskrivning av behandlingsvarighet for intervensjonsarmen fra eksponentiell til Weibull og for komparatorarmen fra log-logistisk til generalisert gamma.
- Endrer påfølgende behandling fra antagelse om klinisk praksis til faktisk behandling i studien og fjerner andre- og tredjelinje påfølgende behandling
- Endrer framskrivning av PFS i intervensjonsarmen fra log-logistisk til gamma
- Setter en begrensing i PFS-hazard til komparatorarmen slik at den alltid er høyere enn i intervensjonsarmen
- Endrer framskrivning av OS i komparatorarmen fra log-logistisk til log-normal
- Benytter nyttevekter estimert ved bruk av en MMRM-analyse med progresjonsstatus som kovariat, fremfor syklus-spesifikke og progresjonsstatus-spesifikke MMRM-analyser
- Endrer måten legemiddelkostnader er modellert til å samsvare med når pasienter starter en ny pakning av niraparib og abirateron (hver 4. uke)
- Oppjusterer RDI til 100 % for prednisolon
- Endrer fordelingen av påfølgende behandling for å reflektere mottatt behandling i AMPLITUDE-studien etter progresjon og skiller ikke mellom behandlingslinjer

- Endrer andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling etter progresjon fra henholdsvis 75 % og 77 % til 90,2 % og 92,2 % i intervensjons- og komparatorarmen
- Endrer prisen for bicalutamid fra maksimal AUP til offentlig tilgjengelig refusjonspris
- Oppdaterer prisen for goserelin til korrekt nivå
- Endrer pakningen for kabazitaksel
- Oppdaterer kostnader hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase (IV- og SC-administrasjon og livets slutfase)
- Endrer kostnad for håndtering av anemi fra 3 972 kr til 51 693 kr

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i J&J sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 34. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i J&J sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	J&J sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i J&J sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,85 Δ Kostnader: 1 810 196	2 119 288
Framskrivning av behandlingsvarighet	Ekspontentiell i intervensjonsarmen og log-logistisk i komparatorarmen	Weibull i intervensjonsarmen og generalisert gamma i komparatorarmen	3.4 3.5	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 617 720 (- 192 476)	1 893 947 (- 225 341)
Fordelingen av påfølgende behandling	Antatt av J&J, (med 1., 2. og 3. behandlingslinje modellert separat)	Som mottatt i AMPLITUDE-studien, (skiller ikke mellom behandlingslinjer)	3.4 3.5	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 2 032 413 (+ 222 217)	2 382 073 (+ 262 785)
Framskrivning PFS i intervensjonsarmen	Log-logistisk	Gamma	3.6.1.1	Δ QALY: 0,81 (- 0,05) Δ Kostnader: 2 000 011 (+ 189 815)	2 478 095 (+ 358 807)
PFS-hazard i komparatorarmen	Ikke begrenset	Begrenser slik at den alltid er høyere enn intervensjonsarmen	3.6.1.1	Δ QALY: 0,86 (0,001) Δ Kostnader: 1 805 813 (- 4 383)	2 111 170 (- 8 117)
Framskrivning OS i komparatorarmen	Log-logistisk	Log-normal	3.6.1.2	Δ QALY: 0,63 (- 0,22) Δ Kostnader: 1 757 513 (- 52 683)	2 770 563 (+ 651 276)

Metode for å estimere nyttevekter	Syklus-spesifikke og progresjonsstatus-spesifikke MMRM-analyser	En MMRM-analyse med progresjonsstatus som kovariat	3.6.3	Δ QALY: 0,8539 (-0,00028) Δ Kostnader: 1 810 196 (0)	2 119 993 (+ 705)
Legemiddelkostnader for niraparib og abirateron	Basert på antall tabletter per syklus	Pasienter starter en ny pakning hver 4. uke	3.7.1	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 825 630 (+ 15 434)	2 137 357 (+ 18 069)
RDI for prednisolon	94,4 % i intervensjonsarmen og 95,2 % i komparatorarmen	100 % i begge armer	3.7.1	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 810 235 (+ 39)	2 119 333 (+ 45)
Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling etter progresjon	75 % i intervensjonsarmen og 77 % i komparatorarmen («annen behandling» ekskludert)	90,2 % intervensjonsarmen og 92,2 % i komparatorarmen («annen behandling» inkludert)	3.7.2	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 710 277 (- 99 919)	2 002 307 (- 116 981)
Pris for bicalutamid	Maksimal AUP	Refusjonspris	3.7.2	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 806 712 (- 3 484)	2 115 209 (- 4 079)
Enhetskostnad for håndtering av anemi	3 972 kr	51 693 kr	3.7.4	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 814 706 (+ 4 510)	2 124 568 (+ 5 280)
Enhetskostnad for IV- og SC-administrasjon og livets slutt	Enhetskostnads-database v.1.6 (3 665 kr for IV, 270 kr for SC, 71 864 kr for livets slutt)	Enhetskostnads-database v.1.7 (3 778 kr for IV, 278 kr for SC, 81 044 kr for livets slutt)	3.7.3 3.7.6	Δ QALY: 0,85 (0) Δ Kostnader: 1 809 573 (- 623)	2 118 558 (- 729)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Niraparib + abirateron	abirateron	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 196 407	1 246 672	1 949 735
Kostnader ved PF	2 852 760	664 952	2 187 808
Kostnader ved PD	343 647	581 720	-238 073
Totale QALYs	4,72	4,12	0,60
PF	4,22	2,88	1,34
PD	0,50	1,24	-0,74
Totale leveår	5,59	5,01	0,58
PF	4,90	3,32	1,57
PD	0,69	1,69	-0,99
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 242 908
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 378 415

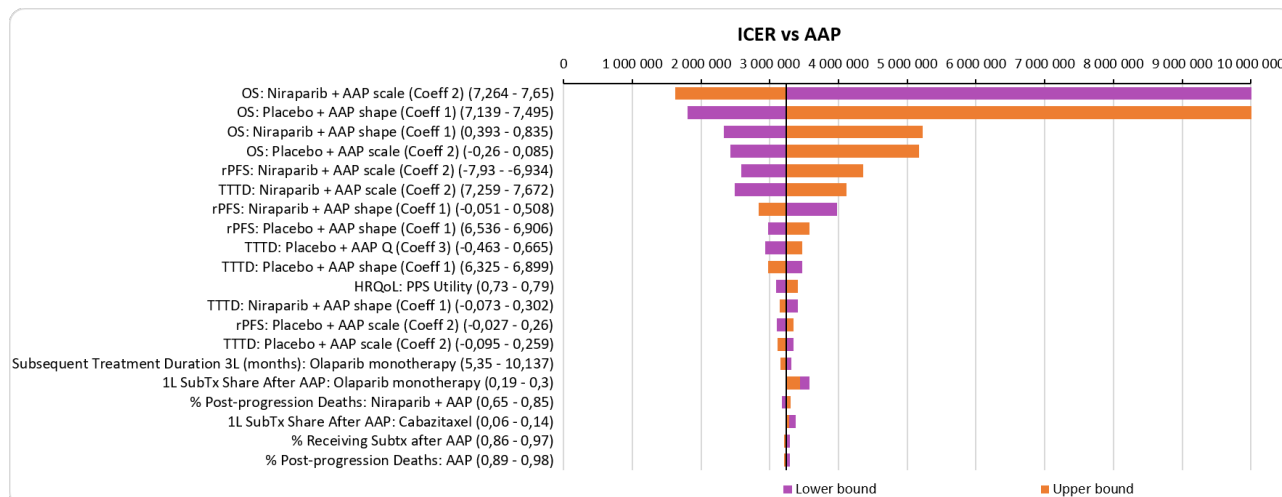
DMPs hovedanalyse vektlegger intern validitet og samsvar med studiedata, og er i mindre grad tilpasset forventet norsk klinisk praksis. I scenarioanalysene under (Tabell 36) har DMP derfor belyst et scenario (scenario 5) der utgangsalder, totaloverlevelsesevinst og etterfølgende behandling er justert i tråd med antatte norske forhold. DMP vurderer at denne scenarioanalysen bør tillegges særlig vekt. I scenario 5 er IKER om lag 565 000 kroner høyere enn i hovedanalysen.

