

Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib i kombina- tion med abirateron og prednisolon til behandling af metastatisk kastrations- resistent kræft i blære- halskirtlen

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. september 2024

Ikrafttrædelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 202148

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Olaparib (Lynparza)

Indikation I kombination med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling af voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret

Lægemiddelfirma AstraZeneca A/S

ATC-kode L01XK01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. maj 2024

Rådets anbefaling 25. september 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 13 uger (65 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i blærehalskirtlen



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** olaparib i kombination med abirateron til behandling af patienter med BRCA-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakraft (mCRPC), som ikke er kandidater til kemoterapi, ikke tidligere har modtaget behandling med *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPIs) og er i performancestatus 0-1.

Medicinerådet vurderer, at for patienter med BRCA-muteret mCRPC kan behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron alene, som er den nuværende standardbehandling, udskyde tiden til sygdomsprogression og øge patienternes overlevelse, dog er det usikkert hvor længe. Behandling med olaparib i kombination med abirateron er forbundet med flere bivirkninger end abirateron alene. Olaparib i kombination med abirateron er dyrere end nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinerådet dog, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten for denne patientgruppe.

Medicinerådet **anbefaler ikke** olaparib i kombination med abirateron til patienter uden BRCA-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakraft (mCRPC), som ikke er kandidater til kemoterapi. Medicinerådet vurderer, at det ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, at behandlingen kan udskyde tiden til sygdomsprogression eller øge overlevelsen for patienter uden BRCA-muteret mCRPC sammenlignet med abirateron, som er den behandling, patienterne får i dag.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 26. september 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet olaparib i kombination med abirateron til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft, som ikke er kandidater til kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

Metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft (mCRPC)

Hvert år diagnosticeres omkring 1.000 patienter med mCRPC [1]. Ca. 2/3 af disse forventes i 2024 at være kandidater til behandling med olaparib i kombination med abirateron (se udregning i afsnit 1.5). Siden 2022 har behandling med abirateron i kombination med docetaxel været en del af standardbehandlingen til danske patienter med metastatisk kastrationssensitiv prostatakkræft (mCSPC). Da man som udgangspunkt ikke genbehandler med abirateron, forventes antallet af kandidater til behandling med olaparib i kombination med abirateron at falde markant over de kommende år. I 2028 estimeres det at være ca. 150 patienterne med mCRPC.

Til forskel fra raske celler udvikler tumorceller ofte defekter i de gener, der er involveret i DNA-reparation. Homologous recombination repair (HRR) er en central reparationsmekanisme, hvor særligt BRCA1 og BRCA2 (*breast cancer*) generne er afgørende for cellens overlevelse. Blandt patienter med mCRPC estimeres det, at ca. 28 % har en eller flere HRR-relaterede mutationer. En undergruppe til patienter med HRR-relaterede mutationer, er patienter med BRCA-mutation(er), som udgør ca. 10 % af patienterne med mCRPC. For patienter med HRR muteret mCRPC estimeres antallet af patienter, som er kandidater til behandling, at være 92 i 2024 og 44 i 2028. For patienter med BRCA-muteret mCRPC estimeres patientantallet at være 40 og 13 i hhv. 2024 og 2028 (se udregning i afsnit 1.5).

Olaparib i kombination med abirateron

Indikationen er til behandling af voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret [2].

Olaparib, som markedsføres under handelsnavnet Lynparza, tilhører gruppen af lægemidler, der hæmmer virkningen af enzymet humant poly-ADP-ribose-polymerase (PARP). Olaparib gives som tablet to gange dagligt i en samlet dosis på 600 mg.

Abirateron er en endokrin behandling i gruppen af lægemidler kaldet *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPIs). Abirateron gives som tablet én gang dagligt i en dosis på 1000 mg.

Abirateron gives i kombination med prednisolon/prednison samt livslang androgen deprivationsterapi (ADT).



Behandlingen gives til radiologisk progression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandling til patienter med mCRPC omfatter abirateron, der gives som tablet i en dosis på 1000 mg dagligt.

Abirateron gives i kombination med prednisolon/prednison samt livslang ADT.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen af effekt og sikkerhed er baseret på det kliniske studie PROpel [3]. PROpel er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrollet fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af olaparib i kombination med abirateron overfor abirateron og placebo hos patienter med ubehandlet mCRPC. Abirateron gives i begge arme sammen med prednisolon/prednison.

Patienter kunne indgå i studiet, hvis de var over 18 år og ikke havde modtaget abirateron tidligere i sygdomsforløbet. Desuden skulle performance status være 0 eller 1. I alt blev 796 patienter randomiseret 1:1 til behandling med olaparib i kombination abirateron (n=399) eller placebo og abirateron (n=397). Interventions- og komparatorarm vurderes at være afbalancerede og i overensstemmelse med kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis.

HRR- og BRCA-status blev opgjort retrospektivt ved både ctDNA og vævsanalyser foretaget ved baseline (n=778 med validt testresultat). 226 patienter blev kategoriseret med en HRR-mutation (28,4 %), og af disse havde 85 en BRCA-mutation (10,7 %).

Effektmålene var blandt andre radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS), samlet overlevelse (OS), sikkerhed og livskvalitet (målt ved EQ-5D og FACT-P).

For ITT- og subpopulationer er data opgjort efter 33-måneders median opfølgningstid.

Effekten af olaparib i kombination med abirateron er vurderet til tre forskellige populationer: 1) ITT-populationen, 2) population opdelt på HRR-status og 3) population opdelt på BRCA-status.



	ITT	HRR - negative	HRR- positive	HRR positive- BRCA- negative	HRR- positive- BRCA- positive
Olaparib + abirateron, n	399	279	111	64	47
Abirateron, n	397	273	115	77	38
OS					
Absolut forskel median OS	7,4 mdr.	3,2 mdr.	NA	■	NA
Relativ forskel HR	0,81 (0,67; 1,00)	0,89 (0,70; 1,14)	0,66 (0,45; 0,95)	■	0,29 (0,14; 0,56)
rPFS					
Absolut forskel median rPFS	8,5 mdr.	5,6 mdr.	16,2 mdr.	■	■
Relativ forskel HR	0,68 (0,57; 0,81)	0,79 (0,64; 0,98)	0,51 (0,36; 0,70)	■	■

Medicinerådet vurderer, at der er en dokumenteret effekt på rPFS og OS ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, og at effekten primært er drevet af patienter med BRCA-muteret sygdom (HRR-positive-BRCA-positive). For OS findes således ingen effekt af behandlingen for de HRR-positive-BRCA-negative patienter, hvilket indikerer, at det er patienter med BRCA-mutation og ikke alle patienter med HRR-mutation, som har gavn af behandlingen. For rPFS er effekten størst for de BRCA-positive, mens effekten på HRR-positive-BRCA-negative er usikker. Der skal tages forbehold for subpopulationernes størrelse og mulig skævvridning af behandlingsarmene, da der ikke er stratificeret for HRR- eller BRCA-mutation.

I forhold til effektmålet livskvalitet vurderes det, at helbredsrelateret livskvalitet målt ved FACT-P og EQ-5D er sammenlignelig ved behandling med olaparib i kombination med abirateron og abirateron.

Sikkerhedsdata er opgjort for ITT-populationen og forventes at være sammenlignelig på tværs af subpopulationerne. 70,5 % af patienter, som behandles med abirateron, oplever bivirkninger, hvorimod tallet stiger til 85,2 % hos patienter, der modtager kombinationsbehandlingen. Alvorlige bivirkninger blev set hos 14,1 % af patienterne i interventionsarmen og 6,1 % af patienterne i komparatorarmen.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at den observerede forbedring af rPFS og OS ved brug af olaparib i kombination med abirateron primært kan tilskrives effekten hos patienter med BRCA-mutation(er). Kombinationsbehandlingen er forbundet med en højere risiko for flere alvorlige bivirkninger end ved behandling med abirateron. På baggrund af ovenstående finder Medicinerådet, at det alene er relevant at vurdere



omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for patienter med BRCA-muteret mCRPC.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en *cost-utility* analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron.

Som beskrevet i afsnittet overfor finder Medicinrådet det kun relevant at vurdere omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for mCRPC-patienter med BRCA-mutation. Medicinrådet har derfor taget udgangspunkt i ansøgers indsendte analyse for patienter med BRCA-mutation i PROpel. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib + abirateron og abirateron er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,0 QALY (3,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med tillægsbehandlingen med olaparib, mens QALY-gevinsten er drevet af, at olaparib + abirateron forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med abirateron.

Resultaterne er dog behæftet med væsentlige usikkerheder. Dette drejer sig primært om estimering af effektforskellen på både rPFS og OS, som har stor betydning for den estimerede QALY-gevinst og dermed ICER'en. Grundet umodne data for olaparib + abirateron-armene er specielt ekstrapoleringerne af OS forbundet med stor usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at selv de mest konservative kurver blandt de inkluderede standardparametriske fordelinger, baseret på tilgængeligt data for OS for olaparib + abirateron, formentlig er overestimerede, og derfor er der risiko for, at den estimerede overlevelsesgevinst af olaparib + abirateron på 3,4 år er overestimeret.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	6,0	2,6	3,4
Totale QALY	5,2	2,2	3,0
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 415.286 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 482.920 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af olaparib + abirateron som mulig standardbehandling til mCRPC-patienter med BRCA-mutation vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 20,5 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 32 patienter i år 1 faldende til 12 patienter i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft	13
1.3	Olaparib i kombination med abirateron	14
1.4	Nuværende behandling	15
1.5	Kandidater til olaparib i kombination med abirateron	15
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier.....	17
2.2.1	PROpel	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Samlet overlevelse (OS) i ITT-population.....	22
2.4.3	Samlet overlevelse (OS) opdelt på HHR status ved mediant 33-måneders opfølgning	23
2.4.4	Samlet overlevelse (OS) opdelt på BRCA-mutation ved mediant 33- måneders opfølgning	25
2.4.5	Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) i ITT-populationen	27
2.4.6	rPFS opdelt på HRR-mutation ved mediant 33-måneders opfølgning.....	28
2.4.7	rPFS opdelt på BRCA-mutation ved mediant 33-måneders opfølgning.....	30
2.4.8	Helbredsrelateret livskvalitet.....	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	37
3.1	Analyseperspektiv.....	37
3.2	Model.....	37
3.2.1	Ekstrapolering af forløbsdata.....	38
3.2.1.1	Samlet overlevelse (OS) for population med BRCA-mutation	38
3.2.1.2	Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) for population med BRCA- mutation	42
3.2.1.3	Behandlingsvarighed (TTD) for population med BRCA-mutation	46
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	49
3.4	Omkostninger	52
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	52



3.4.2	Monitoreringsomkostninger	53
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	53
3.4.4	Terminale omkostninger	55
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	56
3.4.6	Patientomkostninger	57
3.4.7	Testomkostninger	58
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	59
3.6	Resultater.....	60
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	60
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	61
4.	Budgetkonsekvenser	63
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	63
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	64
5.	Diskussion.....	65
6.	Referencer	66
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	68
8.	Versionslog	70
9.	Bilag.....	71
9.1	Ekstern data til validering af ekstrapolering af OS.....	71
9.2	Smoothed hazard – OS.....	72
9.3	Ekstern data til validering af ekstrapolering af rPFS	73
9.4	Smoothed hazard – rPFS	74
9.5	Oversigt over parametre inkluderet i den probabilistiske følsomhedsanalyse	76



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 68.



Begreber og forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ARPI:	<i>Androgen receptor pathway inhibitors</i>
BRCA:	<i>BReast CAncer</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
HRR:	Homologous recombination repair
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
mCRPC:	Metastatisk kastrationsresistent prostatakæft
mCSPC	Metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse (<i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-adjusted life year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
rPFS:	Radiologisk progressionsfri overlevelse



- RR:** Relativ risiko
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TTD:** Behandlingsvarighed (*time to treatment discontinuation*)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet olaparib i kombination med abirateron og prednison/prednisolon til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft, som ikke er kandidater til kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca A/S.

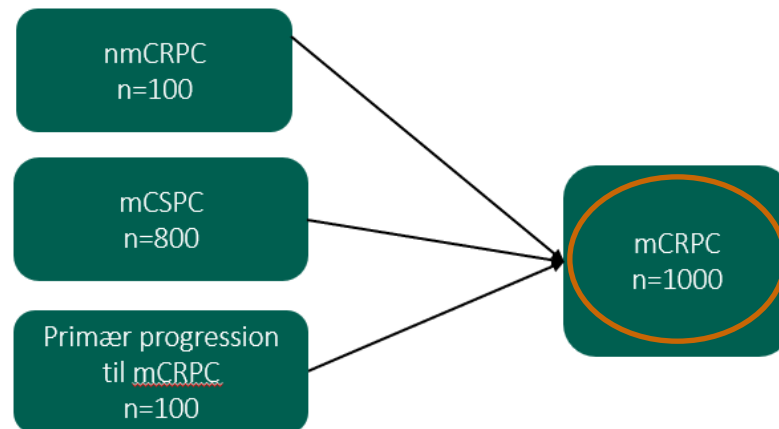
AstraZeneca A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. december 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Metastatisk kastrationsresistent prostatakraft

På diagnosetidspunktet inddeles patienternes sygdom i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakraft.

Metastatisk prostatakraft inddeles i kastrationssensitiv (CSPC) og kastrationsresistent (mCRPC) sygdom. Kastrationssensitiv prostatakraft omfatter patienter, som endnu ikke har modtaget behandling, der sænker testosteronniveauet (androgen deprivationsterapi (ADT) eller kirurgisk kastration. mCSPC kan være nydiagnosticeret, alternativt kan sygdommen være udviklet over tid, ofte efter forsøg på kurativ behandling af lokaliseret eller lokalavanceret sygdom (Figur 1) [1,4].



Figur 1. Sygdomsforløb for patienter med metastatisk prostatakraft med estimerede patientantal

mCSPC udvikler sig over tid til mCRPC, defineret som sygdomsprogression trods serumtestosteron i kastratniveau ($< 1,7$ nmol/L) [5]. For nogle patienter er det primær progression efter lokaliseret eller lokalavanceret sygdom, mens det for andre patienter sker via det kastrationssensitive stadie. Hos en mindre gruppe af patienter forudgås mCRPC af non-metastatisk kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC).

Til forskel fra raske celler udvikler tumorceller ofte defekter i de gener, der er involveret i DNA-reparation. Homologous recombination repair (HRR) er en central reparationsmekanisme, hvor særligt BRCA1 og BRCA2-generne er afgørende for cellens overlevelse efter DNA-skader. HRR og BRCA-mutationer kan være enten arvelige eller somatiske. Desuden er det vist, at BRCA-mutationer er associeret med både mere aggressive sygdomsforløb og en dårligere prognose for patienter med prostatakraft.

Det estimeres, at der er ca. 1.000 patienter, som diagnosticeres med mCRPC årligt [1]. Blandt patienter med mCRPC estimeres det, at ca. 28 % har en eller flere HRR-relaterede mutationer, og ca. 10 % har BRCA-mutation(er).

1.3 Olaparib i kombination med abirateron

Olaparib, som markedsføres under handelsnavnet Lynparza, tilhører gruppen af lægemidler, som hæmmer virkningen af enzymet humant poly-ADP-ribose-polymerase (PARP), hvis funktion er at reparere beskadiget DNA i cellen. Kræftceller med BRCA1- eller BRCA2-mutationer gør i højere grad brug af PARP til at reparere deres DNA [2].

Abirateron er en endokrin behandling i gruppen af lægemidler kaldet *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPI). Abirateron blokerer produktionen af det mandlige kønshormon testosteron, hvilket hæmmer kræftens udvikling.



Olaparib i kombination med abirateron gives sammen med lavdosis prednisolon samt livslang androgen deprivationsterapi (ADT). Behandlingen er godkendt til voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er indiceret.

Kombinationsbehandlingen er ikke indiceret til andre kræftformer, men olaparib er godkendt til behandling af både æggestok-, bryst- og pankreaskræft.

1.4 Nuværende behandling

Behandling af metastatisk prostatakkræft gives med det formål at bremse sygdommens udvikling og opnå levetidsforlængelse samt at lindre eventuelle symptomer fra sygdommen. Ud over livslang ADT behandles metastatisk sygdom oftest med andre supplerende behandlingsmodaliteter, herunder strålebehandling, kemoterapi samt ARPI. Nuværende standardbehandling for patienter med mCRPC afhænger af patientens tidligere behandling, da patienter med mCRPC som udgangspunkt ikke genbehandles med lægemidler, som de tidligere har været behandlet med. Behandling med ARPI opfattes i den forbindelse som ét lægemiddel.

Denne vurdering tager udgangspunkt i 1. linjebehandling til mCRPC hos patienter, som ikke er kandidater til kemoterapi. Nuværende standardbehandling til disse patienter er abirateron, såfremt patienten er asymptomatisk eller har få symptomer, har god performance status (0-1) og har haft tilstrækkelig respons på ADT.

Øvrige patienter, herunder symptomatiske patienter i performance status 0-2 eller patienter med kort respons på ADT behandles typisk med kemoterapi i 1. linje.

1.5 Kandidater til olaparib i kombination med abirateron

Olaparib i kombination med abirateron er godkendt til behandling af voksne patienter med mCRPC, som ikke er kandidater til kemoterapi [2].

Grundet den nuværende standardbehandling ved mCSPC, hvor patienter med højvolumen sygdom tilbydes triplebehandling (ADT + ARPI + docetaxel), vil flere af de patienter, som udvikler mCRPC, ikke være kandidater til olaparib i kombination med abirateron.

I 2024 vurderes det, at ca. 5 % af patienter med mCRPC tilbydes *best supportive care*, og ca. 30 % tilbydes kemoterapi, oftest grundet moderate symptomer fra sygdommen (herunder opioidkrævende smerter) og/eller kortvarigt respons på ADT (< 12 måneder).

Samlet estimeres det således, at ca. 35 % af patienterne med mCRPC i 2024 ikke er kandidater til olaparib i kombination med abirateron, mens dette tal vurderes at stige til ca. 65 % i 2026 og ca. 80 % i 2028. Antallet af patienter, som er kandidater til behandlingen, estimeres derfor til at være ca. 650 i 2024, ca. 300 i 2026 og ca. 150 i 2028. Faldet i andelen af patienter, som vurderes at være kandidater til behandlingen tilskrives primært en forventning om hyppigere brug af ARPIs i de forudgående sygdomsstadier.



Tabel 1. Antal kandidater til behandling i ITT-populationen

	2024	2026	2028
Patienter med mCRPC	1000	1000	1000
Patienter tilbydes best supportive care, n (%)	50 (5)	50 (5)	50 (5)
Ikke kandidater til olaparib i kombination med abirateron*, n (%)	300 (30)	650 (65)	800 (80)
Kandidater til olaparib i kombination med abirateron, n	650 (65)	300 (30)	150 (15)

*Grundet tidligere behandling med ARPI (*androgen receptor pathway inhibitors*), symptomatisk patient eller kort respons på ADT.

Med udgangspunkt i antallet af kandidater til behandlingen for den samlede population, kan det estimeres, hvor mange patienter som over tid vil være kandidater til behandlingen for de HRR-positive (28 %) og BRCA-positive patienter (10 %). Nogle patienter vurderes ikke at kunne tilbydes behandlingen grundet nedsat performance status og vil derfor ikke blive testet (ca. 10-15 %). Succesfuldt testresultat er afhængigt af testmetoden (se afsnit 3.4.7). Ansøger har estimeret en stigning i succesfulde testresultater fra 67 % i 2024 til 92 % i 2028, og Medicinrådet finder dette estimat plausibelt.

