

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_008: Olaparib som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-07-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

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

VURDERING AV LYNPARZA

Hva er Lynparza?

Lynparza er et legemiddel som hemmer enzymet PARP som er nødvendig for reparasjon av DNA-skade. Krefceller er utsatt for mye DNA-skade og ved å hemme PARP-enzymet kan ikke DNA repareres, og krefcellene vil dø.

Lynparza er tabletter som pasienten skal svelge to ganger daglig. Det er i dag ingen godkjent behandling spesielt rettet mot pasienter med genfeil i BRCA1/2 genet. Dagens behandling for disse pasientene er cellegiftbehandling og Lynparza kan være et alternativ til cellegift.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er prostatakraft? Du kan lese om prostatakraft [her](#).

Hvor alvorlig er sykdommen?

Prostatakraft er den vanligste krefiformen hos norske menn, og rundt 5 000 pasienter får sykdommen årlig. Prostatakraft oppstår dersom celler i prostatakjertelen begynner å dele seg og vokse ukontrollert. Prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt, oppstår når kreften ikke lenger kan stanses ved å fjerne den stimulerende effekten av testosteron og den har spredd seg til andre organer i kroppen. Dette er en uhelbredelig tilstand, og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Det er ca. 1 000 menn som utvikler prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt i Norge hvert år.

Hvem kan få behandling med Lynparza?

Lynparza er godkjent for behandling av pasienter med prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt som har mutasjon i BRCA1/2 genet. Dette utgjør en liten andel av pasientene med prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt. Pasienten må ha blitt behandlet med et nytt hormonlegemiddel tidligere og hatt forverring av sykdommen (progresjon) på hormonlegemiddelet. Behandling med Lynparza for prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt er aktuelt for rundt 80 personer i året.

Hvilken nytte har Lynparza

BRCA1/2-mutasjoner kan være medfødt eller kan oppstå i krefcellene. Krefceller er utsatt for mye DNA-skade og både BRCA1, BRCA2 og PARP er proteiner som er viktige for reparasjon av skadet DNA. Pasienter med mutasjon i BRCA1- eller BRCA2-genet vil kunne respondere godt på behandling med Lynparza siden hverken BRCA1/2 eller PARP vil kunne fungere som vanlig. Krefcellene vil dermed ikke kunne reparere DNA-skader, noe som stopper den ukontrollerte celledelingen og fører til at krefcellene dør. Dagens behandling for disse personene er cellegiftbehandling. Cellegiftbehandling virker ved å hindre celledeling i

kreftcellene. Dette fører til at kreftcellene dør. Cellegiftbehandling brukes i dag og er dermed sammenligningsgrunnlaget når vi vurderer nytten av Lynparza.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Lynparza ved metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft, er undersøkt i den kliniske studien PROfound. I denne studien ble pasientene tilfeldig trukket ut til å få behandling med enten Lynparza eller med et nytt hormonlegemiddel. Effekten av behandlingen ble målt ved å se på hvor lenge pasientene levde (totaloverlevelse). I PROfound-studien observerte man at Lynparza ga bedre overlevelse for pasienter med en mutasjon i BRCA1- eller BRCA2-genet sammenlignet med pasienter uten en slik mutasjon. Det er derfor bare behandling av pasienter som har BRCA1/2-mutasjon som blir vurdert i denne metodevurderingen. I Norge vil Lynparza kunne brukes i stedet for cellegift som er dagens standardbehandling.

Resultatene fra PROfound-studien viste at om lag 1 av 3 pasienter som fikk behandling med Lynparza opplevde bedring (dvs. at svulstene ble mindre eller ble borte). Pasientene som fikk Lynparza levde i gjennomsnitt lenger enn pasientene som fikk et nytt hormonlegemiddel. Behandling med hormonlegemiddel gis derimot ikke til disse pasientene i Norge da det ikke er anbefalt. Basert på PROfound-studien kan Legemiddelverket derfor ikke si noe om hvorvidt Lynparza har bedre eller dårligere effekt sammenlignet med dagens standardbehandling som er cellegift.

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og dagens behandling går ut på å gi livsforlengende legemidler etter hverandre så lenge pasientene har effekt av disse. Behandling med Lynparza vil bli gitt i tillegg til dagens standardbehandling, som et ledd i denne sekvensielle behandlingen og vil dermed kunne gi lenger levetid for pasientene.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

PROfound-studien viste at Lynparza har en klinisk relevant effekt hos pasientgruppen som er vurdert, men det er ikke kjent hvor stor denne effekten er sammenlignet med effekten av dagens standardbehandling, cellegift, for samme pasientgruppe.

Siden PROfound-studien har sammenlignet Lynparza med en behandling som ikke brukes i norsk klinisk praksis, har legemiddelfirmaet AstraZeneca forsøkt å sammenligne resultatene mot behandling med cellegift fra en annen studie (CARD-studien). Pasientene i CARD-studien hadde prostatakraft med spredning der hormonbehandling ikke har effekt og var tidligere behandlet med et hormonlegemiddel likt som i PROfound-studien, men det var ikke kjent om pasientene i CARD-studien hadde en mutasjon i BRCA1/2 eller ikke.

Det er flere grunner til at Legemiddelverket ikke kan sammenligne effekten av Lynparza med dagens standardbehandling med cellegift:

- *PROfound-studien sammenlignet Lynparza med et behandlingsalternativ som ikke brukes i Norge:* I PROfound studien er det ikke sammenlignet effekt mot dagens standardbehandling, cellegift. Vi vet derfor ikke hvor stor effekten av Lynparza er sammenlignet med cellegift.
- *I CARD-studien som AstraZeneca har brukt til å sammenligne effekten av Lynparza med cellegift er det ukjent hvor mange pasienter som har en mutasjon i BRCA1/2 genet:* Det er bare om lag 1 av 10 pasienter med prostatakreft som har en mutasjon i BRCA1/2 genet og det finnes lite informasjon om disse pasientene. Vi vet ikke hvordan sykdommen vil utvikle seg, eller hvor godt eller dårlig cellegift virker for de som har denne mutasjonen sammenlignet med de som har samme krefttype uten denne mutasjonen.

Hva koster Lynparza?

Det koster om lag 60 000 kroner for en måneds legemiddelbehandling med Lynparza (maksimalpris, inkludert merverdiavgift). Dette tilsvarer ca. 720 000 NOK i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. I tillegg kommer kostnader knyttet til testing av potensielle pasienter for om de har BRCA 1/2 mutasjon, som vil utgjøre ca. 100 000 kroner per pasient som identifiseres med denne mutasjonen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I en metodevurdering beregnes vanligvis forholdet mellom kostnader og helsegevinster mellom legemidlene som vurderes, i dette tilfellet Lynparza mot cellegift. Forholdet presenteres som en merkostnad per «gode leveår» som oppnås ved den nye behandlingen. Med et godt leveår (på fagspråket kalt et kvalitetsjustert leveår) mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. På grunn av manglende data på hvordan Lynparza virker sammenlignet med cellegift kan ikke Legemiddelverket beregne hvor mange «gode leveår» en pasient eventuelt vinner ved behandling med Lynparza sammenlignet med dagens behandling, cellegift. Det er derfor heller ikke mulig å beregne et troverdig anslag på forholdet mellom nytte og kostnad i denne metodevurderingen.

Hvem avgjør om Lynparza skal tas i bruk?

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lynparza (olaparib). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til ID2020_008: *En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.* Ettersom Legemiddelverket i denne saken ikke har tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne relativ effekt, har vi ikke estimert kostnadseffektiviteten av olaparib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Lynparza til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel (NHA). Den generelle kliniske effekten av Lynparza ved behandling av mCRPC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft

Prostatakraft er den vanligste kreftformen hos norske menn, med omtrent 5000 nye tilfeller årlig. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakraft begynner oftest med en kastrasjonsfølsom fase, der sykdommen responderer på androgen deprivasjonsterapi, men over tid vil sykdommen gå over i en kastrasjonsresistent fase. Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) er en uhelbredelig tilstand og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og/eller øke livskvaliteten. Det er rundt 1000 menn som utvikler mCRPC hvert år, og hovedandelen av mennene som dør av prostatakraft i Norge, har mCRPC.

Pasientgrunnlag

Gitt den forventede forekomsten av BRCA1/2-mutasjoner (kimcelle eller somatiske) i norske pasienter med mCRPC har Legemiddelverket, basert på innspill fra kliniske eksperter, beregnet at om lag 80 pasienter vil være aktuelle for behandling med olaparib hvert år i Norge.

Behandling av mCRPC i norsk klinisk praksis

Nasjonale retningslinjer anbefaler sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter, disse inkluderer abirateron eller enzalutamid (NHA), olaparib ved BRCA1/2-mutasjon (de regionale fagdirektørene har gitt gruppeunntak inntil denne metodevurderingen kommer opp til beslutning), docetaxel, kabazitaxel og radium-223. Førstevalg er gjerne abirateron eller enzalutamid. Pasienter som progredierer på NHA-behandling vil som oftest ikke rebehandles med NHA. Olaparib er indisert til pasienter som har progrediert på behandling med NHA, radium-223 gis kun til en liten gruppe

som har spredning av sykdom til skjelettet, og komparator blir derfor taksanbasert kjemoterapi (docetaxsel og kabazitaxsel).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-nytte analysen siden det ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne relativ effekt, og det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger for behandling av pasienter med prostatakraft, men med ulik pasientpopulasjon og ulike linjer, er det beregnet absolutt prognosetap (APT) som varierer mellom 7 og 11 QALYs (1-4), behandling med enzalutamid i andre linje er mest sammenlignbar med denne metodevurderingen (4). Pasienter med BRCA 1/2-mutasjoner vil være noe yngre enn pasientpopulasjonen aktuell for enzalutamid (69 år), kliniske eksperter har gitt innspill om at alder vil ligge rundt 67-68 år. Det er sannsynlig at absolutt prognosetap (APT) for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner er noe høyere enn APT på ca. 11 QALYs som ble beregnet for enzalutamid (4).

Effektdokumentasjon

Effekten av olaparib for mCRPC pasienter med BRCA1/2 mutasjon ble undersøkt i PROfound-studien, en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie. PROfound-studien viste effekt av olaparib sammenlignet med rebehandling med NHA, en komparator som ikke er aktuell i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener effekten av olaparib for BRCAm-positiv mCRPC er godt dokumentert i PROfound-studien og effekten anses å være klinisk relevant med en responsrate på 33 %, median progresjonsfri overlevelse på 9,8 måneder og median totaloverlevelse på 20,1 måneder. PROfound-studien kan imidlertid ikke gi et estimat på relativ effekt av olaparib sammenlignet med relevant behandling i norsk klinisk praksis, kabazitaxsel eller docetaxsel. Det er ikke publisert kliniske studiedata som muliggjør en direkte sammenlikning eller en justert indirekte sammenlikning av tilstrekkelig god kvalitet for BRCA-muterte pasienter for olaparib og kabazitaxsel eller docetaxsel. Innsendt dokumentasjon kan derfor ikke brukes til å anslå størrelse på relativ effekt av olaparib sammenlignet med kabazitaxsel eller docetaxsel for BRCAm-positiv mCRPC etter progresjon på NHA.

I PROfound-studien var det ingen av pasientene med BRCA-mutasjon som responderte på rebehandling med NHA og Legemiddelverket mener at effekten av rebehandling med NHA i studien kan sammenlignes med støttebehandling eller «best standard of care» (BSC). Hovedandelen av pasientene i PROfound hadde tidligere blitt behandlet med taksanbasert kjemoterapi og en mindre andel hadde mottatt både docetaxsel og kabazitaxsel og ville i norsk klinisk praksis ikke hatt flere tilgjengelige behandlingsalternativer. For BRCAm-pasientene som tidligere var behandlet med taksaner var median justert overlevelsesgevinst på 8,6 måneder for olaparib sammenlignet med NHA.

I Sverige (TLV) og Danmark (Medicinrådet) er olaparib innført i siste linje, etter behandling med både docetaxsel og kabazitaxsel der disse er aktuelle (5, 6). Legemiddelverket har oppsummert TLV sin vurdering i appendiks 2.

Budsjettkonsekvenser

Basert på et anslag på at ca. 80 pasienter er aktuelle for behandling med olaparib årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk olaparib for aktuell pasientpopulasjon vil være om lag 39 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at behandling med olaparib kan gi effekt på overlevelse, men det har ikke vært mulig å kvantifisere den relative effekten av olaparib sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis (kabazitaksel eller docetaksel) for pasienter med BRCAm-positiv mCRPC etter progresjon på NHA. Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår studier som vil gi mer data på olaparib som vil muliggjøre en kvantifisering av den relative effekten sammenlignet med kabazitaksel eller docetaksel, men det pågår en studie (7) på en annen PARP-hemmer som trolig vil kunne belyse effekten av PARP-hemmere sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi for mCRPC pasienter med BRCA-mutasjon.

Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at effekten av olaparib ikke er dårligere enn kabazitaksel for den relevante pasientpopulasjonen. Usikkerheten rundt kostnadseffektivitet i denne saken er høy siden det ikke har vært mulig å kvantifisere den relative effekten, og det er utfordrende å vite hvilken pris som gjør behandling med olaparib kostnadseffektiv.

Legemiddelverket mener at en innføring av olaparib sannsynligvis vil føre til lenger overlevelse for den aktuelle pasientpopulasjonen da olaparib virker på en annen måte enn kjemoterapi, og vil bli gitt sekvensielt med kabazitaksel og/eller docetaksel. For pasienter med mCRPC som ikke har flere behandlingsalternativer, vil olaparib kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC. Olaparib vil være et behandlingsalternativ som siste linje for denne pasientpopulasjon. AstraZeneca har ikke levert en egen analyse for behandling i siste linje i Norge, men AstraZeneca har levert en slik analyse i Sverige og analysen er vurdert av TLV. Legemiddelverket har oppsummert TLV sin vurdering i appendiks 2.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV LYNPARZA.....	3
OPPSUMMERING	6
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (MCRPC).....	14
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT	16
1.4.1 <i>Behandling med olaparib</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
1.4.4 <i>Behandling med kabazitaksel</i>	18
1.4.5 <i>Behandling med docetaksel</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	20
2.1.1 <i>Primærstudien – PROfound</i>	20
2.1.2 <i>Legemiddelverkets vurdering av PROfound studien</i>	30
2.1.3 <i>Indirekte sammenligning av olaparib og kabazitaksel</i>	31
2.1.4 <i>Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenligning av olaparib og kabazitaksel</i>	33
2.1.5 <i>Studier som pågår</i>	35
2.1.6 <i>Legemiddelverkets vurdering oppsummert</i>	35
2.2 KONKLUSJON.....	37
3 ØKONOMISK ANALYSE	38
3.1 BAKGRUNN	38

3.2	KOSTNADER I LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE	38
4	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
4.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELL FOR BEHANDLING.....	43
4.2	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	44
4.3	BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN	47
5	OPPSUMMERING	49
	REFERANSER.....	52
	APPENDIKS 1 – STUDIER SOM PÅGÅR.....	54
	APPENDIKS 2 – TLV SITT UNDERLAG FOR BESLUTNING OM REFUSJON LYNPARZA (OLAPARIB) – NY SØKNAD 55	
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	59

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_008: En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	AstraZeneca AS	
Preparat:	Lynparza	
Virkestoff:	Olaparib	
Indikasjon:	Lynparza er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.	
ATC-nr:	L01X K01	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	03-11-2020	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-02-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21-12-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	13-04-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-02-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-08-2021 28-09-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	20-09-2021 06-10-2021	
Rapport ferdigstilt:	05-07-2022	
Saksbehandlingstid:	561 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 528 dager.	
Saksutredere:	Malene Nerland Ida Jonson	
Kliniske eksperter:	Karol Axcrona, A-hus Kjell Magne Russnes, Oslo universitetssykehus Torgrim Tandstad, St. Olavs hospital Arne Stenrud Berg, Vestre Viken HF	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

ADT	Androgen deprivasjonsterapi
ALP	alkalisk fosfatase
APT	Absolutt prognosetap
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
AUP	Apotekenes utsalgsspris
BICR	Blindet uavhengig evalueringskomité
BRCAm	BRCA mutasjon
BSC	Støttebehandling (best supportive care)
CR	Komplett respons
DCO	Datakutt
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group) utføre enhver normal aktivitet uten
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mCRPC	Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft
MSI-H	Mikrosatelitt instabilitet - høy
MSI-H	Mikrosatelitt instabilitet
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
MVA	Merverdiavgift
NHA	Nytt hormonlegemiddel
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons
PSA	Prostata spesifikt antigen
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Respons evalueringskriterier i solide svulster
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
rPFS	Radiologisk progresjonsfri overlevelse
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
TTD	Tid til behandlingsslutt
TTPP	Tid til smerteprogresjon

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemiddelet olaparib (Lynparza). Legemiddelverket fikk i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til ID2020_008: *En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.* Legemiddelverket har i denne saken ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne estimat på relativ effekt, og har ikke kunnet estimere kostnadseffektiviteten av olaparib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon.

Olaparib er en PARP-hemmer som er godkjent til behandling av flere kreftsykdommer med BRCA-mutasjon. Denne metodevurderingen omfatter bruk av olaparib til peroral behandling av BRCA1/2 mutert, metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel (NHA).

AstraZeneca leverte opprinnelig en kostnad per QALY analyse der olaparib ble direkte sammenlignet med enzalutamid/abirateron og en indirekte sammenligning mot kabazitaksel.

Legemiddelverket har fått innspill fra kliniske eksperter om at kabazitaksel og docetaksel er de legemidlene som vil bli fortrent eller forskjøvet ved innføring av olaparib, se kapittel 1.4.2. AstraZeneca har levert en indirekte sammenligning mellom olaparib og kabazitaksel, men grunnet vesentlige forskjeller i pasientpopulasjonene i de to studiene som ligger til grunn for den indirekte sammenligningen er resultatene svært usikre, og kan ikke aksepteres som input i en kostnad per QALY analyse. For nærmere beskrivelse se kapittel 2. Det er ikke publisert kliniske studiedata som muliggjør en direkte sammenlikning eller en justert indirekte sammenligning av tilstrekkelig god kvalitet for BRCA-muterte pasienter mellom olaparib og kabazitaksel eller docetaksel. Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår studier som vil gi mer data som muliggjør en sammenligning av olaparib mot kabazitaksel eller docetaksel for mCRPC pasienter med BRCA1/2 mutasjon. Det pågår en studie som ser på effekten av en annen PARP-hemmer sammenlignet med docetaksel eller rebehandling med NHA for denne pasientpopulasjonen.