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

Tornado diagram vist under er basert på DMPs hovedanalyse og viser resultater av enveis sensitivitetsanalyser. Følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- OS framskrivning
- PFS framskrivning
- TTD framskrivning



Figur 19. Tornado diagram basert på DMPs hovedanalyse (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene)

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om niraparib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 36: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader ($\pm$ endring fra hovedanalyse)	IKER ($\pm$ endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT ($\pm$ endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				Δ QALY: 0,60 Δ Kostnader: 1 949 735	3 242 908	11,3
1	Pasientenes alder	66,5 år (35 år tidshorisont)	72 år (29 år tidshorisont)	Δ QALY: 0,58 (- 0,02) Δ Kostnader: 1 951 658 (+ 1 923)	3 359 511 (+ 116 603)	7,9 (- 3,4)
2	TTD ekstrapolering i intervensjonsarmen	Weibull	Gompertz	Δ QALY: 0,60 (0) Δ Kostnader: 1 748 663 (- 201 072)	2 908 473 (- 334 435)	11,3 (0)
3	Fordeling av påfølgende behandling	AMPLITUDE	Forventet norsk klinisk praksis	Δ QALY: 0,60 (0) Δ Kostnader: 1 769 610 (- 180 125)	2 946 705 (- 296 202)	11,3 (0)
4	OS ekstrapolering	Log-logistisk i intervensjons- armen, log- normal i komparator- armen	Weibull (med begrenset hasard) i intervensjons- armen og log- normal i komparator- armen	Δ QALY: 0,47 (- 0,14) Δ Kostnader: 1 947 730 (- 2 005)	4 184 350 (+ 941 442)	11,3 (0)
5	Norsk klinisk praksis	1, 3 og 4		Δ QALY: 0,46 (- 0,14) Δ Kostnader: 1 769 848 (- 179 887)	3 807 678 (+ 564 770)	N.A.*

* ATP er ikke oppgitt, fordi totaloverlevelsen i komparatorarmen ikke kunne justeres i tråd med antatt norsk klinisk praksis og ATP kan derfor ikke beregnes på en troverdig måte.

Beskrivelse av scenarioanalyser:**1. Pasientenes alder:**

I AMPLITUDE-studien var gjennomsnittlig alder 66,5 år. Medisinske fageksperter har spilt inn at aktuelle norske pasienter i gjennomsnitt sannsynligvis vil være noe eldre, basert på median alder ved diagnose. De anslår at pasientene vil være mellom 70-75 år. DMP velger derfor å vise resultater på både IKER og APT dersom man legger til grunn en pasientalder ved modellstart på 72 år, med tilhørende tidshorisont i modellen på 29 år.

2. Framskriving av behandlingsslengde i intervensjonsarmen:

I hovedanalysen modellerer DMP tid på behandling med Weibull-fordeling, da denne vurderes å ha best visuell tilpasning til KM-data. Ettersom Gompertz-fordelingen også vurderes som klinisk plausibel, viser DMP resultater på både IKER og APT i en scenarioanalyse der denne fordelingen legges til grunn.

3. Fordeling av påfølgende behandling:

I hovedanalysen har DMP lagt til grunn fordelingen av påfølgende behandling observert i AMPLITUDE-studien, for å bevare sammenhengen mellom behandling, effekt og ressursbruk i evidensgrunnlaget. J&J har i sin modell i stedet lagt til grunn antatt norsk klinisk praksis. DMP viser resultater der fordelingen av påfølgende behandling er basert på antatt norsk klinisk praksis, for å belyse betydningen av denne modellforutsetningen for resultatene.

4. Framskriving av OS:

I AMPLITUDE-studien mottok under halvparten av pasientene PARP-hemmer som påfølgende behandling. I norsk klinisk praksis forventes derimot nær alle pasienter å få PARP-hemmer ved progresjon, noe som kan redusere totaloverlevelsesgevinsten ved å gi PARP-hemmer i første behandlingslinje sammenlignet med det som ble observert i studien. En medisinsk fagekspert har vurdert at en plausibel overlevelsesgevinst kan ligge mellom 3 og 5 måneder. DMP viser derfor resultater på både IKER og APT i en scenarioanalyse der OS i intervensjonsarmen justeres til en gevinst innenfor dette intervallet. For å unngå et klinisk lite plausibelt kryss mellom armene er det lagt inn en begrensning slik at risikoen for å dø (hasarden) i intervensjonsarmen ikke blir høyere enn i komparatorarmen. Scenarioet gir en overlevelsesgevinst på 0,38 leveår.

5. Norsk klinisk praksis:

I dette scenarioet er alder og tidshorisont i modellen endret ihht. antatt alder for aktuelle pasienter (72 år, scenario 1), påfølgende behandling er endret til antatt norsk klinisk praksis (scenario 3) og framskriving av OS er justert for å bedre reflektere antatt overlevelsesgevinst for aktuelle norske pasienter (scenario 4). DMP vurderer at dette scenarioet best representerer antatte forhold i norsk klinisk praksis, og at analysen derfor bør tillegges særlig vekt i beslutningsgrunnlaget. Samtidig innebærer disse justeringene at estimatene i noe mindre grad er direkte forankret i det observerte datagrunnlaget fra AMPLITUDE-studien.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med abirateron. DMPs 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, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Tabell 37. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for studiepopulasjonen i AMPLITUDE-studien.

Alder	A	66,5
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	4,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	11,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11 QALY for pasientpopulasjonen i AMPLITUDE-studien, som ligger til grunn for DMPs hovedanalyse.

DMP presenterer også en analyse som legger til grunn et aldersspenn på 70 – 75 år, som er mer representativ for norsk pasientpopulasjon og dermed en mer relevant APT for beslutning om innføring. APT er da omtrent 6 – 9 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for niraparib + abirateron sammenlignet med abirateron, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

3,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere som har stor innvirkning på IKER er OS framskrivning, TTD framskrivning og fordeling av påfølgende behandling. Et alternativ plausibelt scenario for behandlingseffekt der OS framskrivning ble endret fra log-logistisk til Weibull i intervensjonsarmen økte IKER med om lag 940 000 NOK. Et scenario der TTD framskrivning i intervensjonsarmen ble endret fra Weibull til Gompertz reduserte IKER med om lag 330 000 NOK. Et scenario der fordeling av etterfølgende behandling er endret fra det som ble mottatt i AMPLITUDE-studien til antatt fordeling i norsk klinisk praksis reduserte IKER med om lag 300 000 NOK.

DMP har i hovedanalysen lagt størst vekt på intern validitet, det vil si samsvar mellom modellen og de kliniske dataene fra studien. Hovedanalysen er derfor i mindre grad tilpasset forventet norsk klinisk praksis. Scenarioanalysen (scenario 5), som i større grad reflekterer forhold som antas å være relevante for norsk klinisk praksis, bør derfor tillegges særlig vekt. I denne scenarioanalysen er pasientenes utgangsalder satt til 72 år, gevinsten i totaloverlevelse er redusert, og etterfølgende behandling er justert i tråd med antatte forhold i norsk klinisk praksis. Antakelsene i scenarioanalysen bygger på tilgjengelige data, kliniske retningslinjer og innspill fra medisinske fageksperter, men det foreligger ikke et tilstrekkelig datagrunnlag til å tallfeste dem presist slik de er lagt til grunn i analysen. Scenarioanalysen er derfor beheftet med usikkerhet. I scenarioanalysen som vektlegger norsk klinisk praksis er merkostnad for niraparib + abirateron sammenlignet med abirateron, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

4,6 millioner NOK per vunnet leveår

Samlet vurderer DMP at kostnadseffektiviteten for niraparib + abirateron er forbundet med betydelig usikkerhet, særlig knyttet til om gevinsten i progresjonsfri overlevelse vil gi en relevant gevinst i totaloverlevelse sammenlignet med norsk behandlingssekvens. Gevinsten i progresjonsfri overlevelse fremstår bedre dokumentert enn gevinsten i totaloverlevelse, og scenarioanalysene indikerer at hovedanalysen kan undervurdere IKER under norske forhold.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Akeega ved BRCA-mutert mHSPC i Norge

Det er betydelig usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som årlig vil være aktuelle for behandling med niraparib/abirateron ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) med BRCA-mutasjon.

