

Medicinrådets vurdering vedrørende olaparib til behandling af BRCA1/2- muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	24. november 2021
Dokumentnummer	130205
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	7
3.1	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft.....	7
3.2	Olaparib	8
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode	10
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	17
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Effektestimater og kategorier.....	18
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	25
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	25
5.2.1	Litteratur	25
5.2.2	Databehandling og analyse.....	27
5.2.3	Evidensens kvalitet	28
5.2.4	Effektestimater og kategorier.....	29
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	37
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	38
5.3.1	Litteratur	38
5.3.2	Databehandling og analyse.....	38
5.3.3	Evidensens kvalitet	39
5.3.4	Effektestimater og kategorier.....	39
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	44
6.	Andre overvejelser	45
7.	Relation til behandlingsvejledning	45
8.	Referencer	46
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	48
10.	Versionslog	50
11.	Bilag	51
11.1	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias.....	51
11.2	Bilag 2: GRADE	54



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet olaparib til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakæft, som har gendefekten BRCA1/2-mutation i tre behandlingslinjer ved sygdomsprogression efter behandling med enzalutamid/abirateron.

Medicinrådet vurderer, at olaparib kan være en bedre behandling end docetaxel, cabazitaxel og især bedre end BSC. Medicinrådet vurderer desuden, at olaparib giver færre alvorlige bivirkninger end docetaxel og cabazitaxel, men flere alvorlige bivirkninger end BSC.

Datagrundlaget er dog utilstrækkeligt, hvorfor vurderingen er meget usikker. Det skyldes primært, at studierne ikke afspejler dansk klinisk praksis. Værdien af behandling med olaparib kan af samme grund ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
BSC:	<i>Best supportive care</i>
BRCA:	<i>Breast cancer gene</i>
DNA:	Deoxyribonucleic Acid
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FACT-P:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HRD:	<i>Homologous recombination deficiency</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (Health Technology Assessment)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (<i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NHA:	New Hormonal Agent (enzalutamid og abirateron)
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PARP:	Poly-ADP-ribose polymerase
PFS:	Progressionsfri overlevelse



- PICO:** Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*)
- PP:** Per protocol
- RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af olaparib til behandling af BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakæft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AstraZeneca. Medicinrådet modtog ansøgningen den 11. august 2021.

De kliniske spørgsmål er:

- Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med docetaxel for patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakæft, der er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron?
- Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med cabazitaxel for patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakæft, der er progredieret efter behandling med enzalutamid eller abirateron samt docetaxel?
- Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med *best supportive care* (BSC) for patienter med BRCA-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakæft, der ikke har andre behandlingsalternativer?

3.1 Metastaserende kastrationsresistent prostatakæft

Prostatakæft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakæft viser sig især efter 60-årsalderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.674 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2018 var antallet af mænd med prostatakæft i Danmark 42.318 [1].

Patienter med prostatakæft, der endnu ikke har modtaget endokrin behandling, herunder androgen deprivationsterapi (ADT), eller som responderer på den endokrine behandling, kaldes for hormonsensitive. Stort set alle hormonsensitive prostatakæfttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakæft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau¹ og sygdomsprogression enten biokemisk og/eller radiologisk [2]. Metastaserende CRPC (mCRPC) defineres som prostatakæft med påviste metastaser involverende enten knogler, lymfeknuder uden for det lille bækken og/eller parenkymatøse organer.

Man screener i dag ikke patienter med mCRPC for mutationer i BRCA-genet. Fagudvalget vurderer, at ca. 5 % af patienter med mCRPC har mutationer i *breast cancer* (BRCA) 1- eller 2-genet. Disse mutationer kan både være arvelige (germline) og somatiske (kun til stede i tumor). Tilstedeværelsen af BRCA1/2-mutationer hos patienter med mCRPC har i nogle studier vist sig at være forbundet med en dårligere prognose relativt til patienter uden BRCA-mutationer, mens andre studier ikke har vist en forskel[3][4]. I modsætning til andre kræftsygdomme (fx kræft i

¹ 0,5 ng/mL eller 1,7 nmol/L



æggestokkene) er betydningen af BRCA-mutationer ikke nær så velbeskrevet i litteraturen [3][5].

Fagudvalget vurderer, at ca. 1.500 patienter årligt diagnosticeres med mCRPC. Dermed forventer fagudvalget, at omkring 75 patienter årligt vil have mCRPC med BRCA1/2-mutationer. En oversigt over incidensen af patienter i de forskellige behandlingslinjer for mCRPC kan ses Figur 1.

3.2 Olaparib

Olaparib (Lynparza) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft, som har BRCA1/2-mutationer (germline eller somatiske) og har progredieret under tidligere behandling, der omfattede et nyt hormonmiddel (NHA; enzalutamid og abirateron, se afsnit 3.3).

Den anbefalede dosis af olaparib er 300 mg (2 x 150 mg tabletter) indtaget to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 600 mg. Behandlingen gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Olaparib inhiberer humane poly (ADP-ribose) polymeraseenzymer (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) og hæmmer dermed tumorvækst. PARP'er er nødvendige for effektiv reparation af enkeltstrengsbrud på deoxyribonucleic acid (DNA). Når olaparib bindes til det aktive site på PARP-enzymet, blokeres for reparation af enkeltstrengs DNA-brud, og der akkumuleres DNA-skader, som fører til dobbeltstrengsbrud. Pga. mutation i BRCA-genet kan dobbeltstrengsbrud ikke repareres, hvilket slutteligt forårsager kræftcellens død. Til forskel fra raske celler har kræftceller ofte defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, hvilket gør dem mere sårbare overfor hæmning af PARP-enzymene. Erfaringer fra kræft i æggestokkene indikerer, at effekten af PARP-inhibition synes at være særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation [6].

Olaparib er også godkendt af EMA til behandling af kræft i bughinden, brystkræft, æggestokkræft og bugspytkirtelkræft. Medicinrådet har anbefalet olaparib som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden.

3.3 Nuværende behandling

Mænd med mCRPC er uhelbredeligt syge, hvorfor sigtet med behandlingen er palliation og levetidsforlængelse. Patienterne behandles livslangt med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH)-analoger [7]. Herudover behandles patienter med mCRPC i dansk klinisk praksis med docetaxel, cabazitaxel, abirateron (alle 3 inklusive lav-dosis + prednisolon), enzalutamid og radium-223 diklorid [7]. Docetaxel (75 mg/m²) gives som intravenøs dosis hver 3. uge i op til 10 serier eller til progression eller uacceptabel toxicitet. Cabazitaxel (20 mg/m²) gives også intravenøst hver 3. uge og fortsættes til progression eller uacceptabel toxicitet. For docetaxel gives median 6-7 behandlingsserier, og for cabazitaxel gives median 5-6 behandlingsserier.



Der findes ikke god evidens for den optimale sekvens af de anbefalede behandlinger for mCRPC. Sekvensen af behandlinger afhænger af den enkelte patients tidligere behandling, typen af sygdomsprogression og sygdomsbyrde samt performance status (metode til at graduere patienters helbredsstatus med henblik på at vurdere, hvorvidt en patient forventes at have gavn af f.eks. kemoterapi og strålebehandling).

Ca. 2/3 patienter har ingen eller få symptomer og er i god performance status (0-1). Disse patienter behandles i 1. linje med enzalutamid eller alternativt abirateron [7,8]. I 2. linje anvendes docetaxel, og i 3. linje kan anvendes cabazitaxel. Fagudvalget vurderer, at den forventede gennemsnitlige overlevelse for disse patienter efter enzalutamid eller abirateron er ca. 18 mdr. med nuværende behandlingsmuligheder. Fagudvalget vurderer, at den gennemsnitlige overlevelse vil være lidt dårligere for patienter med BRCA1/2-muteret mCRPC.

Ca. 1/3 patienter er enten symptomatiske og i performance status 1-2 eller patienter med hurtig progression på ADT i den hormonsensitive fase af prostatakraft eller patienter med viscerale metastaser. Denne gruppe behandles oftest med docetaxel i 1. linje, såfremt der ikke er givet docetaxel i den 'tidlige' hormonsensitive fase [7,8]. Patienter med mCRPC, som progredierer efter 1. linje docetaxel, behandles med enten enzalutamid eller cabazitaxel i 2. linje. Patienter genbehandles som udgangspunkt ikke med samme stof [8]. Fagudvalget vurderer, at den forventede overlevelse for disse patienter, som har fået docetaxel og herefter enzalutamid, er ca. 12 mdr. med nuværende behandlingsmuligheder. Fagudvalget vurderer, at den gennemsnitlige overlevelse vil være lidt dårligere for patienter med BRCA1/2-muteret mCRPC.

Radium-223 anvendes til patienter med symptomatiske knoglemetastaser uden viscerale metastaser eller betydelig lymfeknudeinvolvering, og som tidligere har modtaget mindst 2 linjer behandling for mCRPC eller ikke er egnede til anden mCRPC behandling.

Patienter, der ikke har flere behandlingsmuligheder, behandles med BSC. Der er stor variation i patienternes helbredsstatus, når de udelukkende tilbydes BSC. En større andel af patienterne har på dette tidspunkt fremskreden sygdom og dårlig almentilstand, og disse patienter kandiderer ikke til ny aktiv CRPC-behandling. En mindre gruppe af patienterne har fortsat god almentilstand (ECOG: 0-1), og til disse patienter mangler lige nu effektive behandlingsalternativer.

Behandling med BSC har til formål at reducere sygdomsbyrden og lindre symptomer og består i Danmark typisk af denosumab, contalgin (morfin) og binyrebarkhormon (prednisolon eller dexamethason). Fagudvalget vurderer, at den forventede overlevelse for disse patienter uden flere behandlingsmuligheder er 9 mdr. med BSC. Fagudvalget vurderer, at den gennemsnitlige overlevelse vil være lidt dårligere for patienter med BRCA1/2-muteret mCRPC.