Denne metodevurderingen oppsummerer og vurderer effekt og sikkerhet av olaparib og kostnader ved behandling med olaparib sammenlignet med kabazitaksel og docetaksel. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca. Den innleverte kostnad per QALY-analysen og modellen til AstraZeneca er ikke vurdert eller validert og blir ikke beskrevet videre.

1.2 METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (MCRPC)

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos norske menn, med omtrent 5 000 nye tilfeller årlig. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner for de alle fleste med en kastrasjonsfølsom fase, hvor sykdomsutvikling hemmes ved å fjerne effekten av testosteron, vanligvis ved kirurgi og/eller antihormonterapi (androgen deprivasjonsterapi - ADT). Før eller senere vil imidlertid ikke dette være nok til å hindre progresjon og sykdommen går over i en kastrasjonsresistent fase. Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) er en uhelbredelig tilstand og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Majoriteten av de rundt 1 000 mennene som årlig dør av prostatakreft i Norge, har mCRPC.

Forekomst og prognose

Omtrent 10 % av pasientene med mCRPC har genmutasjoner i BRCA1 eller BRCA2 (8, 9). Disse mutasjonene er assosiert med en lavere alder ved diagnostidspunktet, aggressiv sykdom og dårligere prognose ved lokalisert sykdom. Median alder ved diagnose av prostatakreft i Norge er 70 år(10). Pasientene med BRCA-mutasjoner skiller seg fra prostatakreftpopulasjonen for øvrig ved at de ofte er yngre, kliniske eksperter har gitt innspill om at alderen for disse pasientene vil ligge rundt 67-68 år. European Society for Medical Oncology (ESMO) anbefaler som et minimum å teste menn med metastatisk prostatakreft for somatiske mutasjoner eller delesjoner i BRCA 1/2 og for mikrosatelitt instabilitet (MSI-H). Testing for kimcelle BRCA-mutasjoner er ifølge klinikere bare delvis innført. Det er standard å teste for kimbanemutasjoner ved arvelig kreft og testing for somatiske mutasjoner er under innføring i norsk klinisk praksis. Det arbeides via nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin for å samkjøre etableringen av metode for testing.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Basert på forventet forekomst av kimcelle eller somatiske BRCA1/2 mutasjoner hos norske pasienter med mCRPC har AstraZeneca beregnet at ca. 30 pasienter vil være aktuelle for behandling med PARP-hemmer i Norge hvert år. Dette estimatet støttes ikke av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har kontaktet som mener det er et noe lavt estimat.

Pasientene med BRCA-mutasjoner skiller seg fra prostatakreftpopulasjonen ved at de ofte er yngre enn median alder på 70 år. Det finnes ikke norske data på BRCA-status i Norge, og klinikere Legemiddelverket har snakket med kommer med litt ulike estimater, som varierer fra at ca. 5 - 15 % av pasientene med prostatakreft kan ha en BRCA-mutasjon. I metodevurderingen av apalutamid for kastrasjonsresistent ikke metastatisk prostatakreft (nmCRPC) er det henvist til at ca. 10 % av prostatakrefttilfellene har bakgrunn i arvelig disposisjon (8). Det er ca. 1000 menn som dør årlig av prostatakreft (de fleste med mCRPC) (10). To av klinikerne mener at ca. 600 pasienter vil være aktuelle for BRCA-testing (en del vil være for gamle, for syke osv.). Hvis rundt 10 % vil være BRCA positive, kan man anta at pasientantallet vil ligge mellom 50 - 70 pasienter.

En annen kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at PARP-aktuelle pasienter sannsynligvis må tredobles i forhold til estimatet som AstraZeneca har estimert på 30 pasienter. En annen

kliniker mener at med ca. 1 000 metastatisk prostatakraft tilfeller årlig, og med en forekomst av BRCAm-mutasjon hos 13-15 %, og med en testråte på 80 %, vil det være ca. 90 – 100 pasienter som er aktuell for olaparib. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at om lag 80 pasienter vil være aktuelle for behandling med olaparib.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) er en uheldelig tilstand og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ettersom metodevurderingen ikke beregner kostnad per QALY, men oppsummerer effekt og sikkerhet av olaparib og legemiddelkostnader sammenlignet med kabazitaxel og docetaxel, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har tidligere beregnet alvorlighet for pasienter med prostatakraft, men med ulike pasientpopulasjon og ulike linjer. I de tidligere metodevurderingene apalutamid ([ID2018 014](#), [ID2019 113](#)), abirateron ([ID2017 054](#)) og enzalutamid ([ID2013 014](#), [ID2013 019](#), [ID2013 035](#)) er det beregnet absolutt prognosetap (APT) som varierer fra ca. 7 til ca. 11 QALYs (1-4). Det er enzalutamid til andre linje behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) (4) som er mest sammenlignbar med denne metodevurderingen når vi ser på populasjonen sin alder og hvor langt pasientene har kommet i sykdomsforløpet.

Pasienter med BRCA 1/2-mutasjoner er assosiert med lavere alder ved diagnosetidspunktet enn de uten BRCA1/2 mutasjon. I PROfound studien var gjennomsnittlig alder for BRCAm-populasjonen 67 år, noe kliniske eksperter har bekreftet er representativt for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Pasientene i denne metodevurderingen vil være yngre enn pasientpopulasjonen i enzalutamid på 69 år, og median alder ved prostatakraft diagnose på 70 år. Det er sannsynlig at absolutt prognosetap (APT) for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner er noe høyere enn APT på ca. 11 QALYs som ble beregnet for enzalutamid(4).

1.4 BEHANDLING AV METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT

1.4.1 Behandling med olaparib

- Indikasjon

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

Olaparib er også indisert til behandling av brystkreft, ovarialkreft og adenokarsinom i bukspyttkjertelen.

- Virkningsmekanisme

Olaparib er en poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) hemmer. PARP-enzymene er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkelttråddrudd, og hemming av reparasjon fører til høy grad av genomisk ustabilitet. I kreftceller, som allerede har en høy DNA-skadebelastning sammenlignet med friske celler, fører genomisk ustabilitet på et uakseptabelt nivå til at cellene dør.

- Dosering

Anbefalt dose av olaparib er 300 mg (to tabletter à 150 mg) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Tablett à 100 mg er tilgjengelig for dosereduksjon. Det anbefales at behandlingen fortsettes til progresjon av den underliggende sykdommen, eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

- Bivirkninger

De hyppigste observerte bivirkningene av olaparib ($\geq 10\%$) var kvalme, fatigue, anemi, oppkast, diaré, nedsatt appetitt, hodepine, dysgeusi, hoste, nøyttropeni, dyspné, svimmelhet, dyspepsi, leukopeni og trombocytopeni.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for Lynparza(11).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandlingsretningslinjer

Det er utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakrefte, sist oppdatert i november 2021(12).

Ved behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG¹ < 3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som abirateron eller enzalutamid, olaparib ved BRCA1/2-mutasjoner, docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223. Førstevalg er gjerne abirateron eller enzalutamid, eller kjemoterapi med docetaxsel, med mindre medikamentene er gitt i hormonsensitiv fase. I klinisk praksis velges ofte abirateron eller enzalutamid (nytt antihormonelt medikament, NHA) siden det er bedre tolerert sammenlignet med kjemoterapi. Forutsatt godkjenning av Nye metoder anbefales olaparib til pasienter med BRCA1/2 etter progresjon på et NHA. Rebehandling med docetaxsel kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall der det er gitt i hormonsensitiv fase. Ellers bør andrelinjes kjemoterapi med kabazitaxsel tilbys pasienter som tidligere har mottatt docetaxsel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et NHA. Radium-223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige medikamentene er forsøkt eller kontraindisert. Som hovedregel, og i tråd med internasjonale retningslinjer, anbefales det ikke at abirateron og enzalutamid skal brukes etter hverandre(12).

Norsk klinisk praksis

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at pasienter som tidligere har mottatt NHA og progrediert på denne behandlingen vil i de fleste tilfeller ikke vil motta NHA på nytt. Olaparib er sammenlignet mot rebehandling med NHA, men det er ikke representativt sammenligningsgrunnlag for norsk klinisk praksis siden disse pasientene i dag ikke får rebehandling med NHA. Hvis de nye hormonlegemidlene blir tilgjengelig i et tidligere stadium, vil PARP-hemmer benyttes tidligere og eventuelt forskyve kjemoterapi videre ut i behandlingslinjen. Kliniske eksperter bemerker at det ikke er grunn til å forvente kryssresistens mellom kjemoterapi og olaparib da disse er to ulike behandlingsprinsipper. Det er derfor usikkert i hvor stor grad innføring av olaparib vil fortrenge annen behandling, men heller forskyve behandling med andre medikamenter til senere i sykdomsforløpet. De behandlingalternativene som i størst grad vil bli forskyvet og/eller fortrenget ved en innføring av olaparib vil være docetaxsel og kabazitaxsel. Klinikerne bekrefter at det er en svært heterogen pasientpopulasjon som i ulik grad tidligere har mottatt docetaxsel og/eller kabazitaxsel avhengig av hvilken behandling pasienten har vært gjennom tidligere. Klinikerne mener det er vanskelig å si noe om andelen som får kabazitaxsel eller docetaxsel, men to av klinikerne mener en pragmatisk tilnærming er å anta en 50/50

¹ ECOG – et standardisert klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group) som går fra 0 (i stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning) til 5 (død).

fordeling av de to legemidlene. Som en forenkling antar Legemiddelverket en 50/50 fordeling mellom docetaxsel og kabazitaxsel.

De regionale fagdirektørene ga 21.06.2021 unntak på gruppenivå for olaparib som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel. Bruk gjennom denne unntaksordningen vil være mulig frem til saken fremmes for Beslutningsforum (13). Fra tidligere var pasienter som hadde gjennomført alle godkjente livsforlengende behandlinger også kandidater for olaparib etter individuell godkjenning innad i helseforetakene (HF). Ekspertpanelet anbefalte PARP-hemmer på individnivå for mCRPC pasienter med BRCA1/2 mutasjon.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er kabazitaxsel og docetaxsel.

1.4.4 Behandling med kabazitaxsel

- Indikasjon

Kabazitaxsel (Jevtana) i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert til behandling av voksne med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaxsel.

- Virkningsmekanisme

Kabazitaxsel er et antineoplastisk middel som binder til tubulin og fremmer sammensetningen av tubulin til mikrotubuli, samtidig som nedbryting hemmes. Dette gir stabilisering av mikrotubuli, noe som hemmer cellens evne til å vokse og dele seg og fører til at cellen dør.

- Dosering

Anbefalt dosering er 25 mg/m² gitt som intravenøs infusjon hver 3. uke, kombinert med oral prednison eller prednisolon 10 mg daglig under hele behandlingen. Premedisinering (antihistaminer, kortikosteroid, og H₂-antagonist) bør gis før hver administrering for å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av hypersensitivitetsreaksjoner. Antiemetisk profylakse anbefales i tillegg. Behandling gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene observert ved behandling med kabazitaxsel inkluderer anemi, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni og diaré.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for Jevtana (14).

1.4.5 Behandling med docetaxsel

- Indikasjon

Docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft.

Docetaxsel er også indisert til behandling av brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, adenokarsinom i ventrikkel og kreft i hode og hals.

- Virkningsmekanisme

Docetaxsel er et antineoplastisk middel som binder til tubulin og fremmer sammensetningen av tubulin til mikrotubuli, samtidig som nedbryting hemmes. Dette gir stabilisering av mikrotubuli, noe som hemmer cellens evne til å vokse og dele seg og fører til at cellen dør.

- Dosering

Anbefalt dosering er 75 mg/m² gitt som intravenøs infusjon hver 3. uke. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

- Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxsel gitt alene er nøytropeni, anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for docetaxsel (15).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Olaparib fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 17. september 2020 som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatisk) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel (NHA). PROfound-studien ligger til grunn for MT. AstraZeneca gjennomførte i 2020 et systematisk litteratursøk i relevante databaser og søkestrategi og resultater er dokumentert. CARD-studien ble identifisert av AstraZeneca som mest relevant for å etablere relativ effekt av olaparib sammenlignet med kabazitaksel (standardbehandling i norsk klinisk praksis) i en indirekte sammenligning. Resultatene fra PROfound-studien og den indirekte sammenligningen med CARD-studien danner dokumentasjonsgrunlaget for kostnad per QALY analysen til AstraZeneca.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

AstraZeneca har nevnt en rekke ulike kliniske studier i den innsendte dokumentasjonen som belyser effekt og/eller sikkerhet av ulike komparatorer (abirateron, enzalutamid, docetaksel og kabazitaksel) til behandling av prostatakraft. Legemiddelverket anser kun PROfound-studien og CARD-studien som relevante for denne metodevurderingen.

PROfound-studien ligger til grunn for MT og belyser effekt og sikkerhet av olaparib for BRCA1/2-muterte mCRPC pasienter relativt til rebehandling med NHA, se Tabell 1.

CARD-studien belyser effekt og sikkerhet av kabazitaksel for mCRPC pasienter relativt til rebehandling med NHA og blir brukt i den indirekte sammenligningen av olaparib og kabazitaksel, se Tabell 7.

2.1.1 Primærstudien – PROfound

Tabell 1 er en oversikt over PROfound-studien.

Tabell 1: Oversikt over PROfound-studien

Studie	PROfound (NCT02987543)
Design	Fase III randomisert (2:1) åpen, multisenter,
Populasjon	Pasienter med mCRPC og mutasjon i et av 15 gener involvert i DNA reparasjon som hadde progrediert på behandling med et hormonlegemiddel. Kohort A (mutasjon i BRCA1/2 eller ATM) N=245, BRCAm (mutasjon i BRCA1/2) N=160
Intervensjon	Olaparib 300 mg 2 ganger daglig, N=162 (BRCAm=102)
Komparator	Legenes valgte NHA, N=83 (BRCAm=58)
Primære utfallsmål	Radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)

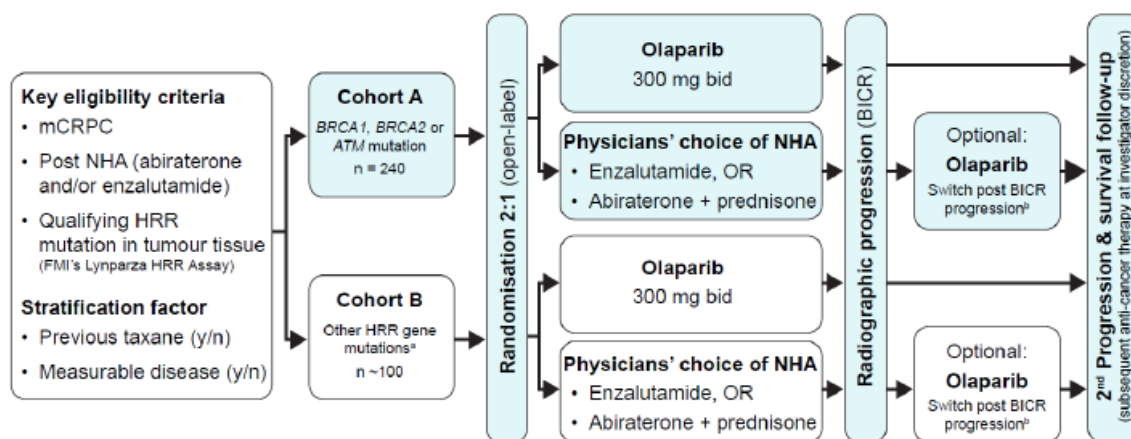
Studie	
PROfound (NCT02987543)	
Sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), tid til andre sykdomsprogresjon (PFS II), tid til smerteprogresjon (TTPP), livskvalitetsdata (EORTC QLQ-C30)
Oppfølgingstid (median)	Datakutt 1 (DCO1): 12,2 måneder Datakutt 2 (DCO2): 21,9 måneder
Hvordan studien er brukt i analysen	Effekt og sikkerhet av olaparib

PROfound-studien undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib versus enzalutamid eller abirateron (NHA) hos pasienter med mCRPC som tidligere hadde progrediert på behandling med NHA og hadde en mutasjon i et av 15 gener involvert i DNA reparasjon (spesifikt homolog rekombinasjonell reparasjon, HRR). Indikasjonen for olaparib til mCRPC ble i etterkant avgrenset av EMA til kun å gjelde pasienter med mutasjoner i enten BRCA1 eller BRCA2. Denne metodevurderingen er derfor også avgrenset til pasienter med BRCA 1/2 mutasjoner i tråd med godkjent indikasjon.

PROfound var en stor placebokontrollert, åpen, randomisert fase III-studie. Pasientene ble delt inn i to kohorter basert på mutasjonsstatus, pasienter med mutasjon i BRCA1/2 eller i ATM utgjorde kohort A, mens pasienter med mutasjon i et av de 12 andre HRR-genene utgjorde kohort B. Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta enten 300 mg olaparib to ganger daglig eller legenes valg av NHA (enzalutamid eller abirateron), behandlingsbytte (crossover) var tillatt. Ved datakutt 2 hadde 86 av 131 (66 %) pasienter i NHA-armen krysset over og fått olaparib. For å kunne si noe om forskjell i totaloverlevelsen mellom de to armene har AstraZeneca benyttet en statistisk metode for å justere for behandlingsbytte, RPSFTM²-metoden.

Det er resultatene for pasienter med BRCA1/2 mutasjon (BRCAm) som er aktuelle for denne metodevurderingen og der det er mulig vil effekten belyses kun for denne subpopulasjonen. I noen tilfeller vil resultater for hele kohort A presenteres, der det ikke finnes egne analyser for BRCAm-populasjonen. Figur 1 viser oversikt over studiedesignet til PROfound-studien.