For HRR-positive mCRPC-patienter estimeres der at være 83 patienter i 2024, 56 i 2026 og 35 i 2028. For BRCA-positive patienter estimeres der at være 40 patienter i 2024, 22 patienter i 2026 og 13 patienter i 2028.

Tabel 2. Antal kandidater til behandling blandt patienter med HRR- og BRCA-mutation

	2024	2026	2028	2024	2026	2028
	HRR-positive			BRCA-positive		
Antal patienter mutation, n (%)	182 (28)	84 (28)	42 (28)	65 (10)	30 (10)	15 (10)
Tilbydes genetisk test, n (%)	124 (90)	70 (90)	38 (90)	59 (90)	27 (90)	14 (90)
Succesfuld genetisk testresultat, n (%)	83 (67)	56 (80)	35 (92)	40 (67)	22 (80)	13 (92)
Kandidater til behandling, n	83	56	35	40	22	13



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er lavet en litteratursøgning for at identificere studier vedrørende olaparib i kombination med abirateron. Et studie (Study08) var ekskluderet, da patientpopulation ikke var relevant. Der findes et head-to-head studie (PROpel), som undersøger effekten af olaparib i kombination med abirateron i den relevante population og med relevant komparator.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier.

Tabel 3. Basisinformationer om PROpel

Studienavn [NCT- nummer]	Populati on	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkon omiske analyse
PROpel [NCT037328 20] [3]	mCRPC i 1. linje	Olaparib + abirateron samt prednison/pred nisolon	Abirateron samt prednison/predn isolon	rPFS OS Sikkerhed Livskvalitet	rPFS OS Sikkerhed (uønskede hændelser grad 3+) Livskvalitet (EQ- 5D-5L)

2.2.1 PROpel

PROpel er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrollet fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af olaparib i kombination med abirateron overfor abirateron og placebo hos patienter med ubehandlet mCRPC [3].

Patienter kunne indgå i studiet, hvis de var over 18 år og ikke tidligere havde modtaget behandling med abirateron. Performance status skulle være god (0-1). Patienter kunne tidligere have modtaget behandling med docetaxel samt andre ARPIs (apalutamid, enzalutamid darolutamid), hvis behandlingen var stoppet mere end 12 måneder før indgang i PROpel og der ikke var observeret progression under behandlingen (n=1, se Tabel 5).

Patienternes HRR- og BRCA-status blev opgjort retrospektivt ved både ctDNA og vævsprøver (primært arkiv). Samlet set var der et validt testresultat for 97,7 % af ITT-populationen, hvor 67,2 % havde en valid test baseret på vævsprøve og 92,2 % baseret på ctDNA.



I alt blev 796 patienter randomiseret 1:1 til behandling med olaparib i kombination abirateron (+ prednisolon/prednison) (n=399) eller placebo og abirateron (+ prednisolon) (n=397).

Subpopulationen af patienter med HRR-mutation udgjorde 226 patienter (28,4 %), hvoraf 111 modtog behandling med olaparib i kombination med abirateron, og 115 modtog abirateron. Af de HRR-positive havde 85 BRCA-mutation (10,7 %), hvoraf 47 var i interventionsarmen og 38 i kontrolarmen. Der var henholdsvis 64 og 77 patienter, som var HRR-positive men BRCA-negative i interventions- og komparatorarm.

Det primære endepunkt var investigator-evalueret radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse (OS), tid til første efterfølgende behandling (*time to first subsequent therapy*, TFST), tid til anden progression (PFS2), objektive responsrate (ORR), sikkerhed og livskvalitet (EQ-5D og FACT-P).

Ansøger har indsendt data fra 2 forskellige data-cuts, nemlig fra marts 2022 (data cut2 (DCO2)) samt fra oktober 2022 med yderligere 7-måneders opfølgningstid (median opfølgningstid 33 måneder).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med mCRPC, som ikke tidligere har modtaget behandling i dette stadie. Subgrupper af patienter med HRR- og BRCA-mutation.	ITT-populationen vurderes at være afbalanceret mellem interventions- og komparatorarm. Subpopulationerne for HRR og BRCA vurderes også at være afbalancerede. Studiepopulationerne i PROpel er overordnet sammenlignelig med den danske population af patienter med mCRPC, som er kandidater til behandlingen.	BRCA-mutation populationen fra PROpel
Intervention	Olaparib gives som tablet to gange dagligt i en samlet dosis på 600 mg. Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg).	Dosering svarende til produktresumé og forventet dansk klinisk praksis.	Olaparib gives som tablet to gange dagligt i en samlet dosis på 600 mg. Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg).



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg)	I overensstemmelse med dansk klinisk praksis	Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg).
Effekt mål	rPFS, OS, sikkerhed og livskvalitet	Relevante effekt mål	rPFS, OS, sikkerhed (uønskede hændelser grad 3+) og livskvalitet (EQ-5D-5L).

2.3.1 Population

Tabellen nedenfor viser baselinekarakteristika for patienter inkluderet i PROpel, opgjort for ITT-populationen samt subgruppen af patienter med HRR- og BRCA-mutation.

Tablet 5. Baselinekarakteristik for patienter i PROpel (ITT) samt for interventionsarmen blandt patienter med HRR- og BRCA-mutation

	ITT-population		HRR-mutation	BRCA-mutation
	Olaparib + abirateron (n = 399)	Abirateron (n = 397)	Olaparib + abirateron (n=111)	Olaparib + abirateron (n=47)
Alder				
Median (range), år	68,5 (43–91)	69,8 (46–88)	68 (43-89)	67 (43-83)
< 65 år, n (%)	130 (32,6)	97 (24,4)	40 (36,0)	17 (36,2)
≥ 65 år, n (%)	269 (67,4)	300 (75,6)	71 (64,0)	30 (63,8)
Median tid fra mCRPC til randomisering				
Måneder (range)	2,1 (0–101)	2,3 (0–108)	Ikke angivet	Ikke angivet
Behandlet med ARPI i tidligere stadier				
Ja (enzalutamid)	1 (0,3)	0	Ikke angivet	Ikke angivet
ECOG-performance status				
0, n (%)	286 (71,7)	272 (68,5)	79 (71,2)	36 (76,6)
1, n (%)	112 (28,1)	124 (31,2)	32 (28,8)	11 (23,4)
Symptomatisk				



	ITT-population		HRR-mutation	BRCA-mutation
	Olaparib + abirateron (n = 399)	Abirateron (n = 397)	Olaparib + abirateron (n=111)	Olaparib + abirateron (n=47)
n (%)	103 (25,8)	80 (20,2)	35 (31,5 %)	15 (31,9 %)
Smerter				
Ingen smerte, n (%)	133 (33,3)	137 (34,5)	Ikke angivet	Ikke angivet
Mild smerte, n (%)	151 (37,8)	173 (43,6)	Ikke angivet	Ikke angivet
Moderate smerte, n (%)	53 (13,3)	36 (9,1)	Ikke angivet	Ikke angivet
Svær smerte, n (%)	32 (8,0)	28 (7,1)	Ikke angivet	Ikke angivet
Missing	30 (7,5)	23 (5,8)	Ikke angivet	Ikke angivet
Metastaser				
Knogle, n (%)	217 (54,4)	217 (54,7)	55 (49,5)	25 (53,2)
Lymfeknuder (fjerne), n (%)	113 (33,3)	119 (30,0)	Ikke angivet	Ikke angivet
Lymfeknuder (lokoregionale), n (%)	82 (20,6)	89 (22,4)	Ikke angivet	Ikke angivet
Lunge, n (%)	40 (10,0)	42 (10,6)	Ikke angivet	Ikke angivet
Lever, n (%)	15 (3,8)	18 (4,5)	Ikke angivet	Ikke angivet
Viskale, n (%)	53 (13,3)	52 (13,1)	15 (13,5)	5 (10,6)
Andre, n (%)	129 (32,3)	128 (32,2)	41 (36,9)	17 (36,2)
Behandlet med docetaxel ved mCSPC				
Ja, n (%)	90 (22,6)	90 (22,7)	26 (23,4)	8 (17,0)
Median PSA				
ug/L (min.–max.)	17,90 (0,07–1869,5)	16,81 (0,01–1888,0)	27,2	29,
HRRm status				
HRR-positiv, n (%)	111 (27,8)	115 (29,0)		



	ITT-population		HRR-mutation	BRCA-mutation
	Olaparib + abirateron (n = 399)	Abirateron (n = 397)	Olaparib + abirateron (n=111)	Olaparib + abirateron (n=47)
HRR-negativ, n (%)	279 (69,9)	273 (68,8)		

mCRPC: metastatisk kastrationsresistent prostatakræft. mCSPC: metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft. ARPI: Androgen receptor pathway inhibitors

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at fordelingerne i intervention- og komparatorarm i ITT-populationen er afbalanceret. Ligeledes vurderes interventionsarmen i subpopulationen af patienter med HRR og BRCA at være overordnet sammenlignelig med ITT-populationen. Medicinerådet er opmærksomme på, at der ikke er stratificeret på HRR-mutation eller BRCA-mutation, hvilket medfører en risiko for skævvridning af baselinekaraktistika i subpopulationerne.

Studiepopulationerne (ITT, HRR og BRCA) i PROpel er overordnet sammenlignelige med den danske population af patienter med mCRPC, som er kandidater til behandlingen.

2.3.2 Intervention

I PROpel gives 300 mg olaparib som tablet to gange dagligt (samlet dosis på 600 mg). Dosisreduktion er tilladt i første step til 250 mg x 2 og efterfølgende til 200 mg x 2. Olaparib gives til radiologisk progression eller uacceptabel toksicitet.

Abirateron gives som tablet i en dosis på 1.000 mg dagligt.

I tillæg til abirateron gives 5 mg prednison eller prednisolon 2 gange dagligt samt livslang ADT.

Medicinerådets vurdering af intervention

Doseringen af olaparib i kombination med abirateron i PROpel afspejles i produktresuméet og er den forventede dosering ved en potentiel ibrugtagning i Danmark.

2.3.3 Komparator

I PROpel gives abirateron i en daglig dosis på 1.000 mg sammen med placebo. Behandlingen gives til progression eller uacceptabel toksicitet.

I tillæg til abirateron gives 5 mg prednison eller prednisolon 2 gange dagligt samt livslang ADT.

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator i PROpel svarer til dansk klinisk praksis for patienter med mCRPC i 1. linje, som ikke tidligere har fået behandling med en ARPI.



2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål: rPFS, OS for ITT-populationen samt subpopulationen for HRR. Medicinrådet har anmodet ansøger om at få effektmålene præsenteret for populationen af BRCA1/2-patienter, hvilket er blevet eftersendt af ansøger. Ansøger har også indsendt data for TFST og PFS2 for ITT-populationen.

Ansøger har indsendt data vedr. sikkerhed for ITT-populationen blandt patienter, som modtog mindst én administration.

Virksomheden har fremsendt data for helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D og FACT-P. Data fra EQ-5D benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse for ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Ansøger har inkluderet rPFS, OS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet som relevante effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra PROpel, som er en direkte sammenligning mellem olaparib i kombination med abirateron og abirateron for både ITT-populationen samt for subpopulationerne af patienter med HRR-mutation og BRCA-mutation.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning i PROpel og de anvendte analysemetoder vil ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Samlet overlevelse (OS) i ITT-population

Tabel 6 og Figur 2 viser OS-data fra PROpel efter median opfølgningstid på 33 måneder. 44,1 % af patienterne i interventionsarmen og 51,6 % af patienterne i komparatorarmen døde i løbet af opfølgningstiden.

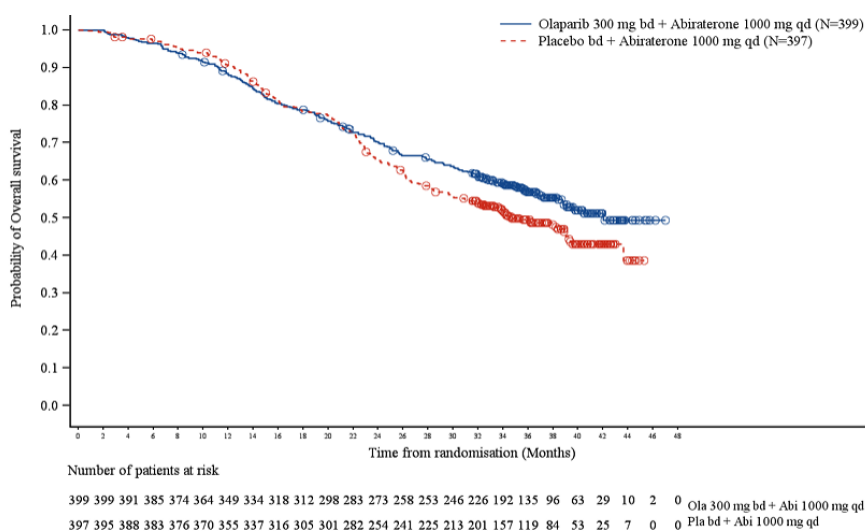
Median OS var 42,1 måneder i interventionsarmen og 34,7 måneder i komparatorarmen, som giver en absolut forskel på 7,4 måneder. Den relative forskel viste en hazard ratio på 0,81 (95 % CI 0,67; 1,00).

Overlevelseskurvene overlapper de første ca. 23 måneder. Derefter adskiller kurverne sig, og kurven for olaparib i kombination med abirateron ligger højere end abirateron. Efter ca. 31 måneder er der mange censoreringer, hvilket gør data usikkert.



Tabel 6. OS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning (ITT-population)

	Olaparib + abirateron (n=399)	Abirateron (n=397)
Hændelser	176 (44,1 %)	205 (51,6 %)
Median OS	42,1 mdr.	34,7 mdr.
HR (95 % CI)	0,81 (0,67;1,00)	



Figur 2. Samlet overlevelse i ITT-population

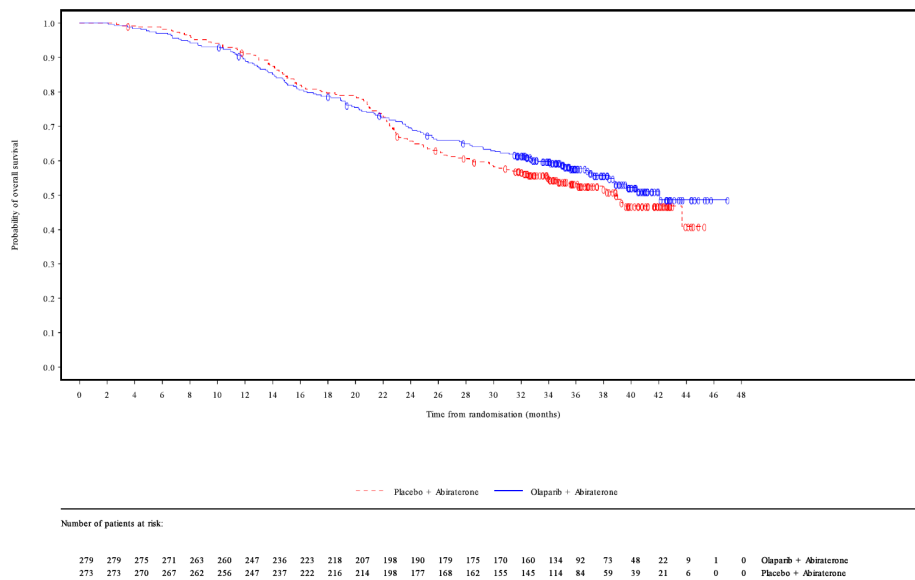
2.4.3 Samlet overlevelse (OS) opdelt på HRR status ved mediant 33-måneders opfølgning

Median OS var ikke nået i interventionsarmen for patienter med HRR-mutation, mens den var 28,5 måneder i komparatorarmen. For patienter uden HRR-mutation var der en absolut forskel på 3,2 måneder. Den relative forskel viste en hazard ratio på 0,66 (95 % CI 0,66; 0,95) for patienter med HRR-mutation, mens den var 0,89 (95 % CI 0,70; 1,14) for patienter uden HRR-mutation (Tabel 7).

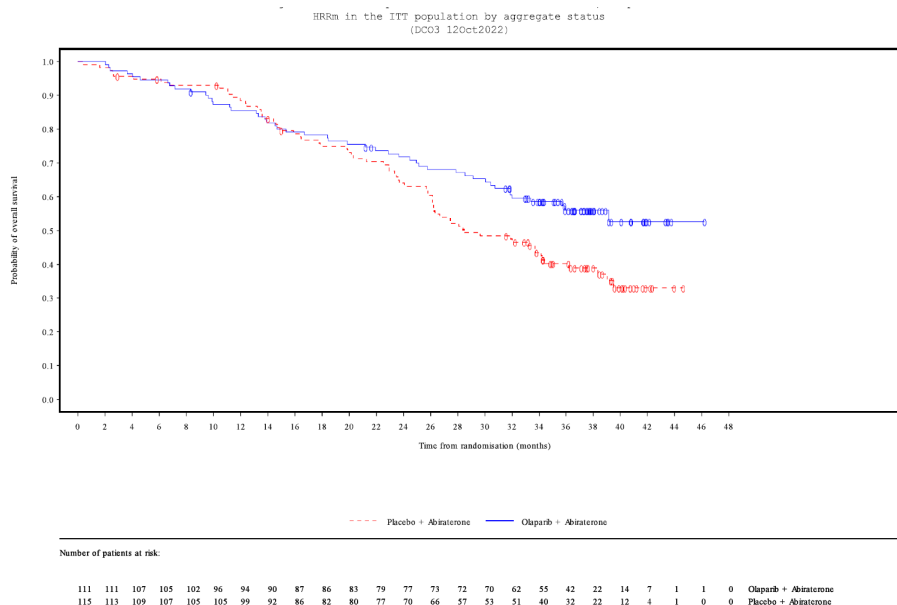


Tabel 7. OS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning opdelt på HRR mutation

	HRR-positve		HRR-negative	
	Olaparib + abirateron (n=111)	Abirateron (n=115)	Olaparib + abirateron (n=279)	Abirateron (n=273)
Hændelser	48 (43 %)	69 (60 %)	123 (44 %)	132 (48 %)
Median OS	Ikke nået	28,5 mdr.	42,1 mdr.	38,9 mdr.
HR (95 % CI)	0,66 (0,45; 0,95)		0,89 (0,70; 1,14)	



Figur 3. Samlet overlevelse ved mediant 33-måneders opfølgning for patienter HRR-negativ mCRPC



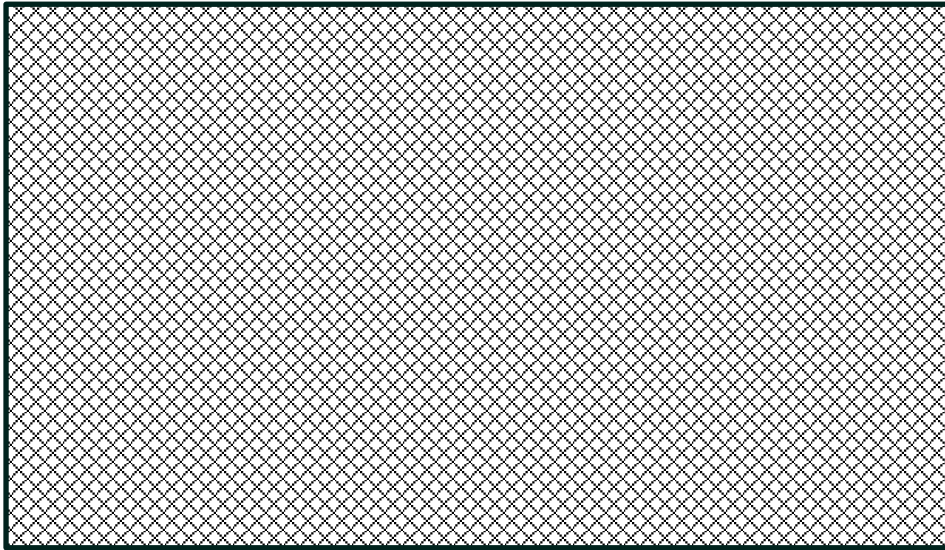
Figur 4. Samlet overlevelse ved median 33-måneders opfølgning for patienter HRR-positiv mCRPC

2.4.4 Samlet overlevelse (OS) opdelt på BRCA-mutation ved median 33-måneders opfølgning

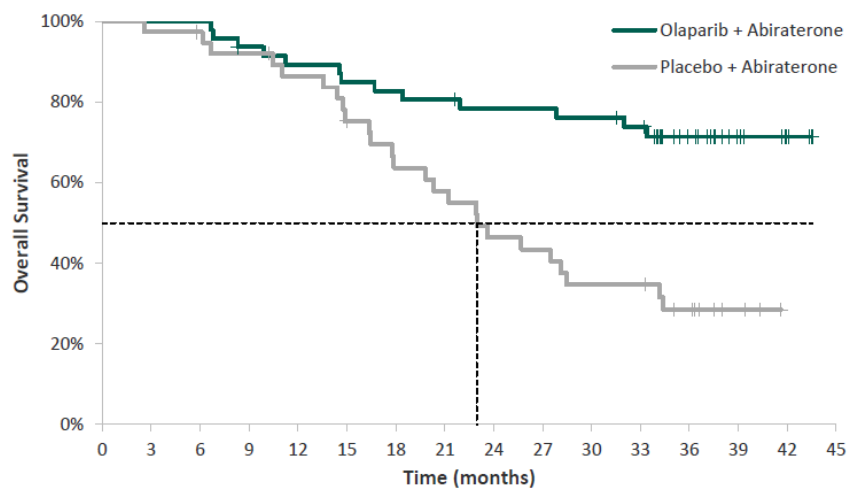
Median OS var ikke nået i interventionsarmen for patienter med BRCA-mutation, mens den var 23 måneder i komparatorarmen. For patienter uden BRCA-mutation var der en absolut forskel på [redacted] måneder ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron. Den relative forskel viste en HR på 0,29 (95 % CI 0,14; 0,56) for patienter med BRCA-mutation, mens den var [redacted] for patienter uden BRCA-mutation (Tabel 8).