I Danmark screenes der ikke rutinemæssigt for BRCA-mutationer ved prostatacancer. Patienter med BRCA-mutationer behandles derfor efter nuværende guidelines på lige fod med andre patienter med mCRPC. De nuværende behandlingsregimer er derfor ikke godt belyst for patienter med BRCA-mutationer

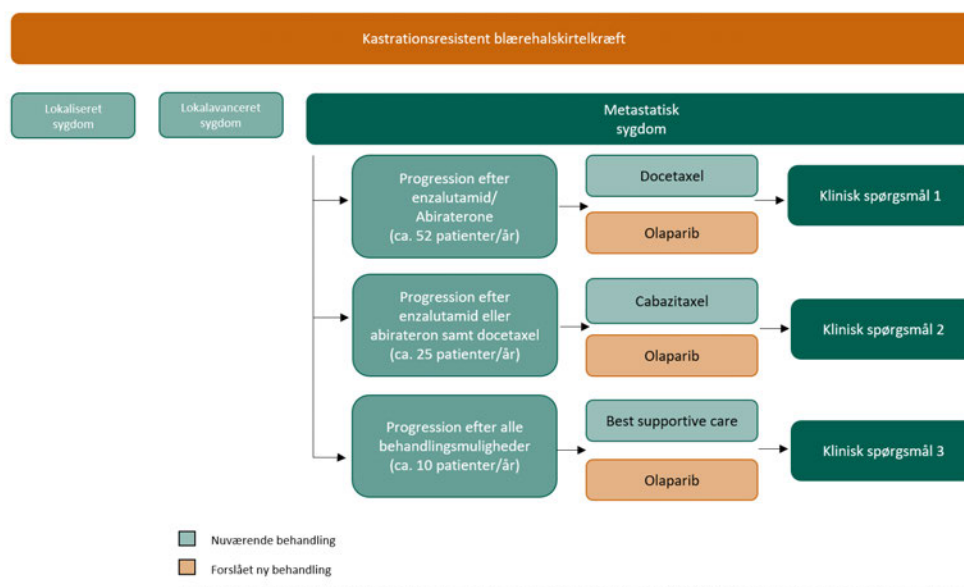
Hvis olaparib anbefales af Medicinrådet som mulig standardbehandling, vil screening af patienter med mCRPC for BRCA1/2-mutationer være en forudsætning for ibrugtagning. Dette gøres allerede rutinemæssigt for patienter med kræft i æggestokkene og for en del patienter



med brystkræft. Fagudvalget bemærker, at kendskab til BRCA1/2-mutationer hos patienter med mCRPC vil give klinikerne mulighed for, for første gang at give en målrettet behandling til en lille gruppe patienter, som formentligt ville kunne få forbedret deres prognose.

Da størstedelen af danske patienter med mCRPC modtager kemoterapi ved progression på enzalutamid/abirateron, ønsker fagudvalget en sammenligning af olaparib overfor henholdsvis docetaxel og cabazitaxel (Figur 1). Ligeledes ønsker fagudvalget en analyse, hvor der sammenlignes med BSC, for at belyse effekten hos patienter, hvor øvrige behandlingsmuligheder er udtjente eller vurderet uegnede, dvs. patienter, som er progredieret på (enzalutamid eller abirateron) samt docetaxel og cabazitaxel eller ikke vurderes egnede til kemoterapi, men som fortsat har en helbredsstatus, som gør dem egnede til at modtage aktiv behandling (Figur 1). Fagudvalgets estimat af patientantal for de 3 behandlingslinjer kan ses i figur 1.

Fagudvalget finder det ikke relevant at sammenligne med Radium-223, da denne behandling kun gives i begrænset omfang.



Figur 1. Sempel oversigt over nuværende behandling samt foreslået ny behandling i forhold til de tre kliniske spørgsmål

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende olaparib til behandling af BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft beskriver sammen med Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

- Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med docetaxel for patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakæft, der er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 4 fuldtekstartikler. Desuden indgår data fra EMA's EPAR for olaparib og docetaxel i ansøgningen. Sekretariatet har gennemgået ansøgers litteraturudvælgelse og ikke fundet anledning til at tilføje yderligere studier.

Tabel 1 viser et overblik over den litteratur, der anvendes i klinisk spørgsmål 1.

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Kwon DH, Chou J, Yip SM, Reimers MA, Zhang L, Wright F, et al. Differential treatment outcomes in BRCA1/2-, CDK12-, and ATMmutated metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Cancer</i> . 2021. [9]	Forsøget har ikke et navn, men omtales Kwon et al.	Intet	mCRPC-patienter med DNA-mutationer (44 % med BRCA1/2-mutation)
Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. <i>The New England journal of medicine</i> . 2004;351(15):1502-12. [10]	TAX-327	Intet	1. linje mCRPC-patienter
Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>The New England journal of medicine</i> . 2020;383(24):2345-57. [11]	PROfound	NCT02987543	mCRPC-patienter med BRCA1/2-mutation med progression efter enzalutamid/abirateron
de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al.			



Olaparib for Metastatic
Castration-Resistant Prostate
Cancer. The New England
journal of medicine.
2020;382(22):2091-102. [12]

Nedenfor beskrives de studier, som danner grundlag for vurderingen af effekten af olaparib overfor docetaxel.

Studiekaraktistika

PROfound

PROfound [12] sammenligner olaparib med genbehandling med *new hormonal agents* (NHA; enzalutamid eller abirateron) til patienter med metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, som allerede er progredieret på NHA. Det er et multicenter fase III randomiseret open-label klinisk studie, hvor patienterne er randomiseret 2:1 til hhv. olaparib (300 mg 2 gange dagligt; n = 256) og NHA (enzalutamid 160 mg 1 gang dagligt eller abirateron 1000 mg 1 gang dagligt, n = 131). Begge behandlinger gives i kombination med ADT. Studiet er opdelt i en kohorte A og en kohorte B. Kohorte A (n = 245) består af patienter, som har mutationer i generne BRCA1, BRCA2 eller ATM-mutation, og kohorte B består af patienter, som har mutationer i generne BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D eller RAD54L.

En subgruppe til kohorte A er patienter med enten BRCA1- eller BRCA2-mutation (n = 160). Denne population omtales BRCAm. En yderligere opdeling består i, hvorvidt patienter med BRCA1/2-mutation har eller ikke har modtaget taxaner (docetaxel og/eller cabazitaxel; henholdsvis n = 107 og n = 53).

Det primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS) defineret som tid fra randomisering indtil *soft tissue disease progression* ifølge RECIST-kriterierne, *bone lesion progression* ifølge Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 3 criteria eller død. Sekundære effektmål er blandt andet samlet overlevelse, sikkerhed og livskvalitet.

Data fra PROfound-studiet er tilgængelige fra to data cut-offs:

1. Den primære analyse med cut-off den 4. juni 2019 blev foretaget, efter 174 PFS-hændelser havde fundet sted i kohorte A. Data fra dette cut-off blev brugt i studiets endelige analyse af PFS.
2. Den endelige analyse med cut-off den 20. marts 2020 blev foretaget, efter 146 OS-hændelser havde fundet sted i kohorte A. Data fra dette data cut-off blev brugt i den endelige OS-analyse samt den endelige sikkerhedsanalyse.

Median opfølgningstid i studiet var 21,9 måneder i olaparibarmen og 21,0 måneder i NHA-armen.

**Vurdering af studiedesign:**

Komparator i studiet er genbehandling med NHA, hvilket ikke er dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at genbehandling med NHA ikke forventes at have en særlig effekt og kan sidestilles med BSC.

Derudover er der i studiet mulighed for overkrydsning fra komparatorarmen til olaparib. I kohorte A+B krydsede 72 ud af 88 (82 %) over til olaparib ved progression, og i Kohorte A krydsede 50 ud af 62 (80 %) over. Fagudvalget vurderer, at dette kan betyde, at effekten af olaparib sammenlignet med komparator er underestimeret i studiet.

Endeligt vurderer fagudvalget, at opfølgningstiden med *cut-off* den 20. marts 2020 er tilstrækkelig, da patienterne forventes at have en kortere median overlevelse med nuværende standardbehandling.

Vurdering af baselinekarakteristika:

I Tabel 2 nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika fra PROfound i forhold til kohorte A+B samt subpopulationerne BRCAm, BRCAm taxan-naive og BRCAm taxan-behandlede.

Fagudvalget bemærker, at patienterne i PROfound repræsenterer et bredt udsnit af patienter med mCRPC i forskellige behandlingslinjer, fordi der er forskel på, hvor mange behandlinger patienterne har fået, inden de er startet i studiet. Fagudvalget vurderer samtidig, at dette stemmer overens med dansk klinisk praksis, hvor patienter heller ikke følger en bestemt behandlingssekvens, og hvor omkring 1/3 af patienterne ville have modtaget docetaxel før NHA.

Fagudvalget kan ikke sammenholde baselinekarakteristika for studiedeltagerne med danske BRCA1/2-muterede mCRPC-patienter, da man ikke screener for disse mutationer på nuværende tidspunkt i dansk praksis. Fagudvalget vil i stedet sammenholde karakteristikken fra PROfound med den fulde population af mCRPC-patienter, som de kender fra dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer her, at der overordnet set ikke er væsentlige forskelle mellem den fulde population i PROfound og den forventede population i dansk klinisk praksis.

Gruppen af taxan-naive patienter ser ud til at være yngre end den samlede gruppe, idet 27 % er over 65 år. Gennemsnitsalderen er for denne gruppe ikke opgjort af ansøger. Fagudvalget vurderer, at det er forventeligt, at taxan-naive patienter er lidt yngre, da de optræder tidligere i behandlingsalgoritmen, men alder vurderes ikke at have nogen væsentlig betydning for deres helbred og prognose.



Tabel 2. Baselinekarakteristika i PROfound for kohorte A+B, BRCAm samt BRCAm med og uden tidligere taxan behandling

	Kohorte A+B		BRCAm		BRCAm, taxan-naive	BRCAm, taxan-behandlet
	Olaparib (n = 256)	NHA (n = 131)	Olaparib (n = 102)	NHA (n = 58)	Olaparib (n = 30)	Olaparib (n = 72)
Mutation						
BRCA1	8 (3)	5 (4)	<i>Alle patienter har BRCA1/2-mutation</i>		<i>Alle patienter har BRCA1/2-mutation</i>	<i>Alle patienter har BRCA1/2-mutation</i>
BRCA2	81 (32)	47 (36)				
ATM	62 (24)	24 (18)				
CDK12	61 (24)	28 (21)				
Alder						
≥ 65, n (%)	174 (68)	97 (74)	69 (68)	37 (64)	8 (27)	47 (65)
Median	69 (47-91)	69 (49-87)	68 (47-86)	67 (49-86)	Ikke oplyst ^a	Ikke oplyst ^a
Metastaserende sygdom ved baseline, n (%)						
Knogle, alene	65 (25)	36 (28)	N ^a (89) ^b	N ^a (86) ^b	9 (30)	22 (30)
Lunge	43 (17)	15 (12)	N ^a (23)	N ^a (16)	Ikke oplyst ^a	Ikke oplyst ^a
Lever	25 (10)	18 (14)	N ^a (12)	N ^a (17)	Ikke oplyst ^a	Ikke oplyst ^a



	Kohorte A+B		BRCAm		BRCAm, taxan-naive	BRCAm, taxan-behandlet
	Olaparib (n = 256)	NHA (n = 131)	Olaparib (n = 102)	NHA (n = 58)	Olaparib (n = 30)	Olaparib (n = 72)
ECOG-score ved baseline, n (%)						
0	131 (51)	55 (42)	51 (50)	22 (38)	17 (57)	34 (47)
1	112 (44)	71 (54)	43 (42)	33 (57)	12 (40)	31 (43)
2	13 (5)	4 (3)	8 (8)	3 (5)	1 (3)	7 (10)
PSA ved baseline,						
median (rækkevidde)	68,2 (24,1-294,4)	106,5 (37,2-326,6)	57,5 (0,22-240)	104,0 (1,85-7115)	Ikke oplyst ^a	Ikke oplyst ^a
Tidligere taxanbehandling, n (%)						
Taxanbehandling	170 (66)	84 (64)	72 (71)	35 (60)	0 %	100 %
Docetaxel, alene	115 (45)	58 (44)	41 (40) ^c	18 (31) ^c		Ikke oplyst ^a
Cabazitaxel, alene	3 (1)	0	2 (2) ^c	1 (2) ^c		Ikke oplyst ^a
Docetaxel og cabazitaxel	51 (20)	26 (20)	18 (18) ^c	10 (17) ^c		Ikke oplyst ^a



	Kohorte A+B		BRCAm		BRCAm, taxan-naive	BRCAm, taxan-behandlet
	Olaparib (n = 256)	NHA (n = 131)	Olaparib (n = 102)	NHA (n = 58)	Olaparib (n = 30)	Olaparib (n = 72)
Tidligere NHA-behandling, n (%)						
Enzalutamid	103 (40)	54 (41)	42 (41)	29 (50)	Ikke oplyst ^a	Ikke oplyst ^a
Abirateron	97 (38)	54 (41)	38 (37)	21 (36)		
Enzalutamid/abirateron	51 (20)	23 (18)	20 (20)	8 (14)		

^a Ikke oplyst af ansøger.