Et anslag basert på data fra kvalitetsregisteret og publisert litteratur tilsier at om lag 100 pasienter årlig kan være aktuelle innenfor indikasjonen. Anslaget bygger på at rundt 500 pasienter diagnostiseres med primær metastatisk sykdom hvert år, at et tilsvarende antall utvikler metastatisk hormonsensitiv sykdom senere i forløpet, og at 10 % av pasientene har BRCA-mutasjon (3, 4). DMP vurderer at dette anslaget er usikkert, særlig grunnet manglende norske data for forekomsten av BRCA-mutasjoner i den aktuelle pasientpopulasjonen. Videre er det usikkert hvor stor andel av disse pasientene som i praksis vil være aktuelle for behandling med Akeega i norsk klinisk praksis (f.eks. grunnet alder og komorbiditeter).

De kliniske fagekspertene i saken vurderer at dette kan være et høyt estimat, og peker på at andelen pasienter med BRCA-mutasjon etter deres kliniske erfaring kan være vesentlig lavere enn 10 %. Fageksperternes anslag varierer fra om lag 10–15 til 30–40 pasienter per år.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 25 pasienter vil få behandling med niraparib/abirateron årlig dersom Akeega innføres, se Tabell 38. Dette er et noe lavere anslag enn J&J sitt anslag på 38 pasienter årlig.

DMP anslår at totalt omtrent 88 pasienter vil få behandling med Akeega i det femte budsjettåret (ca. 84 %, 68 %, 55 % og 44 % av pasientene fortsetter behandling i henholdsvis det andre, tredje, fjerde og femte behandlingsåret, ifølge TTD-framskrivning for Akeega-armen i den helseøkonomiske modellen).

Tabell 38. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med niraparib/abirateron, dersom Akeega blir innført	25	25	25	25	25
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med abirateron, dersom Akeega blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med abirateron, dersom Akeega IKKE blir innført	25	25	25	25	25

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse (Tabell 39) og scenarioet som representerer norsk klinisk praksis (Tabell 40). Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 39. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Akeega + abirateron og abirateron (hovedanalyse). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Akeega + abirateron (preprogresjon)	784 120	693 201	518 361	415 943	331 165
Påfølgende behandling	40 565	47 819	43 474	38 659	33 086
abirateron (preprogresjon)	224 947	163 319	103 562	74 641	55 636
Påfølgende behandling	148 042	145 735	91 654	60 979	42 403

Tabell 40. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Akeega + abirateron og abirateron (norsk klinisk praksis scenario). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Akeega (preprogresjon)	784 120	693 201	518 360	415 924	331 127
Påfølgende behandling	12 636	14 896	13 596	12 319	10 418
Abirateron (preprogresjon)	224 899	163 281	103 539	74 624	55 624
Påfølgende behandling	155 168	152 750	96 066	63 914	44 444

5.3 Budsjettkonsekvenser

De reelle budsjettkonsekvensene består av følgende tre komponenter:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader
- Øvrige kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Akeega og ABIRATERON i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 38, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 39 for hovedanalysen. For scenarioet som representerer norsk klinisk praksis, har DMP lagt til grunn legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 40.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 41 (hovedanalyse) og Tabell 42 (norsk klinisk praksis scenario).

Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Akeega til behandling av BRCA-mutert mHSPC (hovedanalyse) (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Akeega blir innført, hvorav	20 617 125	39 142 636	53 188 493	64 553 541	73 659 814
Legemiddelkostnader før progresjon	19 603 004	36 933 037	49 892 055	60 290 631	68 569 759
Legemiddelkostnader etter progresjon	1 014 121	2 209 599	3 296 438	4 262 910	5 090 056
Akeega blir ikke innført, hvorav	9 324 726	17 051 064	21 931 468	25 321 950	27 772 936
Legemiddelkostnader før progresjon	5 623 675	9 706 640	12 295 699	14 161 714	15 552 617
Legemiddelkostnader etter progresjon	3 701 051	7 344 424	9 635 769	11 160 236	12 220 319
Budsjettvirkning av anbefaling	11 292 398	22 091 572	31 257 025	39 231 591	45 886 879
Legemiddelkostnader før progresjon	13 979 329	27 226 397	37 596 356	46 128 916	53 017 141
Legemiddelkostnader etter progresjon	-2 686 930	-5 134 825	-6 339 331	-6 897 326	-7 130 263

Tabell 42. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Akeega til behandling av BRCA-mutert mHSPC (norsk klinisk praksis scenario) (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Akeega blir innført, hvorav	19 918 908	37 621 340	50 920 238	61 626 310	70 164 957
Legemiddelkostnader før progresjon	19 603 004	36 933 037	49 892 029	60 290 133	68 568 317
Legemiddelkostnader etter progresjon	315 905	688 303	1 028 209	1 336 177	1 596 639
Akeega blir ikke innført, hvorav	9 501 666	17 402 446	22 392 556	25 855 995	28 357 694
Legemiddelkostnader før progresjon	5 622 464	9 704 497	12 292 968	14 158 560	15 549 148
Legemiddelkostnader etter progresjon	3 879 202	7 697 949	10 099 588	11 697 435	12 808 546
Budsjettvirkning av anbefaling	10 417 243	20 218 895	28 527 682	35 770 315	41 807 263
Legemiddelkostnader før progresjon	13 980 540	27 228 540	37 599 061	46 131 573	53 019 169
Legemiddelkostnader etter progresjon	-3 563 297	-7 009 646	-9 071 379	-10 361 258	-11 211 906

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene i hovedanalysen er estimert til omtrent 46 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva.

De totale budsjettvirkningene for scenarioanalysen DMP mener best representerer forholdene i norsk klinisk praksis er estimert til omtrent 42 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet Kreftregisteret. Årsrapport 2025 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. Oslo; 2026.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft. 2025.
3. Martinez Chanza N, Bernard B, Barthelemy P, Accarain A, Paesmans M, Desmyter L, et al. Prevalence and clinical impact of tumor BRCA1 and BRCA2 mutations in patients presenting with localized or metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2022;25(2):199-207.
4. Valsecchi AA, Dionisio R, Panepinto O, Paparo J, Palicelli A, Vignani F, et al. Frequency of Germline and Somatic BRCA1 and BRCA2 Mutations in Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9).
5. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Akeega - Preparatomtale. 2026.
6. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Zytiga - Preparatomtale 2022.
7. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(24):2345-57.
8. Slootbeek PHJ, Overbeek JK, Ligtenberg MJL, van Erp NP, Mehra N. PARPing up the right tree; an overview of PARP inhibitors for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Lett*. 2023;577:216367.
9. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. *Qual Life Res*. 2025;34(2):417-27.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer - TA 903 2023.
11. European medicines agency (EMA). Akeega - Assessment report (EPAR). 2026.
12. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). 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. 2023.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 43. Dokumentasjon levert av J&J for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Lever av J&J?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra <studienavn> og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra AMPLITUDE (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Nei