Tabel 8. OS-data fra PROpel ved median 33-måneders opfølgning opdelt på BRCA-mutation

	HRR-positive-BRCA-positive		HRR-positive-BRCA-negative	
	Olaparib + abirateron (n=47)	Abirateron (n=38)	Olaparib + abirateron (n=64)	Abirateron (n=77)
Hændelser	13 (27,7 %)	25 (65,8 %)	35 (54,7 %)	44 (57,1 %)
Median OS	Ikke nået	23 mdr.	[redacted]	[redacted]
HR (95 % CI)	0,29 (0,14; 0,56)		[redacted]	



Figur 5. Samlet overlevelse ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive BRCA-negative mCRPC-patienter



Figur 6. Samlet overlevelse ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive-BRCA-positive mCRPC-patienter



Medicinerådets vurdering af OS

Tabel 9. Oversigt over resultater for OS for de forskellige populationer

	ITT	HRR-negative	HRR-positive	HRR-positive- BRCA-negative	HRR-positive- BRCA-positive
Olaparib + abirateron, n	399	279	111	64	47
Abirateron, n	397	273	115	77	38
Absolut forskel median OS	7,4 mdr.	3,2 mdr.	NA	■	NA
Relativ forskel, HR	0,81 (0,67; 1,00)	0,89 (0,70; 1,14)	0,66 (0,45; 0,95)	■	0,29 (0,14; 0,56)

Medicinerådet vurderer, at der er en dokumenteret effekt for OS med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, og at den positive effekt er drevet af patienter med BRCA-mutation (HR: 0,29; 95 % CI 0,14; 0,56). Der ses ingen effekt af behandlingen på dette endepunkt hos de HRR-negative samt de HRR-positive-BRCA-negative patienter, hvilket indikerer, at det udelukkende er patienter med BRCA-mutation og ikke gruppen med HRR-mutationer som helhed, der har gavn af behandlingen. Der skal tages forbehold for subpopulationernes størrelse og mulige skævvridning af behandlingsarmene, da der ikke er stratificeret på HRR- eller BRCA-mutation.

2.4.5 Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) i ITT-populationen

Radiografisk progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til progression målt ved RECIST 1.1 eller PCWG3 eller død.

54,9 % af patienterne i interventionsarmen og 69,8 % af patienterne i komparatorarmen oplevede et event (progression eller død) i opfølgningstiden på median 33 måneder.

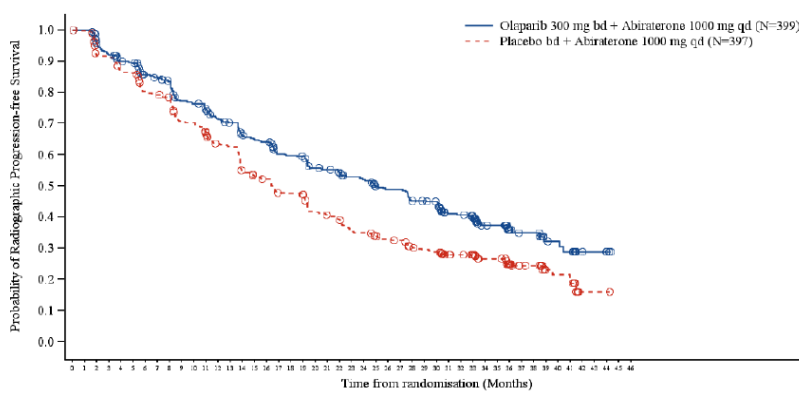
Figur 7 viser Kaplan-Meier-kurven for olaparib i kombination med abirateron (blå kurve) og abirateron (rød kurve). Kurverne overlapper de første ca. 6 måneder, hvorefter kurven for rPFS er bedre for olaparib i kombination med abirateron end for abirateron.

Median OS var i interventionsarmen 25,0 måneder, mens den var 16,5 måneder i komparatorarmen. Den absolutte forskel i rPFS mellem olaparib i kombination med abirateron og abirateron var 8,5 måneder. Data viste en HR på 0,68 (95 % CI 0,57; 0,81) ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron.



Tabel 10. rPFS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning (ITT-population)

	Olaparib + abirateron (n=399)	Abirateron (n=397)
Hændelser	219 (54,9 %)	277 (69,8 %)
Median rPFS	25 mdr.	16,5 mdr.
HR (95 % CI)	0,68 (0,57; 0,81)	



Number of patients at risk

399	368	340	313	301	274	251	228	200	184	175	165	150	138	133	105	63	39	34	19	5	3	0	Ola 300 mg bd + Abi 1000 mg qd	
397	359	339	307	298	265	233	200	188	170	146	137	121	109	96	91	77	56	40	31	15	2	2	0	Pla bd + Abi 1000 mg qd

Data as of DCO3 (12 Oct 2022). Abi, abiraterone; DCO, data cut-off; FAS, full analysis set; Ola, olaparib; PCWG-3, Prostate Cancer Working Group-3; Pla, placebo; qd, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; rPFS, radiological progression-free survival.

Figur 7. rPFS ved mediant 33-måneders opfølgning for ITT-population

2.4.6 rPFS opdelt på HRR-mutation ved mediant 33-måneders opfølgning

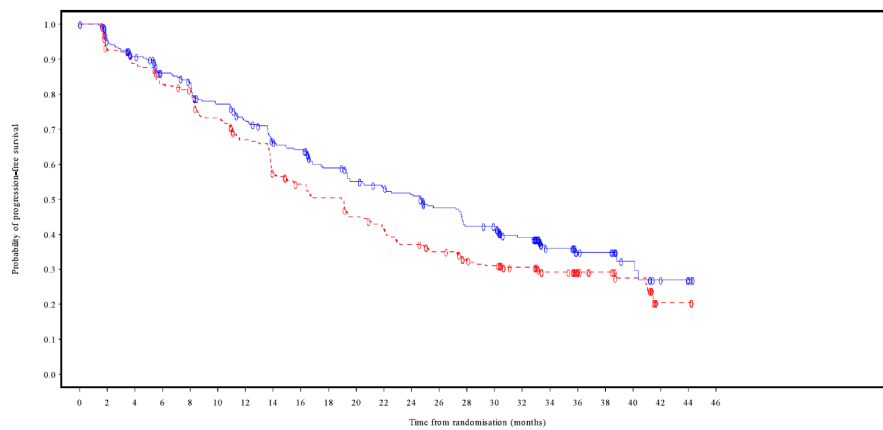
Median rPFS viser en absolut forskel på 16,2 måneder blandt patienter med HRR-mutation ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, mens forskellen var 5,6 måneder blandt patienter uden HRR-mutation. Den relative forskel viste en hazard ratio på 0,51 (95 % CI 0,36; 0,70) for patienter med HRR-mutation, mens den var 0,79 (95 % CI 0,64; 0,98) for patienter uden HRR-mutation (Tabel 11).

Tabel 11. rPFS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning opdelt på HRR-mutation

	HRR-negative		HRR-positive	
	Olaparib + abirateron (n=279)	Abirateron (n=273)	Olaparib + abirateron (n=111)	Abirateron (n=115)
Hændelser	152 (55 %)	182 (67 %)	60 (54 %)	89 (77 %)



Median rPFS	24,6 mdr.	19,0 mdr.	30,1 mdr.	13,9 mdr.
HR (95 % CI)	0,79 (0,64; 0,98)		0,51 (0,36; 0,70)	

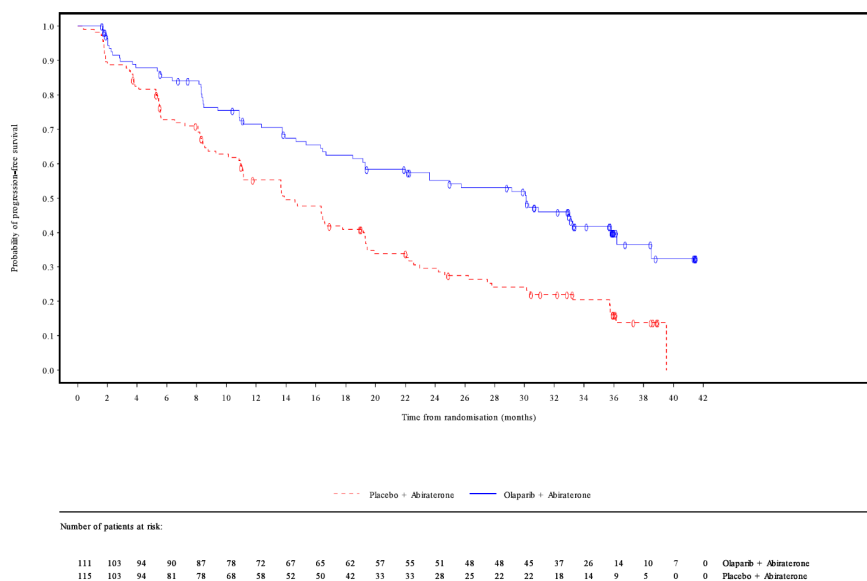


- - - Placebo + Abiraterone — Olaparib + Abiraterone

Number of patients at risk:

279	256	238	216	207	190	175	157	151	134	123	117	111	99	88	86	68	37	25	24	12	5	3	0	Olaparib + Abiraterone	
273	248	237	219	213	191	170	144	134	124	110	101	90	82	72	68	58	41	30	25	15	2	2	0	0	Placebo + Abiraterone

Figur 8. rPFS ved median 33-måneders opfølgning for HRR-negative mCRPC-patienter



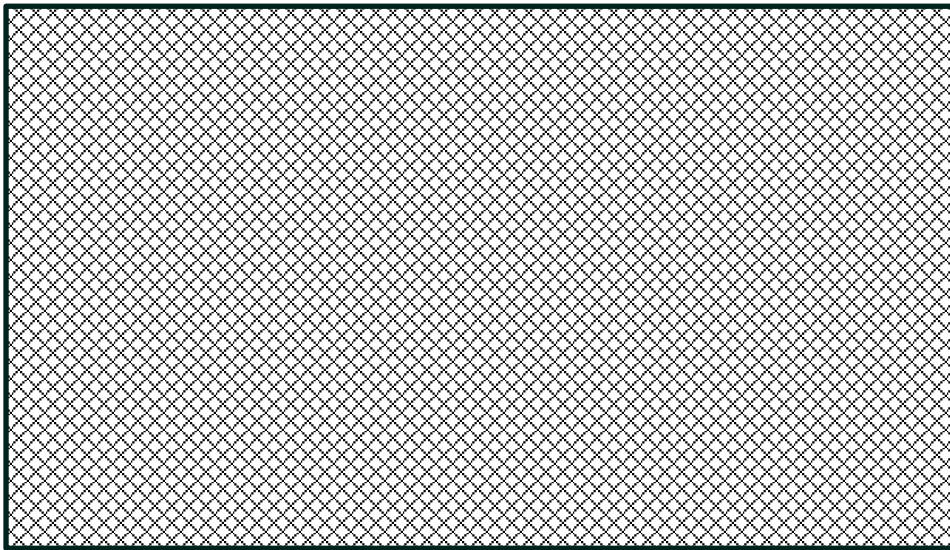
Figur 9. rPFS ved median 33-måneders opfølgning for HRR-positive mCSPC-patienter

2.4.7 rPFS opdelt på BRCA-mutation ved median 33-måneders opfølgning

For median rPFS var den absolutte forskel mellem olaparib i kombination med abirateron [redacted] blandt patienter med BRCA-mutation. Den absolutte forskel var [redacted] for patienter uden BRCA-mutation. Den relative forskel viste en HR på [redacted] for patienter med BRCA-mutation, mens den var [redacted] for patienter uden BRCA-mutation (Tabel 12).

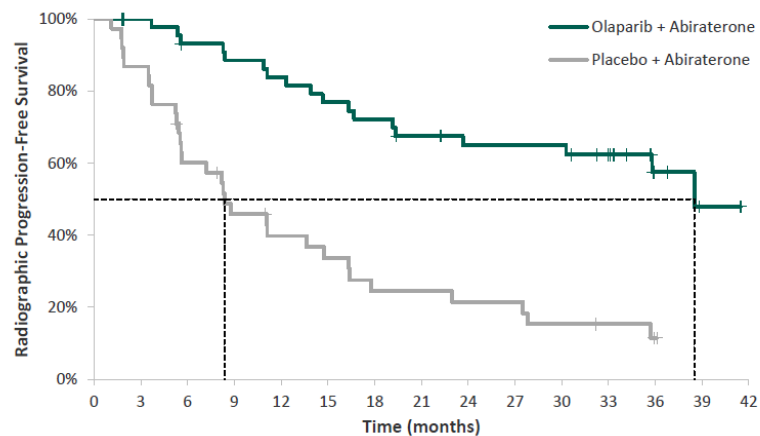
Tabel 12. rPFS-data fra PROpel ved median 33-måneders opfølgning opdelt på BRCA-mutation

	HRR-positive-BRCA-negative		HRR-positive-BRCA-positive	
	Olaparib + abirateron (n=64)	Abirateron (n=77)	Olaparib + abirateron (n=47)	Abirateron (n=38)
Hændelser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median rPFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HR (95 % CI)	[redacted]		[redacted]	



Figur 10. rPFS ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive-BRCA-negative mCRPC-patienter

Figure 2. rPFS in the BCRAm subgroup (DCO3; 12 October 2022)



Figur 11. rPFS ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive-BRCA-positive mCSPC-patienter

Medicinrådets vurdering af rPFS

Tabel 13. Oversigt over resultater for rPFS for de forskellige populationer

	ITT	HRR-negative	HRR-positive	HRR-positive-BRCA-negative	HRR-positive-BRCA-positive
Olaparib + abirateron, n	399	279	111	■	■
Abirateron, n	397	273	115		



	ITT	HRR- negative	HRR- positive	HRR- positive- BRCA- negative	HRR- positive- BRCA- positive
Absolut forskel median OS	8,5 mdr.	5,6 mdr.	16,2 mdr.	■	■
Relativ forskel, HR	0,68 (0,57; 0,81)	0,79 (0,64; 0,98)	0,51 (0,36; 0,70)	■	■

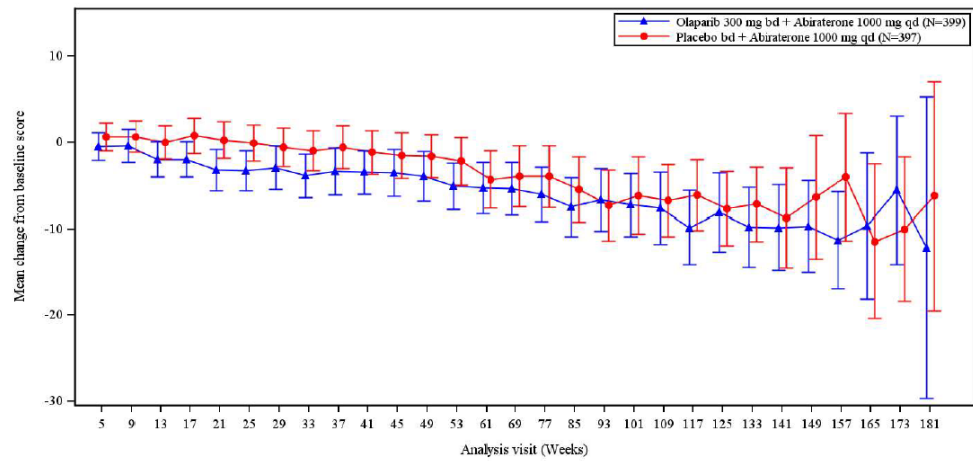
Medicinrådet vurderer, at der er en dokumenteret effekt for rPFS ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, og at den positive effekt er mest markant for patienter med BRCA-mutation (HR: ■). I den HRR-negative gruppe ses også en signifikant forbedring af rPFS (HR: 0,79; 95 % CI 0,64; 0,98), men en større effekt blandt de HRR-positive (HR: 0,51, 95 % CI 0,36; 0,70). Som det fremgår af Figur 10 og Figur 11 er effekten på rPFS størst for de BRCA-positive, mens effekten på HRR-positive-BRCA-negative er usikker. Der skal dog igen tages forbehold for subpopulationernes størrelse og mulige skævvridning af behandlingsarmene, da der ikke er stratificeret på HRR- eller BRCA-mutation.

2.4.8 Helbredsrelateret livskvalitet

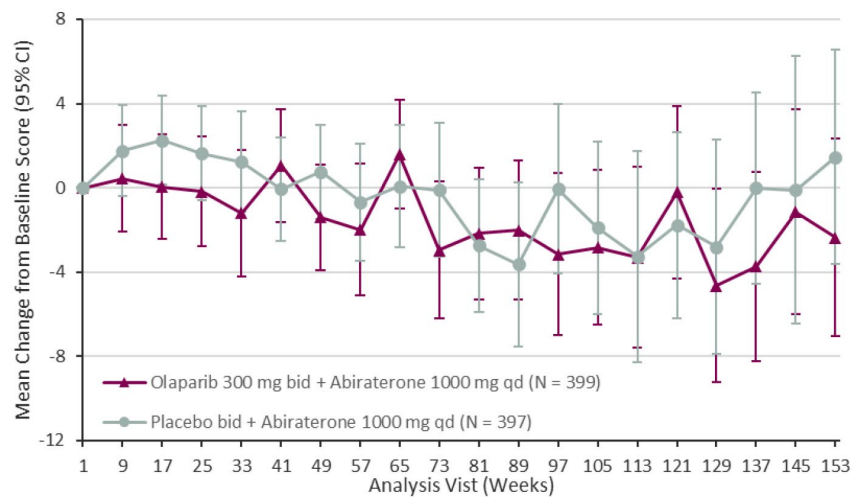
Ansøger har data for helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D og FACT-P. Opsamling af data forekom ved baseline og efterfølgende hver 8. uge indtil 12 uger efter progression.