² RPSFTM – Rank Preserving Structural Failure Time Model



Figur 1: Studiedesign for PROfound studien

2.1.1.1 Pasientkarakteristika PROfound – Kohort A og BRCAm

Om lag halvparten av pasientene som ble inkludert i PROfound-studien hadde en mutasjon i enten BRCA1 eller BRCA2 (BRCAm). I kohort A hadde om lag 60 % av pasientene BRCA1/2-mutasjon, mens 40 % hadde en ATM-mutasjon. Det var 102 BRCAm-pasienter som mottok olaparib, og i hele kohort A var det 162 pasienter som mottok olaparib. Per inklusjonskriteriene hadde alle pasientene metastatisk kastrasjonsresistent sykdom med progresjon på tidligere behandling med NHA.

Pasientene i BRCAm-populasjonen (n=160) hadde en gjennomsnittsalder på 67 år, majoriteten var hvite (65,7%) og hadde mutasjon i BRCA2 (90 %). Alle som deltok i studien var menn og majoriteten av pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus 0-1 (93,3 %). Ved baseline hadde de fleste metastatisk sykdom i skjelettet (86 %) og i lungene (18,5 %). Alle pasientene hadde tidligere mottatt enten behandling med enzalutamid eller abirateron, og 65,4 % hadde mottatt taksanbasert kjemoterapi tidligere, de fleste i metastatisk setting.

Tabell 2 viser baseline pasientkarakteristika for kohort A og for BRCAm-populasjonen fra PROfound-studien.

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristikker fra PROfound studien (Kilde: AstraZeneca)

Baseline characteristics	Cohort A		BRCAm		Sites of disease at baseline, ^b n (%)				
	Olaparib 300 mg bid (n = 162)	Physicians' choice of NHA (n = 83)	Olaparib 300 mg bid (n = 102)	Physicians' choice of NHA (n = 58)	Bone	Respiratory tract	Liver	Bone only	Lymph node only
Age, years									
Mean (SD)	68.0 (8.23)	68.1 (7.36)	67.0	67.1					
< 65, n (%)	54 (33.3)	23 (27.7)	33 (32.4)	21 (36.2)					
≥ 65, n (%)	108 (66.7)	60 (72.3)	69 (67.6)	37 (63.8)					
Race, n (%)									
White	109 (67.3)	55 (66.3)	67 (65.7)	41 (70.7)					
Black or African American	2 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.0)	0 (0)					
Asian	43 (26.5)	19 (22.9)	27 (26.5)	10 (17.2)					
Other	1 (0.6)	1 (1.2)	0	1 (1.7)					
Missing	7 (4.3)	7 (8.4)	6 (5.9)	6 (10.3)					
Mutation status, n (%)									
<i>BRCA1</i>	8 (5.4)	5 (6.6)	8 (7.8)	5 (4.9)*					
<i>BRCA2</i>	80 (54.1)	47 (61.8)	81 (79.4)	47 (46.1)*					
<i>ATM</i>	60 (40.5)	24 (31.6)	0	0					
<i>BRCA1</i> and <i>ATM</i>	1 (7.1)	0	1 (1.0)	0					
<i>BRCA1</i> and other HRRm _s	1 (7.1)	0	1 (1.0)	0					
<i>BRCA2</i> and <i>ATM</i>	2 (14.3)	0	2 (2.0)	0					
<i>BRCA2</i> and other HRRm _s	9 (5.6)	5 (6.0)	9 (8.8)	6 (5.9)*					
<i>ATM</i> and other HRRm _s	1 (7.1)	2 (2.4)	0	0					
					ECOG PS at baseline, n (%)				
					0	1	2		
					84 (51.9)	34 (41.0)	51 (50.0)	22 (37.9)	
					67 (41.4)	46 (55.4)	43 (42.2)	33 (56.9)	
					11 (6.8)	3 (3.6)	8 (7.8)	3 (5.2)	
					Previous taxane treatment, n (%)				
					Yes	No			
					106 (65.4)	52 (62.7)	72 (70.6)	35 (60.3)	
					56 (34.6)	31 (37.3)	30 (29.4)	23 (39.7)	
					Previous NHA use, n (%)				
					Previous docetaxel for mCRPC	160 (98.8) ^d	83 (100)		
					Previous cabazitaxel for mCRPC				
					Previous docetaxel and cabazitaxel for mCRPC				
					Enzalutamide	67 (41.4)	40 (48.2)	42 (41.2)	29 (50.0)
					Abiraterone	61 (37.7)	29 (34.9)	38 (37.3)	21 (36.2)
					Enzalutamide and abiraterone	32 (19.8)	14 (16.9)	20 (19.6)	8 (13.8)

^a'Other HRRm' refers to mutations in genes involved in the HRR pathway other than *BRCA1*, *BRCA2* and *ATM*.

^bAs per investigator assessment. Patients with multiple sites of disease within the same category of extent of disease are counted only once in that category.

^cDerived from eCRF data.

^dAll patients met the exclusion criteria for previous NHA treatment; however, for two patients, data on previous NHA treatment were not present in the eCRF at database lock.

*Feil i tabellen, riktige andeler er: *BRCA1* – 8,6 %, *BRCA2* – 81,0 % og *BRCA2* m/andre HRRm – 10,3 %

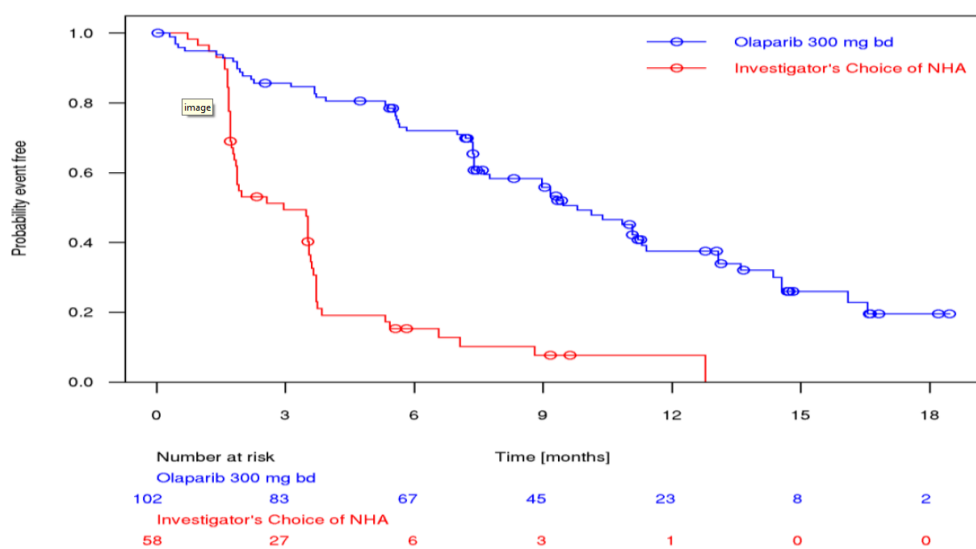
2.1.1.2 Resultater fra PROfound – kohort A og BRCAm

Effekt

Primære endepunkter:

Progresjonsfri overlevelse (PFS) - BRCAm:

Det primære endepunktet var radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) basert på RECIST v 1.1³ vurdert av en blindet uavhengig evalueringskomité (BICR). Ved datakutt 1, juni 2019, hadde 61 % av pasientene i olaparibarmen og 89 % av pasientene i NHA-armen hatt en PFS hendelse, etter en median oppfølgingstid på 7,5 måneder. Median PFS var 9,8 måneder (95% KI: 7,6 – 11,3 måneder) for olaparib og 3,0 måneder (95 % KI: 1,81, 3,55) for NHA.



Figur 2: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse for BRCAm populasjonen i PROfound (Kilde: AstraZeneca)

Sekundære endepunkter:

Totaloverlevelse (OS) - BRCAm:

Ved datakutt 2, mars 2020, var 52 % av OS-hendelsene i olaparib-armen og 71 % (57 % ved justering for behandlingsbytte) av OS-hendelsene i NHA-armen nådd, etter en median oppfølgingstid på 21,9 måneder.

³ RECIST v 1.1 - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 (Response evalueringskriterier i solide svulster)

Tabell 3: Sammendrag av viktige effektfunn hos pasienter med BRCA1/2-mutert mCRPC i PROfound (Kilde: preparatomtalen)

	Olaparib 300 mg to ganger daglig (N = 102)	Utprøvers valg av NHA (N = 58)
rPFS ved BICR^{a,b,c} DCO 4. juni 2019		
Antall hendelser/totalt antall pasienter (%)	62/102 (61) ^c	51/58 (88) ^c
Median rPFS (95 % KI) [måneder]	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
HR (95 % KI) ^c	0,22 (0,15, 0,32)	
Bekreftet ORR ved BICR^a		
Antall objektive respondere/totalt antall pasienter med målbar sykdom ved baseline (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds ratio (95 % KI)	NC (NC, NC)	
OS^a DCO 20. mars 2020^c		
Antall hendelser/totalt antall pasienter (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Median OS (95 % KI) [måneder]	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
HR (95 % KI)	0,63 (0,42, 0,95)	

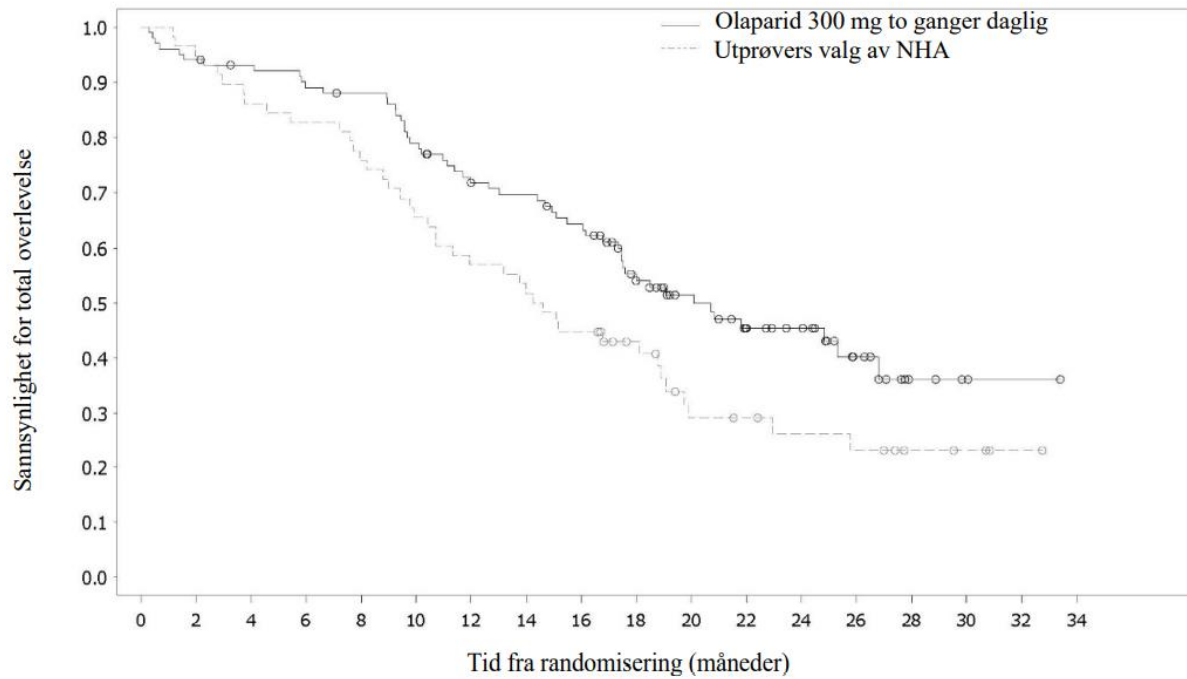
^a Ikke kontrollert for mangfold

^b rPFS 71 % modenhet

^c HR og KI ble beregnet ved bruk av en Cox-proporsjonal hasardmodell som består av vilkår for behandling, faktor og behandling etter faktorinteraksjon.

BICR blindet uavhengig sentral vurdering; KI konfidensintervall; HR hasardratio; NC ikke kalkulerbart; NHA nytt hormonlegemiddel; ORR objektiv responsrate; OS total overlevelse; rPFS radiologisk progresjonsfri overlevelse

Median overlevelse var 20,1 måneder (95% KI: 17,5 måneder - NA) for olaparib og 14,4 måneder for NHA, se Figur 3.



Antall pasienter med risiko:

Olaparib 300 mg to ganger daglig

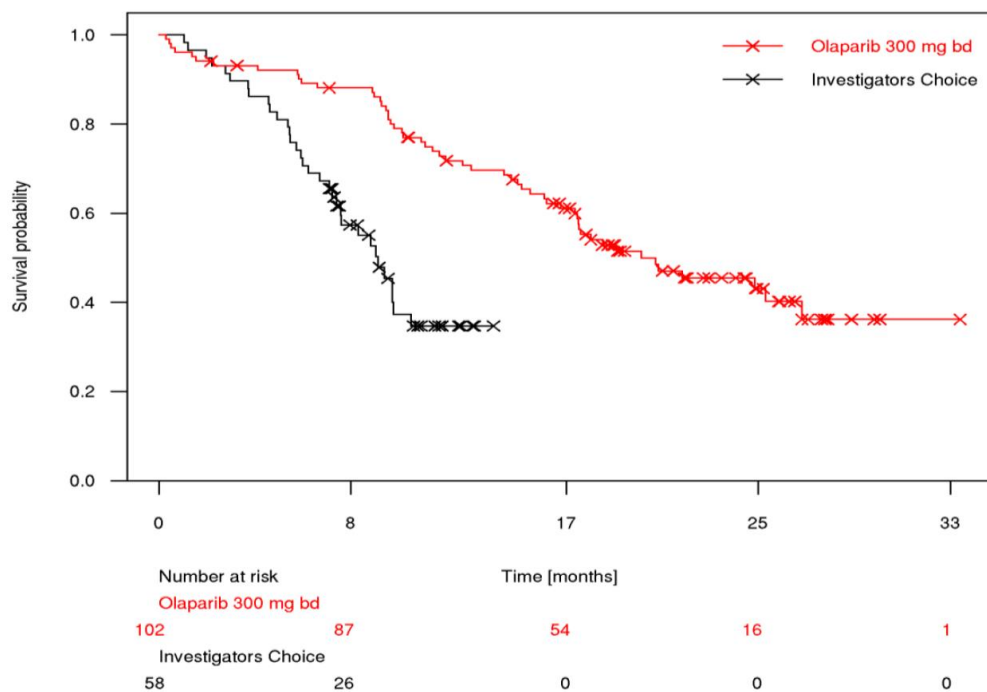
102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

Utprovers valg av NHA:

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Figur 3: Kaplan-Meier kurve for OS for BRCAm populasjonen i PROfound (Kilde: preparatomtalen)

Median overlevelse justert for behandlingsbytte var 20,1 måneder (95% KI: 17,5 måneder - NA) for olaparib og 9,1 måneder for NHA, se Figur 4.



Figur 4: Kaplan-Meier kurve for OS justert for behandlingsbytte for BRCAm populasjonen i PROfound (Kilde: AstraZeneca)

Objektiv responsrate (ORR) – kohort A:

AstraZeneca har ikke gjort egne beregninger for BRCAm-populasjonen for de resterende sekundærendepunktene. Her presenterer Legemiddelverket derfor publiserte resultater for hele kohort A (pasienter med mutasjon i BRCA1/2 eller ATM).

ORR er definert som andelen pasienter med komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) basert på RECIST v 1.1. CR er definert som ingen påvisbare svulster, mens PR er definert som en minimum 30 % reduksjon i sum av diameter av tumorlesjoner. I olaparib-armen i kohort A var responsraten 33 %, 32 % av pasientene hadde en PR og 1 % som hadde en CR. I NHA-armen var det én pasient i kohort A med en PR (2,3 %) mens for BRCAm-pasientene i NHA-armen var det ingen pasienter som responderte på behandlingen (16).

Tid til smerteprogresjon – kohort A:

Tid fra randomisering til smerteprogresjon basert på BPI-SF spørsmål 3 “verste smerte ila. 24 timer” og opiatbruk (AQA score). Median tid til smerteprogresjon var 17,2 måneder for olaparib-armen i kohort A.

Sikkerhet - kohort A + B

Andelene som opplever bivirkninger av grad 3 eller 4 er rapportert i den innsendte PROfound-studien (rapportert fra minst 2 % av pasientene) for olaparib, se Tabell 4.

Tabell 4: Rapporterte bivirkninger for olaparib, NHA, kabazitaxel og docetaxel (Kilde: AstraZeneca)

AE Lists	Probability of Experiencing Grade 3+ Adverse Events per Model Cycle			
	Olaparib	NHA	Cabazitaxel	Docetaxel
Anaemia	22.66%	5.38%	8.00%	5.00%
Neutropenia	3.91%	0.00%	44.72%	32.00%
Thrombocytopenia	3.52%	0.00%	3.20%	1.00%
Pneumonia	3.13%	2.31%	0.00%	0.00%
UTI	1.95%	3.85%	0.00%	0.00%
Sepsis	1.17%	2.31%	0.00%	3.30%
Pulmonary embolism	2.73%	0.77%	0.00%	0.00%
Dyspnea	2.34%	0.00%	0.00%	0.60%
Vomiting	2.34%	0.77%	0.00%	1.20%
Asthenia	1.56%	3.08%	3.97%	0.00%
Fatigue	1.56%	2.31%	3.97%	5.00%
Hypertension	1.17%	2.31%	2.38%	0.00%
Source (details)	PROfound (Cohort A+B) DCO2 [AE grade 3+ among >2% patients in either arm]		CARD trial [AEs of grade 3+ (safety population)]	TAX 327 Study (Tannock 2004) [Grade 3/ 4 AEs for docetaxel + prednisone that occurred or worsened during treatment]; SmPC (EMC, 2020) for infection, vomiting and dyspnea (and sepsis assumed as infection)
Abbreviations: AE = adverse event; NHA = new hormonal agent; SmPC = summary of product characteristics; UTI = urinary tract infection				

Bivirkninger av Grad 3 eller 4 ble rapportert hos ca. 50 % av pasientene som mottok olaparib og det var flest pasienter som fikk bivirkningen anemi.

Det var ca. 24 % i PROfound kohort A som opplevde bivirkninger ved komplikasjoner for skjelettrelaterte hendelser som følge av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Det var blant annet ryggmargskompresjon, patologisk beinbrudd, strålingskade på bein og kirurgi på bein.