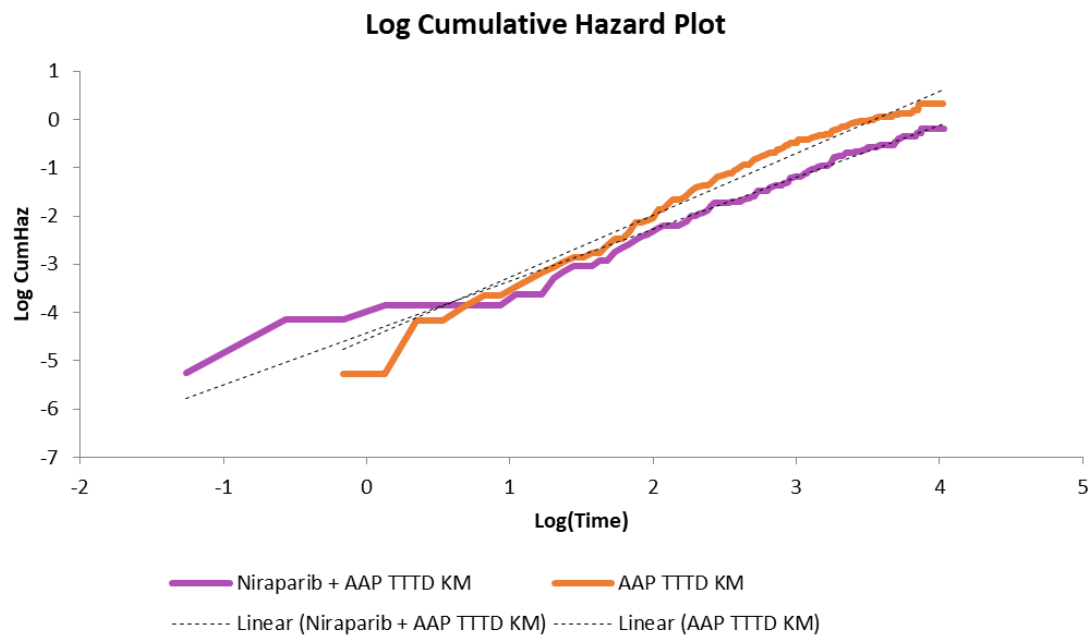
Behandlingsvarighet

Tabell 44: Goodness of fit statistics TTD, niraparib + abirateron

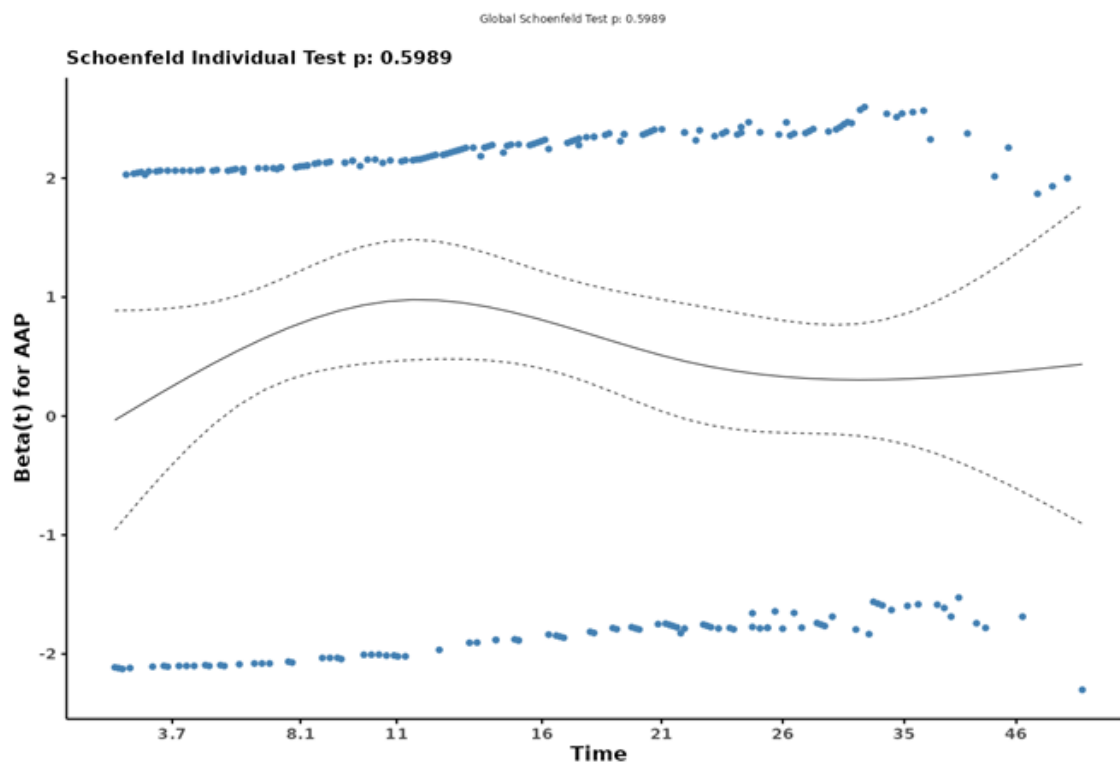
Model	AIC	BIC	vs AICmin	vs BICmin
Lognormal	1,580.9	1,587.4	9.6	12.8
Weibull	1,571.9	1,578.4	0.6	3.8
Exponential	1,571.3	1,574.6	0.0	0.0
Loglogistic	1,572.7	1,579.2	1.4	4.6
Gompertz	1,572.4	1,578.9	1.1	4.3
Generalised gamma	1,573.9	1,583.7	2.6	9.1
Gamma	1,572.0	1,578.5	0.7	3.9

Tabell 45: Goodness of fit statistics TTD, abirateron

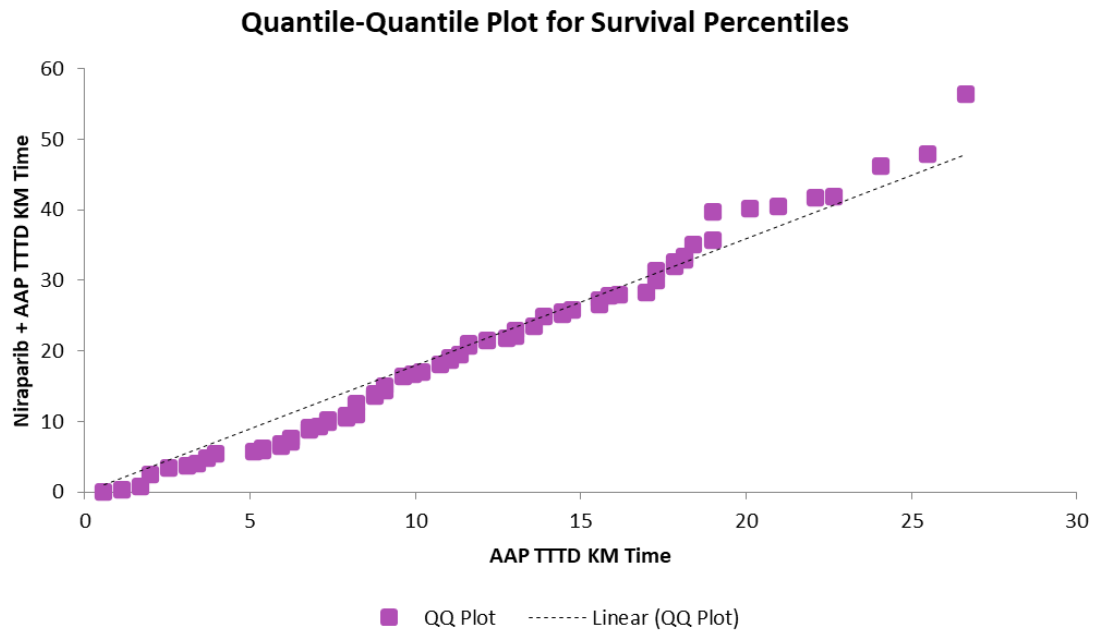
Model	AIC	BIC	vs AICmin	vs BICmin
Lognormal	2,127.9	2,134.5	0.1	0.1
Weibull	2,136.8	2,143.4	9.0	9.0
Exponential	2,139.8	2,143.1	12.0	8.7
Loglogistic	2,127.8	2,134.4	0.0	0.0
Gompertz	2,141.5	2,148.1	13.7	13.7
Generalised gamma	2,129.8	2,139.6	2.0	5.2
Gamma	2,134.6	2,141.1	6.8	6.7



Figur 20: Log cumulative hazard plot for TTD



Figur 21: Schoenfeld plot (TTD)