^b Disse data er oplyst af ansøger, men er ikke i overensstemmelse med data opgivet for den fulde population

^c Tidligere taxan behandling for mCRPC.



Kwon et al.

Kwon et al. [9] er et multi-institutionelt retrospektivt kohortestudie blandt mCRPC-patienter med DNA-mutationer, herunder BRCA1/2-mutationer. Den totale population bestod af 149 patienter med mCRPC med DNA-mutationer, herunder havde 65 (44 %) BRCA1/2-mutation. I studiet undersøges sammenhængen mellem behandling i 1. og 2. linje og samlet overlevelse. Baseret på udtræk fra patientjournaler undersøges abirateron, enzalutamid, docetaxel og platinbaseret kemoterapi som 1. linjebehandling. I 2. linje undersøges abirateron, enzalutamid, docetaxel, platinbaseret kemoterapi, cabazitaxel og olaparib. For det kliniske spørgsmål er det analyserne af samlet overlevelse i 2. linje, som er relevante. Her indgik 67 patienter fra den samlede population (dvs. patienter med DNA-mutation men både med og uden BRCA1/2-mutationer), som i 1. linje havde modtaget enzalutamid eller abirateron. Analysen bestod af 21 patienter, som modtog docetaxel i den efterfølgende behandlingslinje.

Vurdering af baselinekarakteristika:

Blandt patienter, der var inkluderet i Kwon et al., var alder, stadie, PSA og Gleason Score sammenlignelig på tværs af BRCA1/2- og de øvrige DNA-mutationer (Tabel 1 i artiklen). Fagudvalget vurderer, at der overordnet set ikke er væsentlige forskelle mellem studiepopulationen i Kwon et al. og den forventede population i dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har ansøger indsendt en deskriptiv sammenligning på baggrund af Kwon et al og PROfound for effektmålet samlet overlevelse. Ansøger har ikke identificeret studier med direkte sammenlignende data for effekten af olaparib over for docetaxel eller studier, der kan danne grundlag for en indirekte sammenligning for patienter med BRCA-mutationer som har modtaget behandling med enzalutamid eller abirateron. Fagudvalget har ikke kendskab til data fra kliniske studier, hvor effekten af docetaxel blandt mCRPC-patienter med BRCA1/2-mutation er undersøgt, og er derfor enige i ansøgers tilgang til vurderingen af samlet overlevelse.

For effektmålet median OS er de taxan-naive patienter fra BRCAm-subpopulation i PROfound anvendt til at estimere effekten af olaparib (n = 30) som første behandling efter NHA. Olaparib sammenlignes med resultaterne fra Kwon et al. samt fagudvalgets kliniske erfaringer vedr. effekten af docetaxel.

For effektmålet bivirkninger baseres en deskriptiv sammenligning på brug af kohorte A+B i PROfound-studiet samt EMA's produktresumé for olaparib og docetaxel. Fagudvalget bemærker, at uønskede hændelser er opgivet som grad 3 og derover og ikke som grad 3-4, som efterspurgt i protokollen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke har en betydning for kategoriseringen af værdien af olaparib, fordi grad 5 uønskede hændelser kun udgør en lille andel, og accepterer derfor ansøgers tilgang.



For effektmålene progressionsfri overlevelse og livskvalitet er der ingen data tilgængelige, som muliggør en sammenligning mellem olaparib og docetaxel. For progressionsfri overlevelse sammenlignes resultaterne fra PROfound med fagudvalgets kliniske erfaringer vedr. effekten af docetaxel. For effektmålet livskvalitet anvendes alene data fra PROfound, hvor populationen af patienter med BRCA1/2-mutation beskrives, men uden opdeling i tidligere brug af taxaner.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af olaparib er baseret på en deskriptiv sammenligning med docetaxel, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#)

Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de tilgængelige absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	PROfound olaparib	Kwon et al. samt EPAR docetaxel	Aggregeret værdi for effekt målet
Samlet overlevelse (OS)	Median OS i antal mdr. (MKRF: 3 mdr.)	Kritisk	Ikke opnået ved en opfølgningstid på median 21 mdr.	16,7 mdr.	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 1 år (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	Ca. 88 % ^a	Ca. 65 % ^a	
Uønskede hændelser/ bivirkninger	Andel af patienter med grad 5 bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	2,3 % opgjort som AE	0,3 % opgjort som AR	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter med grad 3- 4 uønskede hændelser (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	52 %	Ikke opgjort	
	Kvalitativ gennemgang	Vigtigt	Se gennemgang	Se gennemgang	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median i antal mdr. (MKRF: 3 mdr.)	Vigtigt	██████	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres
	Rate ved 1 år (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	Ikke opgjort	Ikke opgjort	



Livskvalitet	Andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (2-6 mdr.) og lang (> 6 mdr.) opfølgning (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres
---------------------	--	----------------	--------------	------------------------

Konklusion				
Samlet kategori for lægemidlets værdi	Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at olaparib er en lovende behandling, men datagrundlaget er for usikkert til at fastlægge, om der er forskel i effekten mellem olaparib og docetaxel. Fagudvalget vurderer, at olaparib er en mere skånsom behandling end docetaxel.			

Kvalitet af den samlede evidens	Meget lav			
--	-----------	--	--	--

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.

a. Aflæst på Kaplan-Meier kurve.

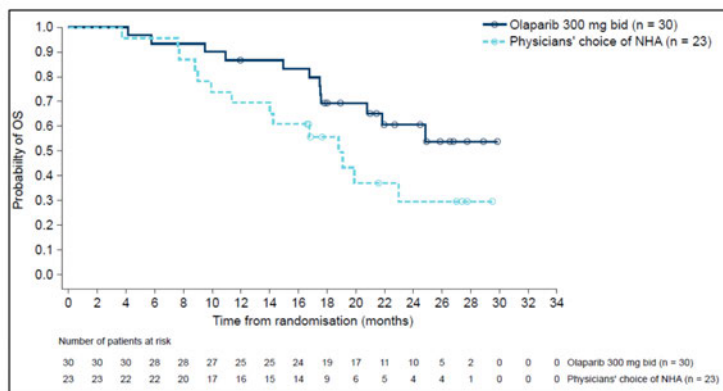


Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft er en dødelig sygdom.

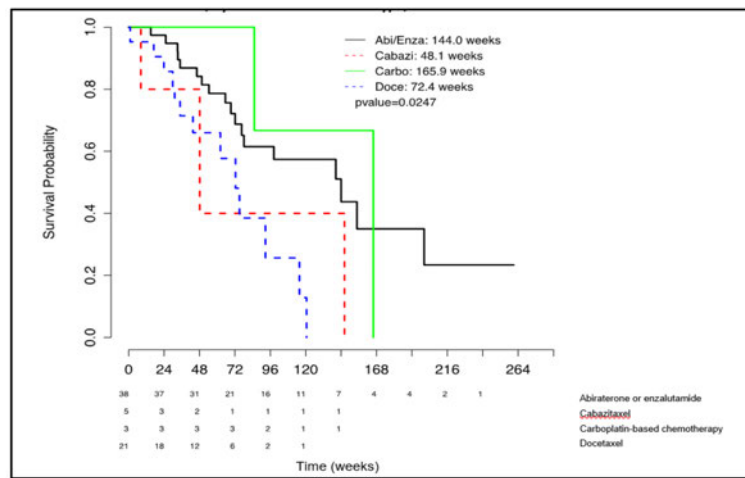
For olaparibarmen er median OS ikke opnået i PROfound hos gruppen af taxan-naive patienter med BRCA1/2-mutationer (n = 30). Aflæsning på den mørkeblå Kaplan-Meier kurve (figur 2) viser, at efter en median opfølgningstid på 21 mdr. er omkring 70 % af patienterne fortsat i live. Overlevelseshraten ved 1 år aflæses til at være ca. 88 % for olaparibarmen.

Median overlevelse for NHA-armene er i denne subgruppe 18,8 måneder, og overlevelsen efter 1 år aflæses til at være ca. 70 %.



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for effekten af olaparib (mørkeblå kurve) på overlevelse

For docetaxel er median OS 16,7 måneder for patienter med DNA-mutation, der modtog docetaxel i Kwon et al. efter enzalutamid eller abirateron. OS-raten ved 1 år aflæses til at være ca. 65 %. Fagudvalget vurderer, at dette svarer nogenlunde til det kliniske billede af mCRPC-patienter med progression efter NHA, som modtager nuværende standardbehandling med docetaxel. Hos disse patienter i dansk klinisk praksis er BRCA1/2-mutationsstatus dog ukendt, hvilket behæfter vurderingen med usikkerhed. Da nogle studier indikerer, at BRCA-muterede patienter har dårligere effekt af behandling med docetaxel [3,5], ville disse patienters overlevelse teoretisk kunne være lavere end observeret i dette studie.



Figur 3. Kaplan-Meier kurve for effekten af docetaxel (stiplet blå linje) på overlevelse

Fagudvalget vurderer, at effekten på OS ikke kan kategoriseres grundet manglende komparative data for den relevante population. Fagudvalget vurderer, at overlevelsesraten ved 1 år på 88 %, samt at median OS ikke er nået efter median 21 måneders opfølgning, peger i retning af, at overlevelsen for patienter, der modtager olaparib, er bedre end docetaxel som følge af deres kliniske erfaringer og data fra Kwon et al.

Sammenligningen med Kwon et al. er behæftet med stor usikkerhed. Dette skyldes, at der er tale om en deskriptiv sammenligning mellem behandlinger i to forskellige studier, hvoraf det ene er et observationelt studie, mens det andet er et randomiseret klinisk studie. Herudover tilføjer den manglende selektion af BRCA1/2-patienter i Kwon et al. usikkerhed til vurderingen.