Sikkerhetsprofilen til olaparib er forbundet med bivirkninger, men det har som regel ikke krevd seponering av behandlingen ifølge preparatomtalen (11).

Behandlingsvarighet og dosering – kohort A + B

Alle i PROfound-studien startet med en dosering av olaparib på 300 mg (to tabletter à 150 mg) to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Det er anbefalt i preparatomtalen at behandlingen fortsetter inntil progresjon av den underliggende sykdommen eller til uakseptabel toksisitet oppstår(11). Tabell 5 er hentet fra tabell 45 i European public assessment report (EPAR) fra European Medicines Agency (EMA) og viser at en stor andel fikk behandling med olaparib opp til 3 måneder.

Tabell 5: Antall pasienter som har mottatt behandling med olaparib (Kilde: EPAR (16))

Month (approximate)	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=256)	Investigators choice of NHA (N=130)
≥Day 1	256 (100)	130 (100)
≥1 month (30.4 days)	247 (96.5)	123 (94.6)
≥2 months (60.9 days)	228 (89.1)	100 (76.9)
≥3 months (91.3 days)	214 (83.6)	78 (60.0)
≥6 months (182.6 days)	158 (61.7)	39 (30.0)
≥9 months (273.9 days)	100 (39.1)	14 (10.8)
≥12 months (365.3 days)	52 (20.3)	5 (3.8)
≥18 months (547.9 days)	10 (3.9)	1 (0.8)

Tabell 6: Behandlingsvarighet olaparib (Kilde: EPAR (16))

Treatment duration (days)	Olaparib 300 mg bd (N=256)
Total treatment duration^a	
Mean (std)	242.8 (147.68)
Median	227.0
Minimum; Maximum	1; 692
Total treatment days	62145
Actual treatment duration^b	
Mean (std)	229.6 (140.73)
Median	214.5
Minimum; Maximum	1; 589
Total treatment days	58776

Median behandlingstid med olaparib var 227 dager (ca. 7,5 måned) og gjennomsnittlig behandlingstid var 242,8 dager (ca. 8 måneder) (16). Ifølge innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca var median behandlingstid for BRCAm populasjonen med olaparib i PROfound-studien ca. 11,3 måneder. Bivirkninger var den mest vanlige grunnen til doseavbrudd (35,2 %), dosereduksjon (23 %) og doseendring (38,7 %). Median doseintensitet frem til seponering og progresjon var ganske lik, noe som tyder på at de fleste pasientene ble behandlet frem til progresjon (16).

2.1.2 Legemiddelverkets vurdering av PROfound studien

Pasientpopulasjon

Legemiddelverket mener, basert på innspill fra kliniske eksperter, at pasientpopulasjonen fra PROfound-studien i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter har gitt innspill om at det i norsk klinisk praksis vil være færre pasienter med ECOG 0 og flere med ECOG 1/2 enn i PROfound. Det er derfor sannsynlig at totaloverlevelsen vil være noe kortere i norsk klinisk praksis enn det som er observert i PROfound. Gjennomsnittlig alder for BRCAm-populasjonen i PROfound-studien var 67 år. Dette er noe lavere enn gjennomsnittsalder ved diagnose for prostatakreft i Norge (over 70 år), men kliniske eksperter bekrefter at det er rimelig å anta at BRCA1/2 pasienter er yngre og at alder som ligger til grunn i PROfound er representativ for norsk klinisk praksis.

Komparator

Et av inklusjonskriteriene i PROfound var progresjon på tidligere behandling med NHA, og i kontrollarmen i studien ble pasientene rebehandlet med NHA. Dette er ikke anbefalt ifølge norske og internasjonale retningslinjer, da effekten av rebehandling med NHA er vist å være signifikant dårligere enn behandling med kjemoterapi for pasienter med mCRPC (17). Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at pasienter som tidligere har mottatt NHA og progrediert ikke vil motta NHA på nytt. Komparator i PROfound-studien er dermed ikke representativ for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener de behandlingsalternativene som i størst grad vil bli forskjøvet og/eller fortrenget ved en innføring av olaparib vil være docetaxel og kabazitaxel.

Utfallsmål

Effekt

Det primære utfallsmålet var rPFS og ble vurdert av en BICR, noe som minsker risiko for bias forbundet med det åpne studiedesignet i PROfound-studien. For BRCAm-pasientene var median rPFS 9,8 måneder og median OS var 20,1 måneder ved en median oppfølgingstid på 21,9 måneder med 52 % av hendelsene nådd. Dette anses å være klinisk relevant i mCRPC setting, men behandlingsnyttens i forhold til dagens behandling med kabazitaxel og docetaxel er vanskelig å vurdere da det ikke finnes data som belyser effekten for andre behandlingsalternativer enn NHA i den BRCAm-selekterte pasientpopulasjonen.

Ingen av BRCAm-pasientene responderte på rebehandling med NHA i PROfound-studien, og hadde hverken radiologisk tumorrespons eller PSA respons (16). Resultatene fra PROfound for pasientene som fikk rebehandling med NHA kan brukes som et estimat på BSC. I norsk klinisk praksis vil BSC være det eneste som kan tilbys pasienter som har fått taksanbasert kjemoterapi etter progresjon på NHA og ikke har flere tilgjengelige livsforlengende behandlingsalternativer. Hovedandelen av pasientene i PROfound hadde tidligere blitt behandlet med taksanbasert kjemoterapi ved inklusjon i studien (70 % i olaparib-armen og 60 % i NHA-armen) og vil derfor til dels være representative for denne pasientgruppen som ikke har flere behandlinger tilgjengelig.

Resultatene for subgruppen av pasienter som tidligere har mottatt taksaner viser at median rPFS var 1,9 måneder for NHA og 9,0 måneder for olaparib, med en HR på 0,19 (95% KI: 0,12, 0,32). Median totaloverlevelse RPSFTM-justert for behandlingsbytte var 8,9 måneder for NHA og 17,5 måneder for olaparib med en HR på 0,30 (95% KI: 0,08, 1,08). For BRCAm-pasientene som tidligere var behandlet med taksaner var median justert overlevelsesgevinst på 8,6 måneder for olaparib sammenlignet med NHA. Dette tyder på at olaparib også vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer tilgjengelig.

Blant pasientene i PROfound som tidligere hadde mottatt taksaner varierer det hvilke taksaner de har fått, om det er docetaxsel, kabazitaxsel eller begge. Norske kliniske eksperter har bekreftet at også i Norge vil det være en heterogen pasientgruppe som vil være aktuell for olaparib, der antall og type tidligere behandlinger vil være variert.

Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen til olaparib er forbundet med bivirkninger, men disse betegnes som milde til moderate og har som regel ikke krevd seponering av behandlingen ifølge preparatomtalen (11). Behandling med olaparib er forbundet med mildere bivirkninger enn behandling med kabazitaxsel/docetaxsel.

2.1.3 Indirekte sammenligning av olaparib og kabazitaxsel

PROfound-studien inkluderte en komparatorarm som ikke er representativ for behandling i norsk klinisk praksis. For å kunne sammenligne olaparib med relevant komparator genererte derfor AstraZeneca en komparatorarm basert på en annen studie utført på pasienter med mCRPC.

Gjennom et systematisk litteratursøk ble det identifisert én kabazitaxsel-studie på mCRPC, CARD-studien (17), hvor det var et kriterium at pasientene tidligere hadde mottatt og progrediert på NHA. AstraZeneca benyttet CARD-studien siden CARD- og PROfound-studien hadde samme komparator og primærendepunkt, rPFS, og OS som et sekundærendepunkt. Fordi det i CARD-studien var et inklusjonskriterium at pasientene tidligere hadde mottatt docetaxsel brukte AstraZeneca kun “prior-taxanes”-subpopulasjonen fra PROfound i den indirekte sammenligningen. Litteratursøket identifiserte ingen studier der relevante biomarkører er kjent (BRCAm-status). Tabell 7 viser en oversikt over CARD-studien.

Tabell 7: Oversikt over CARD-studien

Studie	CARD-studien (NCT02485691)
Design	Kontrollert, randomisert (1:1), åpen, multisenter, fase IV
Populasjon	Pasienter med mCRPC som tidligere har mottatt og progrediert (raskt) på NHA, N=255, BRCA1/2-mutasjonsstatus er ikke kjent
Intervensjon	Kabazitaxsel, N=129

Studie	CARD-studien (NCT02485691)
Komparator	Abiraterone acetat eller enzalutamid, N= 126
Primære utfallsmål	Radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)
Sekundære utfallsmål	OS, PFS, PSA respons, tumor responsrate, tid til PSA progresjon, livskvalitetsdata, mm.
Oppfølgingstid (median)	9,2 måneder
Hvordan studien er brukt i analysen	Indirekte sammenligning mot olaparib

CARD-studien inkluderte pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med docetaxel og som hadde progresjon innen 12 måneder på NHA (abirateron eller enzalutamid). Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten kabazitaxel eller NHA. Populasjonen i CARD-studien var noe ulik populasjonen i PROfound. AstraZeneca sjekket variabler som var ulike i de to studiene for å se hva som kunne påvirke effekten i rPFS og OS, og som kunne justeres for i den indirekte sammenligningen. Det ble funnet at alder, ECOG funksjonsstatus, lunge- og levermetastaser og alkalisk fosfatase (ALP) var variabler som kunne påvirke rPFS og OS og disse ble det derfor justert for i den indirekte sammenligningen, se Tabell 8.

Tabell 8: Variabler som AstraZeneca justerte for i den indirekte sammenligningen (Kilde: AstraZeneca)

Covariate	PROfound (prior taxane)	PROfound (prior docetaxel only)	CARD	PROfound (reweighted to CARD)
Age (mean)	67.0	66.7	70.0	69.99
Visceral disease (%)	38.8	36.8	16.3	16.3
Alkaline phosphatase (IU/L)	192	176	226.6	226.6
Eco 0-1 (%)	94.0	97.4	95.3	95.29

Det var imidlertid flere variabler som det ikke kunne justeres for, blant annet BRCAm-status, tidligere behandling og tid til progresjon på NHA. En grunnleggende antakelse for en indirekte sammenligning er at studiene som inngår er tilstrekkelig like med hensyn til faktorer som kan påvirke effektresultatene. Denne antagelsen er ikke oppfylt i dette tilfellet da BRCAm-status i CARD-studien ikke er kjent.

Den godkjente indikasjonen for olaparib er begrenset til BRCA1/2 muterte mCRPC pasienter som er en relativt liten subpopulasjon (ca. 10 %) (8, 9). Det gjøres per i dag ingen rutinemessig analyse av BRCAm-

status for mCRPC pasienter og det finnes derfor ingen tilgjengelige data på denne biomarkør-selekterte subpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Fra litteraturen er det kjent at BRCA1/2-mutasjon (særlig BRCA2) gir økt risiko for å utvikle prostatakraft og BRCAM-positive pasienter er ofte yngre ved diagnosetidspunktet (9). Det finnes derimot ikke tilstrekkelig datagrunnlag på hvorvidt BRCAM-status kan være en prognostisk variabel i metastatisk kastrasjonsresistent setting.

2.1.4 Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenligning av olaparib og kabazitaksel

Fordi PROfound-studien sammenlignet olaparib med en komparator som ikke er relevant for norsk klinisk praksis er ikke relativ effekt fra studien relevant for norsk kliniske praksis. Relevant komparator for denne pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis vil for majoriteten av pasientpopulasjonen være taksanbasert kjemoterapi (docetaksel og kabazitaksel). AstraZeneca har derfor gjort en indirekte sammenligning av olaparib mot kabazitaksel ved å bruke studiedata fra CARD-studien som også hadde rebehandling med NHA som komparator. En grunnleggende antakelse for en indirekte sammenligning er at studiene som inngår er sammenliknbare med hensyn til faktorer som kan påvirke effektresultatene, dvs. studiedesign og pasientkarakteristika må være sammenliknbare.

AstraZenecas analyser fant at alder, ECOG funksjonsstatus, visceral sykdom og ALP var variabler som kunne påvirke effektresultatene og disse ble det derfor justert for i den indirekte sammenligningen. Det var imidlertid flere variabler som det ikke kunne justeres for, blant disse var tidligere behandling, tid til progresjon på NHA og BRCAM status. Legemiddelverket anerkjenner at pasientpopulasjonen med mCRPC er en svært heterogen populasjon og at det derfor er vanskelig å justere for tidligere behandling, da dette vil variere stort. Videre er det usikkert hvorvidt tid til progresjon på NHA vil ha en innvirkning på effekten av etterfølgende behandling. Flere kliniske eksperter legemiddelverket har snakket med påpekte at det ikke er vist noen kryssresistens mellom NHA og taksaner eller olaparib og at tid til progresjon på NHA dermed sannsynligvis ikke vil ha noe vesentlig innvirkning på effekt.

Den største og avgjørende begrensningen for den indirekte sammenligningen er at BRCAM-status i CARD-studien ikke er kjent. Pasientpopulasjonen fra PROfound-studien som sammenlignes med CARD-studien er selektert på BRCAM-status og de to pasientpopulasjonene er dermed grunnleggende forskjellige. Da det ikke foreligger data på effekten av behandling med kabazitaksel i den selekterte BRCAM-populasjonen er det ikke kjent hva konsekvensen blir for den indirekte sammenligningen. Heller ikke fra litteraturen er det kjent hvilken innvirkning BRCA1/2 mutasjon kan ha for effekten av kabazitaksel i behandling av mCRPC. Tabell 9 lister opp hvilke variabler som kan ha påvirkning på effektresultatene i CARD- og PROfound-studien som det ikke kan justeres for i den indirekte sammenligningen.

Tabell 9: Variabler det ikke kan justeres for som kan påvirke effektresultatene fra CARD og PROfound

Parameter	Usikkerhet
BRCA-status	BRCA-muterte pasienter har dårligere prognose tidligere i forløpet, men det foreligger ikke data på prognostisk effekt i mCRPC setting. Det finnes heller ikke data på hvorvidt BRCA-status påvirker effekten av kabazitaksel for disse pasientene.
Tid fra start på NHA til progresjon	I CARD studien hadde alle pasientene progrediert i løpet av de første 12 månedene på NHA. I PROfound-studien er det ikke informasjon om når pasientene progredierte etter første behandling med NHA.
Tidligere behandling (stråleterapi eller kirurgi)	Pasientpopulasjonen med mCRPC vil være svært heterogen med hensyn til tidligere behandling og det foreligger ikke informasjon om hvilke tidligere behandlinger pasientene har fått i de to studiene. Det er usikkert hvilken påvirkning dette har for effekten.
Behandlingsbytte	Det er behandlingsbytte i både CARD og PROfound, men dette er det ikke justert for i CARD-studien, kun i PROfound. Behandlingsbytte er vesentlig større i PROfound (69 % mot 33 % i CARD). <i>Med justering for behandlingsbytte i PROfound – favør olaparib</i> <i>Uten justering for behandlingsbytte i PROfound – bias i favør av kabazitaksel</i>

Resultatene fra PROfound viste at olaparib var bedre enn abirateron og enzalutamid på alle de undersøkte effektendepunktene. Resultatene fra CARD-studien viste at kabazitaksel var bedre enn abirateron og enzalutamid på alle de undersøkte effektendepunktene.

Wallis et al. (18) publiserte i 2021 en indirekte sammenligning mellom CARD og PROfound der de i likhet med den innsendte sammenligningen fra AstraZeneca brukte NHA som felles komparator for å sammenligne olaparib mot kabazitaksel. Analysen til Wallis et al. fant i stor grad det samme som analysen til AstraZeneca, olaparib var assosiert med bedre rPFS sammenlignet med kabazitaksel for kohort A. I analysen fra Wallis et al. var OS ikke signifikant forskjellig mellom olaparib og kabazitaksel i noen av subgruppene som ble testet. Heller ikke i den indirekte sammenligningen AstraZeneca leverte var OS for BRCa-populasjonen signifikant forskjellig mellom kabazitaksel og olaparib i analysen som brukte data fra PROfound uten å justere for behandlingsbytte. Når AstraZeneca justerer for behandlingsbytte i PROfound-studien uten å justere for behandlingsbytte i CARD-studien finner de at OS er signifikant forbedret med olaparib sammenlignet med kabazitaksel.

Wallis et al. konkluderte med at analysen de har gjort er hypotese-genererende og har en rekke begrensninger:

- Ukjent BRCAm-status i CARD og mangel på kunnskap om den prognostiske effekten BRCAm-status kan ha på responsen på kabazitaksel
- Vide konfidensintervaller som følge av begrenset pasientantall
- Effekten av behandlingsbytte som var tillatt i begge studiene

I likhet med Wallis et al. mener Legemiddelverket at resultatene fra den indirekte sammenligningen kun kan anses som hypotese-genererende. Da det ikke finnes data på effekten av kabazitaksel (eller docetaksel) i BRCA1/2-muterte mCRPC pasienter sammenlignet med mCRPC pasienter uten en slik mutasjon er det ikke mulig å få pålitelige estimater på relativ effekt fra en slik sammenligning. Dersom effekten av kabazitaksel er bedre for BRCA-muterte mCRPC-pasienter sammenlignet med mCRPC pasienter for øvrig vil den indirekte sammenligningen fra AstraZeneca overestimere den relative effekten av olaparib da det antakelig kun er rundt 10 % av pasientene som har en BRCA-mutasjon. Dersom effekten av kabazitaksel derimot er dårligere for BRCA-muterte pasienter vil den indirekte sammenligningen kunne underestimere den relative effekten av olaparib. Det faktum at hverken den prognostiske effekten av BRCA-mutasjon eller andelen av pasientene i CARD-studien med BRCA mutasjoner er kjent gjør at estimatet på relativ effekt fra den indirekte sammenligningen blir for usikkert til å kunne godtas som input i en helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket har i tillegg fått innspill fra det kliniske miljøet, der risikoen ved å modellere effekter basert på CARD og PROfound trekkes frem. Dette begrunnes med mangelen på data som belyser effekten av kabazitaksel i den selekterte populasjonen med BRCA-mutasjoner og at responsratene i PROfound-studien på rebehandling med NHA var vesentlig lavere enn for samme behandling i CARD-studien. Det kan derfor ikke utelukkes at kabazitaksel kan virke annerledes i den selekterte populasjonen i PROfound.