Besvarelses-raten var ved baseline 70,9 % i interventionsarmen og 75,6 % i komparatorarmen for FACT-P. Raten for EQ-5D er på samme niveau og kan ses på Figur 28.

Den gennemsnitlige ændring for olaparib + abirateron og abirateron er opgjort grafisk for FACT-P og EQ-5D VAS (Figur 12 og Figur 13). Der ses overlappende konfidensintervaller for behandling med olaparib i kombination med abirateron og abirateron ved begge måleinstrumenter.

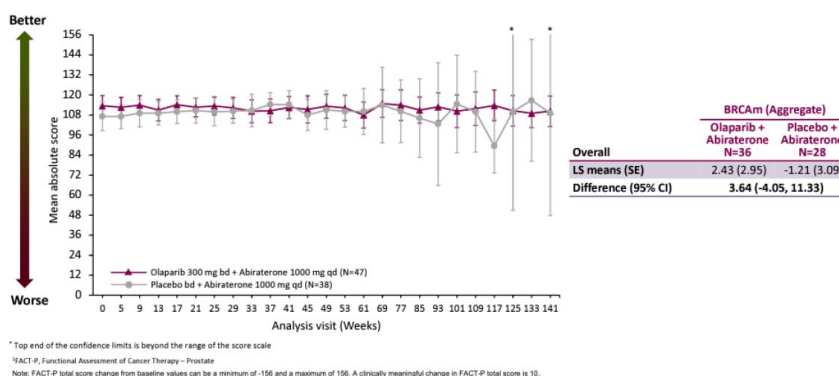


Figur 12. Gennemsnitlig ændring fra baseline for FACT-P



Figur 13. Gennemsnitlig ændring fra baseline for EQ-5D (VAS)

Ansøger har ligeledes indsendt data, som viser den gennemsnitlige score for FACT-P over tid blandt patienter med BRCA-mutation (Figur 14).



Figur 14. Gennemsnitlig værdi for FACT-P over tid for patienter med BRCA-mutation

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet målt ved FACT-P og EQ-5D er sammenlignelig for olaparib i kombination med abirateron og abirateron. Ligeledes vurderes det, at den helbredsrelaterede livskvalitet opretholdes over tid. Her skal der tages forbehold for begrænset antal besvarelser for patienter efter progression.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

An søger har indsendt data vedr. sikkerhed for ITT-populationen blandt patienter, som modtog mindst én administration (n=794). Den mediane behandlingslængde var i interventionsarmen 612 dage og i komparatorarmen 477 dage. Sikkerhedsdata blev opgjort ved en median opfølgningstid på 33 måneder.

85,2 % af patienterne, som modtog olaparib i kombination med abirateron, oplevede en bivirkning, mens dette var tilfældet for 70,5 % af patienterne, som modtog abirateron. Der var ingen bivirkninger, som medførte dødsfald i interventionsarmen, men et enkelt i komparatorarmen.

14,1 % af patienterne afbrød behandlingen grundet en bivirkning i interventionsarmen, mens det var tilfældet for 6,1 % i komparatorarmen.

Tabel 14. Oversigt over sikkerhedshændelser ved median 33-måneders opfølgningstid

	Olaparib + abirateron (n=398)	Abirateron (n=396)	Forskel, %-point
Antal uønskede hændelser, n (%)	389 (97,7)	380 (96,0)	1,7
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	161 (40,5)	126 (31,8)	8,7
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	222 (55,8)	171 (43,2)	12,6



	Olaparib + abirateron (n=398)	Abirateron (n=396)	Forskel, %-point
Uønskede hændelser der medfører behandlingsstop	71 (17,8)	43 (10,9)	6,9
Antal bivirkninger, n (%)	339 (85,2)	279 (70,5)	15,0
Alvorlige bivirkninger, n (%)	56 (14,1)	24 (6,1)	8,0
Bivirkninger, som medførte død	0 (0)	1 (0,3)	-0,3
Dosisreduktion, n (%)			
Olaparib eller placebo	100 (25,1)	32 (8,1)	17,0
Abirateron	15 (3,8)	20 (5,1)	-1,3
Bivirkninger, der medfører behandlingsstop, n (%)	41 (10,3)	27 (6,8)	3,5

Table 15. CTCAE-grade ≥ 3 events ($= > 2\%$) at median 33-month follow-up time

Uønskede hændelser	Olaparib + abirateron (n=398)	Abirateron (n=396)
Anæmi, n (%)	64 (16,1)	13 (3,3)
Lungeemboli, n (%)	29 (7,3)	9 (2,3)
Hypertension, n (%)	15 (3,8)	18 (4,5)
COVID-19, n (%)	15 (3,8)	8 (2,0)
Nedsat antal lymfocytter, n (%)	15 (3,8)	6 (1,5)
Nedsat antal neutrofilocytter, n (%)	11 (2,8)	3 (0,8)
Lungebetændelse, n (%)	10 (2,5)	4 (1,0)
Urinvejsinfektion, n (%)	10 (2,5)	4 (1,0)
Nedsat antal hvide blodceller, n (%)	9 (2,3)	2 (0,5)
Hyperglykæmi, n (%)	8 (2,0)	6 (1,5)
Forhøjet levertal, n (%)	4 (1,0)	9 (2,3)



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsdata er opgjort for ITT-populationen og forventes at være sammenlignelig på tværs af subpopulationerne (HRR og BRCA).

Sikkerhedsdata viser, at behandling med olaparib og abirateron er forbundet med en højere risiko for flere alvorlige bivirkninger end ved behandling med abirateron. Yderligere ses, at 25 % patienter fik dosisreduktion for olaparib, og at 10,3 % af patienterne i interventionsarmen stoppede behandlingen grundet bivirkninger, mens dette var gældende for 6,8 % af patienter, som kun modtog abirateron.

Generelt vurderes bivirkningsprofilen fra PROpel at være sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for olaparib og abirateron.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Væsentlige usikkerheder i datagrundlaget præsenteres nedenfor:

Studiet er ikke designet til at opdele ITT-populationen i subpopulationer, hvor der opdeles i forhold til HRR- og BRCA-mutation. Der er 226 patienter i gruppen med HRR og 85 patienter i gruppen med BRCA-mutation. Dette udgør en usikkerhed i forhold til den statistiske præcision. Yderligere var subpopulationerne ikke præspecificerede i PROpel og er ikke baseret på stratificeringsvariable, hvilket betyder, at man skal være opmærksom på, om der er en skævvridning mellem de to behandlingsarme. Dette kan medføre en under- og overestimering af effektstørrelserne.

På trods af den usikkerhed, der er forbundet med estimaterne for BRCA-populationen, forstærker det rationale for en større gevinst ved BRCA-mutationer, at der for andre sygdomme ses samme tendens, hvor PARP-hæmmere er særlig effektiv for patienter med BRCA-mutation.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron til voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret.

Analysen er baseret på ITT-data fra PROpel, og der anvendes ekstrapoleret rPFS- og OS-data, se afsnit 3.2.1. Helbredsrelateret livskvalitet er ligeledes baseret på ITT-data fra PROpel, se afsnit 3.3. Ansøger har også indsendt analyser for subgrupperne; HRR-positive og BRCA-positive patienter.

Ansøger har yderligere indsendt sundhedsøkonomiske analyser, hvor komparator er enzalutamid med begrundelsen, at behandlingen anvendes til patienter med viscerale metastaser.

Medicinerådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Samlet set vurderer Medicinerådet, jf. afsnit 2.4, at effekten af olaparib i kombination med abirateron er drevet af den større positive effekt på mCRPC-patienter med BRCA-mutation. Ligeledes findes kombinationsbehandlingen, jf. afsnit 2.5, at være forbundet med flere alvorlige bivirkninger end ved behandling med abirateron. Derfor vurderer Medicinerådet, at det alene er relevant at vurdere omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for patienter med mCRPC med BRCA-mutation. Medicinerådet præsenterer derfor kun ansøgers analyse for mCRPC patienter med BRCA-mutation i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet vurderer, at det kun er få patienter, som vil skulle behandles med enzalutamid frem for abirateron (fx patienter med svært dysreguleret diabetes), og Medicinerådet inkluderer derfor ikke enzalutamid i analysen.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 69 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er én måned, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet ændrer ikke i ansøgers antagelser vedrørende den anvendte tidshorisont.

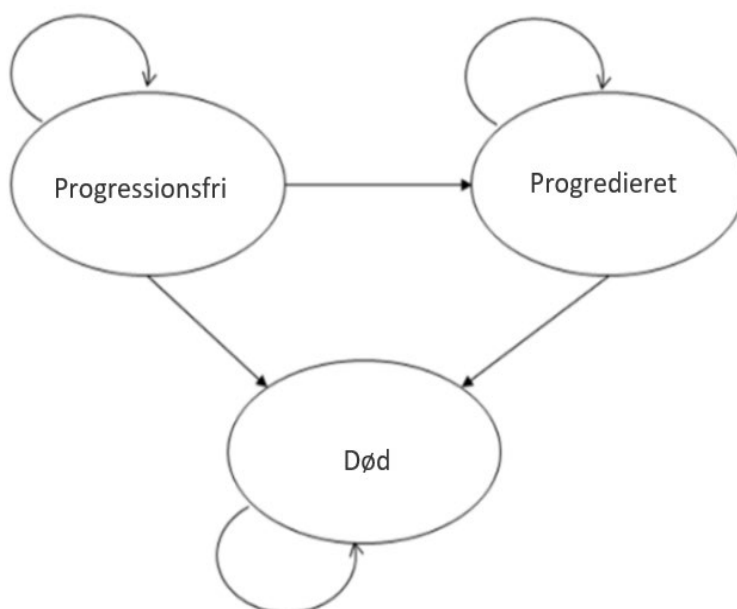
3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival* model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af mCRPC-patienter med BRCA-mutation.



Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 15 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med enten olaparib + abirateron eller abirateron.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i det progressionsfrie stadie defineres ud fra ekstrapoleret rPFS-data fra PROpel. Fra det progressionsfrie stadie kan patienten bevæge sig videre til stadierne progredieret eller død. Andelen i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem rPFS- og OS-data fra PROpel, som den andel af patienter, der hverken er progressionsfrie eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra OS-data fra PROpel.



Figur 15. Modelstruktur i ansøgers model

3.2.1 Ekstrapolering af forløbsdata

3.2.1.1 Samlet overlevelse (OS) for population med BRCA-mutation

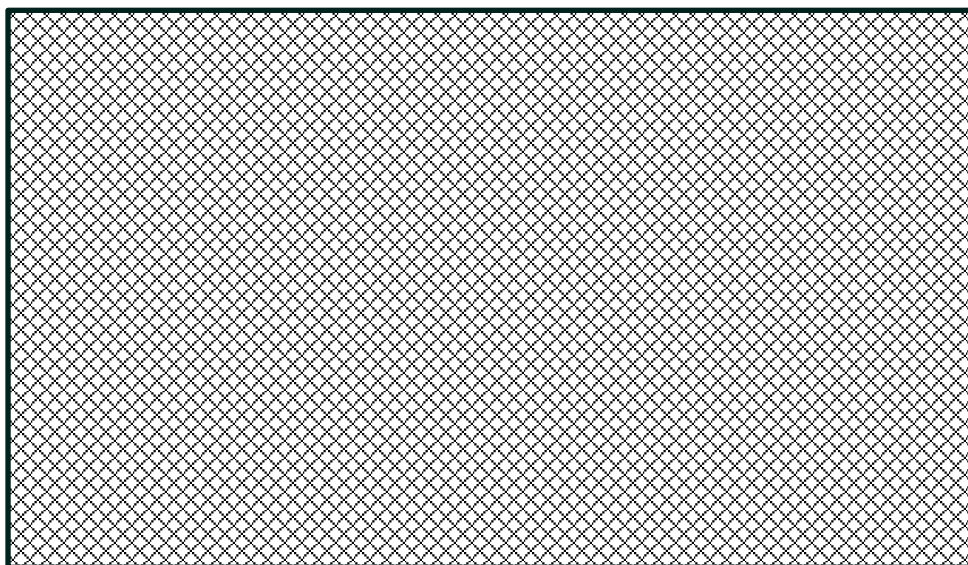
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende olaparib + abirateron er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede OS-data, da opfølgningen i PROpel er kortere end den anvendte tidshorisont. Det observerede OS-data fra PROpel fremgår af afsnit 2.4.4. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at hazardraterne for det observerede OS-data for populationen med BRCA-mutation (BRCAm) fra PROpel for olaparib + abirateron og abirateron ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere OS med separate modeller for de to behandlinger.



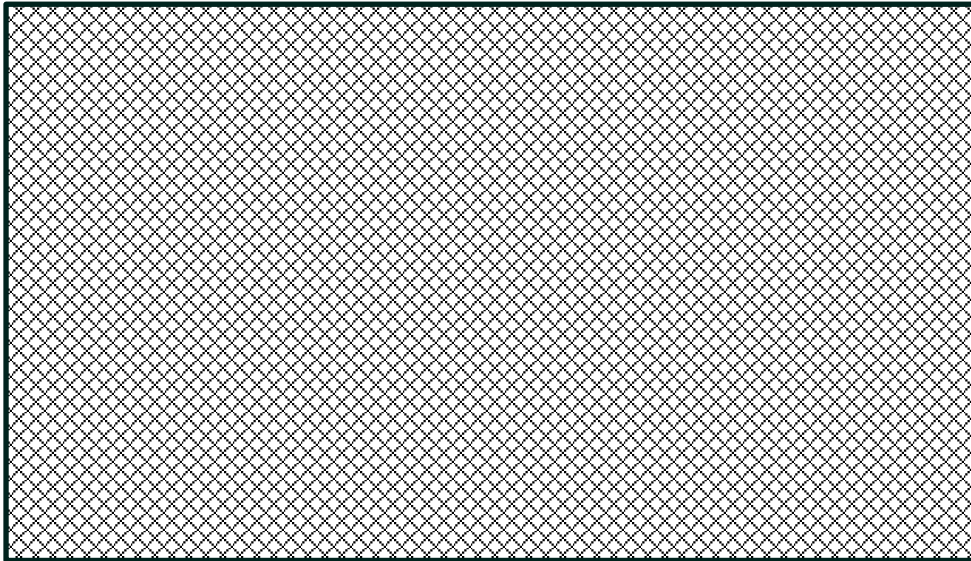
Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS og vælger at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere OS for olaparib + abirateron, og en log-logistisk fordeling anvendes for abirateron, se Figur 16 og Figur 17.

Udover, at den log-logistiske fordeling repræsenterer den fordeling med bedst statistisk fit på det observerede data, udviser fordelingen ligeledes et visuelt godt fit. Til ekstern validering af den kliniske plausibilitet af den langsigtede ekstrapolation for abirateron-armen, anvender ansøger data fra en analyse af Olmos et al, CAPTURE [6]. I CAPTURE præsenteres resultater fra en syntese af overlevelseshdata med næsten 5-års follow-up for 1. linjebehandling for patienter med mCRPC behandlet med *new hormonal agent* (ca. 65 %; abirateron eller enzalutamid) eller taxaner (ca. 35 %; docetaxel eller cabazitaxel) på tværs af fem forskellige studier for patienter med BRCA-mutation. Den samlede overlevelse for 96 BRCAm-patienter med høj datamodenhed (93/96; 97 %) indikerer, at risikoen for at dø er aftagende efter ca. 30 måneder for en mindre andel af langtidsoverlevende (se bilag 9.1). Hazardfunktionen for både den log-normale og log-logistiske fordeling har denne aftagende hazard (se bilag 9.2), hvilket ansøger vurderer stemmer godt overens med det observerede data i PROpel samt eksterne data fra CAPTURE.

Alle inkluderede parametriske fordelinger viser et godt visuelt fit til det observerede data. Dette skyldes, at hazardfunktionen for de forskellige parametriske fordelinger er relativt ens, hvoraf alle konvergerer til en konstant risiko for at dø efter ca. 12 måneder (se bilag 9.2). Ansøger mener, at den log-logistiske fordeling, som anvendes til at ekstrapolere OS for abirateron-armen, ligeledes kan resultere i klinisk plausible estimater for langtidsoverlevelsen, hvor fordelingen estimerer en 20-års overlevelse på ca. 17 %. Ansøger vælger dog at anvende den eksponentielle fordeling til ekstrapolering af OS for olaparib + abirateron, da alle de parametriske fordelinger konvergerer til en konstant hazard.



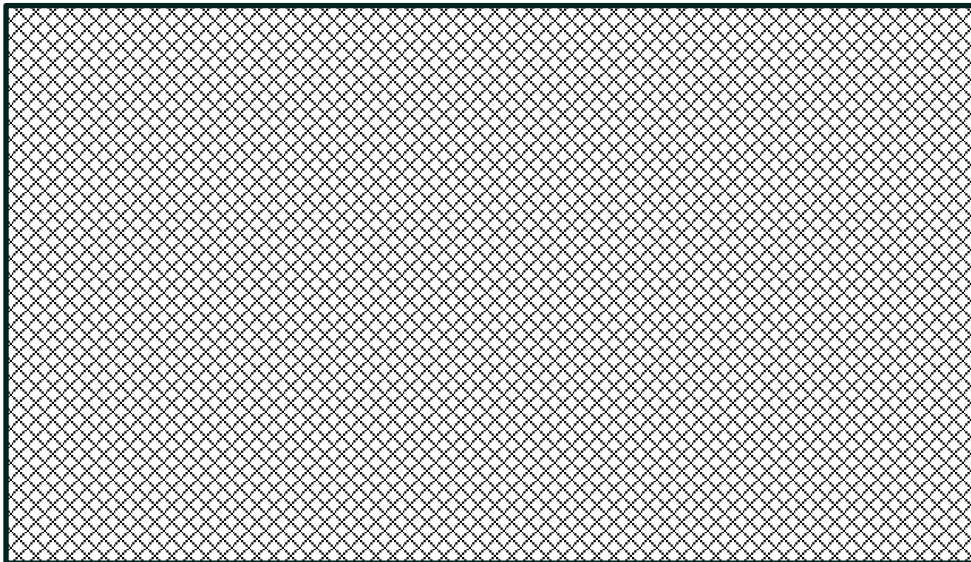
Figur 16. Ekstrapolering af samlet overlevelse for olaparib + abirateron (BRCAm)



Figur 17. Ekstrapolering af samlet overlevelse for abirateron (BRCAm)

Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS for både olaparib + abirateron og abirateron, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

Figur 18 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i ansøgers analyse.



Figur 18. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for olaparib + abirateron og abirateron i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane samlet overlevelse for BRCAm, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 16.