Figur 22: Quantile-quantile plot for TTD

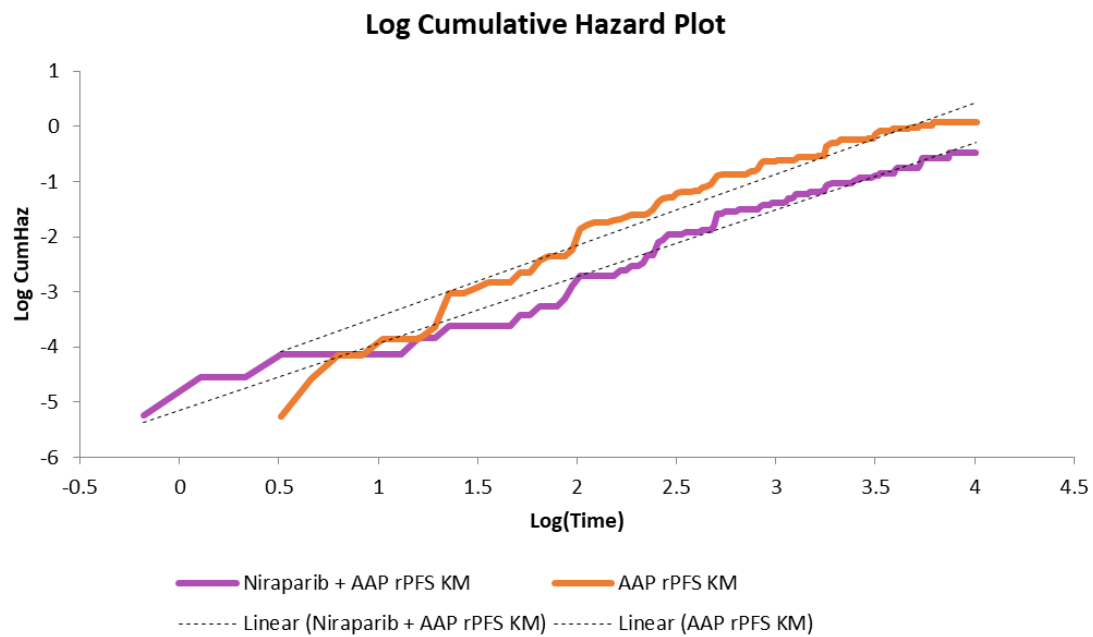
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)

Tabell 46: Goodness of fit statistics abirateron rPFS

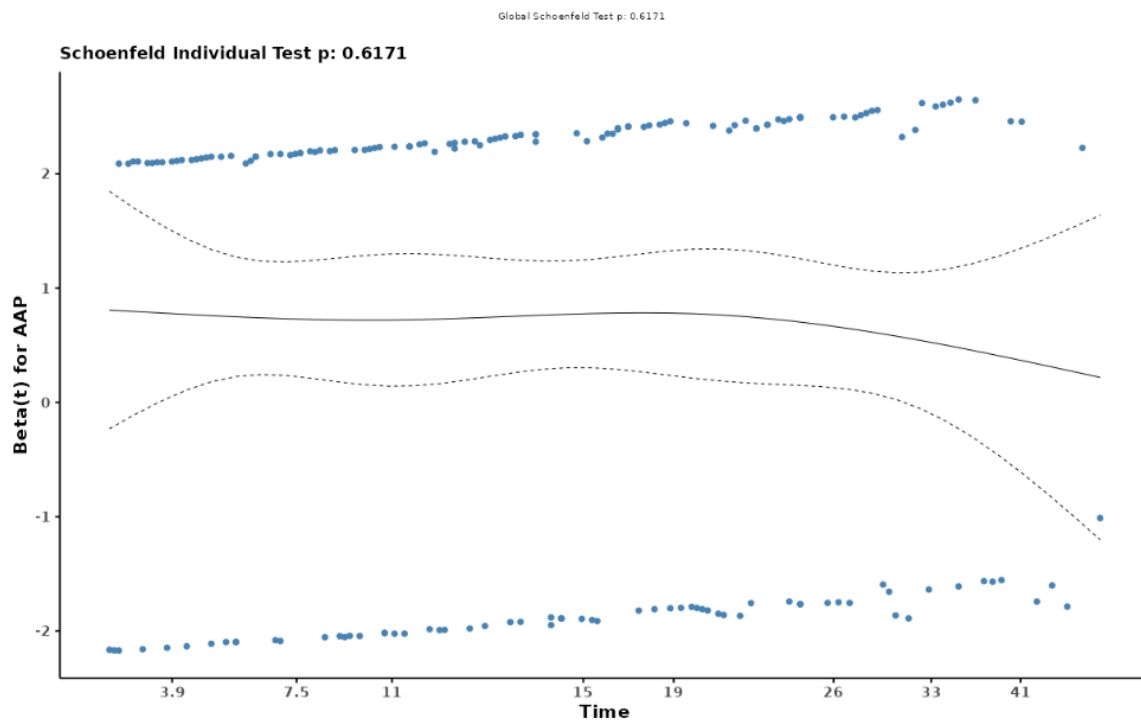
Model	AIC	BIC	vs AICmin	vs BICmin
Lognormal	1,745.5	1,752.1	0.0	0.0
Weibull	1,758.3	1,764.9	12.8	12.8
Exponential	1,760.5	1,763.7	15.0	11.6
Loglogistic	1,749.2	1,755.8	3.7	3.7
Gompertz	1,762.5	1,769.0	17.0	16.9
Generalised gamma	1,746.1	1,756.0	0.6	3.9
Gamma	1,756.1	1,762.6	10.6	10.5

Tabell 47: Goodness of fit statistics niraparib + abirateron rPFS

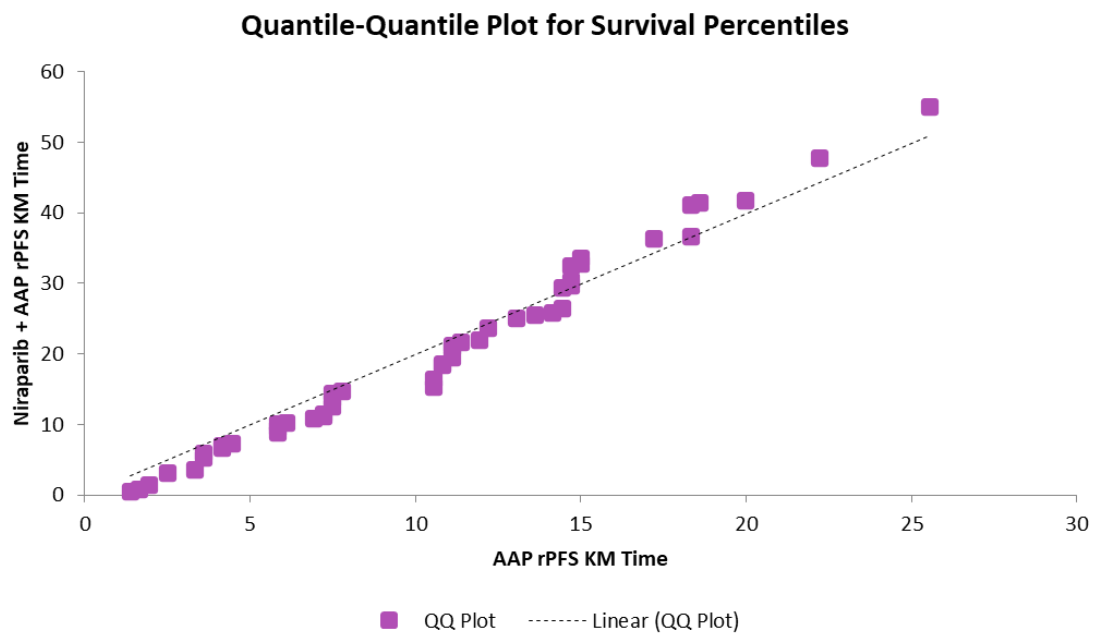
Model	AIC	BIC	vs AICmin	vs BICmin
Lognormal	1,182.7	1,189.2	0.5	2.3
Weibull	1,183.6	1,190.1	1.4	3.2
Exponential	1,183.7	1,186.9	1.5	0.0
Loglogistic	1,182.2	1,188.7	0.0	1.8
Gompertz	1,185.3	1,191.8	3.1	4.9
Generalised gamma	1,184.1	1,193.9	1.9	7.0
Gamma	1,183.2	1,189.7	1.0	2.8