2.1.5 Studier som pågår

Det pågår mange studier som undersøker effekten av olaparib for en rekke ulike indikasjoner, kombinasjoner og linjer. Til behandling av prostatakraft pågår det også en rekke studier på olaparib i ulike kombinasjoner og linjer, en oversikt over disse studiene finnes i Appendiks 1.

Legemiddelverket er ikke kjent med at noen av de kommende studiene på olaparib vil kunne gi mer informasjon om den relative effekten av olaparib sammenlignet med kabazitaksel eller docetaksel til behandling av mCRPC etter progresjon på NHA hos pasienter med BRCA1/2 mutasjon. Det pågår en studie (7) på en annen PARP-hemmer som trolig vil kunne belyse effekten av PARP-hemmere sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi for denne pasientgruppen.

2.1.6 Legemiddelverkets vurdering oppsummert

PROfound-studien er en stor randomisert, kontrollert studie som evaluerer effekt og sikkerhet av olaparib sammenlignet med enzalutamid eller abirateron (NHA) for pasienter med mCRPC og BRCA1/2 mutasjon som har progrediert på tidligere behandling med NHA. Resultatene fra PROfound viste at olaparib var bedre enn abirateron og enzalutamid på alle de undersøkte endepunktene, men rebehandling med NHA

er ikke en relevant komparator da denne behandlingen anses å ha vesentlig dårligere effekt enn behandling med taksanbasert kjemoterapi. Rebehandling med NHA er ikke anbefalt i nasjonale eller internasjonale retningslinjer for behandling av mCRPC og kliniske eksperter bekrefter at pasienter som har progresjon på NHA ikke vil motta NHA på nytt. Effekten av olaparib for BRCAM-positiv mCRPC fra PROfound studien anses å være klinisk relevant med en median progresjonsfri overlevelse på 9,8 måneder og median totaloverlevelse på 20,1 måneder.

Relativ effekt mot relevant behandling i norsk klinisk praksis, kabazitaksel eller docetaksel, er vanskelig å vurdere da det ikke finnes data som belyser effekten for andre behandlingsalternativer enn NHA i den BRCAM-selekterte pasientpopulasjonen. AstraZeneca har levert en indirekte sammenligning av olaparib mot kabazitaksel ved å bruke studiedata fra CARD-studien og PROfound. Begge disse studiene hadde rebehandling med NHA som komparator. CARD-studien kan ikke belyse effekten av kabazitaksel i den relevante pasientpopulasjonen fra PROfound (mCRPC pasienter med BRCA-mutasjon) siden BRCAM-status i CARD studien ikke er kjent. Legemiddelverket kan derfor ikke godta den indirekte sammenligningen som estimat på den relative effekten av olaparib sammenlignet med kabazitaksel.

BRCA1/2 mutasjon gir økt risiko for å utvikle prostatakraft og er assosiert med aggressiv sykdom og dårligere prognose ved lokalisert sykdom. Pasienter med mCRPC og BRCA-mutasjon er noe yngre enn mCRPC populasjonen for øvrig. Det finnes ikke nok data til å kunne slå fast hvorvidt BRCA-mutasjon gir dårligere prognose også i metastatisk kastrasjonsresistent setting. Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at effekten av olaparib ikke er dårligere enn kabazitaksel for den relevante pasientpopulasjonen.

Responsraten for olaparib var sammenlignbar med den sett for kabazitaksel i CARD-studien (33 % vs. 39 %), median PFS var også sammenlignbar mellom PROfound- og CARD-studien (9,8 mnd. vs. 8,4 mnd.). Median totaloverlevelsen var lenger for BRCAM-positiv mCRPC pasienter behandlet med olaparib i PROfound-studien enn for mCRPC pasienter behandlet med kabazitaksel i CARD-studien (20,1 mnd. vs. 13,9 mnd.). I PROfound fikk en stor andel av pasientene kabazitaksel og/eller docetaksel som etterfølgende behandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at olaparib kan forlenge overlevelsen for disse pasientene da olaparib blir brukt sekvensielt med docetaksel og/eller kabazitaksel.

I PROfound-studien var det ingen av pasientene med BRCA-mutasjon som responderte på rebehandling med NHA. Basert på dette mener Legemiddelverket at effekten av NHA i studien kan sammenlignes med BSC. Hovedandelen av pasientene i PROfound hadde tidligere blitt behandlet med taksanbasert kjemoterapi, en mindre andel hadde mottatt både docetaksel og kabazitaksel og ville i norsk klinisk praksis ikke hatt flere tilgjengelige behandlingsalternativer. For BRCAM-pasientene som tidligere var behandlet med taksaner var median justert overlevelsesgevinst på 8,6 måneder for olaparib sammenlignet med NHA. Legemiddelverket vurderer at olaparib vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer tilgjengelig.

AstraZeneca har ikke levert en egen analyse for behandling i siste linje i Norge, men AstraZeneca har levert en slik analyse i Sverige og analysen er vurdert av TLV. Legemiddelverket har oppsummert TLV sin vurdering i appendiks 2.

TLV vurderer usikkerheten i sin vurdering av olaparib som middels høy. Det danske Medicinrådet vurderer kvaliteten av den samlede evidensen som meget lav. Det danske Medicinrådet vurderer, i likhet med Legemiddelverket, at olaparib har bedre effekt enn BSC, men at det ikke er mulig å vurdere størrelsen på den relative effekten. Medicinrådet har, i likhet med TLV, innført olaparib til behandling av pasienter med mCRPC og BRCA1/2 mutasjon i siste linje.

2.2 KONKLUSJON

Innsendt dokumentasjon kan ikke anvendes til å anslå størrelse på relativ effekt av olaparib sammenlignet med kabazitaksel eller docetaksel for BRCAM-positiv mCRPC etter progresjon på NHA.

Den pågående randomiserte fase III studien TRITON-3 sammenlikner rucaparib, en annen PARP-hemmer, med behandler valg av docetaksel eller rebehandling med NHA til behandling av pasienter med mCRPC og BRCA1/2 eller ATM mutasjon (kimbane og/eller somatisk) som har progrediert på tidligere behandling med NHA for mCRPC. Preliminære resultater fra denne studien ventes i løpet av 2022. Relative effektdata fra denne studien vil trolig kunne belyse effekten av PARP-hemmere sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi for mCRPC pasienter med BRCA-mutasjon og samtidig kunne belyse effekten av NHA sammenlignet med docetaksel for BRCA-mutert mCRPC.

I tilsvar til Legemiddelverkets beslutning om ikke å godta den indirekte sammenligningen mellom olaparib og kabazitaksel har AstraZeneca gitt innspill om at de mener at det finnes dokumentasjon for at NHA kan være en mer passende komparator, altså har bedre effekt, enn taksanbasert kjemoterapi for mCRPC-pasienter med BRCA-mutasjon (19). Denne argumentasjonen fra AstraZeneca står i motsetning til resultatene fra CARD-studien, som viste at kabazitaksel ga signifikant bedre overlevelse for mCRPC-pasienter enn rebehandling med NHA. Legemiddelverket har vurdert studien (Kwon et al.) som AstraZeneca referer til, og mener studien ikke kan underbygge en slik påstand, da det er en retrospektiv studie som kun inkluderte 149 pasienter, hvorav bare 5 pasienter mottok kabazitaksel i andre linje (19). Videre er det behandlingsalternativet som i størst grad blir fortrent ved innføring av ny behandling relevant komparator i en hurtig metodevurdering (20). I en norsk setting har kliniske eksperter bekreftet at dette vil være kabazitaksel og docetaksel.

Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at olaparib ikke har dårligere effekt for BRCAM-positive mCRPC pasienter enn kabazitaksel, men kan ikke kvantifisere den relative effekten av olaparib i forhold til kabazitaksel da BRCAM-status i CARD studien er ukjent. Legemiddelverket anerkjenner at olaparib som en målrettet behandling kan gi økt overlevelse for BRCAM-positive pasienter med mCRPC som et ledd i den sekvensielle behandlingen av mCRPC. Videre vurderer Legemiddelverket at olaparib vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for BRCAM pasienter som har gjennomført alle tilgjengelige livsforlengende behandlinger.

3 ØKONOMISK ANALYSE

3.1 BAKGRUNN

I den innsendte helseøkonomiske analysen sammenlignes olaparib med fire komparatorer, abirateron, enzalutamid, kabazitaksel og docetaksel for behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCAm-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel i en kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad per QALY analysen, se kapittel 1.4.2, men har likevel valgt å bruke noen antagelser fra den helseøkonomiske analysen i beregning av kostnader. I beregninger av kostnader har Legemiddelverket gjort noen justeringer fra AstraZeneca sine beregninger. Antagelsene som ligger til grunn for kostnadene er antatt å være relevante for denne metodevurderingen, men ikke nødvendigvis som referanser i fremtidige metodevurderinger.

Klinikerne mener det er vanskelig å si noe om andelen som får kabazitaksel eller docetaksel, men to av klinikerne mener en pragmatisk tilnærming er å anta en 50/50 fordeling av de to legemidlene. Som en forenkling antar Legemiddelverket en 50/50 fordeling mellom docetaksel og kabazitaksel. Legemiddelverket mener det er relevant å belyse kostnadsforskjeller mellom olaparib og kabazitaksel og docetaksel.

3.2 KOSTNADER I LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE

Det er inkludert en rekke kostnader i den helseøkonomiske modellen fra AstraZeneca, delt inn i legemiddelkostnader før og etter progresjon, oppfølging og testkostnader.

Kostnadene som er inkludert:

- Legemiddelkostnader
 - Maksimal AUP
 - Doseintensitet
 - Tid på behandling
- Administrasjonskostnader for legemidler
- Samtidig legemiddelbehandling
- Etterfølgende behandling – etter progresjon
- Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon
- Kostnader i livets slutfase
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Testkostnad for BRCA-mutasjon

Kostnadene som er inkludert i den helseøkonomiske modellen er ikke validert av Legemiddelverket fordi den innsendte kostnad per QALY analysen ikke blir brukt videre. Legemiddelverket sammenligner legemiddelkostnader for olaparib og kabazitaksel og docetaksel, og det er disse kostnadene som inngår i budsjettberegningene. Det er også en kvalitativ gjennomgang av andre kostnader, som er inkludert i den

helseøkonomiske modellen til AstraZeneca, men som ikke er en del av budsjettkonsekvensene. Legemiddelverket har gjort en kvalitativ vurdering av relevansen av de ulike kostnadene.

Legemiddelkostnader for olaparib

Legemiddelkostnaden for de pasientene som mottar behandling med olaparib er basert på kostnad per pakke/enhet/mg, dosering fra preparatomtale/PROfound studien og doseintensitet fra PROfound-studien. Det er beregnet kostnader per pakke for olaparib med utgangspunkt i apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.) med ulike styrker.

Olaparib er tilgjengelig i 150 mg og 100 mg tabletter i pakker på 56 tabletter per pakke og tablettene kan ikke deles. De to pakkene koster det samme med maksimal AUP, [REDACTED]. Kostnaden for en pakke med olaparib 100 mg/150 mg med 56 tabletter er 22 204 NOK (uten mva.). Kostnad per tablett (100 mg/150 mg) er 397 NOK (uten mva.).

Ved behov for dosereduksjon brukes 100 mg tablettene. Olaparib skal tas to ganger daglig, totalt 600 mg per dag (300 mg per gang). AstraZeneca tok utgangspunkt i observert forbruk fra PROfound-studien, og at noen pasienter reduserte dosen, og benyttet en gjennomsnittlig dose på 549 mg per dag. Olaparib skal tas inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger, det er ingen stoppregel innen en tidsperiode.

I tabell 47 i EPAR-dokumentet fra EMA finnes det en oversikt over andelen av pasienter som måtte justere dosen (16). Majoriteten av pasientene som mottok olaparib (82,8 % til 55,8 %, avhengig av tidsperioden) tok mellom 500 og 600 mg/per dag. Første dosejustering var til 250 mg per gang (tilsvarende en dagsdose på 500 mg), og andre dosejustering var til 200 mg per gang (tilsvarende en dagsdose på 400 mg). Det var ikke mulig å øke dosen igjen etter dosereduksjon. Ved en dosereduksjon på inntil 200 mg per dag (dagsdose på 400 mg) vil pasienten fortsatt ta fire tabletter daglig med lik kostnad som full dosering når pakningsprisen på olaparib 100 mg og 150 mg er lik. For å gjenspeile den virkelige kostnaden i klinisk praksis, har Legemiddelverket valgt å legge til grunn en full dose, 600 mg per dag, for alle pasienter. Dosejustering vil ikke påvirke den reelle kostnaden før doseringen reduseres med mer enn 200 mg per dag.

For olaparib vil noen pasienter hente ut flere pakker fra apoteket og deler av pakkene blir ikke brukt på grunn av dosereduksjon eller avslutning av behandling, men pakkene er hentet ut av apotek og betalt for. Legemiddelverket vurderer at det ikke er god nok informasjon for å beregne svinn i denne metodevurderingen, selv om det er ønskelig, og inkluderer ikke svinn for olaparib. Når det er mulig å beregne svinn for et legemiddel så skal det gjøres, så antagelsen som å ikke inkludere svinn i denne metodevurderingen er ikke førende for senere metodevurderinger. Den daglige legemiddelkostnaden for olaparib blir 1 586 NOK og 48 278 NOK per måned (30,44 dager).

Legemiddelkostnader for den totale behandlingen med olaparib kan beregnes med ulike forutsetninger.

I PROfound studien var median behandlingstid for pasientene ca. 7,5 måned (227 dager) med olaparib og den gjennomsnittlige behandlingstid var ganske lik, ca. 8 måneder (242,8 dager) (16). Ifølge innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca var median behandlingstid for BRCAm populasjonen med olaparib i PROfound studien ca. 11,3 måneder. Tid til behandlingsslutt (TTD) er definert som tidspunktet fra randomisering til behandlingen avsluttes (planlagt behandling ferdig eller behandlingsavbrudd) eller død. TTD data var tilgjengelig fra datakutt mars 2020 (DCO2). Behandlingsvarigheten er kalkulert etter TTD-kurven i den helseøkonomiske modellen, med behandlingsstopp etter progresjon. Det er behandlingstid 7,5 måned, 11,3 måneder og TTD data som ligger til grunn i beregning av budsjett, se kapittel 4.

Legemiddelkostnader for kabazitaksel og docetaksel

Legemiddelkostnaden for kabazitaksel og docetaksel er i henhold til kroppsoverflaten (BSA, m²). Gjennomsnittlig kroppsoverflate var ikke tilgjengelig fra PROfound-studien eller CARD-studien, så AstraZeneca har lagt til grunn en kroppsoverflate på 1,91 m² fra Sacco et al. som beregnet gjennomsnittlig kroppsoverflate for kreftpasienter i UK og antar at det samme er relevant i norsk klinisk praksis (21). Det er inkludert svinn for legemidlene som gis ved intravenøs behandling ved at det er modellert at hele IV dosen medgår i behandlingen. Det er beregnet kostnader per hetteglass for kabazitaksel og docetaksel med utgangspunkt i apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.). Kostnaden for ett hetteglass med kabazitaksel 60 mg/ml er 40 742 NOK (uten mva.) og kostnaden for ett hetteglass docetaksel 160 mg er 8 331 NOK (uten mva.)

Kabazitaksel gis som én times infusjon hver tredje uke (25 mg/m²), i kombinasjon med 10 mg prednisolon daglig. Totalt blir det 47,75 mg kabazitaksel med en kroppsoverflate på 1,91 m², men det er antatt at hele IV dosen på 60 mg medgår i behandlingen. Behandlingskostnaden per gang (hver tredje uke) blir 40 742 NOK for kabazitaksel. Kostnaden per måned (30,44 dager) blir 59 057 NOK for kabazitaksel. Kostnaden for prednisolon er ubetydelig, og inngår ikke i kostnadsberegningene.

Docetaksel gis som én times infusjon hver tredje uke (75 mg/m²), i kombinasjon med 5 mg prednisolon to ganger daglig. Totalt blir det 143,25 mg docetaksel med en kroppsoverflate på 1,91 m², men det er antatt at hele IV dosen på 160 mg medgår i behandlingen. Behandlingskostnaden per gang (hver tredje uke) blir 8 331 NOK for docetaksel. Kostnaden per måned (30,44 dager) blir 12 076 NOK (uten mva.) for docetaksel. Kostnaden for prednisolon er ubetydelig, og inngår ikke i kostnadsberegningene.

Legemiddelverket mener inkludering av svinn for kabazitaksel og docetaksel er en akseptabel tilnærming. Kabazitaksel er en svært kostbar kjemoterapi og brukes ikke like ofte som de billigere variantene av kjemoterapi. Det er dermed ikke sannsynlig at det vil være mulig å gjenbruke rester av hetteglass etter endt intravenøs infusjon.

Legemiddelkostnader for den totale behandlingen med kabazitaksel og docetaksel kan bergenes med ulike forutsetninger. Det ble ikke observert noe behandlingsvarighet for kabazitaksel og docetaksel, så det ble i den helseøkonomiske modellen lagt til grunn behandlingsvarighet lik rPFS kurven fra CARD som en proxy, eller inntil 10 behandlingssykluser etter innspill fra AstraZenecas kliniske eksperter. Det er antatt

maks 10 behandlingssykluser for docetaxsel. Det er en svakhet at observerte data for behandlingsslengde for kabazitaxsel og docetaxsel ikke er tilgjengelig. Den indirekte sammenligningen godkjennes ikke og rPFS som behandlingsslengde for kabazitaxsel og docetaxsel kan ikke legges til grunn. I preparatomtalen for kabazitaxsel er det beskrevet klinisk effekt og sikkerhet, og der henvises det til en studie med kabazitaxsel hvor det ble gitt maksimalt 10 sykluser, og median antall behandlingssykluser var 6 (14). Det er behandlingsslengdene 6 sykluser og 10 sykluser som ligger til grunn i beregning av budsjett, se kapittel 4.