Tabel 16. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS for BRCAm, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra PROpel	Median OS i ansøgers model	Gennemsnitlig OS i ansøgers model
Olaparib + abirateron	■	■	■
Abirateron	■	■	■

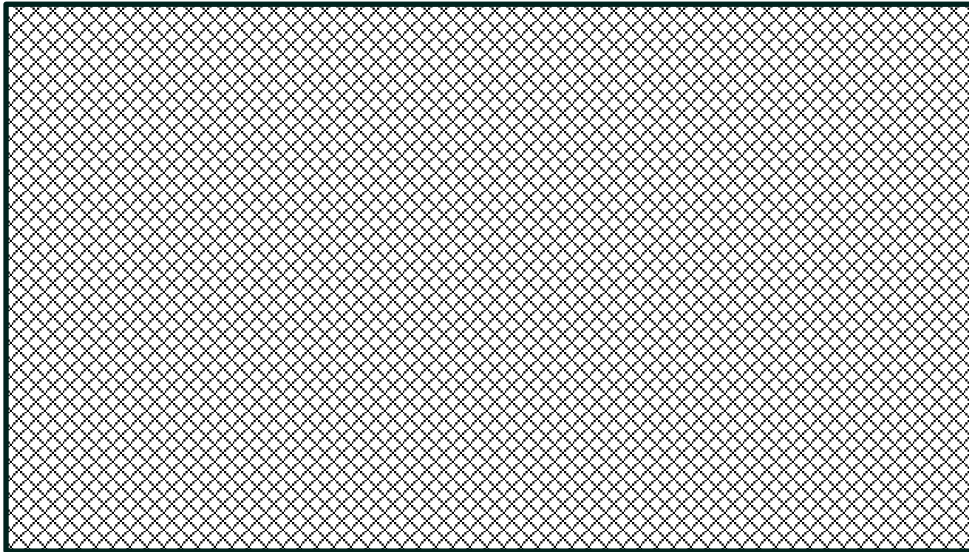
Medicinerådets vurdering af OS

For BRCAm-patienter var 2-årsraten for OS ca. 38 %, mens 3-årsraten var ca. 10 % for 1. linjebehandling for patienter med mCRPC i CAPTURE. Ansøger bemærker selv, at overlevelsen forventes at være bedre i PROpel, da patienterne havde bedre performance status, og ca. 35 % modtog behandling med taxaner i 1. linje. Medicinerådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af abirateron er plausibel og anvender derfor ansøgers foretrukne ekstrapolering for abirateron-armen i Medicinerådets hovedanalyse.

Data for samlet overlevelse i PROpel for BRCAm-patienter i olaparib + abirateron-armen er ikke modent, i og med at der er få hændelser (13/47; 28 %) for den samlede overlevelse, og derfor er der stor usikkerhed om størrelsen af effekten af olaparib + abirateron på patienternes samlede overlevelse. Der er meget lidt observeret data at ekstrapolere på baggrund af, hvorfor det er svært at validere kurvernes forløb. Medicinerådet tillægger derfor de forskellige parametriske fordelingers statistiske fit til det observerede data mindre vægt i sin vurdering.

Medicinerådet vurderer dog, at ansøgers valgte ekstrapolering for olaparib + abirateron-armen synes at overestimere andelen af langtidsoverlevende, idet ca. 12 % af patienterne estimeres til at have en overlevelse lig baggrundsbefolkningen. Medicinerådet vurderer, at behandling med olaparib + abirateron ikke forventes at være en kurativ behandling. Dette er ligeledes ikke observeret i det tilgængelige datagrundlag. Samtidig vurderer Medicinerådet, at selv de mest konservative kurver, som estimerer en 10-årsrate på 25 %, er overestimeret, da ca. 2 % af patienterne estimeres til at have en overlevelse lig baggrundsbefolkningen. I mangel på mere konservative kurver, vælger Medicinerådet at ekstrapolere OS for olaparib + abirateron med en Weibull-fordeling.

Figur 19 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i Medicinerådets hovedanalyse.



Figur 19. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for olaparib + abirateron og abirateron i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane samlet overlevelse for BRCAm, baseret på Medicinrådets ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Den mediane og gennemsnitlige OS for BRCAm i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra PROpel	Median OS	Gennemsnitlig OS
Olaparib + abirateron	■	■	■
Abirateron	■	■	■

3.2.1.2 Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) for population med BRCA-mutation

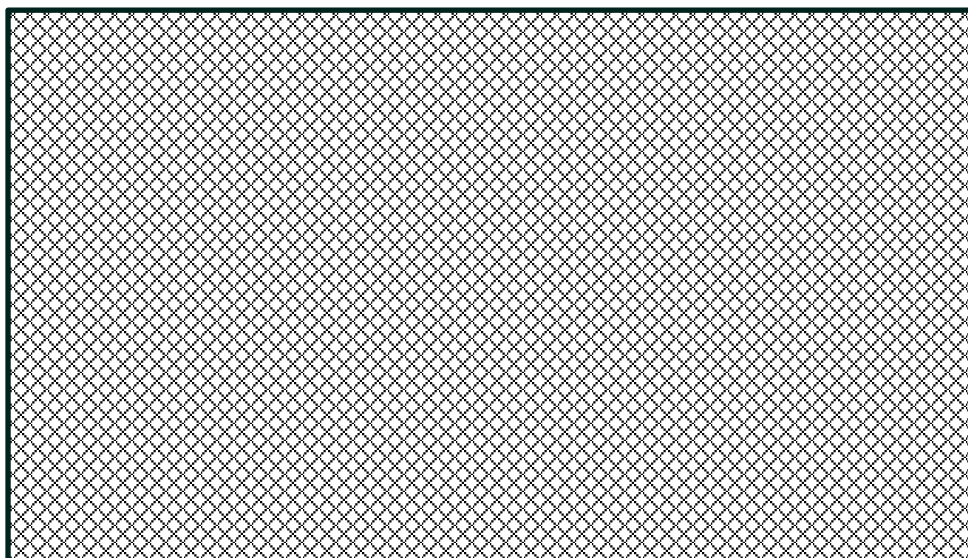
På samme vis som for OS-data er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede rPFS-data, da opfølgningen i PROpel er kortere end den anvendte tidshorisont. Det observerede rPFS-data fra PROpel fremgår af afsnit 2.4.7. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportional hazard for det observerede rPFS-data for BRCAm-populationen fra PROpel for olaparib + abirateron og abirateron ikke kan afvises. Dog vurderer ansøger ikke at ekstrapoleringer med en samlet model for de to behandlinger giver et visuelt godt fit til det observerede data for olaparib + abirateron-armen, hvorfor ansøger vælger at ekstrapolere rPFS med separate modeller.

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af rPFS og har valgt at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere PFS for både olaparib + abirateron og abirateron, se hhv. Figur 20 og Figur 21. Ansøger vurderer, at en log-normal fordeling har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC), og samtidig giver et godt visuelt fit til data af de testede parametriske modeller for både olaparib + abirateron og

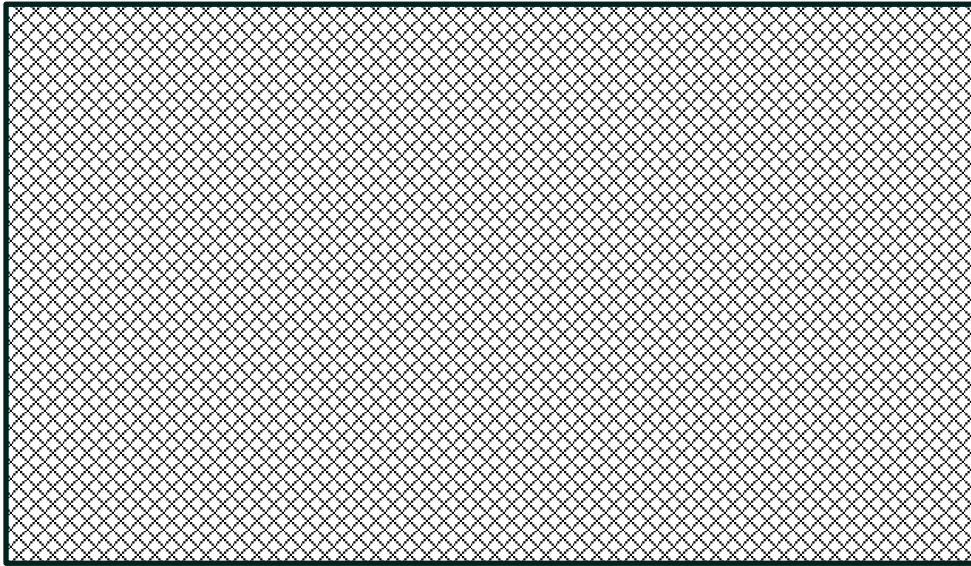


abirateron. Til ekstern validering af den kliniske plausibilitet af den langsigtede ekstrapolation af abirateron-armen anvender ansøger, ligesom for OS, data fra CAPTURE [6]. Selvom data inkluderer patienter, der modtager kemoterapi, indikerer data i CAPTURE, at en aftagende risiko for radiologisk progression på lang sigt kan være plausibelt, da der er et hurtigt fald i rPFS inden for det første år, hvorefter risikoen falder, og en andel af patienter vil have et længerevarende respons (se bilag 9.3). Derfor vurderer ansøger, at en parametriske model, hvor hazardfunktionen har en initial top, foretrækkes, hvilket hazardfunktionen for både den log-logistiske, log-normale og generaliseret gamma fordeling har (se bilag 9.4). Af de tre parametriske fordelinger, vælger ansøger at anvende den log-logistiske fordeling til ekstrapolering af rPFS for abirateron, da den lognormale fordeling giver den laveste 5-års rate for rPFS (■■■■) sammenlignet med den log-logistiske (■■■■) eller generaliserede gamma (■■■■).

For olaparib-armen vurderer ansøger, at den generaliserede gammafordeling giver en ekstrapolering med urealistisk høje rPFS-rater, hvorfor ansøger ligeledes vælger at anvende en log-normal fordeling til ekstrapolering af rPFS. Denne fordeling har også både et statistisk og visuelt godt fit til det observerede data.

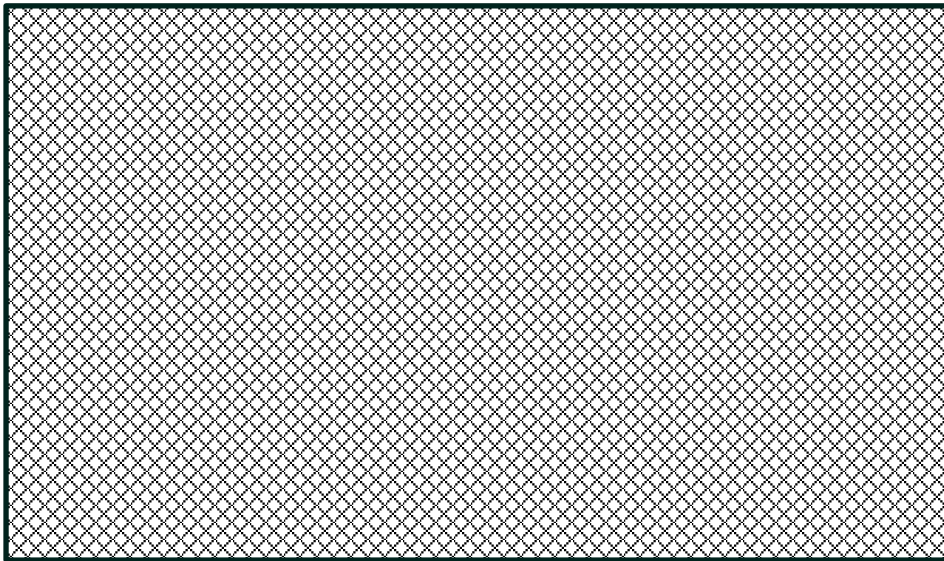


Figur 20. Ekstrapolering af radiologisk progressionsfri overlevelse for olaparib + abirateron (BRCAm)



Figur 21. Ekstrapolering af radiologisk progressionsfri overlevelse for abirateron (BRCAm)

Figur 22 viser den observerede og ekstrapolerede rPFS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i ansøgers analyse.



Figur 22. Den observerede og modellerede rPFS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane radiologisk progressionsfri overlevelse for BRCAm, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 18.



Tabel 18. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige rPFS for BRCAm, ikke-diskonterede tal

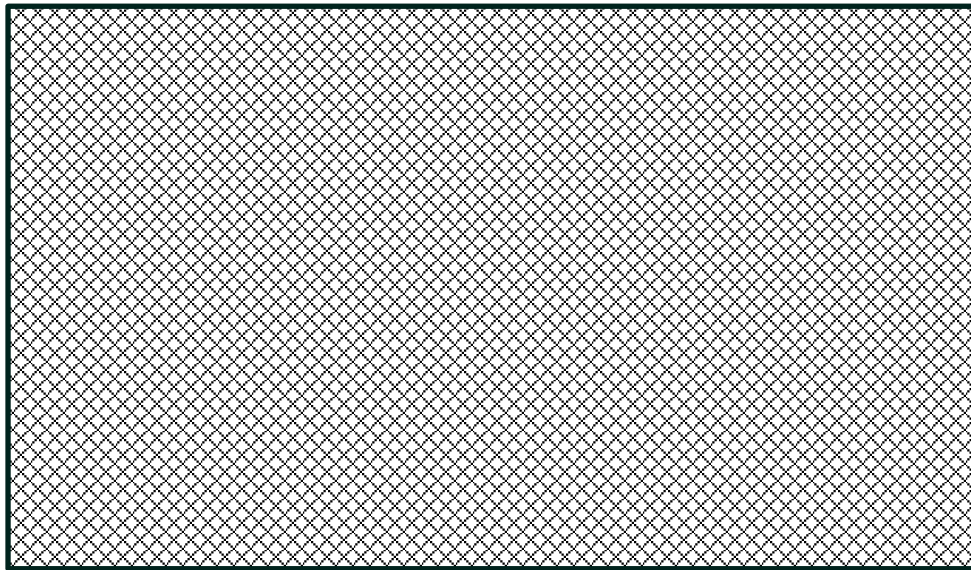
Behandling	Median rPFS fra PROpel	Median rPFS i ansøgers model	Gennemsnitlig rPFS i ansøgers model
Olaparib + abirateron	■	■	■
Abirateron	■	■	■

Medicinrådets vurdering af rPFS

Grundet det modne rPFS-data for abirateron (31/38; 81,6 %) i PROpel er der en lille variation i kurveforløbene mellem de inkluderede parametriske fordelinger. Medicinrådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af abirateron er plausibel og anvender derfor ansøgers foretrukne ekstrapolering for abirateron-armen i Medicinrådets hovedanalyse.

På samme vis som for OS vurderer Medicinrådet, at ekstrapolering af rPFS-data for olaparib + abirateron er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet få hændelser (18/47; 38 %), hvilket fx ses i den store variation mellem de ekstrapolerede kurver ved år 10 i Figur 20. De parametriske fordelingers statistiske fit til det observerede data tillægges derfor mindre vægt i Medicinrådets vurdering. Medicinrådet vurderer, at ansøgers valgte ekstrapolering for olaparib + abirateron synes at overestimere den progressionsfrie overlevelse for en stor andel af patienterne, idet ca. 20 % af patienterne da skulle være progressionsfrie ved år 10 og ca. 10 % ved år 20. Medicinrådet vælger at ekstrapolere rPFS for olaparib + abirateron med en Weibull-fordeling, som estimerer, at ca. 8 % er progressionsfrie ved år 10 og 0 % ved år 20. En Weibull-fordeling synes at give et mere klinisk plausibelt forløb, når den sammenholdes med den valgte ekstrapolering for OS i Medicinrådets hovedanalyse.

Figur 23 viser de observerede og ekstrapolerede rPFS-kurver for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 23. De observerede og ekstrapolerede rPFS-kurver for olaparib + abirateron og abirateron i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane radiologisk progressionsfri overlevelse for BRCAm, baseret på Medicinrådets ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 19.

Tabel 19. Den mediane og gennemsnitlige rPFS for BRCAm i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median rPFS fra PROpel	Median rPFS	Gennemsnitlig rPFS
Olaparib + abirateron	■	■	■
Abirateron	■	■	■

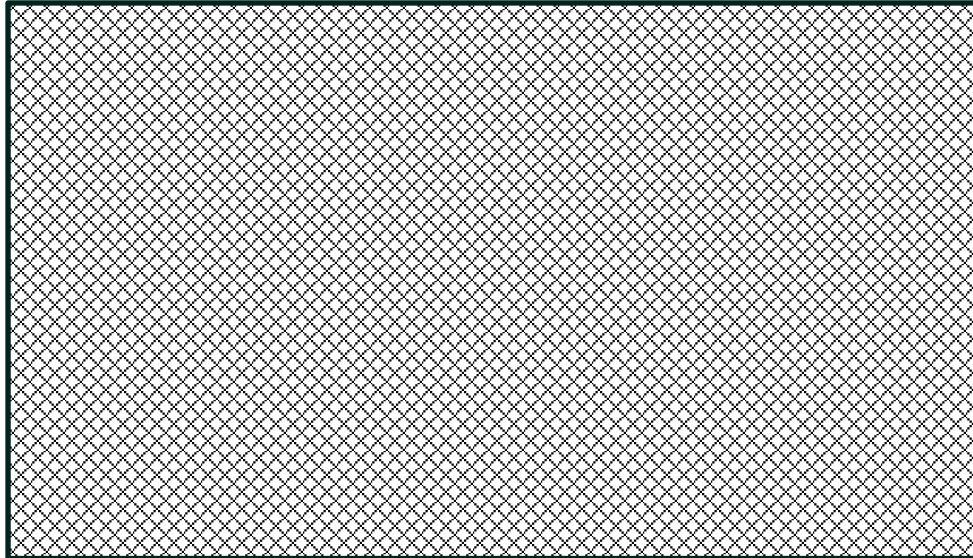
3.2.1.3 Behandlingsvarighed (TTD) for population med BRCA-mutation

Ud over effektmålene, OS og rPFS, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden (TTD) for olaparib og abirateron. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for begge behandlinger på den observerede tid til behandlingsophør fra PROpel. Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD. Ansøger har valgt at anvende en log-logistisk fordeling til at fremskrive behandlingsvarigheden for både olaparib og abirateron i begge behandlingsarme, se Figur 24 og Figur 25.

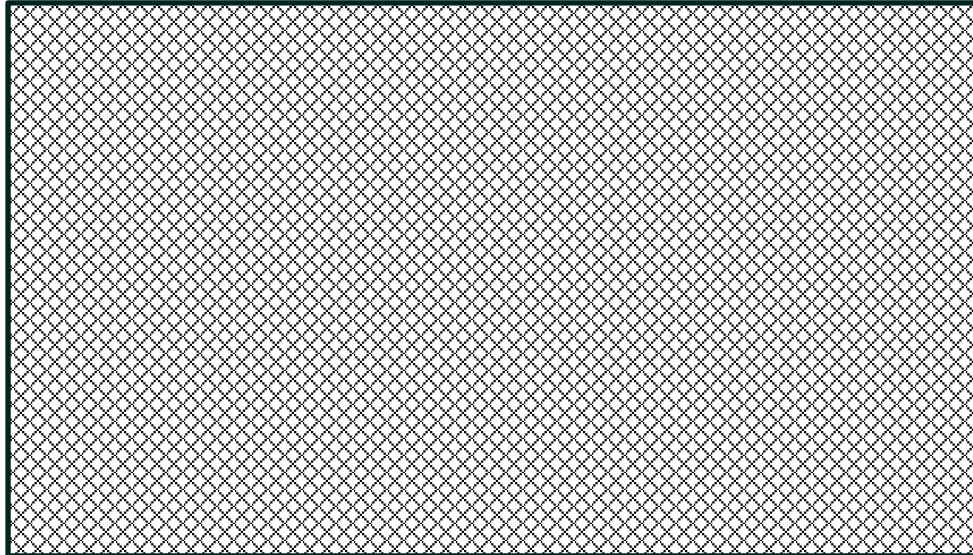
Ansøger lægger vægt på modenheden af data for abirateron-armen (Figur 25), hvor den log-logistiske fordeling har både et visuelt og statistisk godt fit til det observerede data. Det samme gør sig gældende for den log-logistiske fordeling for behandlingsvarigheden for abirateron i olaparib-armen (prikkede kurver i Figur 24). Det er derimod den generaliserede gammafordeling, der har bedst visuelt fit for behandlingsvarigheden for olaparib i olaparib-armen (fuld optrukne kurver i Figur 24). Dog synes den generaliserede gammafordeling at overestimere behandlingsvarigheden for olaparib, når ansøger



sammenholder ekstrapoleringerne for abirateron og olaparib i olaparib-armen. Ansøger vurderer, at de to kurver burde følges ad på langt sigt grundet sygdomsprogression og dødelighed i olaparib-armen.