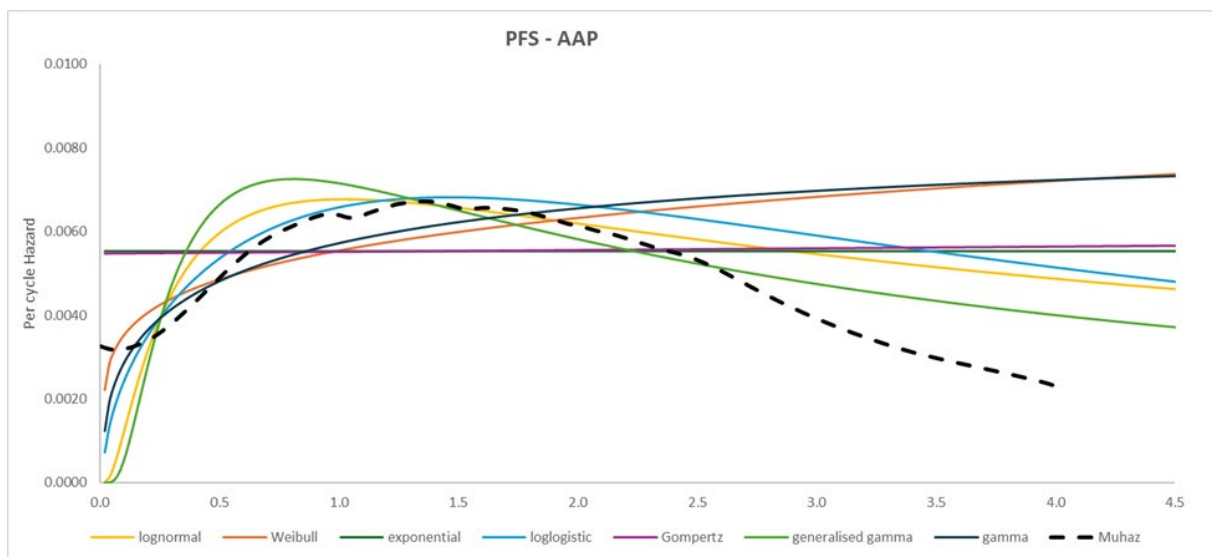
Figur 23: Log cumulative hazard plot for rPFS



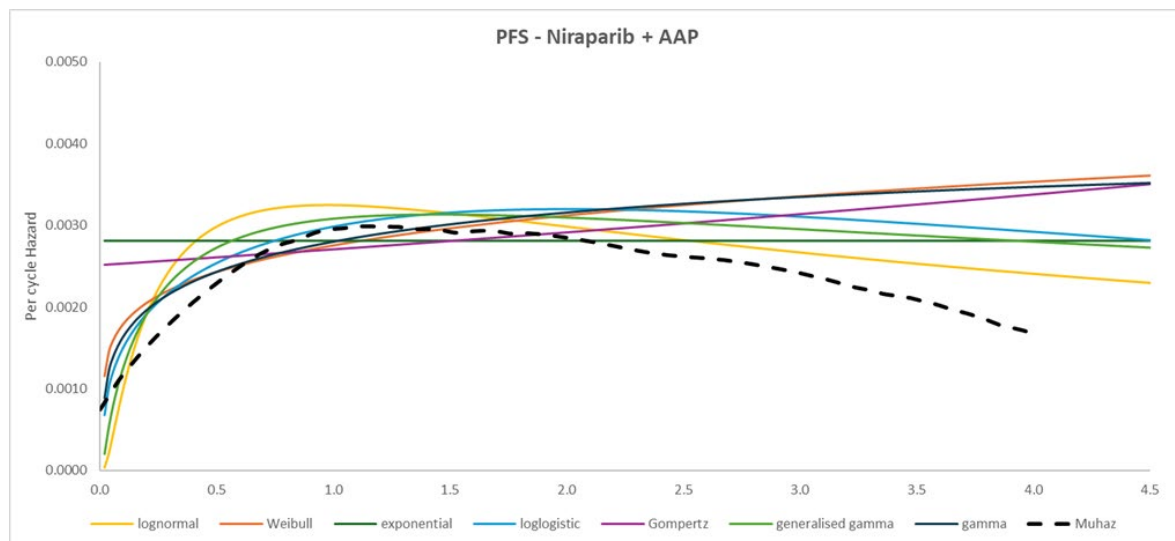
Figur 24: Schoenfeld plot for rPFS



Figur 25: Quantile-quantile plot for rPFS



Figur 26: Smoothed hazard plot with extrapolations – abirateron rPFS



Figur 27: Smoothed hazard plot with extrapolations – niraparib+abirateron rPFS

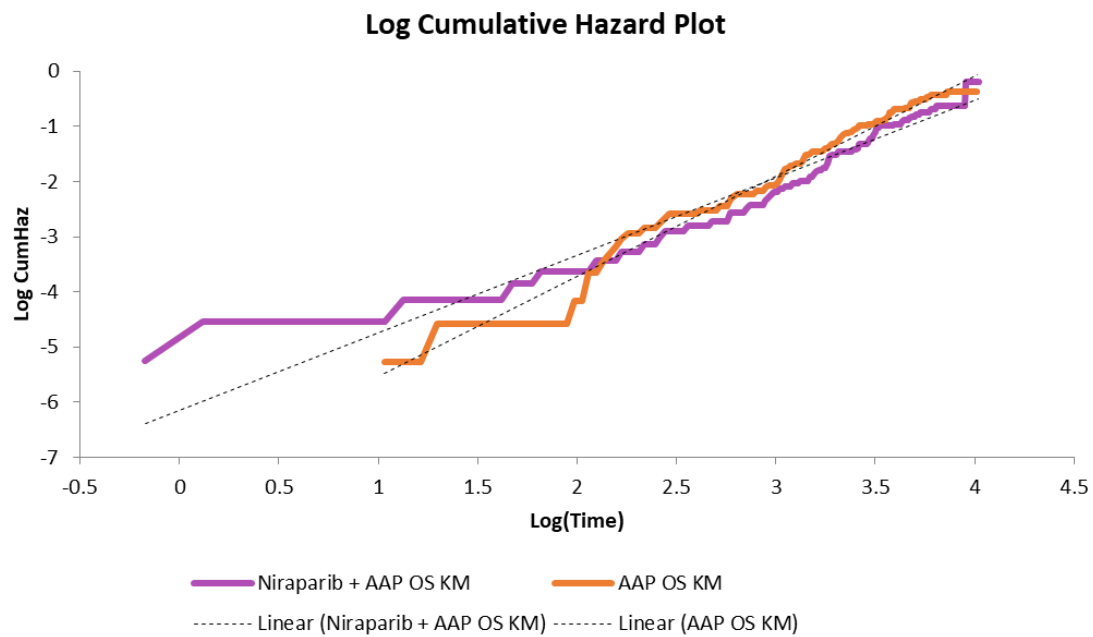
Totaloverlevelse (OS)