Administrasjonskostnader for legemidler

Administrasjonskostnader er en kostnad inkludert for de legemidlene som gis gjennom intravenøs infusjon. Det er ikke antatt noen administrasjonskostnad for de legemidlene som gis oralt. Administrasjon av infusjon tar med tidsbruk for helsepersonell, produksjon på apotek, engangsutstyr, kostnader for tilleggsmedikasjon og overheadkostnader. Administrasjonskostnader vil være aktuell for kabazitaxsel og docetaxsel, men ikke for olaparib. Det er en fordel at olaparib kan tas oralt og hjemme og ikke avhenger av at pasienten må dra til sykehus for å motta behandling med kabazitaxsel og docetaxsel.

Samtidig legemiddelbehandling

AstraZeneca har inkludert legemiddelkostnader for behandling samtidig med olaparib og kabazitaxsel og docetaxsel. Det er lagt inn kostnader for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, allergi, for å motvirke kvalme og redusere varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos pasienter som behandles med konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi mot malignitet. Kostnadene er modellert noe lavere for olaparib enn for kabazitaxsel og docetaxsel per måned.

Etterfølgende behandling

Den etterfølgende behandlingen er gitt til pasientene etter progresjon. AstraZeneca modellerte andelene som mottar etterfølgende behandling etter olaparib fra PROfound-studien (DCO2, kohort A). Andelen som fikk etterfølgende behandling etter kabazitaxsel er hentet fra CARD-studien og det er antatt at andelen som mottar etterfølgende behandling etter docetaxsel er det samme som i CARD-studien. Det er antatt etterfølgende behandling med kabazitaxsel, docetaxsel, mitoxantron, abirateron, enzalutamid, radium-223 og best supportive care (BSC), og her inngår behandling med oxycontin, laktulose og metylprednisolon. Etterfølgende behandling varierer etter hva pasientene tidligere har mottatt som behandling i de ulike behandlingsslinjene. De totale kostnadene for etterfølgende behandling lå i samme kostnadsintervall, mellom 65 000 NOK for olaparib og 75 000 NOK for kabazitaxsel og docetaxsel, og har lite å si for kostnadene ved behandling av olaparib eller kabazitaxsel og docetaxsel.

Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon

I oppfølgingskostnadene inngår det kostnader for konsultasjoner og ulike tester. Behovet for oppfølging og tester før og etter progresjon er basert på input AstraZeneca har fått fra en norsk klinisk ekspert. Det er inndelt i behov for besøk hos kreftlege, oppfølging av sykepleier, blodprøve, prostataspesifikt antigen (PSA) måling og CT-skann de første tre månedene, og fra fire måneder og utover, når pasienten er på behandling før progresjon. Når pasientene ikke er på behandling, men før de progredierer er det antatt at pasienter i begge behandlingsarmer og uavhengig av etterfølgende behandling vil ha behov for poliklinisk oppfølging, oppfølging av spesialisert sykepleier, blodprøve og PSA måling.

Oppfølgingskostnadene for pasienter før progresjon som får behandling er i intervallet 700 NOK og 3 000 NOK per måned, avhengig av om det er de første tre månedene eller senere, og hva slags oppfølging det er antatt det er behov for ved bruk av olaparib eller kabazitaksel eller docetaksel. Oppfølgingskostnadene for pasienter før progresjon som ikke er på behandling er 1 796 NOK per måned. Det er ikke antatt noe behov for oppfølging etter progresjon.

Det er knyttet usikkerhet til behovet for oppfølging og tester før og etter progresjon. Kostnadene har lite å si for analysen og Legemiddelverket har ikke validert kostnadene nærmere.

Kostnader i livets slutfase

Det er inkludert en engangskostnad for terminal pleie som inntreffer når en pasient er døende. Kostnader i livets slutfase har lite å si for analysen.

Bivirkninger

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i minst én av behandlingsarmene i PROfound studien, CARD og TAX237, se Tabell 4 under kapittel 2 for oversikt over bivirkningene. Kostnadene ved behandling av bivirkninger skal reflektere konsultasjon og tester som er nødvendig for å følge opp bivirkningene. Kostnadene ved behandling av bivirkninger har lite å si for analysen og Legemiddelverket har ikke validert kostnadene noe nærmere.

Testkostnad for BRCA mutasjon

Kostnaden for BRCA-testing er basert på enhetskostnaden for testing, ganget med antallet pasienter som må testes for å oppdage én pasient som er BRCA-positiv. I PROfound studien var 9,7 % av populasjonen BRCA-positiv og AstraZeneca har antatt at alle med diagnosen prostatakraft vil testes for BRCA i norsk klinisk praksis. Det er benyttet en prevalens fra PROfound studien på 9,7 %, som betyr at man må teste 10,3 personer for å oppdage én pasient som er BRCA-positiv. Det er benyttet en enhetskostnad på 9 847 NOK for BRCA-testing (22).

Testkostnader:

Testkostnad*(1/prevalens)

$$9847*(1/0,097) = 101\ 515$$

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis, og bare delvis innført for noen sykehus. Dette ble forklart nærmere i kapittel 1.2. Hvis BRCA-testing for pasienter med prostatakraft innføres som en standardtest og ikke trenger å belastes et spesifikt legemiddel vil det ikke påvirke kostnaden ved bruk av olaparib. Så lenge BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis er kostnaden for BRCA-testing en kostnad som må ses i sammenheng med bruk av olaparib. Ved siden av legemiddelkostnaden for olaparib vil BRCA-testing føre til ca. 100 000 NOK i merkostnader per pasient som mottar behandling med olaparib.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har i metodevurderingen av olaparib gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvensene. Budsjettvirkningene er basert på et scenario der olaparib fortrenger behandling med kabazitaksel og docetaksel, og det er bare legemiddelkostnader som er med i beregning av budsjettkonsekvenser.

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

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

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELL FOR BEHANDLING

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil få tilbud om olaparib, men Legemiddelverket mener en antagelse på at ca. 30 menn, som AstraZeneca har estimert, er et for lavt antall basert på innspill fra klinikerne, se kapittel 1.2.1. Klinkerne mener at estimatene varierer fra 50-100 pasienter per år. Legemiddelverket antar at ca. 80 pasienter vil være aktuelle for behandling med olaparib, med forutsetning om at det blir etablert en praksis for å teste for BRCA-mutasjon blant pasienter med prostatakreft. Ifølge klinikere er testing for BRCA-mutasjon allerede på plass ved noen sykehus og det jobbes med samkjøring om å etablere testing nasjonalt. Legemiddelverket legger som en forenkling til grunn samme andel for innfasing av olaparib som AstraZeneca, men at det i år 5 er 80 nye pasienter som er aktuelle for behandling med olaparib dersom det tas i bruk. Pasientantallet øker etter hvert som BRCA-testing blir innført som standard på alle sykehus og flere BRCAm-positive pasienter blir identifisert. Det er ikke gjort en validering av innfasingshastigheten fra år 1 til år 5, økning av antall pasienter, som AstraZeneca legger til grunn. Som en forenkling antar Legemiddelverket en 50/50 fordeling mellom kabazitaksel og docetaksel, se forklaring i kapittel 1.4.2.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza (olaparib) i de første fem årene dersom metoden innføres er presentert i Tabell 10. Dersom Lynparza (olaparib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i Tabell 11.

Tabell 10: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Lynparza tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib)	11	32	72	80	80
Jevtana (kabazitaksel)	0	0	0	0	0
Docetaksel	0	0	0	0	0

Tabell 11: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Lynparza IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib)	0	0	0	0	0
Jevtana (kabazitaksel)	5,5	16	36	40	40
Docetaksel	5,5	16	36	40	40

4.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

Legemiddelkostnadene per år er basert på kostnaden per pakning/hetteglass og dosering.

Legemiddelpriser er maks AUP inkludert mva. uten diskontering.

I Tabell 12 og Tabell 13 vises en detaljert oversikt over kostander for olaparib, kabazitaksel og docetaksel.

Tabell 12: Kostnad per pakning for olaparib, kabazitaksel, og docetaksel, maksimal AUP og LIS AUP, inkludert mva.

Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Antall per pakke	Pakningspris (maksimal AUP inkl. mva)	Pakningspris (LIS AUP inkl. mva)
Olaparib	Tablett	100 mg /150 mg	56 stk	27 755 NOK	██████████
Kabazitaksel	Hetteglass	60 mg	1 stk	50 928 NOK	██████████
Docetaksel	Hetteglass	160 mg	1 stk	10 414 NOK	██████████

Tabell 13: Kostnad per tablett/hetteglass, per døgn/syklus og måned for olaparib, kabazitaksel og docetaksel, maksimal AUP inkludert mva. per pasient

Virkestoff	Pakningspris (maksimal AUP inkl. mva.)	Pris per tablett/hetteglass (maksimal AUP inkl. mva.)	Dose per døgn/syklus	Døgnkostnad/ syklus kostnad (maksimal AUP inkl. mva.)	Måned kostnad (maksimal AUP inkl. mva.)
Olaparib	27 755 NOK	496 NOK	4 stk	1 983 NOK	60 347 NOK
Kabazitaksel	50 928 NOK	50 928 NOK	60 mg	50 928 NOK	73 821 NOK
Docetaksel	10 414 NOK	10 414 NOK	160 mg	10 414 NOK	15 095 NOK

Tabell 14: Kostnad per tablett/hetteglass, per døgn/syklus og måned for olaparib, kabazitaksel og docetaksel, LIS AUP inkludert mva. per pasient

Virkestoff	Pakningspris (LIS AUP inkl. mva.)	Pris per tablett/hetteglass (LIS AUP inkl. mva.)	Dose per døgn/syklus	Døgnkostnad/ syklus kostnad (LIS AUP inkl. mva.)	Måned kostnad (LIS AUP inkl. mva.)
Olaparib	██████████	██████████	4 stk	██████████	██████████
Kabazitaksel	██████████	██████████	60 mg	██████████	██████████
Docetaksel	██████████	██████████	160 mg	██████████	██████████

Behandlingsvarigheten som er kalkulert etter TTD-kurven er hentet fra den helseøkonomiske modellen, med behandlingsstopp etter progresjon. Utgifter per pasient representerer et vektet gjennomsnitt siden pasienter faller fra underveis i behandlingen. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient for Lynparza (olaparib) er på ca. 556 000 NOK i år én, 117 000 NOK i år to, og 4 000 NOK i år tre. Totalt er legemiddelutgift per pasient for Lynparza (olaparib) på ca. 677 000 NOK når TTD-data ligger til grunn. I Tabell 15 er legemiddelutgiftene for olaparib beregnet med ulike forutsetninger for hvor lenge behandlingen varer.

Tabell 15: Behandlingskostnader med olaparib, maks AUP og LIS AUP inkludert mva. per pasient

Virkestoff	Legemiddelutgift (Behandling 7,5 måned)	Legemiddelutgift (Behandling 11,3 måneder)	Legemiddelutgift (Behandling TTD-data)
Olaparib (maksimal AUP inkl. mva)	452 605 NOK	681 924 NOK	677 000 NOK
Olaparib (LIS AUP inkl. mva)	██████████	██████████	██████████

I Tabell 16 er legemiddelutgiftene for kabazitaksel og docetaksel beregnet med ulike forutsetninger for hvor lenge behandlingen varer.

Tabell 16: Behandlingskostnader med kabazitaksel og docetaksel, maks AUP og LIS AUP inkludert mva. per pasient

Virkestoff	Legemiddelutgift (Behandling 6 sykluser)	Legemiddelutgift (Behandling 10 sykluser)
Kabazitaksel (maksimal AUP inkl. mva)	305 568 NOK	509 280 NOK
Kabazitaksel (LIS AUP inkl. mva)		
Docetaksel (maksimal AUP inkl. mva)	62 484 NOK	104 140 NOK
Docetaksel (LIS AUP inkl. mva)		

Det vil påløpe kostnader for olaparib ved BRCA-testing på ca. 100 000 NOK som en engangskostnad. Olaparib kan gis oralt i motsetning til kabazitaksel som må gis intravenøst. Administrering intravenøst er en ekstra kostnad som påløper hver behandlingssyklus med kabazitaksel og docetaksel som ikke påløper for olaparib. Kostnaden for BRCA-testing og administrering intravenøst er ikke inkludert i legemiddelutgifter per pasient eller budsjettvirkningene.

Tabell 17: Legemiddelutgifter per pasient per år for de tre ulike metodene (maksimal AUP, inkl. mva.).

Virkestoff	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) (Behandling 7,5 måned)	452 605 NOK	0	0	0	0
Lynparza (olaparib) (Behandling TTD-data)	556 000 NOK	117 000 NOK	4 000 NOK	0	0
Jevtana (kabazitaksel) (Behandling 6 sykluser)	305 568 NOK	0	0	0	0
Jevtana (kabazitaksel) (Behandling 10 sykluser)	509 280 NOK	0	0	0	0
Docetaksel (Behandling 6 sykluser)	62 484 NOK	0	0	0	0
Docetaksel (Behandling 10 sykluser)	104 140 NOK	0	0	0	0

4.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkningene med hensyn på legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (maksimal AUP inkl. mva.) ved innføring av Lynparza (olaparib) er presentert i Tabell 18. Det er beregnet budsjettkonsekvenser med behandlingsvarighet for Lynparza (olaparib) basert på TTD-data og behandlingsvarigheten til kabazitaksel og docetaksel er 6 sykluser.

Budsjettkonsekvenser i år fem ved å innføre behandling med olaparib utgjør ca. 39 millioner NOK, når legemiddelprisene er basert på maksimal AUP (inkl. mva.).

Tabell 18: Forventet budsjettvirkning på helsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (olaparib per år) oppgitt i NOK med maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) får offentlig finansiering	6 118 381	19 087 072	43 834 742	53 044 665	54 126 317
Lynparza (olaparib) ikke får offentlig finansiering	2 024 286	5 888 832	13 249 872	14 722 080	14 722 080
Budsjettvirkning av anbefaling	4 094 095	13 198 240	30 584 870	38 322 585	39 404 237

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) vil ha en budsjettkonsekvens på ca. 39 millioner NOK inkludert (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettberegningene er basert på en antagelse om at behandling med Lynparza (olaparib) erstatter behandling med Jevtana (kabazitaksel) og docetaksel. Usikkerhetsmomentene med størst betydning for utfallet av beregningene er diskutert under.

Pasientantall

Estimatene for pasientantall er usikre siden det ikke finnes norske data på hvor mange pasienter med metastatisk prostatakraft som har BRCA-mutasjon. Basert på innspill fra de kliniske ekspertene er pasientantallet trolig et sted mellom 50 og 100 pasienter. Ved å legge hhv. 50 og 100 pasienter til grunn, blir budsjettvirkningene i år 5 etter en eventuell innføring av metoden på ca. 25 millioner NOK og 49 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.).

Kostnader ved BRCAm testing

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at BRCA-testing ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis, og bare delvis innført for noen sykehus. Hvis BRCA-testing for pasienter med prostatakraft innføres som en standardtest og ikke trenger å belastes et spesifikt legemiddel vil det ikke påvirke kostnaden ved bruk av olaparib. Så lenge BRCA-testing ikke er innført som

en standardtest i norsk klinisk praksis er kostnaden for BRCA-testing en kostnad som må ses i sammenheng med bruk av olaparib. Ved siden av legemiddelkostnaden for olaparib vil BRCA-testing av potensielle pasienter føre til ca. 100 000 NOK i merkostnader per pasient som mottar behandling med olaparib.

Kostnader knyttet til behandlingsvarighet og bruk av komparator

Budsjettberegningene er basert på behandlingsvarighet for olaparib fra TTD- data i PROfound og vi har ikke noe observert behandlingsvarighet for kabazitaksel og docetaksel for BRCAm pasienter med prostatakraft og la til grunn 6 sykluser, som er median behandlingsslengde fra preparatomtalen til kabazitaksel (14). Hvor mange sykluser med kabazitaksel og docetaksel pasienter med BRCAm prostatakraft vil motta er usikkert, [REDACTED]

[REDACTED] Det kan komme en fremtidig prisnedgang for kabazitaksel som følge av at generika har fått markedsføringstillatelse.

Fordeling av bruken mellom kabazitaksel og docetaksel som komparator er usikker. Hvis en større andel av pasientene mottar docetaksel enn 50 %, vil budsjettberegningene bli høyere siden docetaksel er et billigere legemiddel enn kabazitaksel.

Kostnader knyttet til administrering av legemidlene

Olaparib kan gis oralt i motsetning til kabazitaksel og docetaksel som må gis intravenøst. Administrering intravenøst er en ekstra kostnad som påløper hver behandlingssyklus med kabazitaksel og docetaksel som ikke påløper for olaparib. En inkludering av disse kostnadene vil føre til noe lavere budsjettvirkninger.

5 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har metodevurdert olaparib som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte NHA.