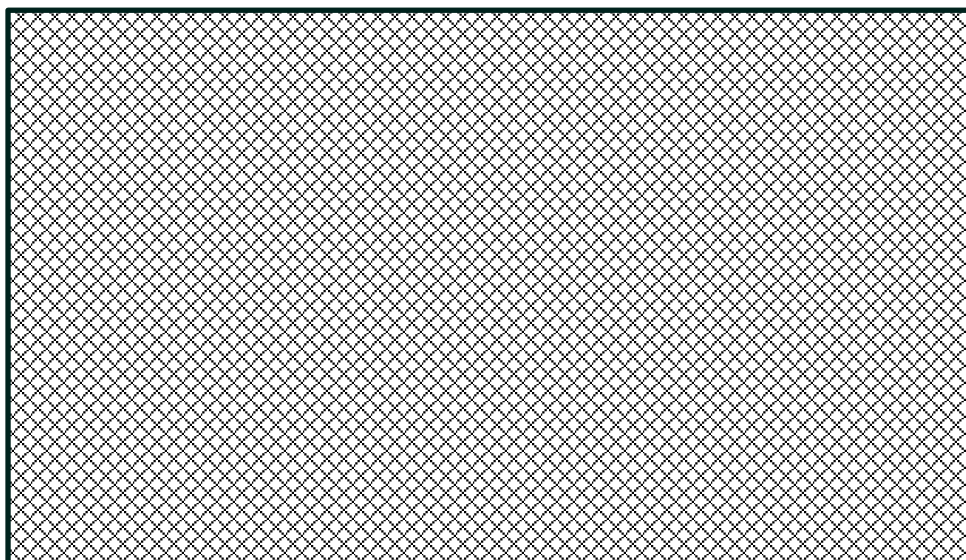


Figur 24. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for olaparib + abirateron (BRCAm). Fulde optrukne kurver = olaparib, prikkede kurver = abirateron



Figur 25. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for abirateron (BRCAm)

Figur 26 viser de observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i ansøgers analyse.



Figur 26. Den observerede og modellerede TTD-kurve for olaparib + abirateron og abirateron i ansøgers analyse

Tabel 20 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, rPFS og OS, som benyttes i ansøgers analyse for patienter med BRCAm.

Tabel 20. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling, rPFS og OS i ansøgers analyse for BRCAm

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	rPFS [år]	OS [år]
Olaparib + abirateron	■ (olaparib) ■ (abirateron)	■	■
Abirateron	■	■	■

Note: Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarigheden

Både behandling med olaparib + abirateron og abirateron gives til progression og/eller uacceptabel toksicitet. Derfor vil der være en naturlig sammenhæng mellem andel af patienter i behandling og andel af progressionsfrie patienter. I det observerede data ses det dog, at en mindre andel af patienterne i abirateron-armen modtog behandling efter progression indenfor det første år. Det gør sig ligeledes gældende i ekstrapoleringerne for abirateron. Medicinrådet vurderer dog, at det har minimal betydning for analysens resultat, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers foretrukne ekstrapolering for behandlingsvarigheden for abirateron i Medicinrådets hovedanalyse.

Da Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at hhv. ca. 14 % og ca. 8 % er progressionsfri ved 8 år og 10 år, synes behandlingsvarigheden for olaparib + abirateron at være overestimeret. Medicinrådet vælger derfor at nedjustere behandlingsvarigheden ved at ekstrapolere behandlingsvarighed for både olaparib og abirateron i olaparib + abirateron-armen med Weibull-fordeling i Medicinrådets hovedanalyse.



Tabel 21 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, rPFS og OS, som benyttes i Medicinrådets hovedanalyse for patienter med BRCAm.

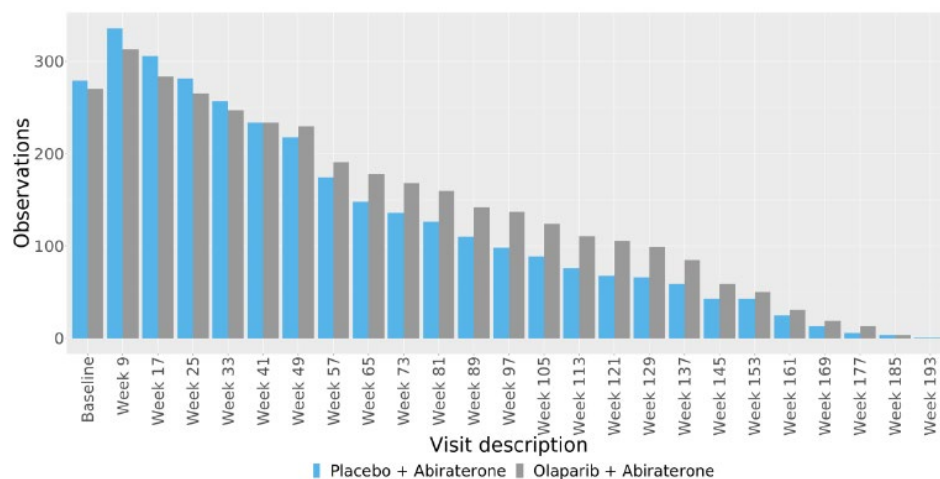
Tabel 21. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling, rPFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	rPFS [år]	OS [år]
Olaparib + abirateron	■ (olaparib)	■	■
	■ (abirateron)		
Abirateron	■	■	■

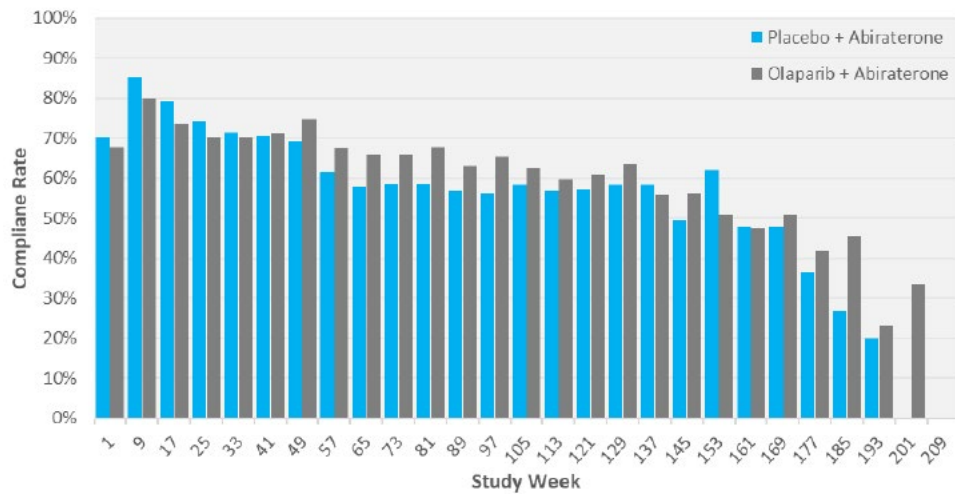
Note: Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS), samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I PROpel blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet for ITT-populationen med det generiske instrument EQ-5D-5L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier under progressionsfri sygdom. Opsamling af data forekom ved baseline og efterfølgende hver 8. uge indtil 12 uger efter progression. Den gennemsnitlige besvarelsesprocent var 65,1 % i olaparib + abirateron-armen og 67,7 % i abirateron-armen med en maksimal opfølgningstid for EQ-5D på 200 uger i olaparib + abirateron-armen og 192 uger i abirateron-armen. Antallet af observationer kan ses i Figur 27 og besvarelsesrate i Figur 28. Ansøger anvender data for ITT som proxy for livskvaliteten for patienter med BRCAm.



Figur 27. Antallet af EQ-5D-5L-observationer pr. behandlingsarm i PROpel for ITT-populationen



Figur 28. Besvarelsesrate for EQ-5D-5L pr. behandlingsarm i PROpel for ITT-populationen

Nytteværdierne estimeret på baggrund af patienternes besvarelser på helbredsrelaterede livskvalitet var ikke statistisk signifikant forskellige mellem behandlingsarmene. Ansøger anvender derfor nytteværdier opdelt på sygdomsstadierne; progressionsfri og progredieret, som estimerer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i de pågældende stadier. Nyttværdierne er vægtet med danske præferencevægte [7] og aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder.

De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Nyttværdier for det progressionsfrie og progredieret stadie anvendt i ansøgers analyse for patienter med BRCAm

	Nyttværdi (95 % CI)	Antal observationer	Instrument	Præferencevægte
Progressionsfri	0,880 (0,868; 0,892)	6.175 (718 patienter)	EQ-5D-5L	Danske vægte [7]
Progredieret	0,843 (0,821; 0,865)	542 (229 patienter)	EQ-5D-5L	Danske vægte [7]

Ansøger har inkluderet fald i nytteværdi i forbindelse med bivirkninger af grad 3+ for at reflektere det midlertidige fald i HRQoL, som patienten oplever i forbindelse med enten bivirkninger eller skeletrelaterede hændelser. Fald i nytteværdierne stammer fra ekstern litteratur.



Tablet 23. Anvendte fald i nytteværdier samt faldets varighed for bivirkninger af grad 3+ samt skeletrelaterede hændelser

	Fald i nytteværdi	95 % CI	Varighed [dage]
Uønskede hændelser			
Forhøjet levertal	0,000	N/A	10,5
Anæmi	-0,022	-0,043; -0,008	10,5
Hyperglykæmi	0,000	N/A	10,5
Hypertension	-0,046	-0,160; -0,002	10,5
Nedsat antal lymfocytter	0,000	N/A	10,5
Nedsat antal neutrofilocytter	-0,090	-0,116; -0,067	10,5
Lungebetændelse	-0,128	-0,136; -0,120	10,5
Lungeemboli	-0,310	-0,332; -0,288	10,5
Urinvejsinfektion	-0,005	-0,032; 0,000	10,5
Nedsat antal hvide blodceller	-0,090	-0,108; -0,073	10,5
Skeletrelaterede hændelser			
Vertebral kompression	-0,5550	N/A	30,4
Strålebehandling (knogle)	-0,0700	N/A	30,4
Kirurgi (knogle)	-0,1300	N/A	30,4
Patologisk fraktur	-0,1300	N/A	30,4

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang vedrørende estimering af nytteværdier for patienterne baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte og aldersjustering.

Medicinerådet bemærker, at den estimerede livskvalitet for progressionsfri mCRPC-patienter (0,88) ligger tæt på den estimerede helbredsrelaterede livskvalitet for en gennemsnitlige person i Danmark (0,9). Da olaparib + abirateron øger patienternes tid til progression sammenlignet med abirateron med ca. ■ år, har værdien for livskvalitet for de progressionsfri patienter betydning for analysens resultat.

Samtidig vurderer Medicinerådet at nytteværdien for progredierede patienter synes høj sammenlignet med nytteværdien for det progressionsfrie stadie. Medicinerådet vurderer, at patienter, der progredierer, ikke forventes at have et stort fald i livskvalitet, da hovedparten af patienterne progredierer biokemisk eller radiologisk, og de oftest derfor



ikke vil kunne mærke det fysisk. Omend kunne det forventes at progression vil medføre psykologiske konsekvenser samt flere symptomer, hvilket vil kunne medføre at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet vil dale i takt med sygdomsprogression. Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev dog kun målt ved én måling efter progression (12 uger efter progression). Dette bidrager til usikkerhed i analysen, hvilket ligeledes har betydning for analysens resultat, da patienter på olaparib + abirateron tilbringer længere tid i det progredierede stadie sammenlignet med abirateron.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved olaparib + abirateron sammenlignet med abirateron. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, testomkostninger, efterfølgende behandling, patient- og transportomkostninger og terminale omkostninger.

Da behandlingerne i begge behandlingsarme administreres oralt, inkluderer ansøger ikke omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne på hospitalet.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for olaparib + abirateron og abirateron som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger har på baggrund af PROpel-studiet antaget en relativ dosisintensitet (RDI) på ■■■ % og ■■■ % for hhv. olaparib og abirateron, når det gives i kombination, mens den relative dosisintensitet for abirateron i monoterapi er ■■■ %.

Ansøger inkluderer lægemiddelpild forbundet med administration af olaparib + abirateron og abirateron. Det vil sige, at ansøger ikke antager, at det vil være muligt at dele eventuelle rester af tabletter pr. pakning mellem patienterne, og den fulde omkostning for pakningerne er derfor medregnet i analysen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 24.

Tabel 24. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Olaparib	150 mg	56 stk.	■■■	Amgros
Abirateron	500 mg	56 stk.	■■■	Amgros
Prednisolon	5 mg	100 stk.	■■■	Amgros



3.4.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig ambulant opfølgning på hospitalet hver måned, uanset om patienterne er progressionsfrie eller progredieret. Monitoreringen består derudover af CT-scanning og knogleskintigrafi, som foretages hver 3. måned. Ansøger anvender 2023 DRG-takster til at estimere omkostningerne. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	Hver måned	1.858	DRG 2023: 12MA98 (MDC12 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
CT-scanning	Hver 3. måned	2.440	DRG 2023: 30PR06 (CT-scanning, kompliceret)
Knogleskintigrafi	Hver 3. måned	3.441	DRG 2023: 30PR17 (Røntgenundersøgelse (alm), kompliceret)

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimering af rutinemæssig monitorering stort set stemmer overens med dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis udføres ofte ingen knogleskintigrafi, men derimod NaF-PET-scanning. Medicinrådet vurderer dog, at det har minimal betydning for analysens resultat, da enhedsomkostningerne for knogleskintigrafi og NaF-PET-scanning er tilsvarende. Det er usikkert, om der vil være en mindre forskel i frekvensen for monitorering mellem behandlingsarmene, men Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tilgang til estimering af monitoreringsomkostninger.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med olaparib + abirateron og abirateron, se Tabel 26. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 fra PROpel med incidens $\geq 2\%$, se afsnit 2.5. Derudover inkluderer ansøger også omkostninger relateret til skeletrelaterede hændelser. I PROpel oplevede 11,5 % af patienterne i olaparib + abirateron-armen en skeletrelateret hændelse, mens det var 12,8 % i abirateron-armen, hvoraf hhv. 25,8 % og 20,9 % af progressionshændelser blev fulgt af en skeletrelateret hændelse. Ansøger inkluderer fire typer af hændelser; vertebral kompression, strålebehandling (knogle), kirurgi (knogle) og patologisk fraktur. Fordelingen mellem de fire typer af hændelser baserer ansøger på gennemsnittet af forekomsten rapporteret i ALSYMPCA [8], COU-AA-301 [9] og AFFIRM [10,11], se Tabel 27.

Ansøger estimerer omkostningerne på baggrund af 2023 DRG-takster.

**Table 26. Omkostninger til uønskede hændelse anvendt i ansøgers analyse**

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Forhøjet levertal	1,0 %	2,3 %	1.638	DRG 2023: 23MA98 (MDC23 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Anæmi	16,1 %	3,3 %	5.901	DRG 2023: 16PR01 (Transfusion af plasma og/eller behandlet blod)
Hyperglykæmi	2,0 %	1,5 %	4.728	DRG 2023: 23MA03 (Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.)
Hypertension	3,8 %	4,5 %	17.304	DRG 2023: 05MA11 (Hypertension)
Nedsat antal lymfocytter	3,8 %	1,5 %	2.240	DRG 2023: 16MA98 (MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Nedsat antal neutrofilocytter	2,8 %	0,8 %	1.858	DRG 2023: 12MA98 (MDC12 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Lungebetændelse	2,5 %	1,0 %	41.804	DRG 2023: 04MA13 (Lungebetændelse og pleuritis, pat. mindst 60 år)
Lungeemboli	7,3 %	2,3 %	31.555	DRG 2023: 04MA04 (Lungeemboli)
Urinvejsinfektion	2,5 %	1,0 %	28.523	DRG 2023: 11MA07 (Infektioner i nyrer og urinvej, pat. mindst 16 år)
Nedsat antal hvide blodceller	2,3 %	0,5 %	1.858	DRG 2023: 12MA98 (MDC12 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)



Tablet 27. Omkostninger til skeletrelaterede hændelse anvendt i ansøgers analyse

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Skeletrelaterede hændelse	25,8 %	20,9 %		
Vertebral kompression	15,5 %	15,5 %	39.320	DRG 2023: 01MA02 (Sygdomme og skader på rygmarven)
Strålebehandling (knogle)	67,7 %	67,7 %	40.193	DRG 2023: 27MP05 (Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner)
Kirurgi (knogle)	4,1 %	4,1 %	32.887	DRG 2023: Gennemsnit af 08MP63 (Øvrige kirurgiske procedurer, overekstremitet, store led) og 08MP65 (Øvrige kirurgiske procedurer, underekstremitet, store led)
Patologisk fraktur	12,9 %	12,9 %	92.113	DRG 2023: 08MP22 (Frakturkirurgi, ryg/hals)

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.4.4 Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til palliativ behandling i sidste levetid. En dansk registerbaseret analyse af voksne patienter, der dør af kræft i Danmark, finder, at patienter med prostatakræft blev oftere indlagt til palliativ behandling på hospitalet [12]. Ansøger antager derfor, at palliativ behandling i mCRPC-patienters sidste levetid vil blive udført på hospitaler. En retrospektiv undersøgelse af danske registre viste en median på to hospitalsindlæggelser i de sidste 6 måneder af livet med en gennemsnitlig liggetid pr. indlæggelse på fire dage for patienter, som døde af kræft [13]. Ansøgers adspurgte kliniker vurderer, at patienter, der får en mere effektiv behandling for mCRPC, sandsynligvis vil kræve mindre palliativ behandling for deres sygdom. Givet en forlænget rPFS ved behandling med olaparib + abirateron antager ansøger, at det gennemsnitlige antal palliative hospitalsindlæggelser for behandlede patienter med olaparib + abirateron ville være 1,5 i stedet for 2.



Medicinerådets vurdering af terminale omkostninger

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til palliativ indsats i Medicinerådets hovedanalyse, da ansøger ikke har redegjort for, hvad den palliative indsats indebærer. Det er desuden uklart, om alle danske patienter vil modtage denne indsats i dansk praksis, ligesom effekten af denne indsats på livskvalitet ikke er medregnet i analysen.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at det ikke er alle BRCaM-patienter, der progredierer, som modtager efterfølgende behandling. Ansøger anvender data for ITT-populationen fra PROpel for andelen af progredierede patienter, der modtager efterfølgende behandling, hvilket svarer til 62,2 % og 67,8 % af patienterne i hhv. olaparib + abirateron-armen og abirateron-armen. De restende patienter, der ikke modtager en aktiv behandling, vil modtage best supportive care bestående af 10 mg prednisolon og 10 mg morfin dagligt i kombination med 120 mg subkutan denosumab hver 4. uge i 3,5 mdr.

Ansøger antager, at progredierede patienter, som modtager aktiv behandling, vil modtage én af nedenstående behandlinger:

- Olaparib: 600 mg oralt dagligt i 14,7 mdr.
- Docetaxel: 75 mg/m² intravenøst hver 3. uge i kombination med 10 mg prednisolon dagligt i 8 cyklusser af 3 uger
- Enzalutamid: 160 mg oralt dagligt i 4,6 mdr.
- Cabazitaxel: 20 mg/m² intravenøst i kombination med 40 mg methylprednisolon, 2 mg clemastin og 42 ME filgrastim hver 3. uge sammen med 10 mg prednisolon, 25 mg antihistamin, 30 mg domperidon dagligt i 7 cyklusser a 3 uger
- Radium-223: 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uge i 6 cyklusser.