Sammenlignes resultaterne for olaparibarmen i PROfound med fagudvalgets kliniske erfaringer, ser olaparib ud til at være mere effektivt end docetaxel, da fagudvalget estimerer, at nuværende median overlevelse for patienter med mCRPC, som er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron, er under 18 måneder.

Der er manglende viden om generaliserbarheden til en dansk population, fordi der på nuværende tidspunkt ikke screenes for BRCA-mutation. Nogle studier har dog indikeret, at docetaxel kan være mindre effektivt i BRCA-muterede patienter, hvilket ville kunne underestimere effekten af olaparib i denne sammenligning.

Progressionsfri overlevelse

Som beskrevet i protokollen vurderer fagudvalget, at progressionsfri overlevelse (PFS) er et vigtigt effektmål, da det er et mål i sig selv at forsinke progressionen, fordi det betyder, at patienterne har længere tid med færre symptomer.

Da der ikke foreligger data, der muliggør en sammenligning af olaparibs og docetaxels effekt på PFS, kan værdien af olaparib ikke kategoriseres for dette effektmål. I PROfound



så en median PFS på 13,6 mdr. ved behandling med olaparib i taxan-naive patienter med BRCA1/2-mutationer. Median PFS for behandling med NHA var 3,71 måneder. PFS på 13,6 måneder er betydende længere end fagudvalgets kliniske erfaring med docetaxel hos patienter, som progredierer på NHA, hvor median PFS estimeres til ca. 5-6 mdr. i gruppen, hvor BRCA-status er ukendt.

Fagudvalget vurderer derfor ud fra deres kliniske erfaring, at olaparib ser ud til at være mere effektivt til at forlænge PFS sammenlignet med docetaxel.

Bivirkninger/uønskede hændelser

Grad 5-bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at grad 5-bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

For olaparib viste data fra PROfound, at 6 ud af 256 patienter (2,3 %), der modtog olaparib, havde en grad 5 uønsket hændelse. Blandt disse patienter skete de fleste dødsfald mere end 30 dage efter den sidste dosis og var relateret til mCRPC. Der var 2 dødsfald, der blev vurderet, som muligvis er relateret til behandling med olaparib.

For docetaxel viste data fra TAX-327, som danner baggrund for EMA's produktresumé, at 2 ud af 662 (0,3 %), der modtog docetaxel, havde en grad 5 uønsket hændelse, der sandsynligvis var relateret til docetaxel. Patienterne havde mCRPC, men havde ikke tidligere modtaget behandling med enzalutamid eller abirateron.

Data for docetaxel og olaparib kan ikke sammenlignes, da det er opgjort som hændelser i PROfound og bivirkninger i TAX-327. For både docetaxel og olaparib var der få grad 5 uønskede hændelser og under den fastlagte MKRF på 5%-point. Fagudvalget vurderer derfor, at der er ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger.

Grad 3-4 uønskede hændelser og kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Fagudvalget anser derfor uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål.

For olaparib viste data fra PROfound, at 133 ud af 256 patienter (52 %) behandlet med olaparib oplevede mindst en uønsket hændelse af grad ≥ 3 .

For docetaxel viste data fra TAX-327, at 26 % oplevede bivirkninger grad 3-4.

Data for docetaxel og olaparib kan ikke sammenlignes for grad 3-4 bivirkninger, da de er opgjort som hændelser i PROFOUND og bivirkninger i TAX-327.

Som beskrevet i protokollen ønskes en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for både olaparib og docetaxel baseret på EMA's produktresumé og fagudvalgets egen erfaring med behandling med docetaxel. Grundet usammenligneligheden af de kvantificerbare data vil fagudvalget lægge mest vægt på den kvalitative gennemgang.



Olaparib

Af EMA's produktresumé fremgår det, at behandling med olaparib monoterapi er forbundet med bivirkninger, som generelt er af let eller moderat sværhedsgrad, og som generelt ikke kræver afbrydelse af behandlingen. De hyppigst observerede bivirkninger var anæmi, kvalme, træthed, hovedpine, smagsforstyrrelser, hoste, neutropeni, dyspnø, hoste, svimmelhed, leukopeni, nedsat appetit, udmattelse, forstoppelse, opkast, diarré og trombocytopeni.

Bivirkningerne af grad ≥ 3 , der forekom hos > 2 % af patienterne, var anæmi (16 %), neutropeni (5 %), træthed/asteni (5 %), leukopeni (3 %) og trombocytopeni (3 %).

De bivirkninger, der oftest medførte dosisafbrydelser og/eller dosisreduktioner i monoterapi, var anæmi (16,7 %), opkastning (6,3 %), kvalme (6,2 %), træthed/asteni (6,1 %) og neutropeni (6,0 %). De bivirkninger, der oftest medførte permanent seponering, var anæmi (1,7 %), trombocytopeni (0,8 %), træthed/asteni (0,7 %) og kvalme (0,7 %).

Docetaxel

Af EMA's produktresumé fremgår det, at de hyppigste bivirkninger for behandling af docetaxel på tværs sygdomme er reversibel neutropeni, anæmi, hårtab, kvalme, opkast, mundbetændelse, kraftløshed og diarré. De hyppigste (> 2 %) uønskede hændelser grad ≥ 3 forbundet ved docetaxel blandt mCRPC-patienter i TAX-327 er neutropeni (32 %), anæmi (4,9 %), træthed (3,9 %), infektioner (3,3 %) og kvalme (2,4 %).

Andre alvorlige hændelser, som påvirker patienterne, er dyspnø, ødemer og muskelsmerter. Derudover fremhæver fagudvalget neuropati, som forekommer hos en del patienter, og som kan være særligt invaliderende, fordi tilstanden kan blive kronisk.

Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger/uønskede hændelser:

Samlet set kan effekten af olaparib overfor docetaxel vedr. bivirkninger/uønskede hændelser ikke kategoriseres, da der er forskel på, hvordan de er undersøgt for de to lægemidler. Der er alvorlige bivirkninger ved begge lægemidler. Bivirkningerne er generelt velkendte for begge lægemidler. Fagudvalget vurderer, at behandling med olaparib på udvalgte kliniske parametre (særligt febril neutropeni og kronisk neuropati) vil være bedre tolereret end behandling med docetaxel.

Livskvalitet

Fagudvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med olaparib er livsforlængende og ikke kurativ. I protokollen efterspurgte fagudvalget effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (mellem 2 og 6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid. Livskvaliteten er ikke opgjort som ønsket for olaparib. Ansøger har i stedet indleveret en gennemsnitlig ændring fra baseline i BRCAm-populationen for olaparib vs. NHA målt med FACT-P i PROfound.

Der foreligger ikke data, der muliggør en sammenligning af effekten på livskvalitet af olaparib overfor docetaxel. Derfor kan værdien af olaparib ikke kategoriseres vedr. livskvalitet. Fagudvalget beskriver i stedet livskvaliteten alene ud fra PROfound.



Olaparib

Livskvaliteten opgjort som FACT-P-score i gennemsnitlig ændring ift. baseline (*least squares mean*) var -5,2 (SD: 2,6) point hos patienter behandlet med olaparib og -9,7 (SD: 3,5) point hos patienter behandlet med NHA i PROfound.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af olaparib sammenlignet med docetaxel til patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, der er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron, kan ikke kategoriseres med Medicinrådets metoder. Da der ikke eksisterer gode kliniske data af effekten af docetaxel efter NHA blandt patienter med BRCA1/2-mutation, kan fagudvalget ikke med sikkerhed konkludere, om der er forskel i effekten mellem olaparib og docetaxel. Fagudvalget finder det dog sandsynligt, at olaparib kan være mere effektivt end docetaxel. Dette er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med docetaxel i en samlet patientpopulation med og uden BRCA1/2-muteret mCRPC samt data fra Kwon et al. Specifikt er OS (88 % i live efter 1 år og median OS ikke nået ved 21 mdr.) samt median PFS for olaparib (13,6 mdr.) markant bedre end fagudvalgets erfaring med docetaxel i denne samlede population (median OS <18 mdr.; median PFS: 5-6 mdr.). Vurderingen er usikker, da der er tale om en deskriptiv sammenligning. Forskellen mellem olaparib og docetaxel kan være underestimeret, da studier har vist, at behandling med docetaxel kan have en dårligere effekt for BRCA-muterede patienter med mCRPC vs. patienter uden mutationer. Fagudvalget vurderer desuden, at behandling med olaparib på udvalgte kliniske parametre vil være bedre tolereret end behandling med docetaxel, hvor især antallet af patienter med kronisk neuropati og antallet af patienter, der indlægges med febril neutropeni, forventes at være betydeligt lavere. Derfor vil en aktiv målrettet behandling, der kan forsinke sygdomsudviklingen med færre bivirkninger sammenlignet med den nuværende standardbehandling være en gevinst for patienten.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

- Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med cabazitaxel for patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, der er progredieret efter behandling med [enzalutamid eller abirateron] samt docetaxel?

5.2.1 Litteratur

Ansøger anvender PROfound til at estimere effekten af olaparib. PROfound-studiet er beskrevet i afsnit 5.1.1. Ansøger anvender CARD-studiet til at estimere effekten af cabazitaxel. Tabel 4 i afsnit 5.1.1 viser et overblik over populationen af BRCA-mutation-behandlede patienter, som er relevant for klinisk spørgsmål 2.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 5 fuldtekstartikler. Sekretariatet har ikke tilføjet yderligere studier.



Tabel 4. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
<p>Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>The New England journal of medicine</i>. 2020;383(24):2345-57. [11]</p> <p>de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>The New England journal of medicine</i>. 2020;382(22):2091-102. [12]</p>	PROfound	NCT02987543	mCRPC-patienter med BRCA1/2-mutation med progression efter enzalutamid/abirateron og docetaxel/cabazitaxel (n = 72)
<p>de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. <i>The New England journal of medicine</i>. 2019;381(26):2506-18. [13]</p> <p>Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, Sternberg CN, de Bono J, Castellano D, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. <i>The Lancet Oncology</i>. 2020;21(11):1513-25. [14]</p> <p>Reason T, McCrea C, Hettle R, Ghate S, Poehlein CH, Olmos D. Indirect treatment comparison of the efficacy of olaparib 300 mg tablets BID and cabazitaxel 25 mg/m² every 3 weeks plus daily prednisolone and granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2021;39(15_suppl):5051- (ASCO 2021 poster)</p>	CARD	NCT02485691	mCRPC-patienter med progression efter docetaxel og enzalutamid/abirateron (n = 129)

Nedenfor beskrives de studier og populationer, som danner grundlag for vurderingen af effekten af olaparib overfor cabazitaxel.



Studiekarakteristika

PROfound

PROfound-studiet er beskrevet i afsnit 5.1.1. Baselinekarakteristika for PROfound er beskrevet i Tabel 2. For klinisk spørgsmål 2 er det subgruppen af patienter med BRCA1/2-mutation, som tidligere har modtaget taxanbehandling (BRCAm-taxan-behandlede), som er relevant.