Legemiddelverket har vurdert effekt:

Effekten av olaparib for mCRPC pasienter med BRCA1/2 mutasjon ble etablert i PROfound-studien, en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie. PROfound-studien viser effekt for olaparib sammenlignet med en komparator (rebehandling med NHA) som ikke er aktuell i norsk klinisk praksis. Effekten av olaparib for BRCAm-positiv mCRPC fra PROfound-studien anses å være klinisk relevant med en responsrate på 33 %, progresjonsfri overlevelse på 9,8 måneder og totaloverlevelse på 20,1 måneder. Relativ effekt av olaparib sammenlignet med relevant behandling i norsk klinisk praksis, kabazitaksel eller docetaksel, er vanskelig å vurdere da det ikke finnes data som belyser effekten for andre behandlingsalternativer enn NHA i den BRCAm-selekterte pasientpopulasjonen. En indirekte sammenligning utarbeidet av AstraZeneca har estimert den relative effekten av olaparib sammenlignet med kabazitaksel, og brukt studiedata fra CARD-studien som i likhet med PROfound hadde rebehandling med NHA som komparator. CARD-studien kan ikke belyse effekten av kabazitaksel i den relevante pasientpopulasjonen fra PROfound, mCRPC pasienter med BRCA-mutasjon, da BRCAm-status i CARD studien ikke er kjent. BRCA1/2 mutasjon gir økt risiko for å utvikle prostatakraft og er assosiert med aggressiv sykdom og dårligere prognose ved lokalisert sykdom, pasienter med mCRPC og BRCA-mutasjon er derfor noe yngre enn mCRPC populasjonen ellers. Det finnes ikke nok data til å kunne slå fast hvorvidt BRCA-mutasjon har en prognostisk effekt i metastatisk kastrasjonsresistent setting. Innsendt dokumentasjon kan derfor ikke brukes til å anslå størrelse på relativ effekt av olaparib sammenlignet med kabazitaksel eller docetaksel for BRCAm-positiv mCRPC etter progresjon på NHA. Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at effekten av olaparib ikke er dårligere enn kabazitaksel for den relevante pasientpopulasjonen, og mener at en innføring av olaparib sannsynligvis vil føre til lenger overlevelse for den aktuelle pasientpopulasjonen da olaparib vil bli gitt sekvensielt med kabazitaksel og/eller docetaksel. Videre vurderer Legemiddelverket at olaparib vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer tilgjengelig. Legemiddelverket mener at effekten av NHA i PROfound-studien kan sammenlignes med BSC for BRCAm-pasientene grunnet manglende effekt av NHA-behandling for disse pasientene. Hovedandelen av pasientene i PROfound hadde tidligere blitt behandlet med taksanbasert kjemoterapi og en mindre andel hadde mottatt både docetaksel og kabazitaksel og ville i norsk klinisk praksis ikke hatt flere tilgjengelige behandlingsalternativer. Det er ikke ventet at antall linjer taksanbasert kjemoterapi vil ha betydelig innvirkning på effekten av olaparib for disse pasientene da virkningsmekanismene for olaparib og taksaner er vesentlig forskjellige. Legemiddelverket vurderer at overlevelsesgevinsten på 8,6 måneder for olaparib sammenlignet med NHA, rapportert i analyser som er justert for cross-over i PROfound studien, indikerer at behandling med olaparib vil kunne gi økt overlevelse sammenlignet med BSC for pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer tilgjengelig. AstraZeneca har ikke levert en egen analyse for behandling i siste

linje i Norge, men AstraZeneca har levert en slik analyse i Sverige og analysen er vurdert av TLV. Legemiddelverket har oppsummert TLV sin vurdering i appendiks 2.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Ved bruk av olaparib, 600 mg per dag, er den månedlige behandlingskostnaden for olaparib ca. 60 000 NOK per pasient (med maksimal AUP, inkl. mva.). Dette tilsvarer ca. 720 000 NOK i legemiddelkostnader dersom pasienten behandles i ett år. Dersom pasienten får behandling under ett år, fører dette til lavere behandlingskostnader. Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere kostnadseffektiviteten av olaparib basert på den innsendte helseøkonomiske modellen siden vi ikke kan godta estimatene for relativ effekt.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger for behandling av pasienter med prostatakraft, men med ulik pasientpopulasjon og ulike linjer er det beregnet absolutt prognosetap (APT) som varierer mellom 7 og 11 QALYs (1-4), behandling med enzalutamid i andre linje er mest sammenlignbar med denne metodevurderingen (4). Pasienter med BRCA 1/2-mutasjoner er assosiert med lavere alder ved diagnostidspunktet enn de uten BRCA1/2 mutasjon. I PROfound studien var gjennomsnittlig alder for BRCa-mutasjonspopulasjonen 67 år, noe kliniske eksperter har bekreftet er representativt for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Pasientene i denne metodevurderingen vil være yngre enn pasientpopulasjonen i enzalutamid på 69 år, og median alder ved prostatakraft diagnose på 70 år. Det er sannsynlig at absolutt prognosetap (APT) for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner er noe høyere enn APT på ca. 11 QALYs som ble beregnet for enzalutamid (4).

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

PROfound-studien er på grunn av komparatorarmen ikke egnet til å gi estimat på relativ effekt av olaparib sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis. Per nå er det heller ikke identifisert resultater fra andre studier som inkluderer en relevant mCRPC pasientpopulasjon med BRCA mutasjon som kan brukes inn i en indirekte sammenligning. CARD-studien som ble brukt av AstraZeneca til en indirekte sammenligning av olaparib og kabazitaksel kan ikke belyse effekten av kabazitaksel i den relevante pasientpopulasjonen fra PROfound da BRCa-status i CARD-studien ikke er kjent. Den indirekte sammenligningen kan dermed ikke benyttes til å kvantifisere en troverdig relativ effekt. AstraZeneca har ansvaret for å dokumentere den relative effekten av olaparib sammenlignet med dagens standardbehandling for den aktuelle pasientgruppen i Norge. Legemiddelverket har konkludert med at AstraZeneca foreløpig ikke har klart å dokumentere dette på en tilstrekkelig god måte.

Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår studier som vil gi mer data på olaparib som vil muliggjøre en kvantifisering av den relative effekten sammenlignet med kabazitaksel eller docetaksel i fremtiden, men det finnes andre PARP-hemmere som er i kliniske studier for behandling av mCRPC. Den pågående randomiserte fase III studien TRITON-3 sammenlikner rucaparib, en annen PARP-hemmer, med

behandlers valg av docetaxel eller rebehandling med NHA til behandling av pasienter med mCRPC og BRCA1/2 eller ATM mutasjon (kimbane og/eller somatisk) som har progrediert på tidligere behandling med NHA for mCRPC. Preliminære resultater fra denne studien ventes i løpet av 2022. Relative effektdata fra denne studien vil trolig kunne belyse effekten av PARP-hemmere sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi for mCRPC pasienter med BRCA-mutasjon og samtidig kunne belyse effekten av NHA sammenlignet med docetaxel for BRCA-mutert mCRPC.

Det er usikkert hvor lenge pasienter vil motta behandling med olaparib og behandlingsvarigheten påvirker hvor mye den totale behandlingstkosten blir med olaparib. BRCA-testing er ikke er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis, og bare delvis innført for noen sykehus. Hvis BRCA-testing for pasienter med prostatakreft innføres som en standardtest og ikke trenger å belastes et spesifikt legemiddel vil det ikke påvirke kostnaden ved bruk av olaparib.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på antagelsen om at ca. 80 pasienter er aktuelle for behandling med olaparib årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk olaparib for aktuell pasientpopulasjon vil ha en budsjettvirkning på om lag 39 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret.

Budsjettvirkningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 05-07-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Malene Nerland
Ida Jonson

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft. 2021.
2. Statens Legemiddelverk. Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikkemetastatisk prostatakraft (nmCRPC). 2020.
3. Statens Legemiddelverk. Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi. 2019.
4. Statens legemiddelverk. Enzalutamid (Xtandi) til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). 2014.
5. TLV. Lynparza tabletter ingår i högkostnadsskyddet för ytterligare en patientgrupp 2022 [Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-05-20-lynparza-tabletter-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html>].
6. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende olaparib til behandling af BRCA 1/2-mutert metastaserende kastrationsresistent prostatakraft 2021 [Available from: https://medicinraadet.dk/media/quybnkn3/medicinr%C3%A5dets_vurdering_vedr-olaparib_til_mcrpc_med_brc2-vers-1-0x_adlegacy.pdf].
7. Ryan CJ, Abida W, Bryce AH, Balar AV, Dumbadze I, Given RW, et al. TRITON3: An international, randomized, open-label, phase III study of the PARP inhibitor rucaparib vs. physician's choice of therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination deficiency (HRD). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(6_suppl):TPS389-TPS.
8. Kreflex. Prostatakraft [Available from: <https://kreflex.no/Prostatakraft>].
9. Shah S, Rachmat R, Enyiona S, Ghose A, Revythis A, Boussios S. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Assessment, Implications and Treatment Considerations. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23).
10. Krefregisteret. Prostatakraft <https://www.krefregisteret.no/Temasider/krefiformer/Prostatakraft/2021> [
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Lynparza.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. 2021.
13. Nye metoder. Referat interregionalt fagdirektørmøte 21. juni 2021 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppeniv%C3%A5/Sak%20170-21%20Godkjent%20referat%20interregionalt%20fagdirekt%C3%B8rm%C3%B8te%2021%20juni%202021%20publisering%20Nye%20Metoder.pdf>].
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Jevtana.
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Docetaxel.
16. EMA. European Public Assessment Report - Lynparza. 2020.
17. Sternberg CN, Castellano D, de Bono J, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Older Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the CARD Study. *Eur Urol*. 2021;80(4):497-506.

18. Wallis CJD, Klaassen Z, Jackson WC, Dess RT, Reichert ZR, Sun Y, et al. Olaparib vs Cabazitaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2110950.
19. Kwon DH, Chou J, Yip SM, Reimers MA, Zhang L, Wright F, et al. Differential treatment outcomes in BRCA1/2-, CDK12-, and ATM-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 2021;127(12):1965-73.
20. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>].
21. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PloS one*. 2010;5(1):e8933.
22. Norum J, Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Undlien DE, et al. BRCA mutation carrier detection. A model-based cost-effectiveness analysis comparing the traditional family history approach and the testing of all patients with breast cancer. *ESMO open*. 2018;3(3):e000328.

APPENDIKS 1 – STUDIER SOM PÅGÅR

Innenfor prostatakreft pågår det en rekke studier på olaparib og andre PARP-hemmere i ulike kombinasjoner og linjer, og et utvalg av disse er oppsummert i tabellen under.

NCT id	Tittel	Fase
NCT05262608	The Study of Olaparib in Newly Diagnosed mCRPC Patients With HRR Gene Mutation (PROspect)	Fase 2
NCT03012321	Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With mCRPC With DNA Repair Defects	Fase 2
NCT01972217	Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating mCRPC.	Fase 2
NCT03732820	Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Fase 3
NCT04748042	Focal Radiation With Pulsed Systemic Therapy of Abiraterone, Androgen Deprivation Therapy (ADT), Lynparza Towards Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer (FAALCON)	Fase 2
NCT04556617	PLX2853 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone and in Combination With Olaparib in Subjects With mCRPC	Fase 1/2
NCT04336943	Durvalumab and Olaparib for the Treatment of Prostate Cancer in Men Predicted to Have a High Neoantigen Load	Fase 2
NCT04038502	Carboplatin or Olaparib for BRCA Deficient Prostate Cancer (COBRA)	Fase 2
NCT03810105	A Study of Olaparib and Durvalumab in Prostate Cancer	Fase 2
NCT03787680	Targeting Resistant Prostate Cancer With ATR and PARP Inhibition (TRAP)	Fase 2
NCT02861573	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in mCRPC (MK-3475-365/KEYNOTE-365)	Fase 1/2
NCT03516812	Testosterone and Olaparib in Treating Patients With CRPC	Fase 2
NCT03434158	Olaparib Maintenance in Patients With mCRPC After Docetaxel Treatment Reaching Partial or Stable Response (IMANOL)	Fase 2
NCT03317392	Testing the Safety of Different Doses of Olaparib Given Radium-223 for Men With Advanced Prostate Cancer With Bone Metastasis	Fase 1/2
NCT03263650	Study of Olaparib Maintenance Following Cabazitaxel-Carbo in Men With AVPC	Fase 2
NCT03047135	Olaparib in Men With High-Risk Biochemically-Recurrent Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy, With Integrated Biomarker Analysis	Fase 2
NCT02893917	Testing Two Oral Drugs Combination (Cediranib and Olaparib) Compared to a Single Drug (Olaparib) for Men With Advanced Prostate Cancer	Fase 2
NCT05005728	XmAb [®] 20717 Alone or in Combination With Chemotherapy or Targeted Therapy (olaparib) in Patients With mCRPC	Fase 2
NCT03748641	A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With mCRPC (MAGNITUDE)	Fase 3
NCT03395197	Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC (TALAPRO-2)	Fase 3
NCT04821622	Study of Talazoparib With Enzalutamide in Men With DDR Gene Mutated mCSPC (TALAPRO-3)	Fase 3

APPENDIKS 2 – TLV SITT UNDERLAG FOR BESLUTNING OM REFUSJON LYNPARZA (OLAPARIB) – NY SØKNAD

Den 20.05.2022 publiserte TLV at Lynparza (olaparib) inngår i *høgstnadsskyddet* for en pasientgruppe med prostatakraft.⁴ TLV trekker frem at det ikke er vist at Lynparza er mer effektiv enn de andre behandlingsalternativene for spredning av prostatakraft eller at Lynparza er kostnadseffektiv sammenlignet med de andre behandlingsalternativene. De andre behandlingsalternativene skal ha gitt utilstrekkelig effekt, eller ikke være aktuelle, før Lynparza benyttes (5).

Olaparib ble innført for følgende indikasjon i Sverige: «*Olaparib som monoterapi for behandling av voksne pasienter med mCRPC og BRCA1/2 mutasjoner (kimcelle og/eller somatisk) som har progrediert etter behandling med et nytt hormonelt legemiddel (NHA) og der behandling med docetaxel, kabazitaxel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller der disse behandlingene ikke er aktuelle.*»

I Sverige søkte AstraZeneca om en begrenset indikasjon sammenlignet med godkjent indikasjon i MT for olaparib. TLV sin vurdering er av den begrensede indikasjonen, og ikke godkjent indikasjon i MT som Legemiddelverket vurderer i denne rapporten. Legemiddelverket oppsummerer TLV sin vurdering av olaparib for den begrensede populasjonen hvor effektdataene er basert på resultater fra undergrupper i PROfound studien. Legemiddelverket har ikke gjort noen vurdering av TLV sin rapport inkludert hvorvidt kostnader /ressursbruk i analysen er overførbare til norske forhold.

TLV vurderer at støttebehandling (best supportive care, BSC) er riktig komparator i analysen.

TLV sin hovedanalyse:

- Relevant pasientpopulasjon ved sammenligning mot BSC antas å være Kohort A – kun pasienter som tidligere har mottatt taksaner (n=106 i olaparib-armen og 52 i NHA-armen).
- NHA-armen i PROfound-studien ble brukt som en proxy for BSC.
- Effektdataene er hentet direkte fra subpopulasjonen i PROfound og ekstrapolert
- Helserelaterte livskvalitet er hentet fra PROfound-studien
- Det er lagt til grunn legemiddelkostnader for olaparib med behandlingsslengde hentet fra PROfound-studien (tid til behandlingsslutt (TTD)-kurven).
- Andre typer kostnader som er inkludert i analysen er besøk hos kreftlege, oppfølging av sykepleier, blodprøve, prostataspesifikt antigen (PSA) måling og CT-skann. Det er inkludert kostnader for BRCA-testing og for livets slutfase.

⁴ [Lynparza tabletter inngår i høgstnadsskyddet för ytterligare en patientgrupp - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV](#)

Tabell 19: Resultater fra TLV sin hovedanalyse for Olaparib sammenlignet med BSC

	Lynparza	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	587 950 kr	8 975 kr	578 976 kr
Vårdkostnader under behandling	27 320 kr	10 288 kr	17 032 kr
Vårdkostnader etter behandling	30 048 kr	16 652 kr	13 395 kr
Kostnader, totalt	714 301 kr	106 059 kr	608 242 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	0,72	0,28	0,44
Levnadsår (odiskonterat)	1,83	0,83	1,01
Kvalitetsjusterte levnadsår (QALYs)	1,12	0,45	0,67
Kostnad per vunnet levnadsår	632 565 kr		
Kostnad per vunnet QALY	901 883 kr		

I sin hovedanalyse har TLV beregnet kostnad per vunnet QALY til ca. 900 000 kr sammenlignet med BSC.

Usikkerhet

Usikkerheten i beregningen av kostnad per vunnet QALY har TLV vurdert til middels høy og trekker spesielt frem etterfølgende behandling som en kilde til usikkerhet. Majoriteten av pasientene i NHA-armen krysset over til behandling med olaparib ved progresjon og valg av justeringsmetode for behandlingsbytte har stor innvirkning på estimatet på relativ effekt. Mange pasienter i olaparib-armen fikk også etterfølgende behandling, hovedsakelig med taksaner og TLV vurderer det som usikkert hvordan dette bidrar til overlevelsen.

Pasientpopulasjon:

Fordi TLV vurderte olaparib til behandling i siste linje så de kun på pasienter som tidligere hadde mottatt taksanbehandling. I sin vurdering valgte TLV å hente effektdata fra subpopulasjonen Kohort A, kun pasienter som tidligere har mottatt taksaner, fremfor subpopulasjonen av pasienter med BRCA1/2-mutasjon (BRCAm). Studien var ikke dimensjonert for å kunne analysere individuelle mutasjoner og BRCAm er en subgruppe som ble definert i etterkant (post-hoc). For å best kunne skille ut effekten av taksaner fra effekten av olaparib gikk TLV for den predefinerte gruppen «Kohort A, prior taxane subgroup» der tidligere bruk av taksaner er balansert mellom de to armene. TLV kommenterer at effektforskjellen i PFS mellom olaparib og BSC vil underestimeres noe ved å se på Kohort A, kun pasienter som tidligere har mottatt taksaner, fremfor bare å se på BRCAm-pasientene, men at det er den beste løsningen da denne gruppen er stratifisert på tidligere taksanbehandling. Blant pasienter i PROfound-studien som ikke tidligere hadde mottatt taksaner var det ikke observert noen statistisk signifikant overlevelsesgevinst ved behandling med olaparib sammenlignet med NHA, samtidig som disse pasientene levde lenger, noe som taler for at taksaner har god effekt for denne pasientgruppen.

Overlevelse:

Overlevelsedata fra PROfound-studien er relativt modne, men valg av funksjon for ekstrapolering av OS data vil allikevel ha en relativt stor innvirkning på analysen. Gompertz, Weibull og generalisert gamma er de funksjonene som gir den beste statistiske passformen til Kaplan Meier data for olaparib-armen, mens Weibull, log-logistisk og lognormal gir best passform for NHA-armen. TLV har belyst effekten av å variere valg av funksjon for ekstrapolering i sensitivitetsanalyser (se Tabell 20).

Behandlingsbytte:

AstraZeneca har justert for behandlingsbytte da en stor andel av pasientene i NHA-armen byttet til behandling med olaparib ved progresjon. De har brukt RPSFTM-metoden som bruker data fra alle pasienter, både de som byttet til olaparib og de som står igjen i NHA-armen. I tillegg er det benyttet re-sensurering, som sammenlignet med punkttestimater uten re-sensurering tenderer mot å overestimere effektforskjellen. TLV vurderer at justering av behandlingsbytte resulterer i omfattede usikkerheter i resultatet. TLV varierer derfor antagelsen om inkludering/ekskludering av re-sensurering i sensitivitetsanalyser (se Tabell 20). TLV rapporterer ikke resultater fra sensitivitetsanalyser basert på studiedata uten noen justering for behandlingsbytte.

Etterfølgende behandling:

To tredeler av pasientene i PROfound hadde tidligere mottatt taksanbasert kjemoterapi, men TLV poengterer at det var om lag 80 % av pasientene i olaparib-armen og 75 % i NHA-armen som ikke tidligere hadde mottatt kabazitaksel. TLV problematiserer at der behandlingsbytte blir korrigert for i NHA-armen, så er det rundt halvparten av pasientene i olaparib-armen som mottar etterfølgende behandling hvorav over halvparten ble behandlet med taksaner. Dette medfører at en andel får kabazitaksel som etterfølgende behandling og dermed en bedre effekt etter progresjon. TLV stiller derfor spørsmål rundt hvilken innvirkning etterfølgende behandling kan ha på overlevelsen i PROfound. Fra det kliniske miljøet har TLV fått innspill om at det ikke er mulig å dra noen slutninger om innvirkningen av etterfølgende behandling på overlevelse ut i fra tidligere kunnskap innen mCRPC-området fordi pasientpopulasjonen i PROfound er svært selektert (selektert på mutasjonsstatus, må ha progrediert på NHA og ha mottatt taksanbasert kjemoterapi). I tillegg finnes det ikke data for at noen annen behandling enn olaparib kan ha effekt for den aktuelle pasientgruppen ettersom det her er snakk om behandling i siste linje.

Samlet sett vurderer TLV at det finnes omfattende usikkerheter i overførbarheten av effekten fra PROfound-studien til den aktuelle pasientpopulasjonen (behandling i siste linje for mCRPC pasienter med BRCA1/2-mutasjon). Videre vurderer TLV at det er stor usikkerhet rundt effekten av olaparib over tid etter progresjon. TLV sine sensitivitetsanalyser er vist i Tabell 20.

Tabell 20: TLV sine sensitivetsanalyser

	Grundscenari	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad	Skillnad i QALY	ICER
Grundscenari			608 242 kr	0,67	901 883 kr
Generella antaganden					
Tidshorisont	10 år	15 år	608 245 kr	0,67	901 867 kr
		5 år	606 491 kr	0,66	914 259 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	613 858 kr	0,70	875 405 kr
		5%	604 755 kr	0,66	919 151 kr
Effektantaganden					
OS extrapolering	Weibull	Generaliserad gamma	604 751 kr	0,59	1 020 423 kr
		Gompertz	605 293 kr	0,59	1 022 322 kr
		Exponential	613 182 kr	0,77	795 131 kr
		Log-normal	623 418 kr	1,10	565 080 kr
		Log-logistisk	615 867 kr	0,89	695 318 kr
PFS extrapolering	Gompertz	Weibull	607 276 kr	0,68	897 733 kr
		Generaliserad gamma	607 683 kr	0,67	902 084 kr
		Exponential	607 267 kr	0,68	892 027 kr
		Log-normal	604 590 kr	0,69	874 629 kr
		Log-logistisk	604 712 kr	0,69	872 221 kr
Extrapolering OS och PFS	OS: Weibull PFS: Gompertz	OS och PFS: Generaliserad gamma	604 161 kr	0,59	1 020 810 kr
		OS och PFS: Exponential	612 503 kr	0,78	787 992 kr
		OS och PFS: Log-normal	621 101 kr	1,12	554 390 kr
		OS och PFS: Log-logistisk	612 707 kr	0,91	675 428 kr
Cross-over	Med recensering	Utan recensering	606 140 kr	0,63	968 653 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd Lynparza	TTD: generaliserad gamma	TTD: gompertz	608 920 kr	0,67	902 888 kr
		TTD: weibull	626 134 kr	0,67	928 413 kr
		Median behandlingslängd från PROfound	650 040 kr	0,67	963 860 kr
		Behandling till progression	554 577 kr	0,67	822 310 kr
Kostnader					
Efterföljande behandling	Exkluderat	Inkluderat	609 182 kr	0,67	903 277 kr
Biverkningskostnader	Inkluderat	Exkluderat	604 801 kr	0,67	896 780 kr
SRE kostnader	Inkluderat	Exkluderat	612 493 kr	0,67	908 187 kr
Vårdkostnader "under behandling"	Behandlings-specifik	Resursutnyttjande för Lynparza appliceras för BSC	605 393 kr	0,67	897 659 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttoförlust till följd av begränsad återstående livslängd	Inkluderat	Exkluderat	608 242 kr	0,64	948 926 kr
Nyttoförlust pga. biverkningar och SRE	Inkluderat	Exkluderat	608 242 kr	0,67	903 860 kr
Subgrupp					
Subgrupp samt cross-over	Kohort A – taxanexponerade	BRCA1/2-mutation	663 276 kr	0,91	732 672 kr
		Med recensering			
	Med recensering	BRCA1/2-mutation	657 389 kr	0,77	852 464 kr
		Utan recensering			

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

17. juni 2022

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT til metodevurdering av ID2020_008

Det ser ut til å være en enighet i systemet for Nye Metoder (NM) om at olaparib har en klinisk relevant mereffekt i form av økt overlevelse og alt ligger derfor til rette for at relativ effekt og IKER kan beregnes. Olaparib ble i Juni 2021 tatt inn i *Unntaksordningen* ettersom den kliniske effekten var så stor at man ikke kunne vente på å ta legemiddelet i bruk hos en populasjon med et stort udekket medisinsk behov. SLV skriver også i rapporten at olaparib gir en overlevelsesgevinst.

SLV rapporten konkluderer med at relativ effekt ikke er relevant mot komparatoren NHA og at den ikke kan etableres mot kabazitaxel, og det vises også til usikkerhet. Disse vurderingene er AZ uenige i og mener at SLV ikke har:

1. vurdert om relativ effekt fra studien er overførbart til klinisk praksis (og eventuelt i en senere linje)
2. i tilstrekkelig grad forsøkt å etablere relativ effekt
3. evaluert størrelsen av og betydningen av usikkerhet utfyllende nok
4. forsøkt å etablere IKER for en begrenset populasjonsom (f.eks for de som ikke har flere alternativer igjen)

AstraZeneca mener at Legemiddelverket har avsluttet saksbehandlingen for tidlig uten at relevante saksopplysninger om nytten av mereffekt for hele eller deler av pasientgruppen er blitt vurdert godt nok.

Ad pkt 1: Behandling av pasienter med mCRPC og BRCAm i norsk klinisk praksis og overførbarhet av studieresultater: Ifølge EPAR er nytten av godkjente andrelinjebehandlinger slik som taxaner (docetaxel eller kabazitaxel) eller bytte til andre NHAer betydelig redusert hos pasienter med mCRPC og ingen klare anbefalinger for Standard of Care (SoC) foreligger internasjonalt¹. Det norske nasjonale handlingsprogrammet for prostatakreft referer til hvordan man kan behandle en generell pasient med mCRPC, men disse gjelder ikke nødvendigvis for pasienter med BRCAm. For å finne ut hva som er riktig komparator for BRCAm populasjonen er spørsmålet som Legemiddelverket burde undersøkt: *«I en setting hvor BRCA testing er tilgjengelig, men PARP hemmere ikke er tilgjengelig, hvordan vil man behandle pasienter med mCRPC og BRCAm?»*. AZ kan ikke se utfra rapporten at dette er vurdert. Etter vår mening har da ikke Legemiddelverket undersøkt hvordan pasientene med en sykdoms-drivende mutasjon vil bli behandlet i norsk klinisk praksis dersom PARP hemmere ikke er tilgjengelig.

SLV mener at komparator ikke er i henhold til norsk klinisk praksis, men har ikke vurdert om resultatene fra utfallsmålene likevel kan være overførbare. AZ savner SLVs vurdering av om det som står i EPAR stemmer, at nytten av godkjente andrelinjebehandlinger (slik som taxaner eller bytte til andre NHAer) er betydelig redusert i denne linjen, og videre om den kliniske betydningen av om man får den ene eller den andre behandlingen kan sies å være liten hos BRCAm. Har de saksoppnevnte klinikerne blitt stilt spørsmålet: *«I hvor stor grad mener du at effektresultatene fra PROfound (inkludert komparatorkurvene) er overførbare til norsk klinisk praksis?»* AZ kan ikke se utfra rapporten at dette er vurdert, noe som resulterer i at man ikke har evaluert i tilstrekkelig grad om resultatene (og da særlig resultatene for komparator) fra pivotalstudien (PROfound) kunne ha blitt benyttet direkte inn i den helseøkonomiske analysen. AZ mener derfor at SLV har stoppet saksbehandlingen for tidlig og at PICO ikke er vurdert grundig nok.

Ad pkt 2: Legemiddelverket har ikke i tilstrekkelig grad forsøkt å vurdere relativ effekt: Ettersom SLV ikke aksepterte AZs analyse hvor NHA var komparator, sendte AZ inn en indirekte sammenligning hvor effekten av olaparib ble sammenlignet med taxan (kabazitaxel). I den indirekte sammenligningen inngår CARD studien som undersøkte effekten av kabazitaxel vs. NHA hos en populasjon av mCRPC pasienter som tidligere hadde mottatt både docetaxel og NHA. Dette var den eneste identifiserte studien som sammenlignet effekten av disse to behandlingalternativene i den aktuelle behandlingslinjen. Heller ikke her er resultatene benyttet konstruktivt inn i en analyse hvor relativ effekt eller IKER etableres. SLV sier at det ikke er mulig å etablere relativ effekt ettersom det ikke er kjent hvor mange pasienter som hadde en BRCA mutasjon i CARD. Videre skriver de at man ikke vet hvordan pasienter med en BRCA mutasjon responderer på kjemoterapi sammenlignet med umuterte pasienter. AZ har to sentrale ankepunkter til dette: 1) man kunne vært pragmatiske og antatt at andelen BRCAm i CARD tilsvarer hva man ellers ser at andelen er i litteraturen² (8-16 %) og 2) SLV antar at olaparib ikke har dårligere effekt enn kabazitaxel i den relevante pasientpopulasjonen, men AZ mener at dette er en svært konservativt vurdering gitt foreliggende litteratur.

SLV skriver at *«BRCAm pasienter har dårligere prognose tidligere i forløpet, men det foreligger ikke data på prognostisk effekt i mCRPC setting. Det finnes heller ikke data på hvorvidt BRCA-status påvirker effekten av kabazitaxel»*. AZ viser til at det foreligger data på at BRCAm helt klart er en negativ prognostisk markør også ved metastatisk sykdom³⁴. AZ mener at man må kunne benytte informasjon om hvordan effekten av taxaner (inkludert docetaxel) på gruppenivå virker hos disse pasientene, kabazitaxel og docetaxel har svært like strukturformler, og handlingsprogrammer skriver også at effekten mellom de to er sammenlignbar, men at bivirkningsprofilen er noe bedre for kabazitaxel. I en studie⁵ som undersøkte effekten av docetaxel hos pasienter med mCRPC, hadde pasientene med BRCAm en responsrate på 25 %

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf

² EPAR som ref her også

³ PROpel study; Clarke NW, NEJM 2022

⁴ PROREPAIR-B; Castro E J Clin Oncol 37:490-503 2019

⁵ [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496866#:~:text=The%20response%20rate%20\(RR\)%20to,is%20warranted%20in%20these%20patients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496866#:~:text=The%20response%20rate%20(RR)%20to,is%20warranted%20in%20these%20patients.)

sml. med 71,1 % hos pasientene BRCA villtype. AZ kan ikke se at kliniske eksperter har blitt spurt om hva de tenker om at BRCAm pasienter muligens har en annen og bedre effekt av kjemoterapi senere i sykdomsforløpet. AZ mener at det er en saksbehandlingsfeil at klinikere tilsynelatende ikke har blitt konsultert om dette, og at det ikke står beskrevet i rapporten hvordan kontakten med klinikerne rundt disse forholdene har vært. I lys av at SLV samtidig antar at olaparib gitt i sekvens vil gi pasienten en lengre overlevelse ettersom man innfører en ytterligere behandlingslinje for pasienter med BRCAm, mener AZ at det er feil av fra SLV side å ikke utrede saken videre.

SLV henviser også til noe støttende argumentasjon for å forkaste den indirekte sammenligningen, det første er at man ikke vet hvor lenge pasientene i CARD studien sto på NHA (ved første behandling) før de progredierte, samtidig som de også skriver at «*flere kliniske eksperter SLV har snakket med påpekte at det ikke er vist noen kryssresistens mellom NHA og taksaner eller olaparib og at tid til progresjon på NHA dermed sannsynligvis ikke vil ha noe vesentlig innvirkning på effekt*». Det andre argumentet som presenteres er at «*pasient-populasjonen med mCRPC vil være svært heterogen med hensyn til tidligere behandling og det foreligger ikke informasjon om hvilke tidligere behandlinger pasientene har fått i de to studiene. Det er usikkert hvilken påvirkning dette har for effekten*». AZ savner her at SLV mener noe om usikkerheten er stor eller liten, samt at det ikke henvises til at klinikerne er konsultert om betydningen av usikkerheten før analysen forkastes. Om usikkerheten i liten grad vil påvirke resultatet, så vil det jo være feil å forkaste analysen.

Den siste variabelen som trekkes fram er justering for behandlingsbytte. Etter AZ syn kan cross-over håndteres i den helseøkonomiske modellen (HØM). Det er to måter å håndtere cross-over i en slik analyse. En måte er å inkludere kostnadene ved den påfølgende terapien i HØM uten justering av den kliniske effekten. Dette gir bare mening hvis det er en etablert terapi man vurderer effekten av. I AZ sin HØM (som SLV ikke har vurdert) ble bare påfølgende bruk av PARP-hemmere inkludert cross-over-justeringen for PROfound, da det ikke er standardbehandling. Andre forskjeller i påfølgende terapier ble ikke justert, da disse reflekterer gjeldende klinisk praksis. CARD-studien inkl. bare standardbehandlinger (cabazitaxel & NHA). Kryssjustering er da ikke nødvendig, da kostnadene ved etterfølgende terapier kan inkluderes. I NICE⁶ sin metodevurdering kom man fram til at det var riktig å ikke justere for behandlingsbytte i den samme indirekte sammenligningen, og ITCen ble akseptert. NICE produserte også en IKER.

Ad pkt 3; Legemiddelverket har ikke i tilstrekkelig grad forsøkt å vurdere størrelsen på og betydningen av usikkerhet: I en helseøkonomisk analyse vil det alltid være momenter av usikkerhet, og noen ganger er usikkerheten så stor at analysen ikke kan resultere i en IKER. AZ mener at dette ikke er tilfelle i denne saken, og synes det er synd hvis rommet for usikkerhet blir så smalt at man ikke lengre klarer å mene noe om relativ effekt. Det holder ikke i en helseøkonomisk analyse å kun påpeke hvilke faktorer som ikke stemmer overens med et handlingsprogram eller hva som er usikkert, SLV må også kunne vurdere betydningen av det som påpekes. Vi mener også det er sannsynlig at det kliniske miljøet regner den relative mereffekten av olaparib for populasjonen som betydelig ettersom det er innvilget *Gruppeunntak*, og vi tenker at dette er gode forutsetninger for å videre se på om det er mulig å komme fram til en mer presis etablering av relativ effekt. Det vil være synd for pasientene dersom noe mer kunne vært gjort i denne saken som øker sjansen for at en IKER etableres og at behandlingen dermed kan innføres. AZ mener at det er uforståelig at man i en sak som denne, hvor det eksisterer så mye dokumentasjon som kan benyttes for å si noe om størrelsen på relativ effekt, ikke har klart å ha en mening om foreliggende data til bruk inn i en IKER vurdering.

SLV skriver flere steder at det allerede i 2022 kommer resultater fra en studie med en PARP hemmer i samme linje hvor legens valg av NHA eller docetaxel er komparator⁴. Pasientene som ble inkludert i denne studien har dog heller ikke tidligere mottatt kjemoterapi. Det betyr at man her ikke kommer til å belyse relativ effekt av en PARP hemmer hos pasienter som har fått to kjemoterapier og en NHA tidligere. Denne konklusjonen kan gi de endelige beslutningstakerne inntrykk av at her kan de utsette beslutning til mer data foreligger. AZ er ikke kjent med at det kommer til å skje.⁷

Ad pkt 4; Legemiddelverket har ikke i tilstrekkelig grad forsøkt å vurdere IKER for en begrenset populasjon:

I Legemiddelverkets rapport står det at behandling med NHA i denne sammenhengen er å regne som BSC, og at det ikke er ventet at antall linjer taksanbasert kjemoterapi vil ha en betydelig innvirkning på effekten av olaparib for disse pasientene da virkningsmekanismene for olaparib og taksaner er vesentlig forskjellige. Dette indikerer at man kan gjøre en analyse av PROfound studien i perspektiv at behandlingen skal gå inn som en siste linje behandling. Legemiddelverket har ikke undersøkt med AstraZeneca om det er mulig å gjøre en slik analyse, men da AZ fikk den endelige rapporten til gjennomlesing tok vi selv kontakt med Legemiddelverket og inviterte til dialog om dette kunne være en mulig løsning på saken. I både Sverige⁸ og Danmark⁹ har man gjort positive beslutninger og innført olaparib til behandling av pasienter med mCRPC og BRCAm, avgrenset til pasienter som ikke har flere tilgjengelige behandlingalternativer igjen. AZ har også kommunisert til SLV at eksisterende modell enkelt kan oppdateres slik at en analyse kan gjøres. SLV har svart at de likevel vil avslutte saksbehandlingen uten å undersøke dette videre. SLV har ikke begrunnet hvorfor, og har heller ikke ønsket å møte AZ angående dette.

Avsluttende oppfordring: AstraZeneca ber på bakgrunn av dette om at fagdirektørene nøye vurderer om de vil klarere denne rapporten før den behandles videre i systemet for Nye Metoder, eller om det er grunnlag for at metodevurderingen sendes tilbake til Legemiddelverket for videre analyse. AZ ønsker en snarlig positiv beslutning så pasienter som trenger medikamentet også i en mCRPC setting kan få det videre.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10584>

⁷ <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/6/1734/html>

⁸ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-05-20-lynparza-tabletter-ingar-i-hogkostnadsksyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html>

⁹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-veiledninger/laegemidler-og-indikationsudvaldelser/m-p/olaparib-lynparza-brca1-2-mcrpc>