Tabell 48: Goodness of fit statistics abirateron OS

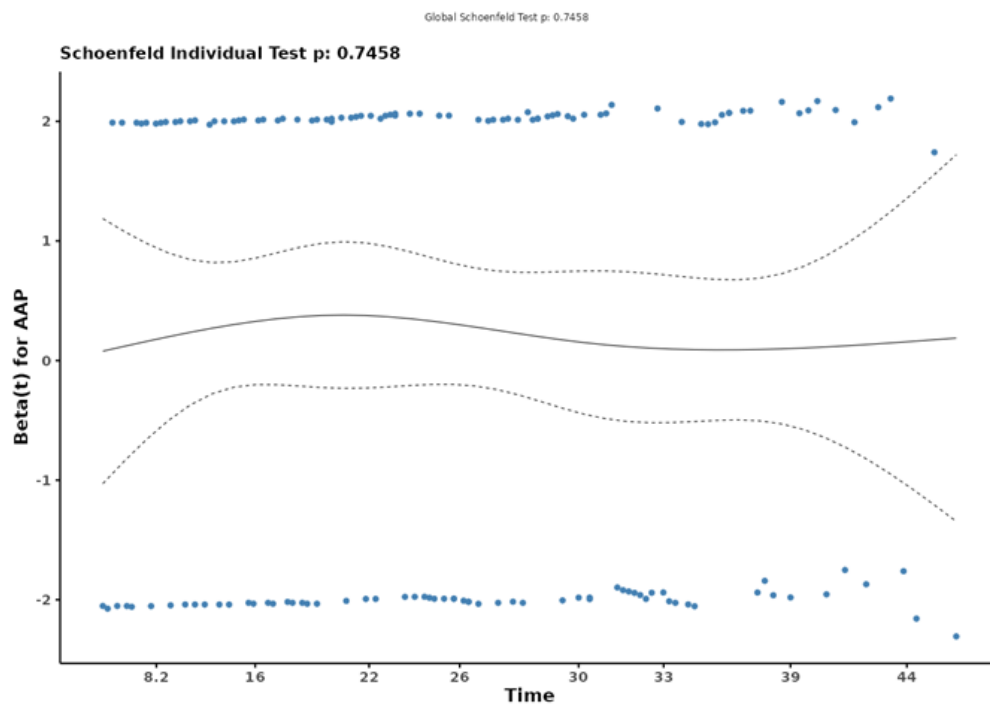
Model	AIC	BIC	vs AIC min	vs BIC min
Lognormal	1,388	1,394	1.9	1.9
Weibull	1,388	1,394	1.7	1.6
Exponential	1,411	1,414	24.7	21.4
Loglogistic	1,386	1,393	0.0	0.0
Gompertz	1,396	1,402	9.6	9.5
Generalised gamma	1,388	1,398	2.5	5.7
Gamma	1,387	1,393	0.6	0.6

Tabell 49: Goodness of fit statistics niraparib + abirateron OS

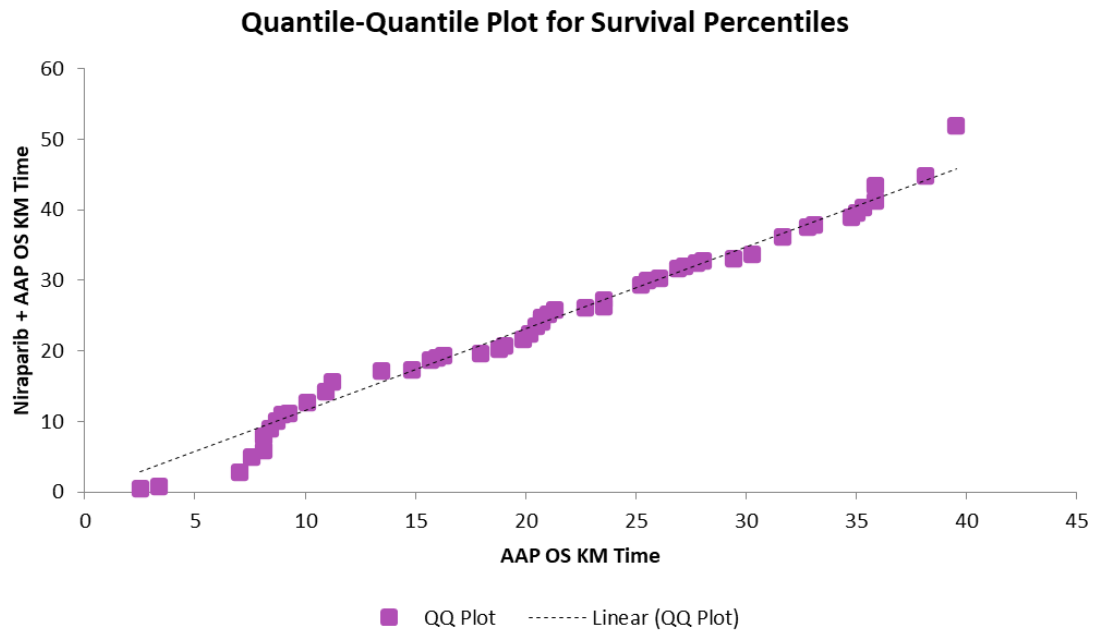
Model	AIC	BIC	vs AICmin	vs BICmin
Lognormal	1,171.1	1,177.6	12.4	12.4
Weibull	1,159.2	1,165.7	0.5	0.5
Exponential	1,173.5	1,176.7	14.8	11.5
Loglogistic	1,160.5	1,167.0	1.8	1.8
Gompertz	1,158.7	1,165.2	0.0	0.0
Generalised gamma	1,160.6	1,170.4	1.9	5.2
Gamma	1,160.7	1,167.2	2.0	2.0



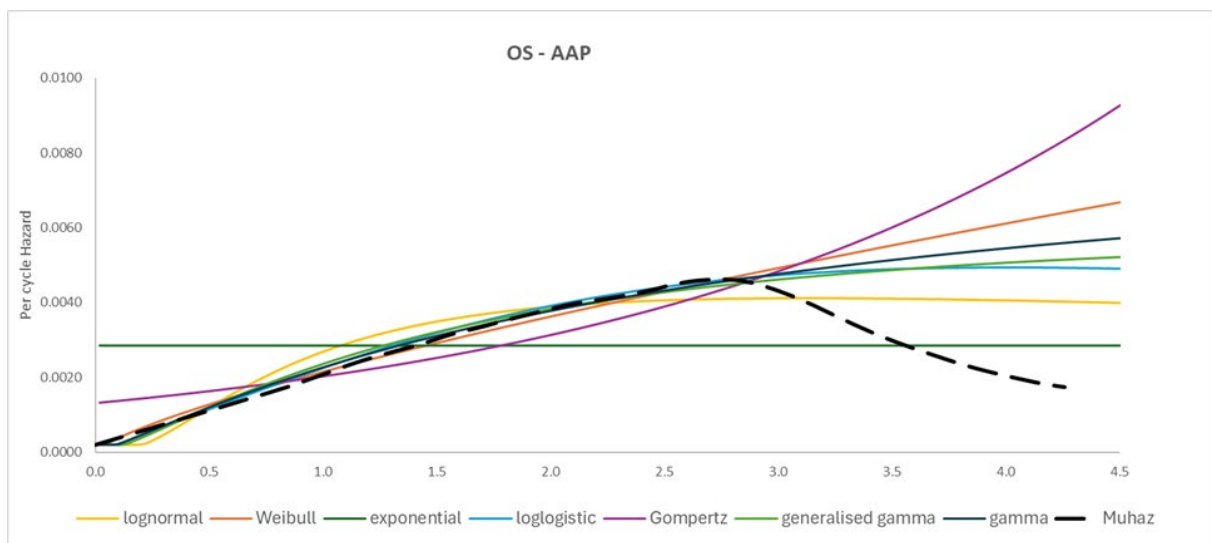
Figur 28: Log cumulative hazard plot for OS



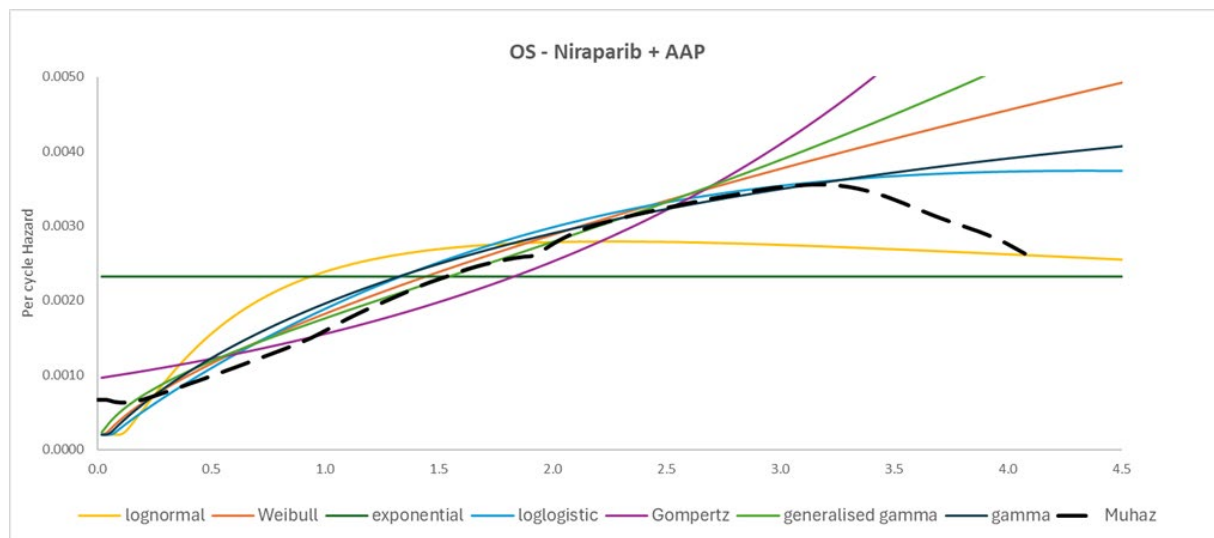
Figur 29: Schoenfeld plot (OS)



Figur 30: Quantile-quantile plot for OS



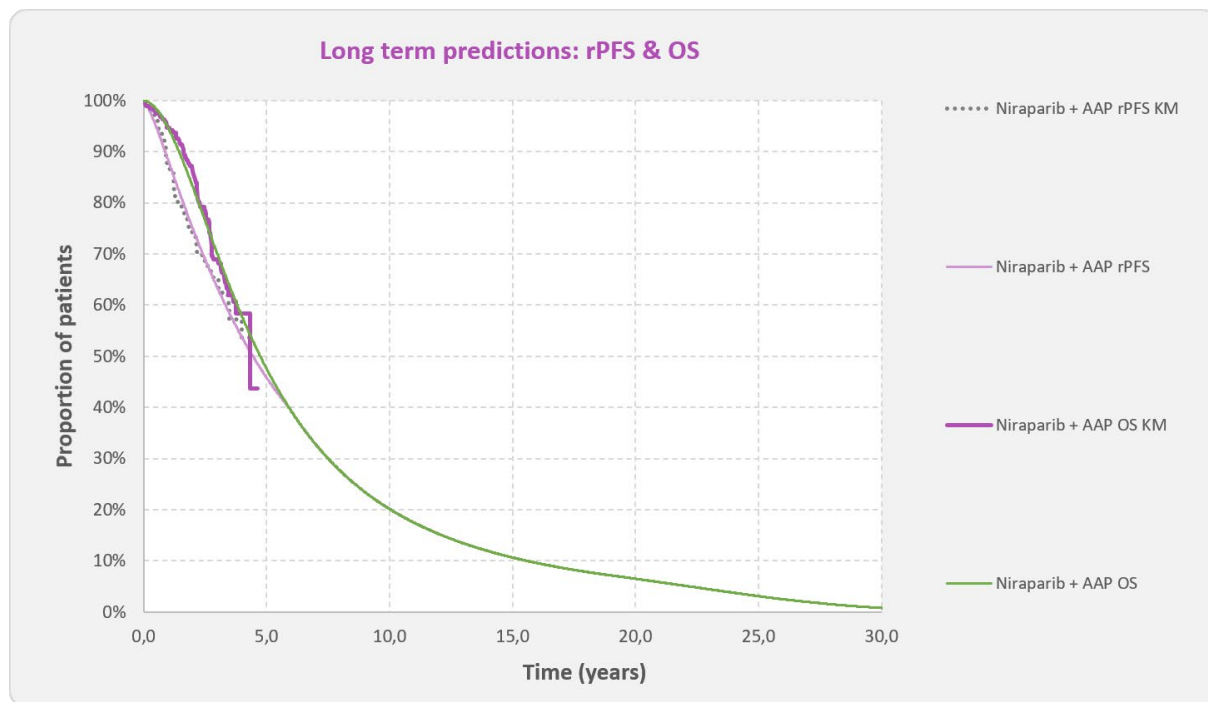
Figur 31: Smoothed hazard plot with extrapolations – abirateron OS



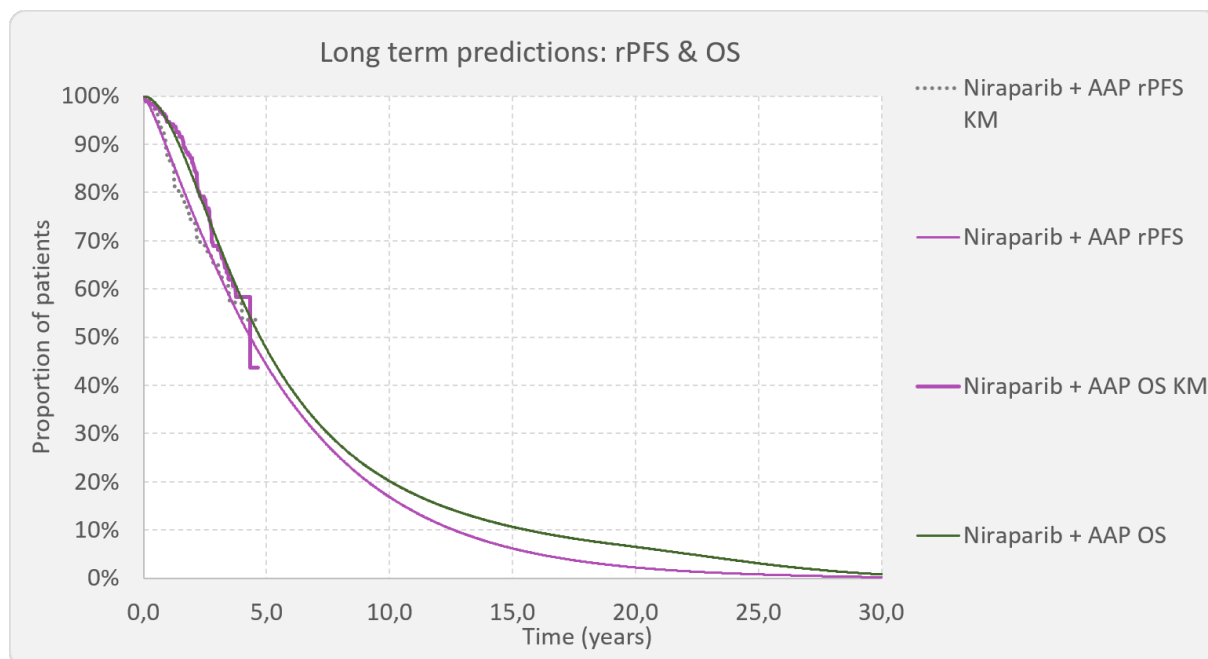
Figur 32: Smoothed hazard plot with extrapolations – niraparib + abirateron OS

Modellering av PFS og OS i J&J og DMPs hovedanalyser:*Niraparib/abirateron-armen*

Under er modellert rPFS og OS vist i samme figur for J&Js grunnanalyse (Figur 33) og i DMPs hovedanalyse (Figur 34).



Figur 33: KM-data og J&Js valgte ekstrapolering for rPFS og OS for niraparib/abirateron-armen



Figur 34: KM-data og DMPs valgte ekstrapolering for rPFS og OS for niraparib/abirateron-armen

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 50. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av J&J?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Nei

Tabell 51. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av J&J?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

Appendiks 3: Kostnader

Tabell 52. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger i J&Js grunnanalyse

Adverse Event	Unit Cost (NOK)	Source
Anaemia	3,972	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Hypertension	2,612	DRG code 905B - Poliklinisk konsultasjon vedr hypertensjon
Hypokalaemia	3,972	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Lymphopenia	3,972	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Neutropenia	3,972	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.