Fagudvalget vurderer, at patienternes alder og ECOG-score i subgruppen BRCAm-taxan-behandlede er sammenlignelig med den samlede population i PROfound og med den forventede populationen i dansk klinisk praksis. Det er dog vanskeligt at vurdere, om gruppen af taxan-behandlede adskiller sig fra de øvrige populationer i PROfound, da kun sparsomme baselinekarakteristika er tilgængelige fra ansøgers side. Dette kan have betydning for vurderingen af resultaterne, hvis der er forskelle i prognostiske faktorer.

CARD

CARD er randomiseret studie, hvor effekten af cabazitaxel undersøges blandt patienter med metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, der tidligere har modtaget docetaxel, og som er progredieret efter behandling med enzalutamid eller abirateron. Populationen bestod af i alt 255 patienter, hvoraf 129 blev randomiseret til at modtage cabazitaxel (25 mg/m²) og 126 til kontrolarmen med enzalutamid (160 mg 1 gang dagligt) eller abirateron (1000 mg 1 gang dagligt). Fagudvalget bemærker yderligere, at dansk klinisk praksis er 20 mg/m², hvilket medfører færre bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at studiepopulationen ikke er selekteret for patienter med BRCA1/2-mutation, hvilket kan skævvride en sammenligning til dansk klinisk praksis. For yderligere tilgængelige baggrundskarakteristika vurderer fagudvalget, at der overordnet set ikke er væsentlige forskelle mellem studiepopulationen i CARD og den forventede population i dansk klinisk praksis.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt en publiceret *matching adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse, der beskriver den relative effekt mellem olaparib og cabazitaxel for effektmålene OS, PFS og uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at den indsendte MAIC-analyse ikke kan ligge til grund for en kategorisering af værdien af olaparib overfor cabazitaxel, da populationerne i de to studier er for forskellige:

- Fagudvalget vurderer, at den manglende selektion af patienter med BRCA-1/2-mutation i CARD-studiet gør, at behandlinger, behandlingsrespons samt prognosen ikke kan sammenlignes med populationen i PROfound. Det er ikke muligt at vurdere, om dette betyder, at prognosen generelt er bedre eller værre i CARD-studiet end i PROfound, da fagudvalget ikke kender til studier, som har sammenlignet effekten af cabazitaxel i patienter med eller uden BRCA-mutationer i denne behandlingslinje.
- Der er forskel på, hvordan patienter blev behandlet forud for inklusionen i studiet. I begge studier har patienterne enten modtaget enzalutamid eller abirateron, men i



CARD-studiet måtte der ikke gå mere end 12 måneder, før patienterne progredierede på behandling med abirateron eller enzalutamid, hvis de skulle inkluderes i studiet. I PROfound-studiet måtte der gerne gå mere end 12 måneder, før progression efter behandling med abirateron eller enzalutamid var påbegyndt. Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil opleve progression inden 12 mdr., og dermed forventes forskellen mellem studierne ikke at udgøre et stort problem.

- I CARD-studiet skulle patienter have modtaget mindst 3 serier docetaxel, før de startede i studiet, hvor PROfound-studiet inkluderer patienter, uanset om de tidligere har modtaget både docetaxel og cabazitaxel, kun docetaxel eller kun cabazitaxel. Dette medfører, at den relevante population for klinisk spørgsmål 2 i PROfound inkluderer patienter, der har modtaget docetaxel og/eller cabazitaxel. De patienter i PROfound, der både havde modtaget cabazitaxel og docetaxel (18 ud af 72 BRCAm-taxan-behandlede patienter) kan have en dårligere prognose vedr. OS end patienterne i CARD. Fagudvalget vurderer, at dette kan betyde, at effekten af olaparib sammenlignet med cabazitaxel kan være underestimeret. Endelig er der i PROfound-studiet overkrydsning til olaparib for ca. 80 % af patienterne i komparatorarmen. I CARD-studiet var overkrydsning fra komparator til cabazitaxel også tilladt men forekom i mindre grad. Fagudvalget vurderer, at dette kan betyde, at effekten af olaparib sammenlignet med cabazitaxel kan være underestimeret.

På baggrund af ovenstående har fagudvalget besluttet ikke at anvende ansøgers indirekte analyse (MAIC-analysen). I stedet vurderer fagudvalget værdien af olaparib overfor cabazitaxel ved en deskriptiv sammenligning af studiedata fra PROfound og CARD.

For effektmålet samlet overlevelse og PFS har fagudvalget anvendt subgruppen af patienter i PROfound med BRCA1/2-mutation, som progredierer efter at have modtaget enzalutamid/abirateron samt docetaxel og/eller cabazitaxel (n = 107). Denne population adskiller sig fra den ønskede population ved også at indeholde patienter, som modtog cabazitaxel. Subpopulationen i PROfound sammenlignes med den samlede patientpopulation fra CARD, som rummer mCRPC-patienter med progression efter docetaxel og enzalutamid/abirateron, som dog ikke er selekteret for mutationer, herunder BRCA1/2-mutationer.

For effektmålet bivirkninger/uønskede hændelser har fagudvalget valgt at sammenligne den totale population kohorte A+B i PROfound (beskrevet i afsnit 5.1.1) med populationen fra CARD. For begge populationer gælder, at bivirkninger er opgjort for grade 3 og derover og ikke grade 3-4, som efterspurgt i protokollen.

For effektmålet livskvalitet har ansøger indsendt data for den fulde BRCAm-population. Denne sammenligner fagudvalget deskriptivt med data fra CARD-studiet.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af olaparib er baseret på en deskriptiv sammenligning med cabazitaxel, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.



Medicinerådet har dog vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#)

Medicinerådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 5. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål og vigtighed	Målenhed (MKRF)	PROfound (taxan-behandlede)				CARD			
		Olaparib (95 % CI)	NHA (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ effektforskel (95 % CI)	Cabazitaxel (95 % CI)	NHA (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ effektforskel (95 % CI)
Samlet overlevelse (OS)	Median i antal mdr. (MKRF: 3 mdr)	17,5 mdr.	11,9 mdr.	5,6 mdr.	HR: 0,63 (0,39; 1,04)	13,6 mdr.	11,0 mdr.	2,6 mdr.	HR: 0,64 (0,46; 0,89)
	Rate ved 1 år (MKRF: 5 %-point)	Ca. 65 % ^a	Ca. 50 % ^a	Ca. 15 %		Ca. 60 % ^a	Ca. 50 % ^a	Ca. 10 %	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median i antal mdr. (MKRF: 3 mdr.)	█ mdr.	█ mdr.	█ mdr.	HR: █	8,0 mdr.	3,7 mdr.	4,3 mdr.	HR: 0,54 (0,40; 0,73)
	Rate ved 1 år (MKRF: 10 %-point)	█	█	█		Ca. 27 %	Ca. 7 %	Ca. 20 %	
Uønskede hændelser / bivirkninger	Andel af patienter med grad 5-bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	2,3 %	2,3 %	0,3 % (-3,17; 3,17)	RR: 1,02 (0,26-4,00)	5,6 %	11,3 %	5,7 %	Ikke opgjort



	Andel af patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 10 %-point)	52 %	40 %	12 % (0,9; 22,9)	56,3 %	52,4 %	3,9 %
	Kvalitativ gennemgang	Se gennemgang			Se gennemgang		
Livskvalitet	Andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (2-6 mdr.) og lang (> 6 mdr.) opfølgning (MKRF: 10 %-point)	Ikke gjort			Ikke opgjort		

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at olaparib er en lovende behandling, men datagrundlaget er for usikkert til at fastlægge, om der er forskel i effekten mellem olaparib og cabazitaxel. Fagudvalget vurderer, at olaparib er en mere skånsom behandling end cabazitaxel.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav.

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko.

a. Aflæst af ansøger på Kaplan-Meier kurve.

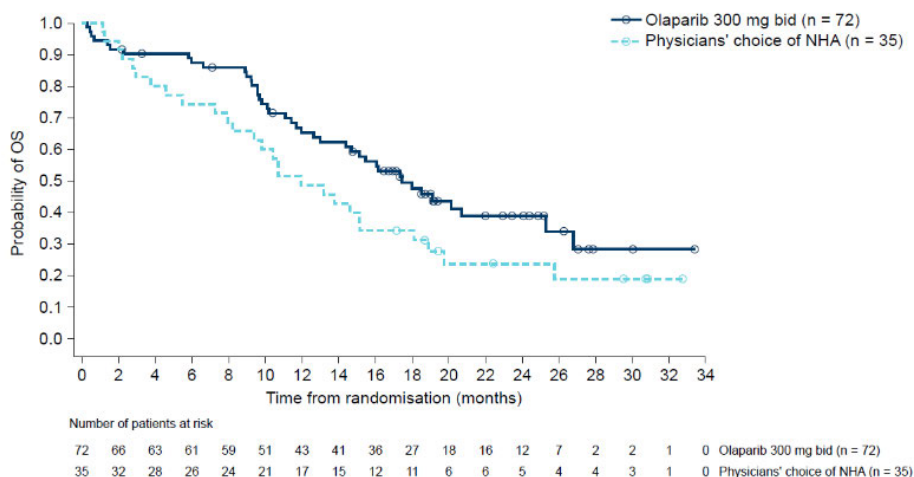


Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse (OS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi metastaserende kastrationsresistent prostatakæft er en dødelig sygdom.

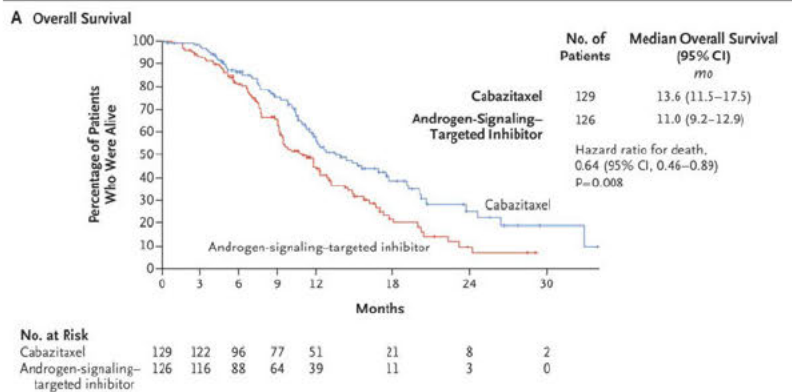
Effekten på OS viste en median OS på 17,5 måneder for olaparib og 11,9 måneder for NHA, hvilket svarer til en absolut forskel i median OS på 5,6 måneder. Den relative forskel, som fremgår af Tabel 5, var ikke signifikant (HR: 0,63 (0,39-1,04)) i PROfound-populationen med 160 deltagere. Aflæsning på Kaplan-Meier plot (Figur 4) giver, at OS-raten ved 1 år var ca. 65 % for olaparib og ca. 50 % for NHA, hvilket svarer til en forskel på 15 %-point.

Fagudvalget fremhæver, at ca. 80 % krydsede over til at modtage olaparib i PROfound, hvilket medfører, at estimatet i NHA-gruppen kan være overestimeret.



Figur 4. Kaplan-Meier plot for overlevelse i PROfound hos taxan-behandlede patienter med BRCA1/2-mutation

Effekten på OS viste en median OS på 13,6 måneder over for cabazitaxel og 11,0 måneder for enzalutamid/abirateron, hvilket svarer til en absolut forskel i median OS på 2,6 måneder. Den relative forskel (HR: 0,64, 95 % CI 0,46-0,89), som fremgår af Tabel 5, indikerer en signifikant forbedring i overlevelsen for patienter, der modtog cabazitaxel. Aflæsning på Kaplan-Meier plot (Figur 5) giver, at OS-raten ved 1 år var ca. 60 % for cabazitaxel og ca. 50 % for NHA, hvilket svarer til en forskel på 10 %-point.



Figur 5. Kaplan-Meier plot for overlevelse i CARD

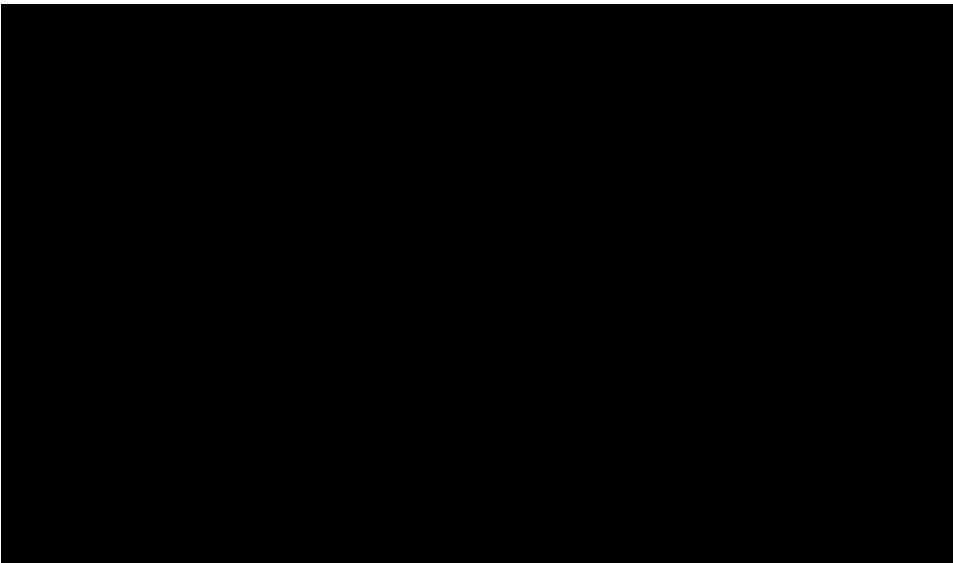
Effekten af olaparib overfor cabazitaxel kan ikke kategoriseres for OS, pga. manglende komparative data. Fagudvalget vurderer, at data kunne tyde på en større overlevelsesgevinst for olaparib overfor cabazitaxel. Der lægges vægt på, at den absolutte forskel til komparator er en smule større i PROfound-studiet end i CARD-studiet (5,6 mdr. versus 2,3 mdr.), samt at median OS for olaparib er knap 4 måneder længere end median OS for cabazitaxel. Dog er den relative effektforskel i de to studier tilsvarende.

Sammenligningen mellem PROfound og CARD er behæftet med stor usikkerhed, da der er tale om en deskriptiv sammenligning mellem behandlinger i to forskellige studier. Effekten på OS kan være påvirket af senere behandlingslinjer, som kan være forskellige mellem studierne, ligesom overkrydsning kan udgøre et problem. Derudover kan den manglende selektion af BRCA1/2-patienter i CARD medføre, at patienterne i CARD har en bedre prognose end patienter i PROfound og dermed en risiko for underestimering af olaparibs effekt.

Progressionsfri overlevelse

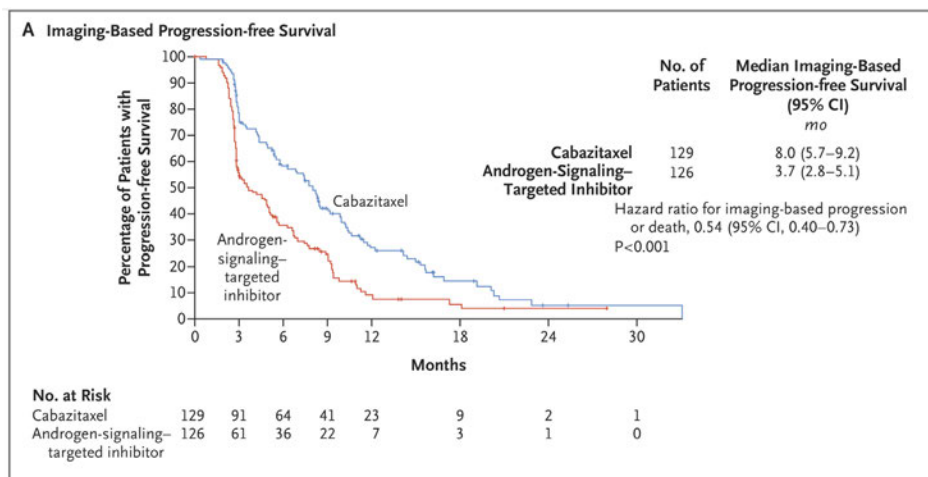
Som beskrevet i protokollen vurderer fagudvalget, at progressionsfri overlevelse (PFS) er et vigtigt effektmål, da det er et mål i sig selv at forsinke progressionen, fordi det betyder, at patienterne har længere tid med færre symptomer.

I PROfound sås en median PFS på [redacted] måneder ved behandling med olaparib og [redacted] måneder ved behandling med NHA, hvilket svarer til en forskel i median PFS på [redacted] måneder for olaparib overfor NHA. Den relative effektforskel var ([redacted]). Aflæsning på Kaplan-Meier plot (Figur 6) giver, at PFS-raten ved 1 år var ca. [redacted] for olaparib og ca. [redacted] for NHA, hvilket svarer til en forskel på [redacted] %-point.



Figur 6.

I CARD ses en median PFS på 8,0 måneder for cabazitaxel og 3,7 måneder for enzalutamid/abirateron, hvilket giver en absolut forskel i median PFS på 4,3 måned. Den relative forskel var (HR: 0,54 (0,40-0,73)) (Tabel). Aflæsning på Kaplan-Meier plot (Figur 7) giver, at PFS-raten ved 1 år var ca. 27 % for cabazitaxel og ca. 7 % for NHA, hvilket svarer til en forskel på 20 %-point.



Figur 7. Kaplan-Meier plot for PFS i CARD

Olaparibs værdi overfor cabazitaxel kan ikke kategoriseres for PFS, pga. manglende komparative data. Fagudvalget vurderer, at median PFS er sammenlignelig i interventionsarmene i PROfound og CARD, men at den absolutte forskel til genbehandling med NHA er større for olaparib (7,1 mdr.) end for cabazitaxel (4,3 mdr.). Yderligere er den relative effektforskel større for olaparib overfor NHA end for cabazitaxel overfor NHA. Fagudvalget bemærker, at for PFS-raten ved 1 år er den absolutte forskel til komparator tilsvarende i de to studier, hvilket betyder, at man hen



over 1 år ikke helt kan undgå progression, men at tiden til denne måske kan forsinkes med olaparib sammenlignet med cabazitaxel.

Sammenligningen mellem PROfound og CARD er behæftet med usikkerhed, da der er tale om en deskriptiv sammenligning mellem behandlinger i to forskellige studier. Herudover kan den manglende selektion af BRCA1/2-patienter i CARD medføre en dårligere prognose blandt patienter i PROfound-studiet og dermed en risiko for underestimering af olaparibs effekt.

Bivirkninger/uønskede hændelser

Bivirkninger grad 5

Fagudvalget vurderer, at grad 5-bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

Data er opgjort som AE i begge studier. 6 ud af 256 patienter (2,3 %), der modtog olaparib, og 3 ud af 130 patienter (2,3 %), der modtog NHA, havde en grad 5 uønsket hændelse. De fleste dødsfald i begge arme skete efter 30 dage efter den sidste dosis og var relateret til mCRPC. Den absolutte forskel er beregnet til 0,3 % (-3,17; 3,17).

7 ud af 126 (5,5 %), der modtog cabazitaxel, og 14 ud af 124 patienter (11,3 %), der modtog enzalutamid eller abirateron, havde en uønsket hændelse grad 5, hvilket svarer til en absolut forskel på 5,8 %. Ingen af hændelserne var relateret til behandlingerne.

Der er ikke noget, der tyder på, at andelen af grad 5 uønskede hændelser er større ved olaparib end ved cabazitaxel. Fagudvalget vurderer derfor, at der er en ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger.

Grad 3-4 uønskede hændelser og kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling, og derfor anser fagudvalget uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål.

133 ud af 256 patienter (52 %) behandlet med olaparib og 53 ud af 130 patienter (40 %), der modtog NHA, oplevede mindst en uønsket hændelse af grad ≥ 3 i PROfound. Dette svarer til en absolut forskel på 12 % (0,9-22,9). Den relative forskel var RR: 1,27 (1,00-1,61).

71 ud af 126 patienter (56,3 %), der modtog cabazitaxel, og 65 ud af 124 patienter (52,4 %), der modtog NHA, oplevede mindst en uønsket hændelse af grad ≥ 3 i CARD. Det svarer til en absolut forskel på 3,9 %.

Olaparibs værdi overfor cabazitaxel kan ikke kategoriseres for uønskede hændelser grad 3-4, pga. manglende komparative data. Fagudvalget bemærker, at hændelsesraterne for NHA i studierne var markant forskellige, hvilket gør det svært at sige noget om cabazitaxels og olaparibs potentielle indbyrdes forskel. Herudover er der forskel i behandlingslængden, som er længere for olaparib vs. cabazitaxel. Fagudvalget lægger derfor i sin vurdering af sikkerhed vægt på den kvalitative gennemgang nedenfor.



Olaparib

En kvalitativ gennemgang af bivirkninger for olaparib er gennemgået i afsnit 5.1.4.

Cabazitaxel

Af EMA's produktresumé fremgår det, at de hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$) for behandling med cabazitaxel af mCRPC-patienter var anæmi (97,3 %), leukopeni (95,6 %), neutropeni (93,5 %), thrombocytopeni (47,4 %) og diarré (46,6 %). De mest almindeligt forekommende ($\geq 5\%$) grad ≥ 3 -bivirkninger var neutropeni (81,7 %), leukopeni (68,2 %), anæmi (10,5 %), febril neutropeni (7,5 %) og diarré 6,2 %. Dette gælder dog for dosis på 25 mg/m², og som tidligere nævnt gives i Danmark dosis på 20 mg/m², som er vist at være forbundet med færre bivirkninger og ingen nævneværdig forskel i effekt.