For lægemidler doseret efter kropsvægt eller kropsoverfladeareal anvender ansøger de gennemsnitlige værdier fra PROpel på hhv. 82,7 kg og 1,98 m².

Fordelingen mellem de forskellige behandlinger, baseret på ansøgers adspurgte klinikere kan ses i Tabel 28.

Tabel 28. Fordeling af efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

Efterfølgende behandling	Olaparib + abirateron [af 62,5 %]	Abirateron [af 67,8 %]
Olaparib monoterapi	0,0 %	80,8 %
Docetaxel	60,4 %	12,5 %
Enzalutamid	7,2 %	0,6 %
Cabazitaxel	20,0 %	3,6 %
Radium-223	12,4 %	2,4 %



Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet har få ændringer til ansøgers estimerer vedrørende fordelingen af efterfølgende behandling baseret på erfaring fra dansk klinisk praksis, se Tabel 29.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

Tabel 29. Fordeling af efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Olaparib + abirateron [% af 62,5 %]	Abirateron [% af 67,8 %]
Olaparib monoterapi	0 %	2,5 %
Docetaxel	80 %	65 %
Enzalutamid	0 %	0 %
Cabazitaxel	15 %	30 %
Radium-223	5 %	2,5 %

Tabel 30. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (oktober 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Docetaxel	160 mg/8 ml	8 ml	■	Amgros
Cabazitaxel	10 mg/ml	6 ml	■	Amgros
Antihistamin	25 mg	100 stk.	■	Amgros
Domperidon	10 mg	30 stk.	■	Amgros
Methylprednison	40 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Clemastin	1 mg/ml	5 x 2 ml	■	Amgros
Filgrastim	48 ME/0,5ml	5 x 0,5 ml	■	Amgros
Radium-223	1.100 kBq/ml	6 ml	■	Bayer
Morfin	10 mg	100 stk.	■	Amgros
Denosumab	120 mg/1,7 ml	1,7 ml	■	Amgros

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.



Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 138 DKK pr. besøg. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 31.

Tabel 31. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering anvendt i ansøgers analyse

	Tidsforbrug [minutter]
Ambulant besøg	20
CT-scanning	30
Knogleskintigrafi	30

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger bør transportomkostningerne være 100 kr. pr. besøg, og enhedsomkostningen for patienttid bør være 203 DKK pr. time. Medicinerådet vurderer dog, at disse forskelle har minimal betydning for analysen af resultat. Medicinerådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.4.7 Testomkostninger

Der testes ikke rutinemæssigt for BRCA-mutationer hos patienter med mCRPC i 1. linje, men det vil være en forudsætning for ibrugtagning af olaparib + abirateron, hvis Medicinerådet anbefaler olaparib + abirateron som mulig standardbehandling.

Ansøger har derfor inkluderet testomkostninger forbundet med testning af BRCA-mutation. Baseret på en tidligere vurdering af olaparib til mCRPC patienter fra 2021 af Medicinerådet [14], antager ansøger, at patienter testes for BRCA-mutationer igennem både en germline og en somatisk test med en samlet enhedsomkostning på 11.000 kr. Dertil anvender ansøger prævalensen for BRCA-mutationer fra PROpel-studiet på 10,7 % til at estimere omkostningerne forbundet med test af BRCA-mutationer.

I abirateron-armen vil en mindre andel af patienterne blive testet for BRCA-mutationer, hvis de forventes at modtage olaparib monoterapi i efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger ligeledes, at patienter skal testes for BRCA-mutationer igennem både en germline og en somatisk test.

Medicinerådets vurdering af testomkostninger

Jf. DAPROCA's retningslinjer anbefales BRCA1/2 testning, såfremt det har konsekvens for behandlingen. Aktuelt er der ikke national konsensus om, hvilke analysemetoder der specifikt bør anvendes ved klarlægning af patientens mutationsstatus. Patienter kan således testes for BRCA-mutationer på flere forskellige måder, herunder gennem en germline analyse (test på blod), en somatisk analyse (test på væv; ofte arkivvæv) eller ved undersøgelse af frit cirkulerende tumor DNA (ctDNA). Medicinerådet forventer, at patienternes mutationsstatus typisk vil undersøges gennem en somatisk test samt en germline test (væv + blod), mens der kan suppleres med en analyse af ctDNA i de ca. 33 % af patienterne, som ikke modtager et succesfuldt testresultat.



I Medicinrådets hovedanalyse undersøges alle patienter med en somatisk test samt en germline test, mens 33 % modtager en yderligere test i form af en ctDNA-analyse.

Medicinrådet estimerer på baggrund af information fra Afdeling for Genomisk Medicin på Rigshospitalet, at ressourceforbruget ved at få udført en somatisk test er 7.500 DKK, en germline test er 3.500 DKK og en ctDNA-test er 8.000 DKK, hvilket skal ganges med number needed to test svarende til en gennemsnitlig omkostning pr. patient på ca. 128.000 DKK.

Tabel 32. Omkostningerne for test af BRCA-mutation

	Estimat
Forekomst af mCRPC patienter med BRCAm	10,7 %
Numbers needed to test	9,4
Testomkostninger pr. mCRPC-patient	13.640 DKK
Testomkostning pr. patient med BRCAm	127.735 DKK

Medicinrådet gør opmærksom på, at der ligeledes vil være afledte omkostninger i forbindelse med at sende patienterne til klinisk genetisk udredning, når patienterne med BRCAm er identificeret. Disse omkostninger og det dertilhørende ressourcetræk er dog ikke inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Population	ITT HRRm BRCAm	BRCAm	Afsnit 2.6
Parametriske funktioner for rPFS			Afsnit 3.2.1.2
Olaparib + abirateron:	Eksponentiel	Weibull	
Abirateron:	Log-logistisk	Log-logistisk	
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 3.2.1.1
Olaparib + abirateron:	Log-normal	Weibull	
Abirateron:	Log-normal	Log-normal	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for behandlingsvarighed			Afsnit 3.2.1.3
Olaparib + abirateron (olaparib):	Log-logistisk	Weibull	
Olaparib + abirateron (abirateron):	Log-logistisk	Weibull	
Abirateron:	Log-logistisk	Log-logistisk	
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.4.4
Fordeling af efterfølgende behandling	Tabel 28	Tabel 29	Afsnit 3.4.5
BRCaM-test	100 %: Germline + somatisk test	100 %: Germline + somatisk test Yderligere 33 %: ctDNA-test (50 %)	Afsnit 3.4.7

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af olaparib + abirateron sammenlignet abirateron til 3,0 QALY (3,4 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,4 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 483.000 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 34.

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Olaparib + abirateron	Abirateron	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Monitoreringsomkostninger	14.578	10.886	3.692
Bivirkningsomkostninger	133.661	55.834	77.828
Testomkostninger	127.735	2.109	125.626
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Olaparib + abirateron	Abirateron	Forskel
Patientomkostninger	29.661	12.767	16.894
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	6,0	2,6	3,4
Totale QALY	5,2	2,2	3,0

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 415.286 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 482.920 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges.

Medicinrådet har valgt ikke at udføre deterministiske følsomhedsanalyser, da analysens primære usikkerhed er estimeringen af rPFS og OS. Det er ikke relevant at udarbejde følsomhedsanalyser, hvor øvrige parametriske fordelinger anvendes til at estimere rPFS og OS, da de mest konservative kurver anvendes i Medicinrådets hovedanalyse. Følsomhedsanalyser, hvor modellens øvrige parametre varieres, vil blot bygge videre på den grundlæggende vigtigste usikkerhed, og dermed ikke give et retvisende billede af følsomhedsanalysernes betydning for analysens resultat.

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

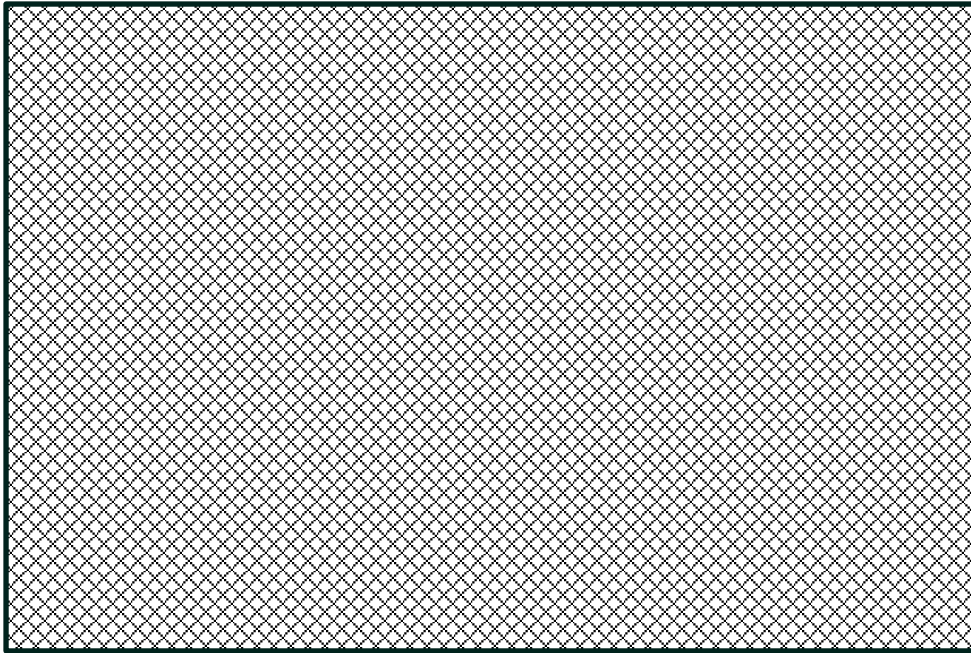
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre såsom parametre, der indgår i estimeringen af den parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering af TTD, PFS og OS samt nytteværdier tildelt modellens stadier. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.5.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 30. Figur 31 præsenterer sandsynligheden for, at olaparib + abirateron vil være omkostningseffektiv

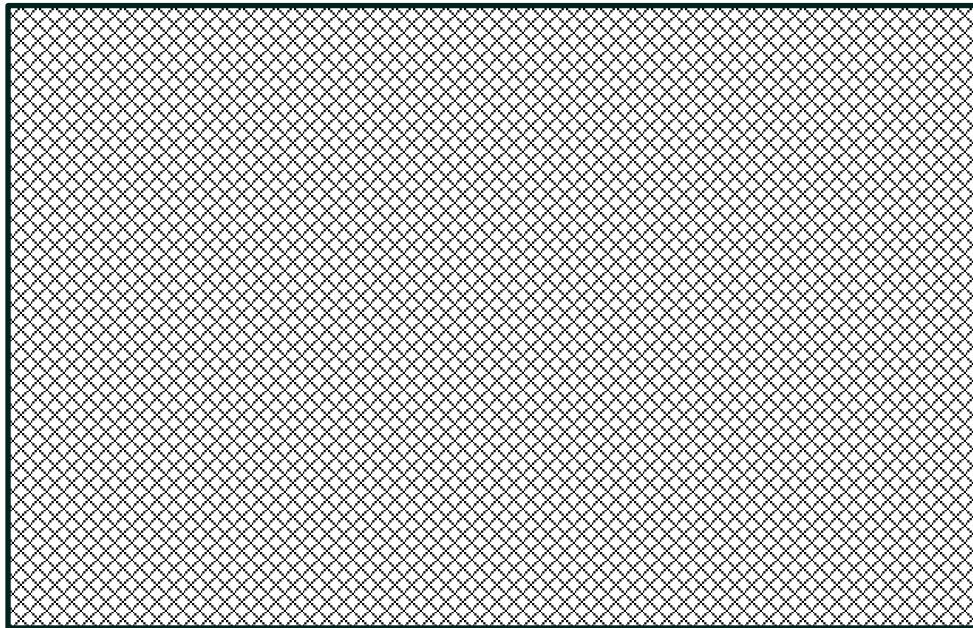


for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 30.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultatet af PSA'en fortolkes med forsigtighed.



[Redacted text block]



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at 20 patienter vil være kandidater til behandling med olaparib + abirateron i år 1, hvilket vil stige til 29 patienter i år 5. Ansøger forventer, at implementeringen af BRCA-test vil medføre, at flere patienter med BRCA-mutation identificeres, og derfor antager ansøger, at et stigende antal patienter vil være kandidater til behandling med olaparib + abirateron over de fem år, som budgetkonsekvensanalysen strækker sig over.

Udover behandlingsmulighederne olaparib + abirateron og abirateron, inkluderer ansøger enzalutamid i budgetkonsekvensanalysen.

Hvis behandlingen anbefales til patienter med BRCAm, antager ansøger, at olaparib + abirateron vil have et markedsoptag på 55 % i år 1 stigende til 70 % i år 2 og 80 % fra år 3.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Jf. afsnit 1.5 estimerer Medicinerådet, at patientantallet for patienter med BRCAm, der er kandidater til behandling med olaparib + abirateron, vil falde over de næste par år



grundet ny standardbehandling til mHSPC, hvor patienterne tilbydes triplebehandling med ARPI. Medicinrådet forventer, at ca. 40 patienter vil være kandidater til behandling med olaparib + abirateron i år 1, hvilket de efterfølgende år vil falde gradvist til 13 patienter i år 5. Derudover forventer Medicinrådet, at patienterne hurtigt vil kunne startes op i behandling, og at langt de fleste patienter vil blive behandlet med olaparib + abirateron ved en anbefaling. Medicinrådet ændrer derfor markedsoptaget for olaparib + abirateron til 80 % i år 1 til 95 % fra år 2.

Som beskrevet i afsnit 3 finder Medicinrådet ikke, at enzalutamid er en relevant komparator som standardbehandling til patienter med mCRPC, som ikke er kandidater til kemoterapi. Derfor ekskluderer Medicinrådet enzalutamid i budgetkonsekvensanalysen.

Tabel 35. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Olaparib + abirateron	32	30	20	17	12
Abirateron	8	2	1	1	1
Anbefales ikke					
Olaparib + abirateron	0	0	0	0	0
Abirateron	40	31	22	17	13

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af olaparib + abirateron vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 36.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 20,5 mio. DKK i år 5.

Tabel 36. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Som beskrevet finder Medicinrådet det kun relevant at vurdere omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for mCRPC-patienter med BRCA-mutation. Dette er forbundet med en række usikkerheder.

Studiet er ikke designet til at opdele ITT-populationen i subpopulationer, hvor der opdeles i forhold til HRR- og BRCA-mutation. Der er 226 patienter i gruppen med HRR og 85 patienter i gruppen med BRCA-mutation. Dette udgør en usikkerhed i forhold til den statistiske præcision. Yderligere var subpopulationerne ikke præspecificerede i PROpel og er ikke baseret på stratificeringsvariable, hvilket betyder, at man skal være opmærksom på, om der er en skævvridning mellem de to behandlingsarme. Dette kan medføre en under- og overestimering af effektstørrelserne.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med tillægsbehandling med olaparib, mens QALY-gevinsten er drevet af, at olaparib + abirateron forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med abirateron. Det er primært estimering af effektforskellen på både rPFS og OS, som har stor betydning for den estimerede QALY-gevinst og dermed ICER'en. Grundet umodne data for olaparib + abirateron-armene er specielt ekstrapoleringerne af OS forbundet med stor usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at selv de mest konservative kurver blandt de inkluderede standardparametriske fordelinger baseret på tilgængeligt data for OS for olaparib + abirateron formentlig er overestimerede.



6. Referencer

1. Dansk Prostata Cancer Gruppe (DaProCa). DaProCa: Dansk Prostata Cancer Database - Årsrapport 2022. 2023;
2. EMA - European Medicines Agency. Lynparza - EPAR.
3. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1094–108.
4. Dansk Prostata Cancer Database (DaProCa). Kliniske retningslinjer for behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormonsensitiv prostatacancer. 2022;
5. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
6. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl):5003–5003.
7. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.
8. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):738–46.
9. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised tri. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1210–7.
10. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loriot Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20:110–6.
11. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer pre previously viously treated with a docetax. 2019;(July 2014).



12. Adersen M, Thygesen LC, Jensen AB, Neergaard MA, Sjøgren P, Groenvold M. Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish Palliative Care Database (DPD). *BMC Palliat Care*. 2017;16(1):1–9.
13. Vestergaard AHS, Neergaard MA, Christiansen CF, Nielsen H, Lyngaa T, Laut KG, et al. Hospitalisation at the end of life among cancer and non-cancer patients in Denmark: A nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(6):1–8.
14. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende olaparib til behandling af BRCA-muteret metastatisk kastrationsresistent.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Formand	Indstillet af
Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Medlemmer	Udpeget af
Grazvydas Tuckus <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard (næstformand) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
<i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mike Allan Mortensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
<i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i>	Region Sjælland
Katharina Perell <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen (barsel) <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Grzegorz Lukasz Fojecki <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Urologisk Selskab



Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Leif Otterstrøm

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Ole Jensen

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



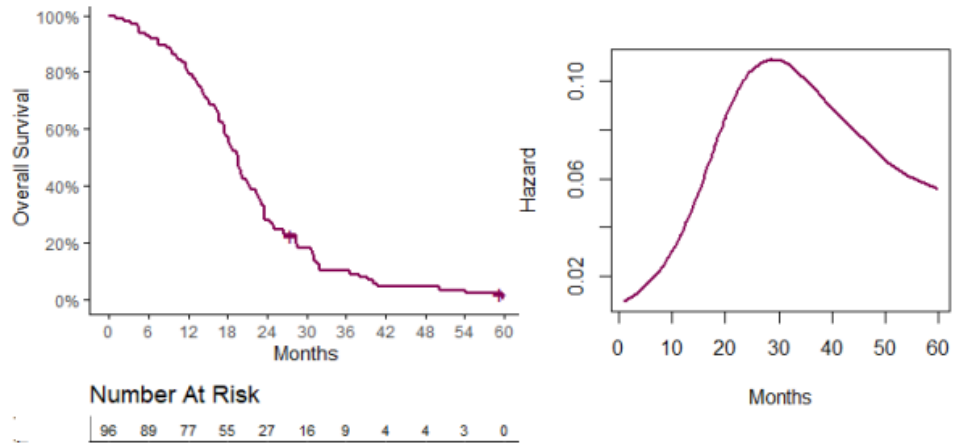
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	25. september 2024	Opdateret på baggrund af revurdering af ny pris.
1.0	24. januar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Ekstern data til validering af ekstrapolering af OS