For 20 mg/m² er neutropeni (37,8 %), leukopeni (21,7 %), anæmi (6,5 %), febril neutropeni (2,4 %) og diarré (3,5 %) de hyppigste grad ≥ 3 -bivirkninger [15].

Behandlingsafbrydelse på grund af bivirkninger forekom hos 68 patienter (18,3 %), som modtog cabazitaxel. Den bivirkning, som hyppigst medførte seponering af cabazitaxel, var neutropeni.

Der er ligeledes risiko for dyspnø, ødemer og muskelsmerter om end det forekommer mindre hyppigt end ved docetaxel. Derudover fremhæver fagudvalget neuropati, som forekommer hos en mindre gruppe af patienter, men som kan være særligt invaliderende, fordi tilstanden kan blive kronisk.

Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger/uønskede hændelser:

Samlet set kan effekten af olaparib overfor cabazitaxel mht. bivirkninger/uønskede hændelser ikke kategoriseres, pga. manglende komparative data.

Der er alvorlige men velkendte bivirkninger ved begge lægemidler. Cabazitaxel har mange af de samme bivirkninger som docetaxel, selvom de forekommer i mindre grad. Fagudvalget bemærker, at der vil være patienter som har tålt docetaxel dårligt og for eksempel har været indlagt med febril neutropeni og som fortsat har gener i form af for eksempel kronisk neuropati. Fagudvalget vurderer, at disse patienter formentlig vil være bedre tjent med behandling med olaparib end cabazitaxel.

Livskvalitet

Fagudvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med olaparib er livsforlængende og ikke kurativ. I protokollen efterspurgte fagudvalget effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (mellem 2 og 6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid. Livskvaliteten er ikke opgjort som ønsket for olaparib. Ansøger har i stedet indleveret gennemsnitlig ændring fra baseline i BRCAm-populationen for olaparib vs. NHA målt med FACT-P i PROfound.

Da der ikke er indleveret data, der muliggør en deskriptiv sammenligning, kan værdien af olaparib ikke kategoriseres. Fagudvalget beskriver i stedet livskvaliteten i de to studier hver for sig.



Livskvaliteten opgjort som FACT-P-score i gennemsnitlig ændring ift. baseline (*least squares mean*) var -5,2 (SD: 2,6) point hos patienter behandlet med olaparib og -9,7 (SD: 3,5) point hos patienter behandlet med NHA i PROfound. Forskellen mellem grupperne var 4,45 (-4,01; 12,91) point. Der var dermed ikke en signifikant forskel i livskvaliteten mellem de to grupper.

I CARD er andelen af patienter, der oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline, målt ved FACT-P, opgjort efter en median opfølgningstid på 22 uger for cabazitaxel og 12,5 uger for NHA. 32 ud af 108 (30 %) patienter, der modtog cabazitaxel, og 33 ud af 111 (29 %), der modtog NHA, oplevede en forværring i livskvalitet. 21 ud af 129, der modtog cabazitaxel (16 %), og 12 ud af 126 (10 %), der modtog NHS, var ikke med i opgørelsen, fordi de ikke havde gennemført spørgeskemaet.

Livskvaliteten opgjort som FACT-P-score i gennemsnitlig ændring ift. baseline (*least squares mean*) var -6,33 (SD: 2,81) point hos patienter behandlet med cabazitaxel og -10,91 (SD: 3,13) point hos patienter behandlet med NHA i CARD. Forskellen mellem grupperne var 4,58 (-1,36; 10,52) point. Der var dermed ikke en signifikant forskel i livskvaliteten mellem de to grupper.

Samlet set er det ikke muligt for fagudvalget at vurdere, om der er forskel mellem effekten af olaparib og cabazitaxel på livskvalitet. Der er ikke signifikant forskel til komparator for hverken cabazitaxel eller olaparib i nogen af studierne.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af olaparib sammenlignet med cabazitaxel til patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft, der er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron samt docetaxel, kan ikke kategoriseres med Medicinrådets metoder.

Forskelle i studiedesign og manglende selektion af patienter med BRCA1/2-mutation i CARD betyder, at fagudvalget ikke med sikkerhed kan konkludere, om der er forskel i effekten mellem olaparib og cabazitaxel. Fagudvalget finder behandlingen lovende og hæfter sig især ved, at median OS og PFS på hhv. 17,5 mdr. og 9 mdr. ved behandling med olaparib er væsentlig bedre end fagudvalgets erfaring med cabazitaxel i den samlede population (OS: ca. 12 mdr.; PFS ca. 5-6 mdr.), og mere end der er observeret i CARD-studiet (OS: 13,6 mdr.; PFS 8,0 mdr.) for cabazitaxel.

Fagudvalget vurderer desuden, at behandling med olaparib på udvalgte kliniske parametre vil være bedre tolereret end behandling med cabazitaxel, hvor især antallet af patienter med kronisk neuropati og antallet af patienter, der indlægges med febril neutropeni, må forventes at være lavere. Derfor vil en aktiv målrettet behandling, der kan forsinke sygdomsudviklingen med færre bivirkninger sammenlignet med den nuværende standardbehandling være en gevinst for patienten.



5.3 Klinisk spørgsmål 3

- Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med *best supportive care* (BSC) for patienter med BRCA-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, der ikke har andre behandlingsalternativer?

5.3.1 Litteratur

PROfound-studiet, som ligger til grund for besvarelsen af klinisk spørgsmål 3, er beskrevet i afsnit 5.1.1. Den specifikke subpopulation i studiet, taxan-behandlede BRCAm-patienter, er beskrevet i afsnit 5.2.1 og Tabel 2. Populationen indeholder dog også en stor del patienter, som kun har været behandlet med én taxan-behandling tidligere udover NHA.

5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Interventions- og kontrolarmen i PROfound vurderes at være tilstrækkelig til at foretage en direkte sammenligning af effekten af olaparib over for BSC. Kontrolarmen i PROfound-studiet er en genbehandling med NHA, og selvom sekventiel behandling med NHA ikke er dansk standard, ønsker fagudvalget at se på data fra denne arm, fordi effekten af sekventiel behandling forventes at være meget lille og sammenlignelig med BSC. Fagudvalget bemærker dog, at dette kan betyde, at patienterne i NHA-gruppen kan have en bedre prognose end patienter, der i Danmark kun har BSC som behandlingsmulighed. Yderligere bemærker fagudvalget, at problematikken omkring overkrydsning til olaparib i komparator-armen også bidrager til usikkerhed i vurderingen af klinisk spørgsmål 3.

For effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse har ansøger anvendt subgruppen af taxan-behandlede patienter i PROfound med BRCA1/2-mutation med progression efter enten enzalutamid eller abirateron. Fagudvalget bemærker, at ikke alle patienterne i denne gruppe har modtaget både docetaxel og cabazitaxel, som var definitionen af populationen i protokollen (18 ud af 72 af modtaget behandling med både docetaxel og cabazitaxel). Dette ville være gældende for størstedelen af populationen i dansk klinisk praksis og betyder, at den pågældende population forventes at have en bedre prognose for overlevelse og PFS end den population, der er beskrevet i protokollen. Dette bidrager yderligere til usikkerheden af konklusionerne, men vil være ens for begge grupper i studiet.

For effektmålet bivirkninger/uønskede hændelser anvendes alle patienter i PROfound, der modtog mindst en dosis, som beskrevet i afsnit 5.2.1. For BSC gennemgår fagudvalget bivirkningsprofilen for de hyppigste lægemidler, der anvendes.

For effektmålet livskvalitet anvendes populationen af patienter med BRCA1/2-mutation, men uden opdeling i tidligere brug af taxaner.



5.3.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 2.

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



Tabel 6. Resultater for klinisk spørgsmål 3

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median i antal mdr. (MKRF: 3 mdr.)	Kritisk	5,6 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,63 (0,39; 1,04)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Rate ved 1 år (MKRF: 5 %-point)		17 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median i antal mdr. (MKRF: 3 mdr.)	Vigtigt	██████	Kan ikke kategoriseres	██████████	Stor merværdi	Stor merværdi
	Rate ved 1 år (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	███████████	Kan ikke kategoriseres			
Uønskede hændelser / bivirkninger	Andel af patienter med grad 5 bivirkninger (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang	Vigtigt					
Livskvalitet	Andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (2-6 mdr.) og lang (> 6 mdr.) opfølgning (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres. Værdien kan ikke kategoriseres, fordi studiepopulationen ikke afspejler den danske patientpopulation. Fagudvalget vurderer, at olaparib har en bedre effekt end best supportive care (BSC), men kan ikke vurdere effektens størrelse. Fagudvalget vurderer, at der vil være flere bivirkninger forbundet med olaparib end ved BSC.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.

a. Aflæst af ansøger på Kaplan-Meier kurve.



Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi metastaserende kastrationsresistent prostatakræft er en dødelig sygdom.

Median OS for patienter behandlet med olaparib er 17,5 måneder og 11,9 måneder for patienter behandlet med NHA, hvilket er mere end fagudvalgets vurdering af medianoverlevelsen ved BSC (ca. 6-9 måneder).

Den absolutte forskel mellem grupperne er dermed 5,6 måneder, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i median. Derfor kan den foreløbige værdi af olaparib ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

OS-raten ved 1 år er 67 % i olaparib-armen mod 50 % i NHA-armen. Det svarer til en absolut forskel på 17 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i rate. Derfor kan den foreløbige værdi af olaparib ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den relative effektforskel er ikke signifikant for HR: 0,63 (95 % CI 0,39; 1,04). Punktestimatet for HR er tilsvarende for BRCAm-populationen med et signifikant konfidensinterval (0,43-0,95). Analysen af subgruppen, som er efterspurgt i dette spørgsmål (BRCAm, taxan-behandlede), har ikke tilstrækkelig styrke til at kunne finde en statistisk signifikant forskel, men analysen tyder ikke på, at effekten i denne population adskiller sig fra den samlede population.

Effekten af olaparib overfor BSC kan ikke kategoriseres for OS, pga. usikkerhed omkring populationens generaliserbarhed til den population i dansk klinisk praksis, som får BSC (indirekthed). Fagudvalget vurderer, at data tyder på, at olaparib har en større effekt på OS end BSC. Yderligere vurderes effekten af olaparib at være underestimeret på grund af dels overkrydsning fra NHA til olaparib, og dels at NHA forventes at have en lidt større effekt på OS, end hvis der var sammenlignet med BSC.

Progressionsfri overlevelse

PFS for patienter behandlet med olaparib er [redacted] og [redacted] for patienter behandlet med NHA. Det svarer til en absolut forskel på [redacted], hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i median. Derfor kan den foreløbige værdi af olaparib ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Ved 1 år er forskellen i PFS-rate [redacted], hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at



beregne konfidensintervallet for forskellen i rate. Derfor kan den foreløbige værdi af olaparib ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (HR [redacted]) som fremgår af Tabel 6, har olaparib foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at olaparib har en stor merværdi vedr. PFS. Der er opnået stor merværdi for den relative effektforskel. De absolutte forskelle underbygger denne værdi, da forskellen for median PFS og PFS-raten ved 1 år overstiger den mindste klinisk relevante forskel væsentligt.

Bivirkninger/uønskede hændelser

Bivirkninger grad 5

Fagudvalget vurderer, at grad 5-bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

6 ud af 256 patienter (2,3 %), der modtog olaparib, havde grad 5-bivirkninger. Fagudvalget har ikke et estimat for, hvor mange patienter, der dør af bivirkninger ved behandling med BSC. Dermed kan den absolutte eller relative forskel ikke estimeres. Fagudvalget vurderer derfor, at værdien af olaparib ikke kan kategoriseres vedr. grad 5-bivirkninger.

Grad 3-4 uønskede hændelser og kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Fagudvalget anser derfor uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål. Ansøger for dette effektmål har indleveret uønskede hændelser ≥ 3 . Fagudvalget vurderer, at dette ikke har en betydning for kategoriseringen af værdien af olaparib, fordi grad 5 uønskede hændelser udgør en lille andel.

133 ud af 256 patienter (52 %) behandlet med olaparib oplevede mindst én uønsket hændelse af grad ≥ 3 . De hyppigste alvorlige uønskede hændelser for olaparib er beskrevet i afsnit 5.1.4. Det er ikke muligt at lave samme opgørelse for patienter, der modtager BSC, da behandlingen af disse patienter varierer. Fagudvalget lægger i stedet vægt på en kvalitativ gennemgang af de tre hyppigst brugte lægemidler, morfin, denosumab og prednisolon.

For morfin er de hyppigste bivirkninger forbundet med behandling ($> 10\%$) forstoppelse og kvalme. Andre hyppige bivirkninger er svimmelhed, delir, fald, søvnløshed, hovedpine, hyperhidrose (ekstrem svedproduktion), appetitløshed, mundtørhed, opkast, mavesmerter, udslæt og utilpashed.

For denosumab er de hyppigste bivirkninger forbundet med behandling ($> 10\%$) muskuloskeletale smerter, hypocalcæmi og diarré. Herudover er der risiko for kæbeosteonekrose.

For prednisolon fremhæver fagudvalget ændring af humør, søvn og appetit, mavesår, diabetes, knogleskørhed, muskelsvækkelse og hudblødninger som de vigtigste bivirkninger.



For en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser vedr. olaparib henvises til afsnit 5.1.4.

Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger/uønskede hændelser:

Fagudvalget vurderer, at der vil være flere bivirkninger forbundet med olaparib end ved BSC. Omvendt vurderer fagudvalget, at sygdomsbyrden og dermed forekomsten af uønskede hændelser vil være mere fremtrædende hos patienter, der ikke modtager en aktiv behandling.

Livskvalitet

Fagudvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med olaparib er livsforlængende og ikke kurativ. I protokollen efterspurgte fagudvalget effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (mellem 2 og 6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid. Ansøger har i stedet indleveret gennemsnitlig ændring fra baseline i BRCAm-populationen målt med FACT-P. Dermed kan værdien af olaparib ikke kategoriseres. Fagudvalget vil i stedet præsentere ændringen i livskvalitet fra baseline ligesom i klinisk spørgsmål 2.

Livskvaliteten opgjort som FACT-P-score var i gennemsnit (*least squares mean*) -5,2 (SD: 2,6) point i forhold til baseline hos patienter behandlet med olaparib. Hos patienter behandlet med NHA var forværringen i gennemsnit -9,7 (SD: 3,5) point. Forskellen mellem grupperne var 4,45 (-4,01; 12,91) point. Der var dermed ikke en signifikant forskel i livskvaliteten mellem de to grupper.

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af olaparib sammenlignet med BSC (typisk denosumab, contalgin og binyrebarkhormon) til patienter med BRCA-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft, der ikke har andre behandlingsalternativer, kan ikke kategoriseres pga. indirekthed i forhold til den danske patientpopulation. Fagudvalget vurderer, at olaparib samlet set har en bedre effekt end BSC. Fagudvalget vurderer, at data tyder på, at olaparib er bedre end BSC i forhold til både OS (median 17,5 mdr.) og PFS (median 9,0 mdr.), hvor median OS forventes at være 6-9 måneder. Yderligere vurderes effekten af olaparib på OS at være underestimeret på grund af dels overkrydsning fra NHA til olaparib, og dels at NHA som komparator forventes at have en større effekt, end hvis der var sammenlignet med BSC. Vurderingen er forbundet med usikkerhed.

Fagudvalget vurderer, at der vil være flere bivirkninger forbundet med olaparib end ved BSC. Omvendt vurderer fagudvalget, at sygdomsbyrden og dermed forekomsten af uønskede hændelser vil være mere fremtrædende hos patienter, der ikke modtager en aktiv behandling.

Samlet set vurderer fagudvalget, at olaparib er en vigtig målrettet behandling til patienter med god helbredsstatus og som har BRCA1/2-muteret mCRPC, der ikke har andre behandlingsmuligheder tilbage.



6. Andre overvejelser

Overvejelser omkring test for BRCA-mutationer

Der testes ikke rutinemæssigt for BRCA1/2-mutationer hos patienter med mCRPC i Danmark, men fagudvalget understreger, at dette vil være en forudsætning for ibrugtagning af olaparib. Patienter kan testes for BRCA1/2-mutationer ved tre forskellige test; germline (test på blod), somatisk (test på væv) eller frit cirkulerende tumor DNA. Fagudvalget finder det mest sandsynligt, at patienter vil testes for BRCA1/2-mutationer igennem både en germline og en somatisk test, iht. testning af BRCA1/2-mutationer inden for æggestokkekræft.

Overvejelser omkring olaparibs placering i behandlingsalgoritmen:

Fagudvalget vurderer, at den bedste placering af olaparib i behandlingsalgoritmen vil være, efter at patienter har fået NHA og docetaxel. Dette skyldes, at der i PROfound primært indgik patienter med netop denne behandlingshistorik (ca. 70 % af patienterne var taxan-behandlede). På dette tidspunkt i behandlingsalgoritmen har de fleste patienter ofte fortsat en rimelig god almentilstand. Alternativt vurderer fagudvalget, at det også kan være til gavn for patienterne at anvende olaparib i en senere behandlingslinje, hvor patienter har modtaget behandling med både NHA, docetaxel og cabazitaxel. I denne patientpopulation som ikke har flere aktive behandlingsmuligheder er der fortsat en del patienter som er i god nok almentilstand til at modtage aktiv behandling, og som vil kunne have gavn af en targeteret behandling.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes en RADS-behandlingsvejledning fra 2013, men denne inkluderer ikke patienter med BRCA1/2-muteret mCRPC og er af Medicinrådet vurderet forældet.

Fagudvalget vil tage stilling til eventuel indplacering af olaparib i forbindelse med udarbejdelse af Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk kastrationsresistent prostatakræft.



8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft-_nyetilfaelde
2. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
3. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. Bd. 2020, *Journal of Oncology.* 2020.
4. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14).
5. Nientiedt C, Heller M, Endris V, Volckmar AL, Zschäbitz S, Tapia-Laliena MA, et al. Mutations in BRCA2 and taxane resistance in prostate cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1).
6. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
7. DaProCA. Kliniske retningslinjer for kastrationsresistent prostatakraft (CRPC). 2020;(september).
8. Medicinraadet. Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af mCRPC. 2020;(december 2019):1–10.
9. Kwon DH, Chou J, Yip SM, Reimers MA, Zhang L, Wright F, et al. Differential treatment outcomes in BRCA1/2-, CDK12-, and ATM-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2021;127(12):1965–73.
10. Berthold DR, Pond GR, Soban F, De Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):242–5.
11. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;1–13.
12. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–102.
13. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–18.
14. Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, Sternberg CN, de Bono J, Castellano D, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a



randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1513–25.

15. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - PROSELICA. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3198–206.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Sveistrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Edo Koco <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i>	Region Midtjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Redas Trepikas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lisa Lindeborg <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Ole Jensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Stine Trolle Poulsen
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas
Professor, overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marie Thue Pank
Afdelingslæge

Dansk Urologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. november 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

11.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 7. Vurdering af risiko for bias i de Bono et al., 2020, PROfound, NCT02987543

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til interventions- eller kontrolarm var randomiseret i en ratio 2:1. Randomiseringen blev udført centralt via et interactive web or voice response system.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Allokering af behandling ikke blindet overfor patienterne (open label). Risikoen for bias i forbindelse med compliance vurderes at være lille.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Intervention ikke blindet overfor patienterne, hvilket kan medføre bias i indsamlingen af data. 'Investigator' var blindet, hvilket reducerer risikoen for bias i forbindelse med vurdering af primært effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er tilgængelig, og studiets primære effektmål er præsenteret.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Table 8. Vurdering af risiko for bias de Witt et al., 2020, CARD, NCT0285691.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til interventions- eller kontrolarm var randomiseret i en ratio 1:1.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Allokering af behandling ikke blindet overfor hverken patienter (open label) eller investigator. Risikoen for bias i forbindelse med compliance vurderes dog at være lille.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Intervention ikke blindet overfor hverken patienter eller 'investigator', hvilket kan medføre bias i indsamlingen af data. Særligt kan den subjektive aflæsning af effektmål være forbundet med bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er tilgængelig og studiets primære effektmål er præsenteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	



Table 9. Vurdering af risiko for bias i Kwon et al.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Høj	Studiet er ikke et randomiseret studie.
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Ingen randomisering eller blinding, hvilket medfører en risiko for bias, i forhold til hvem der blev tildelt behandling. Yderligere er dosis ikke beskrevet.
Manglende data for effektmål	Høj	Studiet baseret på RWE-data. Beskrivelsen af frafald er uklar.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Høj	Ingen blinding eller randomisering, hvilket medfører en risiko for bias i indsamlingen af data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Høj	Ingen protokol tilgængelig.
Overordnet risiko for bias	Høj	



11.2 Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 3: olaparib sammenlignet med NHA til behandling af BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

Tabel 10. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 3

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Olaparib	NHA	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Samlet overlevelse (OS), median												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	102	58	HR: 0,63 (0,39; 1,04)	5,6 mdr.	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Samlet overlevelse (OS), rate ved 1 år												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	102	58		17 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse (PFS), median												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	102	58			⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Progressionsfri overlevelse (PFS), rate ved 1 år												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	102	58			⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Olaparib	NHA	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Uønskede hændelser / bivirkninger												
Kan ikke kategoriseres												
Livskvalitet												
Kan ikke kategoriseres												
Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet to niveauer, da ikke alle patienterne i denne gruppe har modtaget både docetaxel og cabazitaxel, som var definitionen af populationen i protokollen. Yderligere afviger komparator også fra definitionen i protokollen.

^c Der er nedgraderet et niveau, da konfidensintervallet er meget bredt.