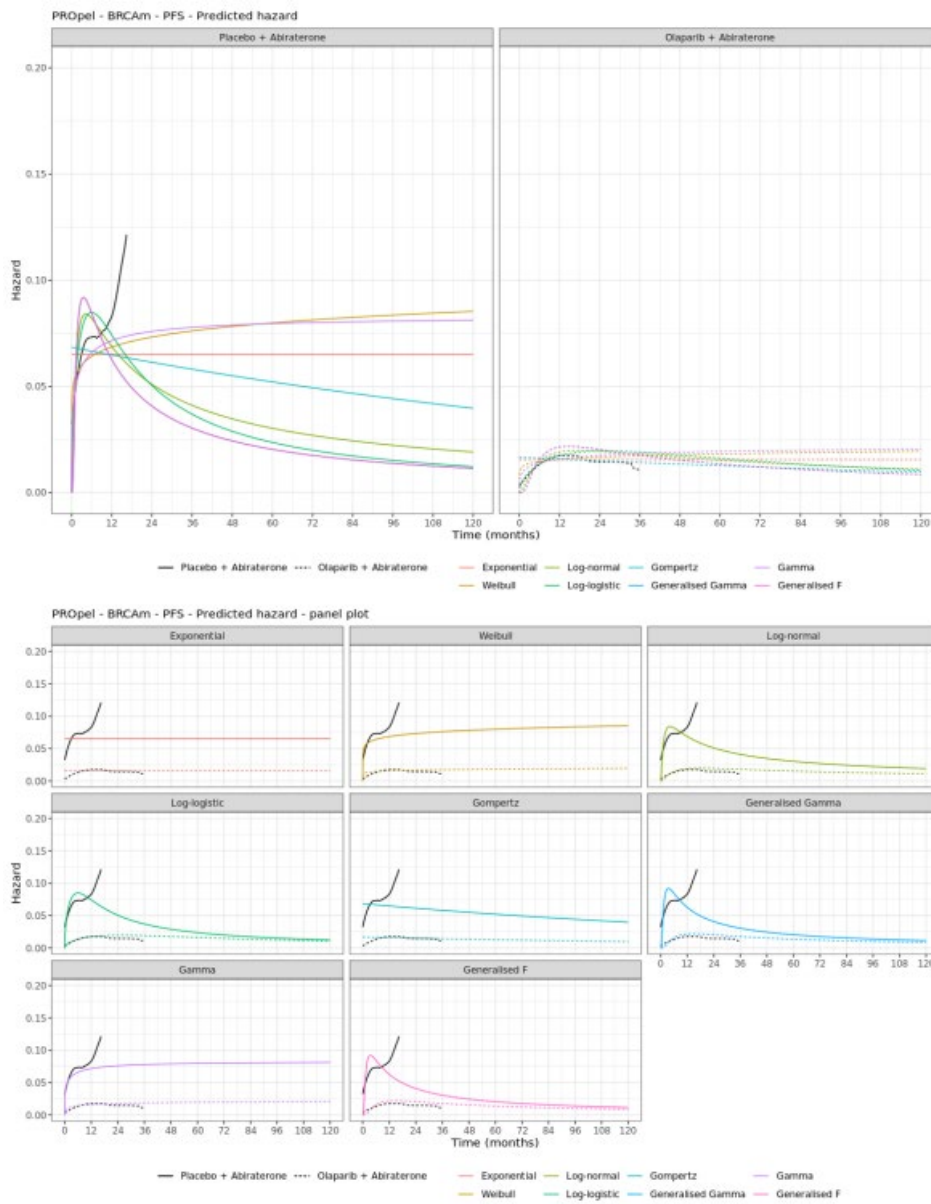


Figures developed from pseudo-patient level data recreated from Olmos (2023)⁵

Figur 29. Kaplan-Meier-plot og hazardfunktion ved OS for BRCAm-patienter fra en analyse af Olmos et al. [6]



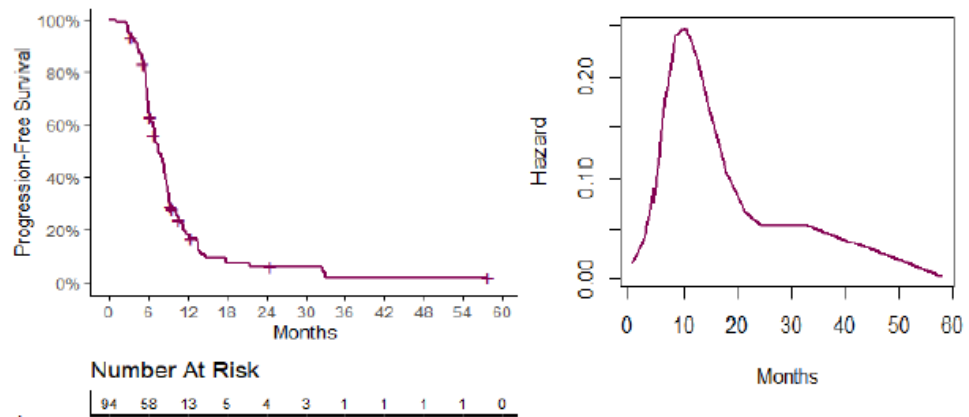
9.2 Smoothed hazard – OS



Figur 30. Smoothed hazard for OS for både olaparib + abirateron og abirateron



9.3 Ekstern data til validering af ekstrapolering af rPFS

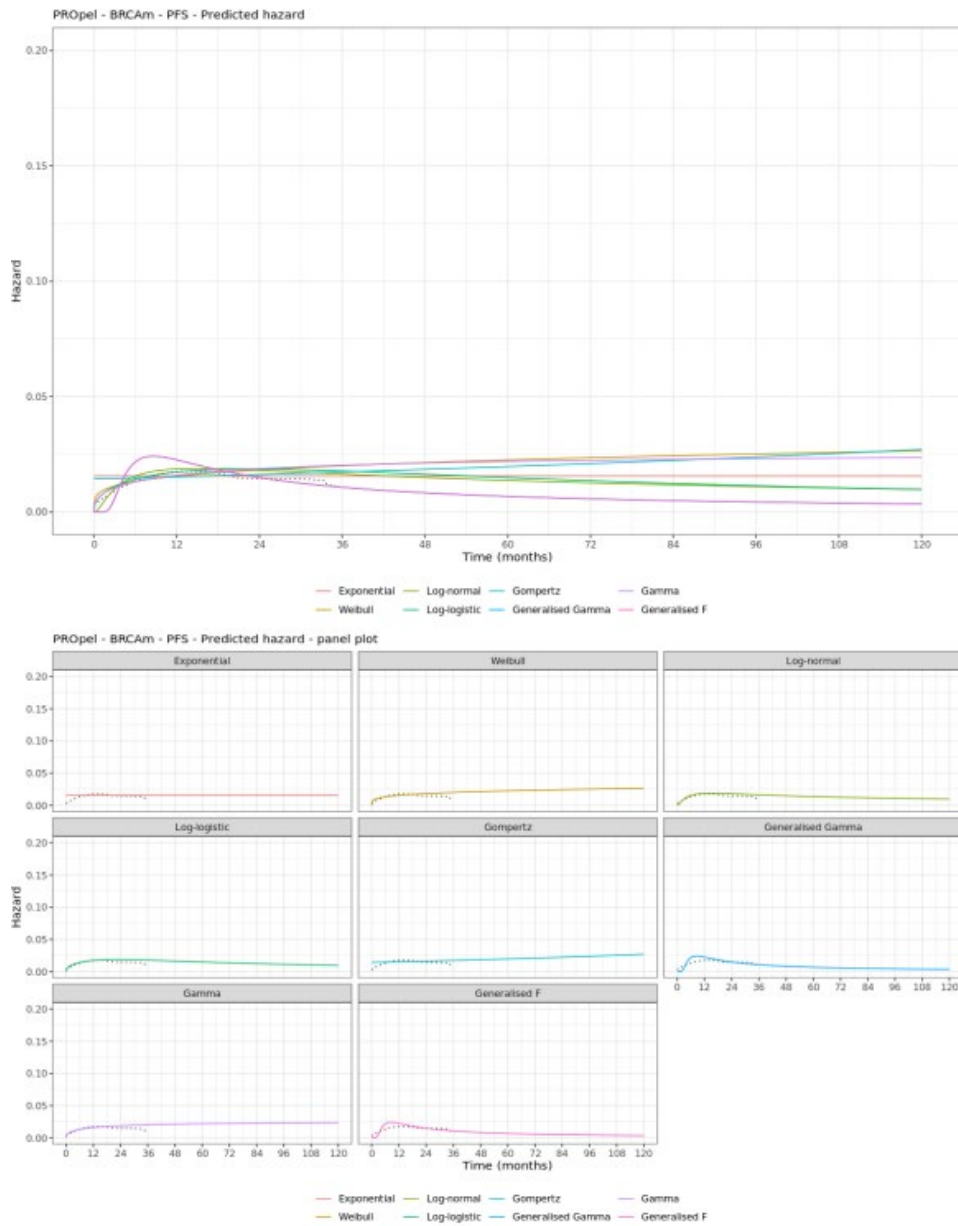


Figures developed from pseudo-patient level data recreated from Olmos (2023)⁵

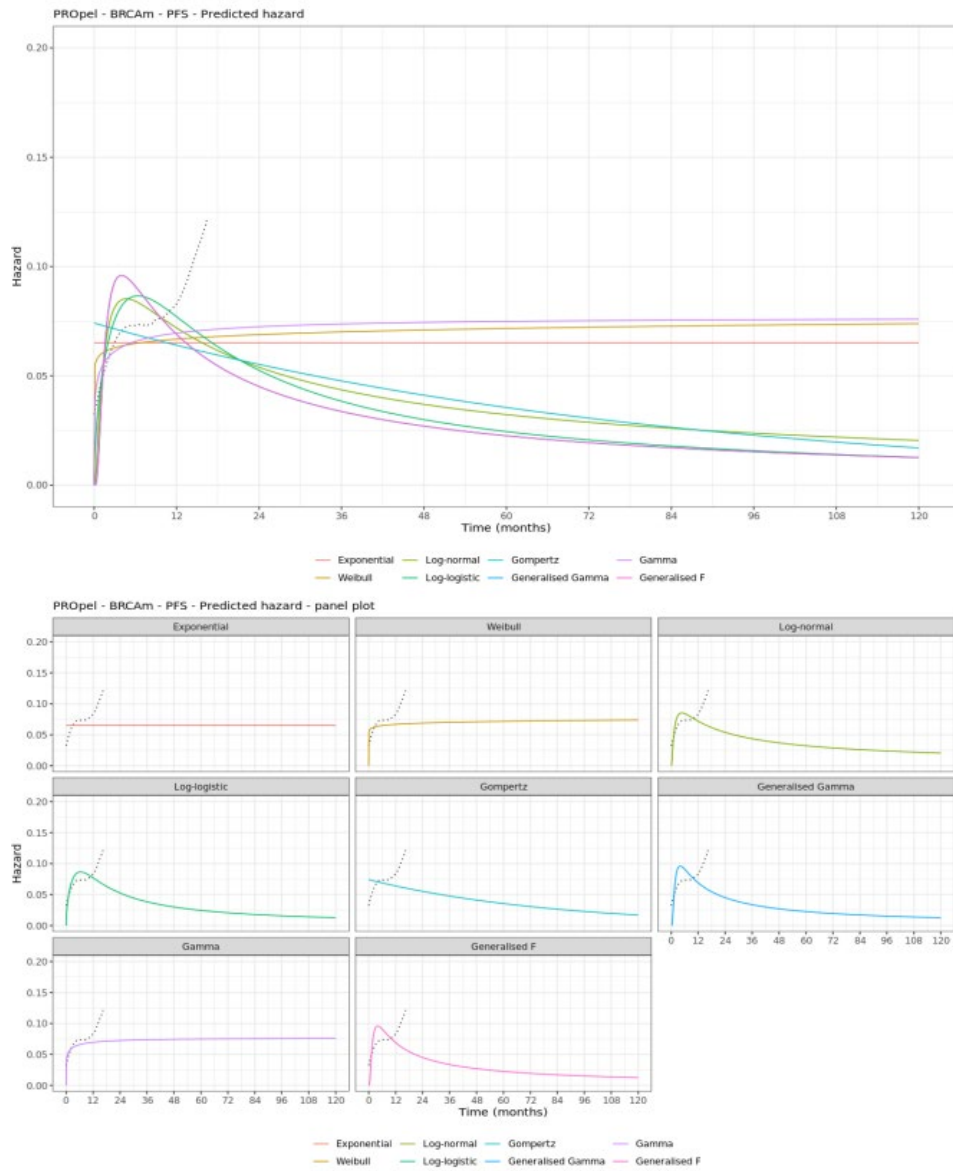
Figur 31. Kaplan-Meier-plot og hazardfunktion ved rPFS for BRCAm-patienter fra en analyse af Olmos et al. [6]



9.4 Smoothed hazard – rPFS



Figur 32. Smoothed hazard for rPFS for olaparib + abirateron fra PROpel



Figur 33. Smoothed hazard for rPFS for abirateron fra PROpel



9.5 Oversigt over parametre inkluderet i den probabilistiske følsomhedsanalyse

	Expected Value	Standard Error	Source / Rationale	Probability Distribution	Parameter A (Name: Value)	Parameter B (Name: Value)
Patient Characteristics						
Weight (kg)	82.7	0.57	PROpel	Normal	μ : 82.7	σ : 0.57
Height (cm)	174.9	7.7	COU-AA-302	Normal	μ : 174.9	σ : 7.7
Prevalence of BRCA mutations	0.11	0.01	PROpel	Beta	α : 84.9	β : 710.1
Prevalence of HRR mutations	0.28	0.02	PROpel	Beta	α : 225.7	β : 569.3
Probabilities						
rPFS: olaparib + abiraterone	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
rPFS: abiraterone	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
OS: olaparib + abiraterone	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
OS: abiraterone	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
TTD: olaparib + abiraterone (olaparib)	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
TTD: olaparib + abiraterone (abiraterone)	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
TTD: abiraterone	-	-	PROpel	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
Proportion of patients receiving subsequent therapy upon treatment discontinuation:	0.62	0.04	PROpel	Beta	α : 110.0	β : 67.0



	Expected Value	Standard Error	Source / Rationale	Probability Distribution	Parameter A (Name: Value)	Parameter B (Name: Value)
olaparib + abiraterone						
Proportion of patients receiving subsequent therapy upon treatment discontinuation: abiraterone	0.68	0.03	PROpel	Beta	α : 164.8	β : 78.2
Probability of SSRE upon Progression: olaparib + abiraterone	0.26	0.04	PROpel	Beta	α : 32.3	β : 92.7
Probability of SSRE upon Progression: abiraterone	0.21	0.04	PROpel	Beta	α : 26.1	β : 98.9
AE: ALAT Increased (olaparib + abiraterone)	0.01	0.00	PROpel	Beta	α : 4.0	β : 393.0
AE: ALAT Increased (abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 9.0	β : 386.0
AE: Anaemia (olaparib + abiraterone)	0.16	0.02	PROpel	Beta	α : 63.8	β : 333.2
AE: Anaemia (abiraterone)	0.03	0.01	PROpel	Beta	α : 13.0	β : 382.0
AE: Back Pain (olaparib + abiraterone)	0.01	0.00	PROpel	Beta	α : 4.0	β : 393.0
AE: Back Pain (abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 6.0	β : 391.0
AE: General Deterioration	0.00	0.00	PROpel	Beta	α : 1.0	β : 396.0



	Expected Value	Standard Error	Source / Rationale	Probability Distribution	Parameter A (Name: Value)	Parameter B (Name: Value)
(olaparib + abiraterone)						
AE: General Deterioration (abiraterone)	0.00	0.00	PROpel	Beta	α : 1.0	β : 396.0
AE: Hyperglycaemia (olaparib + abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 8.0	β : 389.0
AE: Hyperglycaemia (abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 6.0	β : 389.0
AE: Hypertension (olaparib + abiraterone)	0.04	0.0	PROpel	Beta	α : 15.0	β : 382.0
AE: Hypertension (abiraterone)	0.05	0.01	PROpel	Beta	α : 18.0	β : 377.0
AE: Lymphocyte Count Decreased (olaparib + abiraterone)	0.04	0.01	PROpel	Beta	α : 15.0	β : 382.0
AE: Lymphocyte Count Decreased (abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 6.0	β : 377.0
AE: Neutrophil Count Decreased (olaparib + abiraterone)	0.03	0.01	PROpel	Beta	α : 11.0	β : 386.0
AE: Neutrophil Count Decreased (abiraterone)	0.01	0.00	PROpel	Beta	α : 6.0	β : 389.0



	Expected Value	Standard Error	Source / Rationale	Probability Distribution	Parameter A (Name: Value)	Parameter B (Name: Value)
AE: Pneumonia (olaparib + abiraterone)	0.03	0.01	PROpel	Beta	α : 10.0	β : 387.0
AE: Pneumonia (abiraterone)	0.01	0.01	PROpel	Beta	α : 3.0	β : 392.0
AE: Pulmonary Embolism (olaparib + abiraterone)	0.07	0.01	PROpel	Beta	α : 28.9	β : 368.1
AE: Pulmonary Embolism (abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 4.0	β : 391.0
AE: Urinary Tract Infection (olaparib + abiraterone)	0.03	0.01	PROpel	Beta	α : 10.0	β : 387.0
AE: Urinary Tract Infection (abiraterone)	0.01	0.01	PROpel	Beta	α : 4.0	β : 391.0
AE: WBC Count Decreased (olaparib + abiraterone)	0.02	0.01	PROpel	Beta	α : 9.0	β : 388.0
AE: WBC Count Decreased (abiraterone)	0.01	0.00	PROpel	Beta	α : 2.0	β : 393.0
HSUV						
Progression-Free	0.88	0.01	PROpel	Beta	α : 2008.8	β : 273.9
Post-Progression	0.84	0.01	PROpel	Beta	α : 843.5	β : 157.3
Anaemia Disutility	- 0.02	0.01	Sullivan 2011	Beta	α : 5.7	β : 254.5
Anaemia Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18



	Expected Value	Standard Error	Source / Rationale	Probability Distribution	Parameter A (Name: Value)	Parameter B (Name: Value)
Back Pain Disutility	- 0.09	0.01	Sullivan 2011	Beta	α : 83.5	β : 881.0
Back Pain Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
General Health Deterioration Disutility	- 0.20	0.03	Swinburn 2010	Beta	α : 36.2	β : 141.3
General Health Deterioration Duration	91.25	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 4.51	σ : 0.18
Hypertension Disutility	- 0.05	0.04	Sullivan 2011	Beta	α : 1.1	β : 22.8
Hypertension Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
Neutrophil Count Decreased Disutility	- 0.09	0.01	Nafees 2008	Beta	α : 45.9	β : 465.5
Neutrophil Count Decreased Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
Pneumonia Disutility	- 0.13	0.00	Tolley 2013	Beta	α : 825.0	β : 5620.6
Pneumonia Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
Pulmonary Embolism Disutility	- 0.31	0.01	Locadia 2004	Beta	α : 528.3	β : 1175.9
Pulmonary Embolism Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
Urinary Tract Infection Disutility	- 0.01	0.01	Sullivan 2011	Beta	α : 0.3	β : 64.0



	Expected Value	Standard Error	Source / Rationale	Probability Distribution	Parameter A (Name: Value)	Parameter B (Name: Value)
Urinary Tract Infection Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
WBC Count Decreased Disutility	- 0.09	0.01	Nafees 2008	Beta	α : 45.9	β : 465.5
WBC Count Decreased Duration	10.5	20% of mean	NICE TA387	Lognormal	μ : 2.35	σ : 0.18
Spinal Cord Compression Disutility	- 0.56	20% of mean	Fassler 2011	Beta	α : 10.6	β : 8.5
Spinal Cord Compression Duration	30.44	20% of mean	NICE TA831	Lognormal	μ : 3.42	σ : 0.18
Radiation to Bone Disutility	- 0.07	20% of mean	Fassler 2011	Beta	α : 23.2	β : 308.0
Radiation to Bone Duration	30.44	20% of mean	NICE TA831	Lognormal	μ : 3.42	σ : 0.18
Surgery to Bone Disutility	- 0.13	20% of mean	Fassler 2011	Beta	α : 21.6	β : 144.7
Surgery to Bone Duration	30.44	20% of mean	NICE TA831	Lognormal	μ : 3.42	σ : 0.18
Pathological Bone Fracture Disutility	- 0.13	20% of mean	Fassler 2011	Beta	α : 21.6	β : 144.7
Pathological Bone Fracture Duration	30.44	20% of mean	NICE TA831	Lognormal	μ : 3.42	σ : 0.18

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk