

# Medicinrådets vurdering af 177-Lu-vipivotide tetraxetan til behandling af PSMA- positiv metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

# Vur



#### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 17. december 2025

**Ikrafttrædelsesdato** 17. december 2025

**Dokumentnummer** 233484

**Versionsnummer** 1.0

#### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** 177-Lu vipivotide tetraxetan (Pluvicto)

**Indikation** Til behandling af patienter med PSMA-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft (mCRPC), som har modtaget behandling med en androgen receptor pathway inhibitor (ARPI) og henholdsvis 1 eller 2 taxaner.

**Lægemiddelfirma** Novartis

**ATC-kode** V10XX05

#### Sagsbehandling

**Proces** 18-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 7. april 2025

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 16. juli 2025

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 7. november 2025

**Rådets anbefaling** 17. december 2025

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 20 uger og 1 dag (101 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende kræft i blærehalskirtlen



© Medicinrådet, 2025  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet <sup>177</sup>Lu vipivotide tetraxetan (herefter: lutetium-177) (Pluvicto) til behandling af patienter med prostata-specifikt membranantigen (PSMA)-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC), som har modtaget behandling med en androgen receptor pathway inhibitor (ARPI) og henholdsvis 1 eller 2 taxaner. Ansøgningen indeholder to vurderinger af effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for lutetium-177. Én vurdering af lutetium-177 sammenlignet med behandling med cabazitaxel for patienter, som tidligere har modtaget ét taxan, og én vurdering af lutetium-177 overfor *standard of care* (SoC) for patienter, som tidligere har modtaget to taxaner.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis.

## PSMA-positiv mCRPC

PSMA kan påvises hos over 80 % af alle patienter med mCRPC.

Prognosen for patienter med PSMA-positiv mCRPC vurderes at være sammenlignelig med øvrige patienter med mCRPC og er afhængig af behandlingslinje. Den mediane overlevelse for patienter, som har modtaget 1-2 taxaner, estimeres til at være ca. 11 måneder.

Der estimeres at være ca. 170 kandidater årligt til behandlingen i gruppen, som tidligere har modtaget ét taxan, og ca. 150 kandidater årligt i gruppen, som tidligere har modtaget to taxaner. Patienter i performance status > 1 eller med væsentlig komorbiditet vil ikke være kandidater til behandling med lutetium-177.

## Lutetium-177

Lutetium-177 er en radionuklidbaseret behandling, som målretter sig mod PSMA-udtrykkende kræftceller. Efter optag af lægemidlet udsættes både kræftcellen og nærliggende celler for beta-stråling, som beskadiger cellernes DNA og derved kan medføre celledød.

Lutetium-177 er indiceret til behandling af PSMA-positiv mCRPC hos voksne patienter tidligere behandlet med ARPI og taxan-baseret kemoterapi. Behandlingen gives i kombination med androgen deprivation therapy (ADT), med eller uden en supplerende ARPI.

Lutetium-177 gives som en intravenøs infusion med en anbefalet dosis på 7400 MBq hver 6. uge (±1 uge), op til maksimalt 6 serier, eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger opstår.



### Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandlinger til patienter med mCRPC afhænger af, hvilke behandlinger patienten tidligere har modtaget i sygdomsforløbet. Relevant for denne vurdering er, at for patienter, som har modtaget en ARPI og ét taxan (docetaxel), er nuværende standardbehandling cabazitaxel. Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) gives også intravenøst hver 3. uge og gives i maksimalt 10 serier eller indtil progression eller uacceptabel toxicitet. Efter behandling med en ARPI, docetaxel og cabazitaxel er nuværende standardbehandling oftest SOC. Få patienter kan således tilbydes Ra-223, og patienter med BRCA1-2-muteret sygdom kan ligeledes tilbydes behandling med olaparib.

### Effekt og sikkerhed

For vurderingen af lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel har ansøgeren indsendt flere forskellige indirekte sammenligninger, som viser stor variation i resultaterne (se Figur 1). Medicinrådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med alle de fremlagte sammenligninger. På baggrund af en samlet metodisk vurdering har Medicinrådet valgt at præsentere to scenarier baseret på de analyser. Medicinrådet vurderer er mest metodisk korrekte og troværdige: en uforankret MAIC-analyse og en ujusteret forankret indirekte sammenligning (Buchers metode) med patienter, der har modtaget én tidligere behandling med taxaner. Begge analyser bygger på data fra studierne CARD og VISION.

VISION er et randomiseret fase III-studie, hvor lutetium-177 + SoC blev sammenlignet med SoC hos patienter med PSMA-positiv mCRPC, der tidligere var behandlet med mindst 1 ARPI og 1-2 taxaner. Genbehandling med en ARPI var tilladt som SoC. CARD er et randomiseret, open-label fase IV-studie, hvor cabazitaxel blev sammenlignet med abirateron/enzalutamid hos patienter med mCRPC, der havde progression efter docetaxel og ARPI-behandling inden for 12 måneder.

I den uforankrede MAIC-analyse vægtes patientpopulationen i VISION overfor den i CARD i forhold til en række prognostiske faktorer og effektmodifikatorer med det formål at justere for forskelle mellem studierne. Da det er en uforankret analyse, bruges alene data fra interventionsarmene i studierne. I Buchers analysen sammenlignes effekten af lutetium-177 med cabazitaxel i patientpopulationen fra VISION, som tidligere havde modtaget et taxan.

|      | VISION<br>HR (95 % CI) | CARD<br>HR (95 % CI) | Indrekte<br>sammenligninger              | HR (95 % CI)         |
|------|------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------|
| rPFS | 0,39<br>(0,27; 0,54)   | 0,54<br>(0,40; 0,73) | Uforankret MAIC analyse                  |                      |
|      |                        |                      | Buchers analyse begrænset<br>til 1 taxan | 0,72<br>(0,46; 1,14) |
| OS   | 0,59<br>(0,46; 0,75)   | 0,64<br>(0,46; 0,89) | Uforankret MAIC analyse                  |                      |
|      |                        |                      | Buchers analysebegrænset<br>til 1 taxan  | 0,92<br>(0,61; 1,39) |



Vurderingen af lutetium-177 overfor SoC for patienter, som tidligere har modtaget 2 taxaner, er baseret på en direkte sammenligning fra VISION.

|                     | Median rPFS | HR (95 % CI)         | Median OS | HR (95 % CI)         |
|---------------------|-------------|----------------------|-----------|----------------------|
| <b>Lutetium-177</b> | 8,2 mdr.    | 0,44<br>(0,30; 0,66) | 13,6 mdr. | 0,73<br>(0,53; 0,99) |
| <b>SoC</b>          | 3,5 mdr.    |                      | 10,6 mdr. |                      |

Medicinrådet vurderer, at data indikerer, at lutetium-177 ikke forlænger tiden til progression sammenlignet med cabazitaxel for gruppen af patienter, som har modtaget behandling med ét taxan. Medicinrådet kan ikke vurdere ud fra det tilgængelige datamateriale, om lutetium-177 kan forlænge patienternes overlevelse sammenlignet med cabazitaxel, da der er stor usikkerhed om resultaterne i denne gruppe.

Hos patienter, som tidligere har modtaget to taxaner, viser den direkte sammenligning, at lutetium-177 kan forlænge tiden til progression (absolut forskel på 4,7 mdr.) og forbedre overlevelsen (absolut forskel på 3 mdr.) sammenlignet med SOC.

Medicinrådet vurderer, at patienter, som behandles med lutetium-177, generelt opretholder eller forbedrer livskvaliteten sammenlignet med behandling med SOC. Ud fra den naive sammenligning af lutetium-177 overfor cabazitaxel vurderes det, at livskvaliteten ved lutetium-177 mindst er på niveau med og sandsynligvis bedre end cabazitaxel.

Medicinrådet vurderer, at lutetium-177 generelt giver flere grad  $\geq 3$  bivirkninger end behandling med SOC, hvilket kan forklares ved, at lutetium-177 er en aktiv behandling. Ved sammenligning af cabazitaxel og lutetium-177 er forekomsten af uønskede hændelser og bivirkninger på et sammenligneligt niveau, men typen af bivirkninger er forskellig.

#### Omkostningseffektivitet

De sundhedsøkonomiske analyser består af to separate cost-utility analyser, jf. de kliniske spørgsmål ovenfor.

I sammenligningen med cabazitaxel anvendes effektdata for OS, rPFS og behandlingsvarighed fra VISION samt HR'er fra de indirekte sammenligninger af effektdata fra VISION (lutetium-177) og CARD (cabazitaxel). Resultatet af sammenligningen med cabazitaxel præsenteres som to ligeværdige scenarier, hvor OS- og rPFS-forskellene mellem armene estimeres ud fra HR'erne fra hhv. en uforankret MAIC-analyse (scenarie 1) og en Buchers analyse (scenarie 2).

I sammenligningen med SoC anvendes blot effektdata for OS, rPFS og behandlingsvarighed for subpopulationen fra VISION, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger med taxaner.



For begge analyser anvendes EQ-5D-5L-data fra VISION, som er koblet til danske præferencevægte, til estimering af helbredsrelateret livskvalitet.

I sammenligningen med cabazitaxel viser resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, at de inkrementelle omkostninger mellem lutetium-177 og cabazitaxel er ca. [REDACTED] DKK i begge scenarier. QALY-gevinsten er ca. 0,3 QALY (0,4 leveår) i scenarie 1 og 0,1 QALY (0,1 leveår) i scenarie 2. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY i scenarie 1 og ca. [REDACTED] DKK pr. QALY i scenarie 2. Resultaterne er præsenteret i Tabel A og Tabel B.

I sammenligningen med SoC viser resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, at de inkrementelle omkostninger mellem lutetium-177 og SoC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,2 QALY (0,3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel C.

Resultaterne i sammenligningen med cabazitaxel er behæftet med væsentlige strukturelle usikkerheder. Disse er relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag, som ligger til grund for de estimerede HR'er i MAIC-analysen og Buchers analysen, da studiepopulationer og studiedesign i VISION og CARD ikke er sammenlignelige. Usikkerheden vedrørende den relative effekt er belyst med de to scenarier, men Medicinrådet kan ikke vurdere, om det ene scenarie i højere grad vil repræsentere forventet dansk klinisk praksis end det andet, og scenarierne kan ikke fortolkes som et spænd, da de begge kan være biased, som ikke kan retningsbestemmes. Herudover er der parameterusikkerheder ved hazardratioerne, som er belyst i probabilistiske følsomhedsanalyser og strukturel usikkerhed ved fremskrivning af OS-data for lutetium-177, som er belyst i deterministiske følsomhedsanalyser. I de deterministiske følsomhedsanalyser ligger ICER-estimerne mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK/QALY i scenarie 1 og mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK/QALY i scenarie 2.

Resultatet i sammenligningen med SoC er behæftet med usikkerhed fra de anvendte nytteværdier (som ligger højt) samt fremskrivning af OS-data. Usikkerheder vedr. de anvendte nytteværdier har været mulige at belyse med en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne sænkes, hvilket giver en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Usikkerheden vedr. fremskrivning er belyst ved en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor der anvendes en ekstrapoleringsmodel for OS for lutetium-177-armen, der estimerer en smule lavere QALY-gevinst end hovedanalysen, og som stadig vurderes klinisk plausibel. Følsomhedsanalysen resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Parameterusikkerheden er belyst i PSA'en, som viser en stor forskel i de simulerede ICER-estimer.



**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal.  
Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel, scenarie 1 (HR estimeret pba. MAIC).**

|                                               | Lutetium-117                                            | Cabazitaxel | Forskel |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|---------|
| Totale omkostninger                           | ■                                                       | ■           | ■       |
| Totale leveår                                 | 1,7                                                     | 1,3         | 0,4     |
| Totale QALY                                   | 1,3                                                     | 1,0         | 0,3     |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      | Beregnet med AIP: 1.481.443 DKK<br>Beregnet med SAIP: ■ |             |         |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 1.905.236 DKK<br>Beregnet med SAIP: ■ |             |         |

**Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal.  
Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel, scenarie 2 (HR estimeret pba. Buchers analyse).**

|                                               | Lutetium-117                                            | Cabazitaxel | Forskel |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|---------|
| Totale omkostninger                           | ■                                                       | ■           | ■       |
| Totale leveår                                 | 1,7                                                     | 1,6         | 0,1     |
| Totale QALY                                   | 1,3                                                     | 1,3         | 0,1     |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      | Beregnet med AIP: 6.997.471 DKK<br>Beregnet med SAIP: ■ |             |         |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 8.066.442 DKK<br>Beregnet med SAIP: ■ |             |         |

**Tabel C. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal.  
Lutetium-177 sammenlignet med SoC**

|                                          | Lutetium-117                    | SoC | Forskel |
|------------------------------------------|---------------------------------|-----|---------|
| Totale omkostninger                      | ■                               | ■   | ■       |
| Totale leveår                            | 1,3                             | 1,0 | 0,3     |
| Totale QALY                              | 1,1                             | 0,8 | 0,2     |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår | Beregnet med AIP: 2.474.633 DKK |     |         |



| Lutetium-117                                  | SoC                | Forskel       |
|-----------------------------------------------|--------------------|---------------|
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med SAIP: |               |
|                                               | Beregnet med AIP:  | 3.013.833 DKK |
|                                               | Beregnet med SAIP: |               |



# Indholdsfortegnelse

|           |                                                                                        |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Baggrund .....</b>                                                                  | <b>13</b> |
| 1.1       | Om vurderingen .....                                                                   | 13        |
| 1.2       | PSMA-positiv mCRPC .....                                                               | 13        |
| 1.3       | Lutetium-177 .....                                                                     | 14        |
| 1.4       | Nuværende behandling .....                                                             | 14        |
| 1.5       | Analysemetode for sammenligning af effekt.....                                         | 15        |
| 1.5.1     | Ansøgers valg af analysemetode for patienter tidligere behandlet med ét<br>taxan ..... | 15        |
| 1.6       | Litteratursøgning.....                                                                 | 18        |
| 1.7       | Kliniske studier .....                                                                 | 19        |
| 1.7.1     | VISION .....                                                                           | 21        |
| 1.7.2     | CARD .....                                                                             | 21        |
| 1.8       | Population, intervention, komparator og effektmål.....                                 | 22        |
| 1.8.1     | Population.....                                                                        | 22        |
| 1.8.2     | Intervention .....                                                                     | 23        |
| 1.8.3     | Komparator .....                                                                       | 23        |
| 1.8.4     | Effektmål .....                                                                        | 23        |
| 1.9       | Sammenligning af effekt for patienter som har modtaget ét tidligere taxan.....         | 23        |
| 1.9.1     | rPFS .....                                                                             | 24        |
| 1.9.2     | OS.....                                                                                | 29        |
| 1.10      | Sammenligning af effekt for patienter som har modtaget 2 tidligere<br>taxaner .....    | 33        |
| 1.10.1    | Analysemetode for sammenligning af effekt.....                                         | 33        |
| 1.10.2    | rPFS .....                                                                             | 33        |
| 1.10.3    | OS.....                                                                                | 35        |
| 1.10.4    | Helbredsrelateret livskvalitet.....                                                    | 38        |
| 1.11      | Sammenligning af sikkerhed .....                                                       | 40        |
| 1.12      | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....                    | 43        |
| <b>2.</b> | <b>Sundhedsøkonomisk analyse.....</b>                                                  | <b>43</b> |
| 2.1       | Analyseperspektiv.....                                                                 | 44        |
| 2.2       | Model.....                                                                             | 44        |
| 2.3       | Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....                                       | 46        |
| 2.4       | Omkostninger .....                                                                     | 48        |
| 2.4.1     | Lægemiddelomkostninger .....                                                           | 48        |
| 2.4.2     | Administrationsomkostninger .....                                                      | 50        |
| 2.4.3     | Monitoreringsomkostninger .....                                                        | 50        |
| 2.4.4     | Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....                      | 52        |
| 2.4.5     | Efterfølgende behandlinger .....                                                       | 54        |
| 2.4.6     | Patientomkostninger .....                                                              | 56        |
| 2.4.7     | Terminale omkostninger .....                                                           | 57        |



|           |                                                                                         |           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5       | Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....      | 57        |
| 2.6       | Resultater.....                                                                         | 59        |
| 2.6.1     | Resultat af Medicinrådets hovedanalyse: Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel ..... | 59        |
| 2.6.2     | Resultat af Medicinrådets analyse: Lutetium-177 sammenlignet med SoC .....              | 60        |
| 2.6.3     | Medicinrådets følsomhedsanalyser .....                                                  | 61        |
| 2.7       | Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....                         | 68        |
| <b>3.</b> | <b>Budgetkonsekvenser .....</b>                                                         | <b>70</b> |
| 3.1       | Estimat af patientantal og markedsandel .....                                           | 70        |
| 3.2       | Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....                                              | 72        |
| 3.2.1     | Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen .....                       | 73        |
| <b>4.</b> | <b>Referencer .....</b>                                                                 | <b>75</b> |
| <b>5.</b> | <b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>                                                 | <b>76</b> |
| <b>6.</b> | <b>Versionslog .....</b>                                                                | <b>77</b> |
| <b>7.</b> | <b>Bilag.....</b>                                                                       | <b>78</b> |
| 7.1       | Ekstrapoleringer .....                                                                  | 78        |
| 7.1.1     | Sammenligningen med cabazitaxel.....                                                    | 78        |
| 7.1.1.1   | rPFS.....                                                                               | 78        |
| 7.1.1.2   | OS.....                                                                                 | 81        |
| 7.1.2     | Sammenligningen med SoC .....                                                           | 84        |
| 7.1.2.1   | rPFS.....                                                                               | 84        |
| 7.1.2.2   | OS.....                                                                                 | 88        |
| 7.2       | Omkostninger – tabeller .....                                                           | 91        |



### Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 76.



# Begreber og forkortelser

|               |                                                                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ARPI:</b>  | Androgen receptor pathway inhibitorer                                                                         |
| <b>ADT</b>    | Androgen deprivationsterapi                                                                                   |
| <b>EMA:</b>   | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )                                         |
| <b>EPAR:</b>  | <i>European Public Assessment Report</i>                                                                      |
| <b>HR:</b>    | <i>Hazard ratio</i>                                                                                           |
| <b>ITT:</b>   | <i>Intention to treat</i>                                                                                     |
| <b>OR:</b>    | <i>Odds ratio</i>                                                                                             |
| <b>PICO:</b>  | Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> ) |
| <b>RCT:</b>   | Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )                                       |
| <b>RR:</b>    | Relativ risiko                                                                                                |
| <b>QALY:</b>  | <i>Kvalitetsjusteret leveår</i>                                                                               |
| <b>ICER:</b>  | <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>                                                                   |
| <b>AIP:</b>   | Apotekernes indkøbspris                                                                                       |
| <b>SOC:</b>   | Standard of Care                                                                                              |
| <b>SAIP:</b>  | Sygehusapotekernes indkøbspris                                                                                |
| <b>PSA:</b>   | Probabilistisk følsomhedsanalyse                                                                              |
| <b>PSMA:</b>  | prostata-specifikt membranantigen                                                                             |
| <b>mCRPC:</b> | Metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft                                                                  |
| <b>NMA:</b>   | Netværksmetaanalyse                                                                                           |



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet <sup>177</sup>Lu vipivotide tetraxetan (herefter: lutetium-177) [Pluvicto] til behandling af patienter med prostata-specifikt membranantigen (PSMA)-positiv metastatisk kastrationsresistent prostatakræft, der tidligere er blevet behandlet med androgen receptor pathway inhibitorer (ARPI), og taxan-baseret kemoterapi.

Ansøgningen indeholder to vurderinger af effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for lutetium-177. Én vurdering af lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel for patienter, som tidligere har modtaget ét taxan og én vurdering af lutetium-177 overfor *standard of care* (SOC) for patienter som tidligere har modtaget to taxaner.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis.

Novartis fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den december 2022 [1].

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

## 1.2 PSMA-positiv mCRPC

Prostatakræft er den hyppigste kræftform blandt danske mænd. Gennemsnitsalderen ved diagnosen er 71 år. I 2021 blev der i Danmark registreret over 4.000 nye sygdomstilfælde, og i dag lever ca. 45.000 mænd på landsplan med prostatakræft [2].

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

Metastatisk prostatakræft inddeles i kastrationssensitiv og kastrationsresistent sygdom. Kastrationssensitiv prostatakræft omfatter patienter, som endnu ikke har modtaget behandling, der sænker testosteronniveauet (androgen deprivationsterapi (ADT) eller kastrationsbehandling). Metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) kan være nydiagnosticeret, eller sygdommen kan være udviklet over tid, ofte efter forsøg på kurativ behandling af lokaliseret eller lokalavanceret sygdom. Over tid udvikler langt de fleste tilfælde af mCSPC til mCRPC.

PSMA er et transmembrant protein, som udtrykkes i både raske celler og i prostatakræftceller. Forekomsten af PSMA-positiv sygdom blandt danske patienter med mCRPC er ikke kendt. I VISION estimeres andelen til at være 86,6 % og Medicinrådet finder dette plausibelt i forhold til danske patienter. Medicinrådet vurderer, at der årligt er ca. 280 og 250 danske patienter med mCRPC, som har modtaget behandling med hhv. ét og to taxaner. Tilsvarende antal med PSMA-positiv sygdom vil således udgøre hhv. 242



og 216 patienter. Medicinrådet vurderer, at blandt disse patienter vil ca. 70 % af patienterne være kandidater til behandlingen i begge linjer. Patienter med PS>1 og betydelig komorbiditet vurderes ikke at være kandidater til behandling med lutetium-177.

| Population                 | Antal patienter med mCRPC | Antal patienter med PSMA-positiv mCRPC | Antal kandidater til behandlingen (70 %) |
|----------------------------|---------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| Population efter 1 taxan   | 280                       | 242                                    | 170                                      |
| Population efter 2 taxaner | 250                       | 216                                    | 150                                      |

Prognosen for patienter med PSMA-positiv mCRPC vurderes at være sammenlignelig med øvrige patienter med mCRPC. Den mediane overlevelse for patienter behandlet med SOC i VISION ca. 11 måneder [3].

### 1.3 Lutetium-177

Lutetium-177 er en radionuklidbaseret behandling, hvor det aktive stof, lutetium-177, er bundet til et molekyle, der målretter sig mod PSMA. Når lutetium-177 binder til PSMA-udtrykkende kræftceller, udsender lutetium beta-stråling, som beskadiger DNA og kan føre til celledød i både målrettede og nærliggende celler.

Lutetium-177 er indiceret til behandling af PSMA-positiv mCRPC, hos voksne patienter tidligere behandlet med ARPI og taxan-baseret kemoterapi. Behandlingen gives i kombination med androgen deprivation therapy (ADT), med eller uden en supplerende ARPI,

Lutetium-177 gives som en intravenøs infusion med en anbefalet dosis på 7400 MBq hver 6. uge ( $\pm 1$  uge), op til maksimalt 6 serier, eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger opstår.

Formålet med behandlingen er livsforlængelse.

### 1.4 Nuværende behandling

Patienterne med mCRPC behandles livslangt med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger.

Nuværende standardbehandlinger til patienter med mCRPC afhænger af hvilke behandlinger patienten tidligere har modtaget i sygdomsforløbet. Relevant for denne vurdering er, at for patienter, som har modtaget en ARPI og ét taxan (docetaxel) er nuværende standardbehandlingen cabazitaxel. Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) gives også intravenøst hver 3. uge og gives i maksimalt 10 serier eller indtil progression eller



uacceptabel toxicitet. Efter behandling med en ARPI, docetaxel og cabazitaxel er nuværende standardbehandling oftest SOC. Få patienter kan således tilbydes Ra-223 og patienter med BRCA1-2 muteret sygdom kan ligeledes tilbydes behandling med olaparib [4].

## 1.5 Analysemetode for sammenligning af effekt

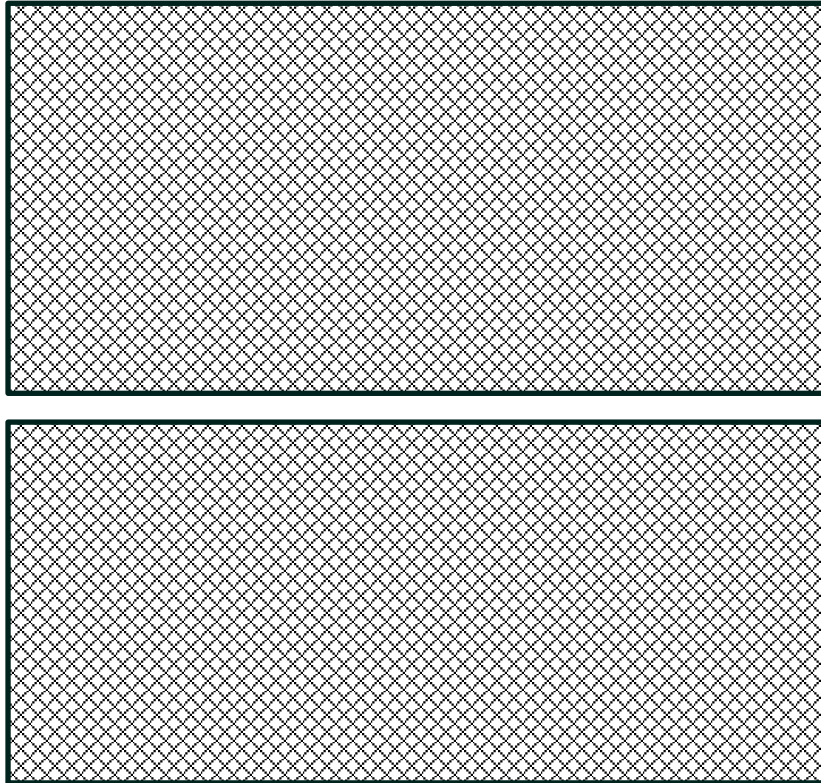
Ansøgningen indeholder to vurderinger af effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for lutetium-177. Én vurdering af lutetium-177 sammenlignet med behandling med cabazitaxel for patienter som tidligere har modtaget ét taxan og én vurdering af lutetium-177 overfor SOC for patienter som tidligere har modtaget to taxaner.

1. Vurderingen af lutetium-177 overfor cabazitaxel for patienter, som har modtaget ét tidligere taxan er baseret på to scenarieanalyser med brug af henholdsvis en uforankret MAIC-analyse og en ujusteret forankret indirekte sammenligning (Buchers metode). Læs mere i afsnit 1.5.1.
2. Vurderingen af lutetium-177 overfor SOC for patienter som har tidligere har modtaget to taxaner er baseret på en direkte sammenligning fra VISION. Læs mere i afsnit 1.10

### 1.5.1 Ansøgers valg af analysemetode for patienter tidligere behandlet med ét taxan

Da der ikke findes direkte head-to-head-studier mellem lutetium-177 og cabazitaxel med udgangspunkt i et fase 3 studie har ansøger indsendt en NMA for at sammenligne effekten af lutetium-177 med cabazitaxel. Grundet store usikkerheder ved denne NMA har Medicinrådet været i dialog med ansøger om analysemetoden. Efterfølgende har ansøger indsendt en uforankret MAIC-analyse, hvor lutetium-177 sammenlignes med cabazitaxel ud fra studierne CARD og VISION. Ligeledes har ansøger indsendt tre Buchers analyser baseret på data fra CARD og VISION: 1) en Buchers analyse begrænset til patienter have oplevet progression ved tidligere behandling indenfor 12 måneder, 2) en Buchers analyse af patientpopulationen, som har modtaget 1 taxan og 3) en Buchers analyse som ligesom NMA'en begrænsede komparator-armen i VISION til patienter som tidligere har modtaget en ARPI.

Resultaterne for OS og rPFS fra de forskellige indirekte sammenligninger fremgår af Figur 1.



**Figur 1. Ansøgers oversigt over resultater fra forskellige indirekte sammenligninger for OS (øverst) og rPFS (nederst).**

#### **Medicinrådets vurdering af analysemetode for patienter tidligere behandlet med ét taxan**

Detaljer om ansøgers NMA fremgår af ansøgningen, som er offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside. NMA'en indeholder 6 studier (sensitivitetsanalyse med yderligere inklusion af fase II studiet TheraP) og inkluderer alle patienter uafhængigt af antal tidligere taxaner i VISION. Ansøger begrundes valget om ikke at begrænse NMA'en til patienter, som har modtaget ét taxan-med, at det vil reducere styrken i datamaterialet væsentligt. Ligeledes er komparator-armen afgrænset til patienter, som har modtaget en ARPI, som SOC for at kunne forbinde studierne i netværket.

Medicinrådet har valgt at forkaste ansøgers NMA. Dette begrundes med:

- At NMA'en indeholder en række studier og lægemidler, som ikke er direkte relevante for sammenligningen, primært på grund af inklusionen af TROPIC.
- At TROPIC er et ældre studie, hvor patienterne ikke har modtaget ARPI, hvilket gør populationen svær at sammenligne med den i VISION og CARD og derfor udfordrer antagelserne om konsistens og transitivitet.



- At de individuelle resultater fra VISION<sup>1</sup>, CARD<sup>2</sup> og TROPIC<sup>3</sup> ikke indikerer, at vi fjerner viden om effekten af cabazitaxel, men i stedet reducerer støj fra de øvrigt inkluderede studier (AFFIRM, Sun et al. 2016, COU-AA-301).

<sup>(1)</sup> VISION: rPFS: 8,9 mdr. OS: 16,2 mdr. <sup>(2)</sup>CARD: rPFS: 8 mdr. OS: 13,6 mdr. <sup>(3)</sup>TROPIC: rPFS: 2,8 mdr. OS: 15,7 mdr.)

Efterfølgende har ansøger indsendt en uforankret MAIC-analyse, hvor lutetium-177 fra VISION sammenlignes med cabazitaxel fra CARD. Der anvendes individuelle patientdata fra VISION og publicerede data fra CARD. MAIC-analysen er en uforankret analyse hvilket betyder, at der ikke er en fælles referencearm og alene data fra interventionsarmene anvendes.

Ansøger er særligt kritisk overfor forskellen mellem VISION og CARD forhold til at de inkluderede patienter i CARD havde progression inden for 12 måneder efter opstart af behandling med ARPI i tidligere behandlingslinje. I MAIC-analysen vægtes patienterne i VISION-armen så deres baselinekarakteristika matchede CARD-armen på centrale faktorer og effektmodifikatorer (fx performance status, alder, metastaselokalisation).

Medicinrådet har valgt at anvende ansøgers MAIC-analyse, som et af to scenarier for effekten af lutetium-177 overfor cabazitaxel, men vurderer, at analysen er forbundet med stor usikkerhed. Dette begrundes med:

- at en uforankret MAIC alt andet lige indebærer større risiko bias end en forankret MAIC-analyse, da forskelle i både effektmodifikatorer, prognostiske variable og studiedesign potentielt vil introducere bias. Ansøger præsenterer ikke en forankret MAIC, hvor komparator-armene udgør en fælles komparator.
- At det er usikkert om vægtningen tager tilstrækkelig højde for alle forskelle i studiedesign og studiepopulationer.
- at det er tvivlsomt, om hypotesen om en potential overestimering af komparator-armen i CARD vil påvirke resultaterne da viden vedr. komparator-armen ikke anvendes i en uforankret MAIC-analyse.
- At den uforankrede MAIC-analyse er baseret på alle patienter i VISION og ikke kun patienter, som kun har modtaget ét taxan.

Medicinrådet har valgt at anvende Buchers analysen begrænset til patienter som har modtaget ét tidligere taxan, som et andet scenarie for effekten af lutetium-177 overfor cabazitaxel. Denne analyse er ligeledes forbundet med stor usikkerhed.

- En simpel Buchers analyse med sammenligning af lutetium-177 og cabazitaxel er forbundet med usikkerhed, da der ikke tages højde for forskelle i studiedesign og patientpopulationer.



## 1.6 Litteratursøgning

For vurderingen af lutetium-177 overfor cabazitaxel for patienter, som tidligere har modtaget ét taxan findes der ikke en direkte sammenligning. Derfor har ansøger udført en systematisk litteraturgennemgang (SLR) for at identificere studier, der undersøger effekten af lutetium-177 og cabazitaxel. I SLR'en blev der identificeret 7 relevante studier. Studierne er beskrevet i Tabel 1.

I forhold til vurderingen af lutetium-177 overfor SOC for patienter, som har modtaget 2 tidligere taxaner findes der en direkte sammenligning med udgangspunkt i VISION-studiet.

### **Medicinrådets vurdering af litteratursøgning.**

Da Medicinrådet har vurderet at ansøgers NMA er forbundet med så stor usikkerhed at den ikke er relevant at anvende, er det alene studierne CARD og VISION som anvendes i vurderingen af lutetium-177 overfor cabazitaxel (Læs mere i afsnit 1.5.1).

Ansøger har i deres NMA valgt at ekskludere TheraP, da studiet er et fase II studie og krævede høj PSMA-udtryk og fravær af FDG+/PSMA- metastaser. Dette gør TheraP til en mere selektiv population og derfor svært at sammenligne med populationerne i de andre studier. Medicinrådet har på samme vis vurderet, at TheraP ikke er relevant at anvende i vurderingen af lutetium-177 overfor cabazitaxel.

Som beskrevet i afsnit 1.5.1 er TROPIC ikke relevant at anvende, da det er et ældre studie, hvor patienterne ikke har modtaget ARPI.



## 1.7 Kliniske studier

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

**Tabel 1. Beskrivelse af studier identificeret i den systematiske litteratursøgning**

| Studienavn [NCT-nummer]  | Population                                                                                                          | Intervention            | Komparator                               | Effektmål                                   |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| VISION [NCT03511664]     | PSMA-positiv mCRPC, tidligere behandlet med ARPI og taxan-baseret kemoterapi (Post 1 og Post 2 taxane populationer) | Lutetium-177 + SoC      | SoC                                      | OS, rPFS, SSE, HRQoL                        |
| CARD [NCT02485691]       | mCRPC, tidligere behandlet med docetaxel og ARPI, med progression på sidstnævnte inden for 12 måneder               | Cabazitaxel + prednison | Enzalutamid eller abirateron + prednison | OS, rPFS, PSA-respons, smerterespons, HRQoL |
| TROPIC [NCT00417079]     | mCRPC, tidligere behandlet med docetaxel                                                                            | Cabazitaxel + prednison | Mitoxantron + prednison                  | OS, PFS, PSA-respons, smerterespons         |
| COU-AA-301 [NCT00638690] | mCRPC, tidligere behandlet med docetaxel                                                                            | Abirateron + prednison  | Placebo + prednison                      | OS, rPFS, PSA-respons                       |
| AFFIRM [NCT00974311]     | mCRPC, tidligere behandlet med docetaxel                                                                            | Enzalutamid             | Placebo                                  | OS, rPFS, SSE, HRQoL, PSA-respons           |
| Sun et al. [NCT01695135] | mCRPC, tidligere behandlet med docetaxel                                                                            | Abirateron + prednison  | Placebo + prednison                      | OS, PSA-respons, smerterespons              |
| TheraP [NCT03392428]     | mCRPC, tidligere behandlet med docetaxel og ARPI (fase II studie)                                                   | 177Lu-PSMA-617          | Cabazitaxel                              | rPFS, OS, PSA-respons, HRQoL                |



**Tabel 2. Basekarakteristika af studier identificeret i den systematiske litteratursøgning**

| Studie                         | Studie fase | Antal patienter | Intervention og komparator | Gleason score $\leq 7$ , median | Alder, median                 | ECOG PS $\leq 2$                  | Baseline PSA levels; median (range) ng/ml   |
|--------------------------------|-------------|-----------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| VISION                         | III         | 551             | Lutetium-177 + SOC         | $\geq 8$ : 58,8%                | 70                            | 92,6%                             | 77,5 (0-6,988)                              |
| FAS-population                 |             | 280             | SOC                        | $\geq 8$ : 60,7%                | 71.5                          | 92,1 %                            | 74,6 (0-8,995)                              |
| [NCT03511664]                  |             |                 |                            |                                 |                               |                                   |                                             |
| VISION                         | III         | 342             | Lutetium-177 + SOC         | $\geq 8$ : 58,5%                | Ansøger har ikke leveret data | Ansøger har ikke leveret data     | 60,4 (0-6,360)                              |
| 1 tidligere taxan behandling   |             | 165             | SOC                        | $\geq 8$ : 58,8%                |                               |                                   | 62,0 (0-8,995)                              |
|                                |             |                 |                            |                                 |                               |                                   |                                             |
| VISION                         | III         | 170             | Lutetium-177 + SOC         | $\geq 8$ : 100 (58,8)           | Ansøger har ikke leveret data | Ansøger har ikke leveret data     | 105,0                                       |
| 2 tidligere taxan behandlinger |             | 99              | SOC                        | $\geq 8$ : 64 (64,6)            |                               |                                   | 120,0                                       |
|                                |             |                 |                            |                                 |                               |                                   |                                             |
| CARD [NCT02485691]             | IV          | 129             | Cabazitaxel                | $\geq 8$ : 67.4%                | 71 (begge arme)               | 93.8% (cabazitaxel), 94.4% (ARPI) | OS, rPFS, PSA-respons, smerterespons, HRQoL |
|                                |             | 126             | abirateron/enzalutamid     |                                 |                               |                                   |                                             |



### 1.7.1 VISION

Effekten af lutetium-177 er undersøgt i VISION, som er et randomiseret, fase III studie blandt patienter med PSMA-positiv mCRPC [3]. 831 voksne patienter blev randomiseret (2:1) til at få enten lutetium-177 (7 400 MBq hver 6. uge med op til i alt 6 doser samt SOC (N = 551) eller SOC alene (N = 280). Egnede patienter skulle have progressiv, PSMA-positiv mCRPC, performance status (PS) på 0 til 2, samt have modtaget 1 tidligere behandling med ARPI (abirateron eller enzalutamid) samt 1 eller 2 tidligere taxan-baserede kemoterapiregimer.

I SoC-armen var genbehandling med ARPI (enzalutamid eller abirateron) tilladt. Derimod var cytotoxisk terapi, systemiske radioisotoper (fx radium-223), immunterapi eller lægemidler, der var under afprøvning, var ikke tilladt som SoC.

Primære effektmål var rPFS og OS. Median opfølgningstid var 20,3 måneder i interventionsarmen. Effektmålene blev undersøgt i to forskellige populationer. Effekten på OS blev undersøgt blandt alle patienter, som blev randomiseret fra studiets start 29 May 2018 (ITT-population) mens rPFS blev analyseret blandt patienter der blev randomiseret til studiet efter March 2019 (PFS-FAS). Da der var en høj andel patienter i komparator-armen (56 %), der trak sig ud af studie, kunne det give skævvrider analysen af rPFS og derfor blev en ny skæringsdato for inklusion af patienter valgt. Et overblik over patientpopulationer er vist i Tabel 3.

**Tabel 3. Oversigt over antal patienter i VISION fordelt på subpopulationer**

|          | Samlet population |     | Population efter 1 taxan |     | Population efter 2 taxaner |    |
|----------|-------------------|-----|--------------------------|-----|----------------------------|----|
| ITT (OS) | 551               | 280 | 343                      | 165 | 170                        | 99 |
| rPFS-FAS | 385               | 196 | 224                      | 110 | 134                        | 77 |

### 1.7.2 CARD

CARD er randomiseret open-label, studie, hvor effekten af cabazitaxel undersøges blandt patienter med metastaserende kastrationsresistent prostatakrcft, der tidligere har modtaget docetaxel, og som er progredieret efter behandling med enzalutamid eller abirateron [5]. Populationen bestod af i alt 255 patienter, hvoraf 129 blev randomiseret til at modtage cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) og 126 til kontrolarmen med enzalutamid (160 mg 1 gang dagligt) eller abirateron (1000 mg 1 gang dagligt). Overkrydsning fra komparator-arm til cabazitaxel var tilladt.

Primært effektmål var rPFS. Sekundære effektmål var blandt andet OS, sikkerhed og symptomatiske skeletale hændelser (SSE), helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt med FACT-P og EQ-5D-5L.

Median opfølgningstid var 9,2 måneder.



## 1.8 Population, intervention, komparator og effektmål

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

|                     | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed                                                         | Medicinrådets vurdering                                                                                             | Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse                                                                             |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>   | Patienter med PSMA-positiv mCRPC, som har modtaget<br><br>1 tidligere taxan<br><br>2 tidligere taxaner | Medicinrådet vurderer, at patienterne i VISION overordnet er sammenlignelige med patienter i dansk klinisk praksis. | De sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i de samme subpopulationer som indgår i vurderingen af effekt. |
| <b>Intervention</b> | Lutetium-177 (+ SOC)                                                                                   | Behandlingen er i overensstemmelse med hvordan lutetium-177 ville gives i dansk klinisk praksis.                    | Lutetium-177 (+ SOC)                                                                                            |
| <b>Komparator</b>   | Efter 1 taxan: cabazitaxel (+ SOC)<br><br>Efter 2 taxaner: SOC                                         | Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis                                                          | Efter 1 taxan: cabazitaxel (+ SOC)<br><br>Efter 2 taxaner: SOC                                                  |
| <b>Effektmål</b>    | OS, rPFS, sikkerhed, HRQoL                                                                             | Effektmålene er relevante                                                                                           | OS og rPFS estimeret i modellerne samt helbredsrelateret livskvalitet                                           |

### 1.8.1 Population

Studiedesignet i CARD adskiller sig fra VISION ved at patienterne i VISION ved at patienterne skulle have progression inden for 12 måneder ved foregående behandling med ARPI. Derudover var overkrydsning fra komparator-arm til cabazitaxel tilladt i CARD, mens det ikke var tilladt i VISION.

I VISION var alle patienterne selekteret i forhold til PSMA-positiv mCRPC.

#### Medicinrådets vurdering af population

Som det fremgår af Tabel 2 var patienterne overordnet sammenlignelige i forhold til median alder og performance status. Medicinrådet noterer sig forskellene i studiedesign mellem CARD og VISION, men finder ikke at disse forskelle systematisk vil skævvride resultaterne i en særlig retning.

Medicinrådet vurderer, at patienterne i VISION overordnet set er sammenlignelige med de patienter, som er kandidater til behandling med lutetium-177 i dansk klinisk praksis.



### 1.8.2 Intervention

I VISION var dosis 7 400 MBq intravenøst hver 6. uge ( $\pm$  1 uge) med op til i alt 6 doser, medmindre der ses sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Behandlingen kan dosisreduceres.

#### Medicinrådets vurdering af intervention

Behandlingen er i overensstemmelse med hvordan lutetium-177 ville gives i dansk klinisk praksis.

### 1.8.3 Komparator

Efter 1 tidligere taxan behandling er komparator cabazitaxel.

Efter 2 tidligere taxan behandlinger er komparator SOC.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Komparatorer i er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis efter henholdsvis behandling med en eller to taxaner.

Cabazitaxel gives i dansk klinisk praksis i dosis på 20 mg/m<sup>2</sup> og ikke 25 mg/m<sup>2</sup>, som i CARD. Medicinrådet vurderer ikke, at dette har indflydelse på overførbareheden af resultaterne.

### 1.8.4 Effektmål

Ansøger har indsendt en ansøgning, hvor effekten af lutetium-177 vurderes overfor henholdsvis cabazitaxel og SOC med udgangspunkt i effektmålene rPFS, OS og sikkerhed. For effektmålet livskvalitet har ansøger ikke opdelt vurderingen i forhold til tidligere taxan behandlingen, men alene tager udgangspunkt i populationen fra VISION.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante for vurderingen.

## 1.9 Sammenligning af effekt for patienter som har modtaget ét tidligere taxan

Vurderingen af lutetium-177 overfor cabazitaxel for patienter som har modtaget 1 tidligere taxan er baseret på to scenarieanalyser med brug af henholdsvis en uforankret MAIC analyse og en Buchers analyse med patienter som har modtaget ét tidligere taxan. Læs mere i afsnit 1.5.1.



### 1.9.1 rPFS

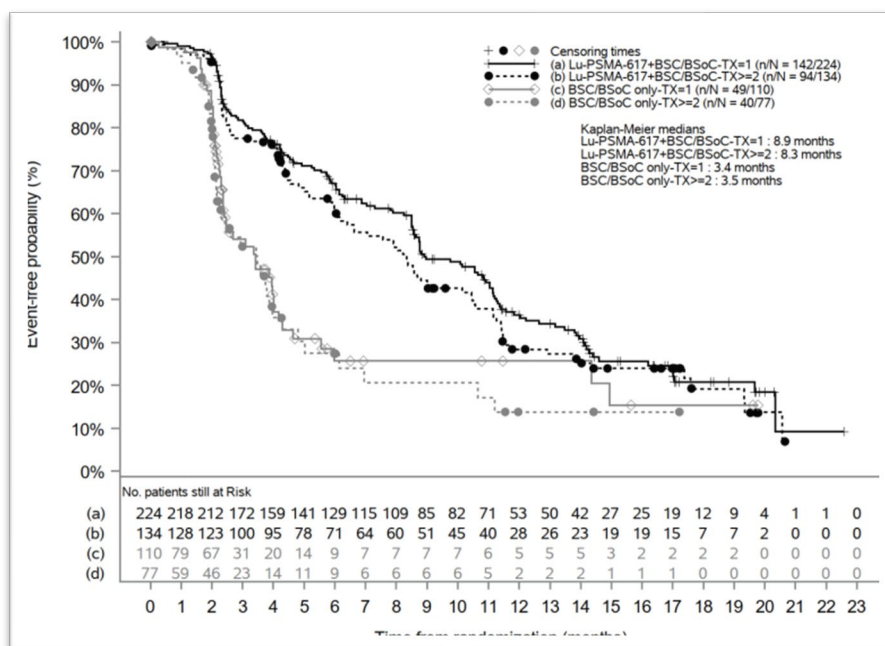
#### Resultater fra de individuelle studier for rPFS

Tabel 5 viser resultaterne for de individuelle studier CARD og VISION for rPFS. Figur 2 viser rPFS i VISION, for patienter som har modtaget henholdsvis 1 og 2 taxaner.

Tabel 5. Resultater for rPFS fra de individuelle studier

| Studie                           | Antal patienter<br>(Intervention/<br>komparator) | Median<br>opfølgningstid | Median rPFS<br>intervention | Median rPFS<br>komparator | Relativ effekt<br>HR (95 % CI) |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| VISION (PFS-FAS)                 | 385/196                                          | 20,9 mdr.                | 8,7 mdr.                    | 3,4 mdr.                  | 0,40<br>(0,29; 0,57)*          |
| VISION<br>(PFS-FAS - 1<br>taxan) | 224/110                                          | 20,9 mdr.                | 8,9 mdr.                    | 3,4 mdr.                  | 0,39<br>(0,27; 0,54)           |
| CARD<br>de Wit et al. 2019       | 129/126                                          | 9,2 mdr.                 | 8,0 mdr.                    | 3,7 mdr.                  | 0,54<br>(0.40–0.73)            |

\* 99.2% CI



Figur 2. rPFS i VISION for patienter som har modtaget 1 eller 2 tidligere taxaner.



### Resultater fra uforankret MAIC analyse

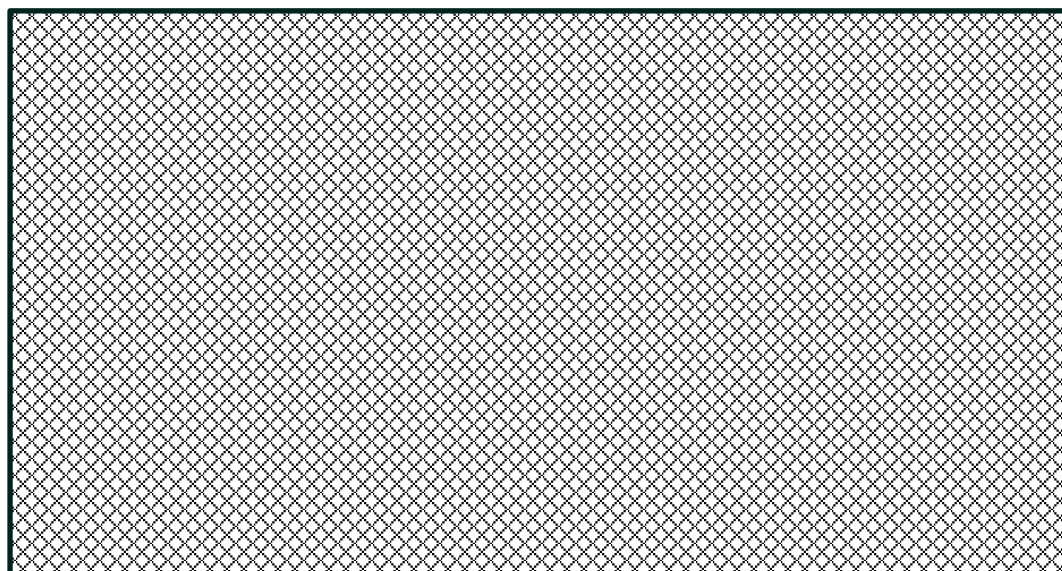
I den uforankrede MAIC analyse bruges individdata fra VISION og publicerede data fra CARD. Den uforankrede analyse betyder, at der alene anvendes data fra interventionsarmene og der ikke er en fælles komparator-arm. I MAIC-analysen vægtes patienterne i VISION-armen så deres baselinekarakteristika matcher CARD-armen på centrale prognostiske faktorer og effektmodifikatorer, herunder performance status, lever- eller lungemetastaser, knoglemetastaser, tidligere behandling med docetaxel før ARPI, alder og Gleason score.

Vægtene rangerede fra [redacted] til [redacted] og resulterede i, at den vægtede patientpopulation i VISION svarer til en effektiv stikprøvestørrelse (ESS) på N=[redacted] ([redacted] reduktion af den uvægtede population).

Tabel 5 og Figur 3 viser resultaterne fra den uforankrede MAIC-analyse for rPFS.

**Tabel 6. Resultater for rPFS fra den uforankrede MAIC-analyse før og efter vægtning**

|                | HR (95 % CI) |
|----------------|--------------|
| Før vægtning   | [redacted]   |
| Efter vægtning | [redacted]   |



**Figur 3. Kaplan-Meier kurver for lutetium-177 (før og efter vægtning baseret på uforankret MAIC-analyse) og cabazitazel.**



### Resultater fra Buchers analysen for patienter som har modtaget 1 tidligere taxan

I den indirekte sammenligning er patienter som tidligere har modtaget ét taxan i VISION sammenlignet med patienter fra CARD. Resultaterne fra analysen fremgår af Tabel 7.

**Tabel 7. Resultater for rPFS fra Buchers analysen med patienter som har modtaget 1 taxan i VISION**

|                                 | rPFS | HR i studiet        | HR (95 % CI) |
|---------------------------------|------|---------------------|--------------|
| <b>VISION</b><br><b>1 taxan</b> | 224  | 0,39 (0,27;0,54)*   | 0,72         |
|                                 | 110  |                     | (0,46;1,14)  |
| <hr/>                           |      |                     |              |
| <b>CARD</b>                     | 129  | 0,54 (0,40; 0,73)** |              |
|                                 | 126  |                     |              |

\* Sammenlignet med SOC.  
\*\* Sammenlignet med enzumatamid/abirateron

### Medicinrådets vurdering af rPFS

For patienter der havde modtaget ét tidligere taxan, var median rPFS for patienter som modtog lutetium-177 8,9 måneder. Sammenlignet med SOC var HR 0,39 (95% CI 0,27; 0,54) i VISION. Data fra CARD viser samtidigt, at den median rPFS for patienter som modtog cabazitaxel var 8,0 måneder og overfor komparator (ARPI) viste resultatet en HR på 0,54 (95% CI 0,40; 0,73).

Resultatet af den uforankrede MAIC viser en HR på [REDACTED] for effekten af lutetium-177 overfor cabazitaxel. Den ujusterede forankrede analyse viser en HR på 0,72 (95 % CI 0,46; 1,14).

Medicinrådet vurderer, at data indikerer, at lutetium-177 ikke forlænger tiden til progression sammenlignet med cabazitaxel for gruppen af patienter, som har modtaget behandling med ét taxan.

Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed ved de forskellige sammenligninger (se afsnit 1.5.1) og vurderer, at denne usikkerhed bedst kan illustreres ved at have to scenarieanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse.

### Ekstrapolering af rPFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede rPFS-data fra VISION, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Til at estimere rPFS for cabazitaxel-armen anvender ansøger hazardratioen på [REDACTED] fra NMA'en i kombination med den ekstrapolerede rPFS-kurve for lutetium-177-armen, se afsnit 1.5.



Ekstrapoleringerne af rPFS bygger på data fra PFS-FAS datasættet fra subpopulationen af patienter, som tidligere har modtaget 1 taxan-behandling i VISION. Der var et relativt stort frafald i komparatorarmen, hvilke medførte en del censureringer, som potentielt kan bias resultaterne. Ansøger anvender derfor *parametric interval imputation* til at ekstrapolere rPFS som beskrevet i Anderson-Bergman [6].

For at ekstrapolere det observerede rPFS-data har ansøger testet en lang række parametriske modeller. Derudover inkluderer ansøger en række spline-baserede modeller. Ansøger har inkluderet parametriske modeller, som både er fittet til det samlede dataset med begge behandlingsarme i VISION (subpopulationen med 1 tidl. taxan) og for hver behandlingsarm separat (stratificeret), se bilag 7.1.1. Ansøger har dog ikke taget stilling til, om forudsætningerne for at modellere de to arme i en samlet model er opfyldt for subpopulationen med 1 tidl. taxan.

På baggrund af statistisk fit ift. AIC og BIC samt visuel inspektion af kurverne vælger ansøger en spline-on-hazard-model med 2 knuder til at ekstrapolere rPFS for lutetium-177-armen.

#### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for rPFS**

Da ansøger ikke har forholdt sig direkte til, om der er *proportionale hazards* mellem rPFS-kurvene i lutetium-177-armen og SoC-armen, og da *proportionale hazards* i øvrigt ikke er entydigt i den fulde population eller for subpopulationen med 1 tidl. taxan, er relevansen af de ikke-stratificerede modeller tvivlsom. I øvrigt er gevinsten af at fitte rPFS-kurven for lutetium-177-armen pba. at større datagrundlag begrænset, når man tager modenheden af data i betragtning. I praksis er mange af kurvernes forløb fra de forskellige modeller ikke mulige at adskille. Medicinerådet har derfor taget udgangspunkt i alle ansøgers ekstrapoleringsmodeller ift. modelvalg i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse.

De ekstrapolerede rPFS-kurver for Lutetium-177-armen, som ansøgeren har indsendt, ligger tæt, da få patienters sygdom ikke var progredieret inden for opfølgningsperioden i VISION. Medicinerådet vurderer, at der vil være få patienter i live efter 2-3 år og udelukker modellerne som bygger på eksponentielfordelingen, log-normal-fordelingen (stratificeret), log-logistisk (stratificeret eller ej) samt spline-on-hazard med 1 knude (ikke stratificeret). Medicinerådet anvender spline-on-hazard modellen med 1 knude fittet alene på lutetium-177-armen i hovedanalysen. Modellen estimerer rPFS-rater på hhv. 5,4 % efter 2 år og 1,1 % efter 3 år. Modellen er samtidig blandt de bedste modelkandidater når det kommer til statistisk fit, selvom flere modelkandidater ligger tæt. Valget af denne model betyder, at rPFS-raten efter 1 år for cabazitaxel-armen ligger på omkring ■■■, hvorefter den falder til ■■■ i år 2. Valget af ekstrapoleringsmodel har mindre betydning for analysens samlede resultater.

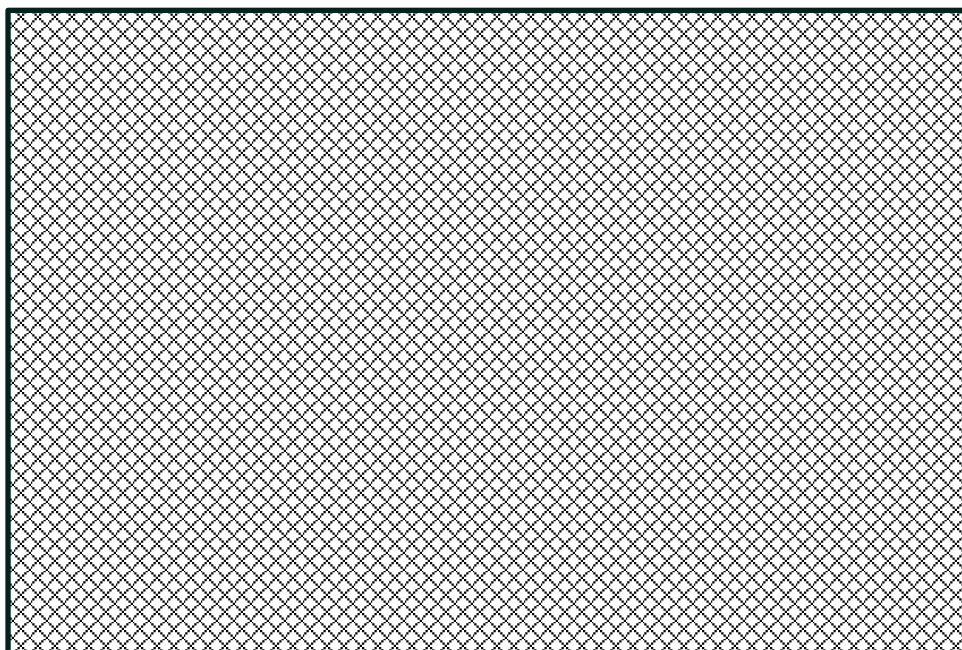
Jf. afsnit 1.5 forkaster Medicinerådet ansøgers NMA og dermed den estimerede HR, som ansøger anvender til at modellere rPFS for cabazitaxel. I stedet opstiller Medicinerådet to scenarier, som bygger på hhv. resultaterne for en uforankret MAIC-analyse og en ujusteret forankret indirekte sammenligning (Buchers). I scenarie 1 anvendes resultaterne for MAIC-analysen og i scenarie 2 anvendes resultaterne fra den ujusterede forankrede indirekte sammenligning:



- Scenarie 1 (MAIC): rPFS HR= [REDACTED]
- Scenarie 2 (Buchers): rPFS HR=0,72 (95% CI: 0,46; 1,14)

De modellerede OS-kurver fremgår af Figur 4 og Tabel 11.

Estimaterne er forbundet med stor usikkerhed jf. afsnit 1.5.



**Figur 4. Progressionsfri overlevelse (rPFS), de observerede og ekstrapolerede kurver – data fra VISION (Subpopulationen af patienter, som har modtaget 1 taxan)**

**Tabel 8. Estimerede rPFS-rater ved udvalgte tidspunkter**

| Kilde                                     | 1 år       | 2 år       | 3 år       | 4 år       | 5 år       | Gns. rPFS, mdr. |
|-------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|
| Lutetium-177 – Spline-on-hazard (1 knude) | 25,8%      | 5,4%       | 1,1%       | 0,7%       | 0,7%       | 9,1             |
| SOC – Scenarie 1: HR= [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]      |
| SOC – Scenarie 2: HR=0,72                 | 15,2%      | 1,7%       | 0,2%       | 0,1%       | 0,1%       | 6,9             |



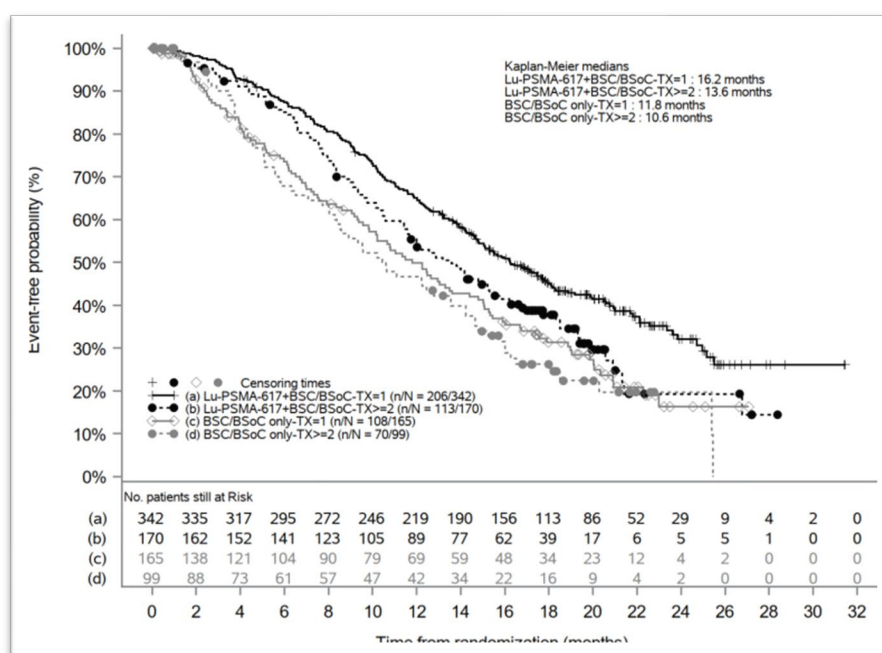
## 1.9.2 OS

### Resultater fra de individuelle studier

Tabel 8 viser resultaterne for de individuelle studier CARD og VISION for OS. Figur 4 viser OS i VISION, for patienter som har modtaget henholdsvis 1 og 2 taxaner.

**Tabel 9. Resultater for OS fra de individuelle studier, som opgør estimer for lutetium-177 eller cabazitaxel**

| Studie                 | Antal patienter | Median opfølgningstid (intervention/komparator) | Median OS intervention | Median OS komparator | Relativ forskel      |
|------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| VISION (FAS)           | 551/280         | 20,3 / 19,8 mdr                                 | 15,3 mdr.              | 11,3 mdr             | 0,62<br>(0,52; 0,74) |
| VISION (FAS - 1 taxan) | 342/165         | 21,4 / 20,3 mdr                                 | 16,2 mdr.              | 11,8 mdr             | 0,59<br>(0,46; 0,75) |
| CARD                   | 129/126         | 9,2 mdr                                         | 13,6 mdr.              | 11,0 mdr             | 0,64<br>(0,46; 0,89) |



**Figur 5. OS i VISION opdelt på patienter som har modtaget 1 eller 2 tidligere taxan behandlinger.**

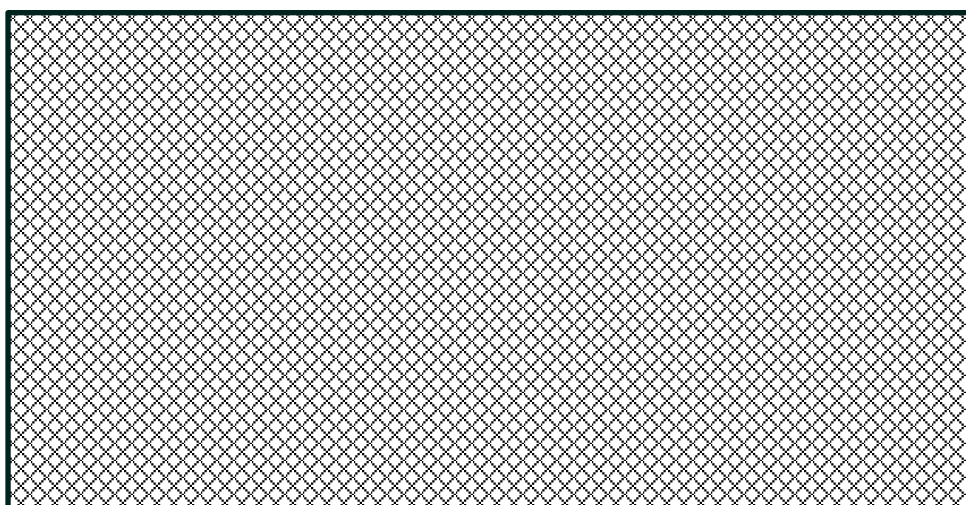
### Resultater fra uforankret MAIC-analyse



Tabel 6 og Figur 5 viser resultaterne fra den uforankrede MAIC-analyse for rPFS.

**Tabel 10. Resultater for OS fra den uforankrede MAIC-analyse før og efter vægtning**

| HR (95 % CI)   |                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Før vægtning   |  |
| Efter vægtning |  |



**Figur 6. OS Kaplan-Meier kurver for lutetium-177 (før og efter vægtning) og cabazitaxel baseret på uforankret MAIC-analyse.**

#### Resultater fra ITC for patienter som har modtaget 1 tidligere taxan

I den indirekte sammenligning er patienter som tidligere har modtaget 1 taxan i VISION sammenlignet med patienter fra CARD. Resultaterne fra analysen fremgår af Tabel 10.

**Tabel 11. Resultater for OS fra ITC-analysen med patienter som har modtaget 1 taxan i VISION**

|                       | OS         | HR i studiet      | HR (95 % CI)         |
|-----------------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>VISION 1 taxan</b> | 343<br>165 | 0,59 (0,46; 0,75) | 0,92<br>(0,61; 1,39) |
| <b>CARD</b>           | 129<br>126 | 0,64 (0,46; 0,89) |                      |

#### Medicinerådets vurdering af OS

VISION-studiet viser, at blandt patienter, der tidligere havde modtaget maksimalt ét taxan var median OS for patienter som modtog lutetium-177 16,2 måneder.

Sammenlignet med SOC var HR 0,59 (95 % CI 0,46; 0,75). Data fra CARD-studiet viste, at



median OS var 13,6 måneder for patienter som modtog cabazitaxel. Komparator-armene i CARD og VISION ligger på et sammenligneligt niveau.

Resultatet af den uforankrede MAIC viser en HR [REDACTED] for effekten af lutetium-177 overfor cabazitaxel. Buchers analysen viser en HR på 0,92 (95% CI 0,61; 1,39).

Medicinrådet noterer sig, at der er stor forskel på resultaterne fra MAIC-analysen og ITC-analysen i forhold til effektmålet OS. Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed ved alle de forskellige sammenligninger (se afsnit 1.5.1) og det er ikke Medicinrådets vurdering, at MAIC-analysen repræsenterer et optimistisk bud og Buchers analysen et konservativt bud. Det er uklart, i hvilken retning de forskellige bias påvirker resultaterne. De to scenarier kan dog illustrere den strukturelle usikkerhed, der er på effekten af lutetium-177 efter behandling med 1 taxan.

#### **Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

Som for progressionsfri overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes samlede overlevelse. For lutetium-177-armen ekstrapoleres OS-data fra subpopulationen af patienter som tidligere fra modtaget 1 taxan-behandling i VISION. Til at estimere OS for cabazitaxel-armen anvender ansøger hazardratioen på [REDACTED] fra fra NMA'en sat ift. den ekstrapolerede OS-kurve for lutetium-177-armen, se afsnit 1.5.

Til at ekstrapolere data for OS anvender ansøger *inverse probability of censoring weights* (IPCW)-metoden [7]. Ansøger anvender IPCW for at korrigere for frafald i starten af studieperioden.

For at ekstrapolere det observerede OS-data har ansøger testet en lang række parametriske modeller. Derudover inkluderer ansøger en række spline-baserede modeller. Ansøger har inkluderet parametriske modeller, som både er fittet til det samlede dataset med begge behandlingsarme i VISION (subpopulationen med 1 tidl. taxan) og for hver behandlingsarm separat (stratificeret), se bilag 7.1.1. Ansøger har dog ikke taget stilling til, om der er proportionale hazards mellem lutetium-177-armen og SoC-armen i den relevante subgruppe, som er nødvendigt for at anvende modellerne, hvor der fittes pba. begge behandlingsarme.

Ud fra statistisk fit ift. AIC og BIC samt visuel inspektion af kurverne vælger ansøger gamma-fordelingen baseret på et samlet fit til begge behandlingsarme til at ekstrapolere OS for lutetium-177-armen.

#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

Som for rPFS, har ansøger ikke forholdt sig direkte til, om forudsætningerne for et fælles fit er opfyldt, se afsnit 1.9.1.

Medicinrådet forventer, at der i lutetium-177-armen vil være meget få patienter i live efter 5 år. Medicinrådet anvender ekstrapoleringsmodellen svarende til en Weibull fordeling estimeret alene på lutetium-177-armen til at ekstrapolere OS-data for lutetium-177-armen ud fra klinisk plausibilitet samt statistisk fit. Denne ekstrapolering



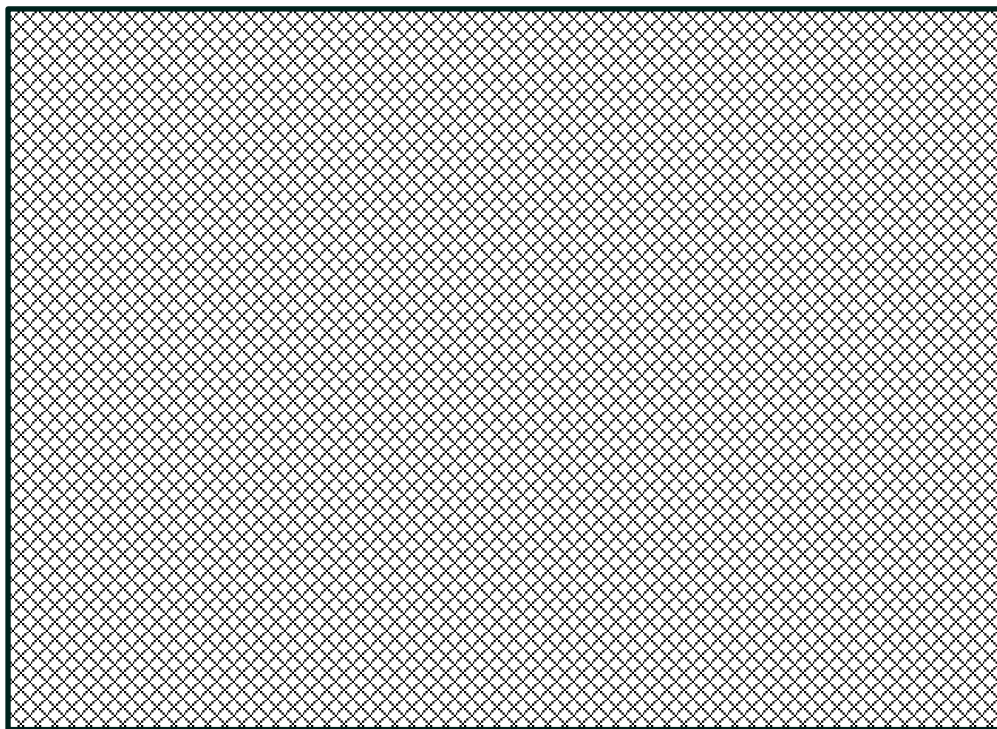
medfører en overlevelse på omkring 2 % efter 5 år. Ekstrapoleringen af OS for lutetium-177-armen er forbundet med usikkerhed. Derfor udfører Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvor der estimeres hhv. længere og kortere overlevelse, og som stadig vurderes klinisk plausibelt. I følsomhedsanalysen, hvor der estimeres en længere overlevelse, anvendes gamma-fordelingen fittet på begge behandlingsvarme til at ekstrapolere OS-data for lutetium-177-armen. I følsomhedsanalysen med kortere overlevelse anvendes Gompertz-fordelingen fittet på begge behandlingsvarme, se Figur 14 og Tabel 45 i bilag 7.1.1.2.

Jf. afsnit 1.5 forkaster Medicinrådet ansøgers NMA og dermed den estimerede HR, som ansøger anvender til at modellere OS for cabazitaxel. I stedet opstiller Medicinrådet to scenarier, som bygger på hhv. resultaterne for en uforankret MAIC-analyse og en ujusteret forankret indirekte sammenligning (Buchers). I scenarie 1 anvendes resultaterne for MAIC-analysen og i scenarie 2 anvendes resultaterne for den ujusterede forankrede indirekte sammenligning:

- Scenarie 1 (MAIC): OS HR= [REDACTED]
- Scenarie 2 (Buchers): OS HR= 0,92 (95% CI: 0,61; 1,39)

De modellerede OS-kurver fremgår af Figur 6 og Tabel 11.

Der er væsentlige usikkerheder forbundet med ekstrapoleringen af OS for cabazitaxel-armen, se afsnit 1.5.



**Figur 7. Samlet overlevelse OS, de observerede og ekstrapolerede kurver – data fra VISION (Subpopulationen af patienter, som har modtaget 1 taxan)**



**Tabel 12. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter**

| Kilde                                | 1 år  | 2 år  | 3 år  | 4 år | 5 år | Gns. OS, mdr. |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|------|------|---------------|
| Lutetium-177 – Stratificeret Weibull | 69,5% | 36,2% | 15,6% | 5,8% | 1,9% | 21,3          |
| SOC – Scenarie 1: HR=                |       |       |       |      |      |               |
| SOC – Scenarie 2: HR=0,92            | 67,3% | 33,1% | 13,3% | 4,5% | 1,3% | 20,1          |

## 1.10 Sammenligning af effekt for patienter som har modtaget 2 tidligere taxaner

### 1.10.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger anvender en direkte sammenligning mellem interventions- og komparator arm i VISION for patienter med PSMA-positiv mCRPC, der tidligere har modtaget to taxan-baserede behandlinger.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet finder ansøgers analysemetode relevant.

### 1.10.2 rPFS

I VISION-studiet var der 211 patienter, som tidligere var behandlet med 2 taxaner i FAS-PFS-populationen, hvoraf 134 patienter modtog lutetium-177 og 77 modtog SOC. Median opfølgningstid var henholdsvis 17,0 måneder i interventionsarmen og 4,3 måneder i komparator-armen.

Median rPFS var 8,3 måneder blandt patienter som modtog lutetium-177 og 3,5 måneder for patienter som modtog SOC (absolut forskel: 4,8 måneder), mens 12-måneders raterne var 28,4 % og 13,8 % i henholdsvis interventions og komparator-arm. HaR'en var 0,44 (95 % CI 0,30; 0,66).

**Tabel 13. Resultater for rPFS blandt patienter som har modtaget 2 tidligere taxan behandlinger**

|                     | Opfølgningstid | Median rPFS | Rate   | HR (95 % CI)              |
|---------------------|----------------|-------------|--------|---------------------------|
| <b>Lutetium-177</b> | 17,0 mdr.      | 8,2 mdr.    | 28,4 % | 0,44, 95 % CI 0,30; 0,66) |
| <b>SOC</b>          | 4,3 mdr.       | 3,5 mdr.    | 13,8 % |                           |



### Medicinrådets vurdering af rPFS

Medicinrådet vurderer, at behandling med lutetium-177 kan forlænge rPFS sammenlignet med SOC blandt patienter som tidligere har modtaget både docetaxel og cabazitaxel.

### Ekstrapolering af rPFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lutetium-177 sammenligner med SOC er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede rPFS-data fra VISION, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

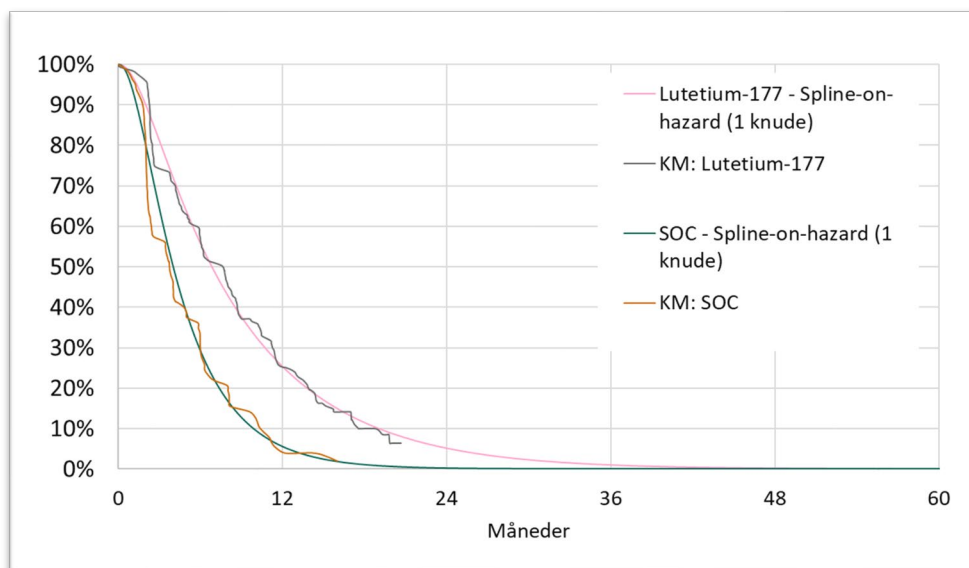
Ansøger anvender som for i sammenligningen med cabazitaxel *parametric interval imputation* til at ekstrapolere rPFS i for subpopulationen af patienter, som tidligere fra modtaget mindst 2 taxaner, se afsnit 1.9.1.

Ansøger kan på baggrund af de kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne ikke vurdere, om der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene. Derfor har ansøger inkluderet parametriske modeller, som både er fittet til det samlede dataset med begge behandlingsarme i subpopulationen af patienter som tidligere har modtaget 2 taxaner i VISION og for hver behandlingsarm separat (stratificeret). Derudover inkluderer ansøger en række spline-baserede modeller, se bilag 7.1.2.1.

På baggrund af statistisk fit ift. AIC og BIC samt visuel inspektion af kurverne vælger ansøger en stratificeret spline-on-hazards model med 3 knuder til at ekstrapolere rPFS for både lutetium-177-armen og SOC-armen.

### Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for rPFS

Ansøgers ekstrapoleringer ligger generelt tæt pba. det relative modne rPFS-data, og især for SOC-armen. Medicinrådet anvender en spline-on-hazards-model med 1 knude til at ekstrapolere rPFS-data for lutetium-177-armen og SOC-armen, pba. at denne estimerer at få patienter, formentlig <1 %, vil være progressionsfrie efter 2-3 år i lutetium-177-armen. Valget af ekstrapoleringsmodel for rPFS har mindre betydning for analysens resultater.



**Figur 8. Progressionsfri overlevelse (PFS), de observerede og ekstrapolerede kurver – data fra VISION (subpopulationen af patienter som har modtaget 2 tidligere taxaner)**

**Tabel 14. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter**

| Kilde                                     | 1 år   | 2 år  | 3 år  | Gns. rPFS, mdr. |
|-------------------------------------------|--------|-------|-------|-----------------|
| Lutetium-177 – Spline-on-hazard (1 knude) | 25,5 % | 5,2 % | 1,0 % | 8,9             |
| SoC – Spline-on-hazard (1 knude)          | 5,6 %  | 0,2 % | 0,0 % | 4,9             |

### 1.10.3 OS

I VISION-studiet var der 269 patienter, som tidligere var behandlet med 2 taxaner i FAS-populationen, hvoraf 170 patienter modtog lutetium-177 og 99 modtog SOC. Median OS var 13,6 måneder for lutetium-177 sammenlignet med 10,6 måneder for SOC (absolut forskel: 3 måneder). 12-måneders raten var 54,8 % og 37,8 % for henholdsvis interventions- og komparatorarm. HR var 0,73 (95% CI 0,53; 0,99).

**Tabel 15. Resultater for OS blandt patienter som har modtaget 2 tidligere taxan behandlinger**

|                     | Opfølgningstid | Median OS | Rate (12 mdr.) | HR (95 % CI)         |
|---------------------|----------------|-----------|----------------|----------------------|
| <b>Lutetium-177</b> | 19,4 mdr.      | 13,6 mdr. | 54,8%          | 0,73<br>(0,53; 0,99) |
| <b>SOC</b>          | 18,3 mdr.      | 10,6 mdr. | 37,8%          |                      |



### **Medicinrådets vurdering af OS**

Medicinrådet vurderer, at behandling med lutetium-177 kan forbedre overlevelsen sammenlignet med SOC blandt patienter som tidligere har modtaget både docetaxel og cabazitaxel.

### **Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

Som for progressionsfri overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes samlede overlevelse. Ansøger anvender OS-data fra VISION for subpopulationen af patienter, som tidligere har modtaget mindst 2 taxan-behandlinger, for hhv. lutetium-177 armen og SoC-armen.

Ansøger kan på baggrund af de kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne ikke vurdere, om der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene. Derfor har ansøger inkluderet parametriske modeller, som både er fittet til det samlede dataset med begge behandlingsarme i subpopulationen af patienter, som tidligere har modtaget mindst 2 taxaner i VISION og for hver behandlingsarm separat (stratificeret). Derudover inkluderer ansøger en række spline-baserede modeller, se bilag 7.1.2.2.

På baggrund af statistisk fit ift. AIC og BIC samt visuel inspektion af kurverne vælger ansøger en stratificeret spline on hazard-model med 2 knuder til at ekstrapolere OS for både lutetium-177-armen og SoC-armen.

Ansøger justerer desuden OS-kurven for SoC-armen, så hazarden for død ikke kan være lavere end hazarden for død i lutetium-177-armen. Ansøger argumenterer for, at dette er plausibelt, da patienterne i lutetium-177-armen ikke skal være dårligere stillet end i SoC-armen.

### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

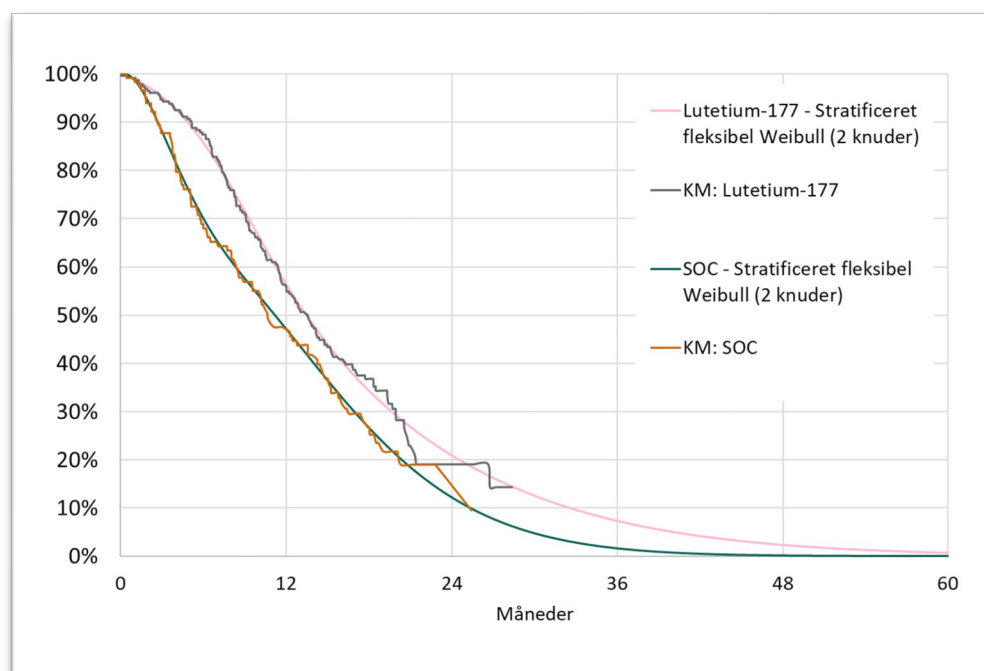
For SoC-armen vurderer Medicinrådet, at meget få patienter vil være i live efter 5 år, og forventer derfor ikke at OS-kurven vil danne en "hale". Derfor udelukkes modellerne, som baserer sig på eksponentielfordelingen, log-normalfordelingen (stratificeret og ikke-stratificeret) og den log-logistiske fordeling (stratificeret og ikke-stratificeret). De resterende kurver ligger tæt, alle med 5-års overlevelseshaster  $<1\%$ . Medicinrådet anvender den stratificerede spline-on-hazard-model med 2 knuder i hovedanalysen.

For lutetium-177-armen forventer Medicinrådet heller ikke at OS-kurven vil danne en hale. Derfor udelukkes modellerne, som baserer sig på eksponentielfordelingen, log-normalfordelingen (stratificeret og ikke-stratificeret) og den log-logistiske fordeling (stratificeret og ikke-stratificeret) også for lutetium-177-armen, som alle har en 5-års overlevelseshaster på  $>4\%$ . Medicinrådet anvender den stratificerede spline-on-hazard-model med 2 knuder i hovedanalysen baseret på statistisk fit og klinisk plausibilitet, som også er en af de modelkandidater, der estimerer den længste gennemsnitlige overlevelse, blandt de tilbageværende modelkandidater.



Valget af ekstrapolationsmodel er dog forbundet med usikkerhed. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor OS for lutetium-177-armen ekstrapoleres med den stratificerede Weibull-model, som ligger umiddelbart under ekstrapoleringen i hovedanalysen, men som stadig vurderes klinisk plausibel, for at undersøge følsomheden af analysens resultater ved en lavere overlevelsesgevinst, se Figur 18 og Tabel 48 i bilag 7.1.2.2.

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøgers antagelse om, at hazarden for at dø i komparatorarmen ikke må være lavere end hazarden i interventionsarmen, nødvendigvis er plausibel. Da der modelleres en bedre overlevelse for interventionsarmen, er det muligt at behandlingen med lutetium-177 vil holde skrøbeligere patienter længere i live ift. komparatorarmen. Dermed kan der med tiden skabes en selektionsbias mellem patienterne i de to arme, hvor interventionsarmen består af mere skrøbelige patienter end i komparatorarmen. Derfor er det ikke urealistisk, at patienterne i interventionsarmen i gennemsnit vil have en højere hazard for at dø, når behandlingseffekten af lutetium-177 med tiden falder [8]. Medicinrådet fjerner denne antagelse fra hovedanalysen, men undersøger effekten af at inkludere antagelsen i en følsomhedsanalyse, se Figur 20 og Figur 21 i 7.1.2.2. Hazarden for død i lutetium-177-armen overstiger hazarden i SoC-armen mellem måned 8 og 13 i modellen, hvilket også ser ud til at være kompatibelt med det observerede data. Samlet påvirker antagelsen om hazarden for SOC ikke kan være lavere end i lutetium-177-armen den samlede overlevelsesgevinst meget lidt.



**Figur 9. Samlet overlevelse (OS), de observerede og ekstrapolerede – data fra VISION (subpopulationen af patienter som har modtaget 2 tidligere taxaner)**



**Tabel 16. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter**

| Kilde                                                    | 1 år   | 2 år   | 3 år  | 4 år  | 5 år  | Gns. OS, mdr. |
|----------------------------------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|---------------|
| Lutetium-177 – Stratificeret spline-on-hazard (2 knuder) | 56,6 % | 21,1 % | 7,4 % | 2,4 % | 0,7 % | 16,4          |
| SoC – Stratificeret spline-on-hazard (2 knuder)          | 47,2 % | 12,3 % | 1,6 % | 0,1 % | 0,0 % | 12,6          |

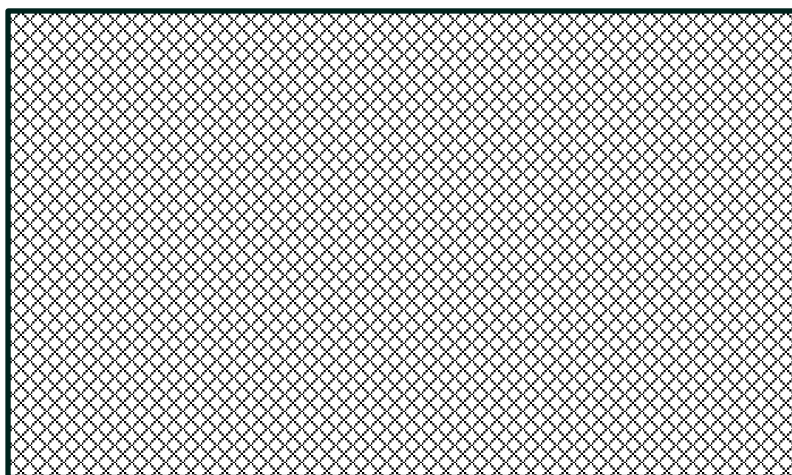
#### 1.10.4 Helbredsrelateret livskvalitet

I VISION blev livskvalitet (HRQoL) målt med EQ-5D-5L (EuroQol 5-dimensioner, 5-niveauer) og EQ-VAS (visuel analog skala) FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), som er et valideret spørgeskema til vurdering af livskvalitet hos mænd med prostatakræft. I CARD måles livskvalitet ved brug af EQ-5D-5L.

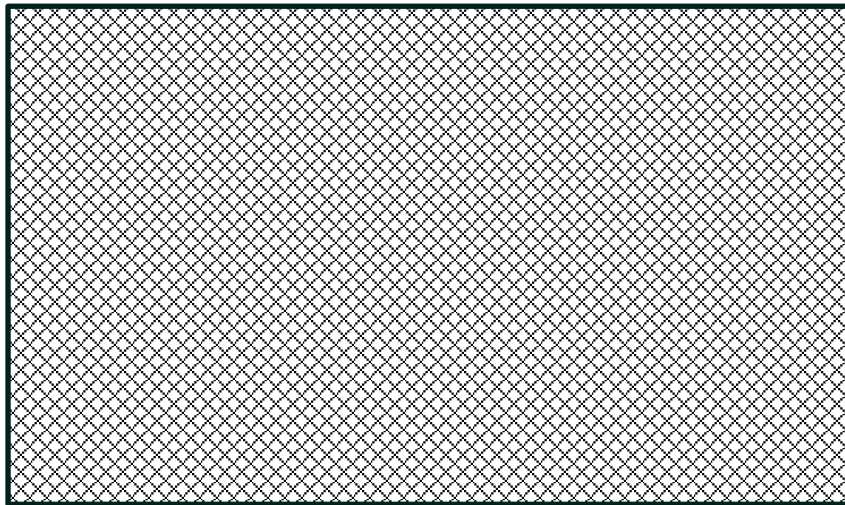
Sammenligningen af livskvaliteten for lutetium-177 overfor cabazitaxel består af en naiv sammenligning fra studierne VISION og CARD. Vurderingen af livskvalitet for lutetium-177 overfor SOC er baseret på en direkte sammenligning fra VISION.

##### VISION

I VISION blev HRQoL-data indsamlet ved baseline, på første dag i hver behandlingscyklus og ved behandlingens afslutning. For at blive inkluderet i analysen skulle patienterne have mindst én besvarelse ved et planlagt besøg. Der blev ikke anvendt imputation for manglende data. Responsraten var høj ved baseline (95 %), men faldt gradvist gennem behandlingsforløbet, især i kontrolarmen (SOC), hvor frafaldet var betydeligt efter cyklus 2-3.



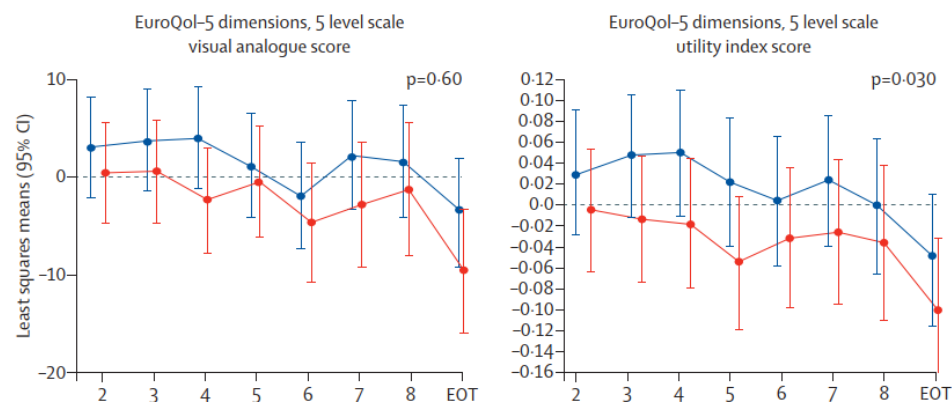
**Figur 10. EQ-VAS i forhold til gennemsnitlig ændring siden baseline.**



**Figur 11. FACT-P total score i forhold til gennemsnitlig ændring siden baseline.**

#### CARD

I CARD blev HRQoL målt ved baseline og hver 3. uge under behandlingen, samt hver 12. uge efter endt behandling indtil progression eller opstart af ny behandling. Der blev ikke imputeret manglende data. Responsraten var høj ved baseline (95-96 %), men faldt til 82-94 % ved cyklus 6, især i abirateron/enzalutamid-armen.



**Figur 12. Gennemsnitlig ændring siden baseline i forhold til EQ-5D-5L utility index score og VAS score.**

#### Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Data fra VISION viser, at patienter som behandles med lutetium-177 generelt opretholder eller forbedrer livskvaliteten målt med både EQ-5D-5L, EQ-VAS og FACT-P sammenlignet med SOC.

Data fra CARD viser der ikke er forskel i livskvaliteten for cabazitaxel sammenlignet med abirateron/enzalutamid. En sammenligning mellem lutetium-177 og cabazitaxel er



forbundet med usikkerhed, men Medicinrådet vurderer, at livskvaliteten ved behandling med lutetium-177 vurderes at være mindst på niveau med, og sandsynligvis bedre end, cabazitaxel.

### 1.11 Sammenligning af sikkerhed

Alle patienter, der har modtaget mindst én dosis af deres tildelte behandling, indgår i sikkerhedspopulationen. For at kunne sammenligne sikkerhedsprofilen for lutetium-177 overfor cabazitaxel foretages en naiv sammenligning af data fra VISION og CARD. For at kunne sammenligne sikkerhedsprofilen for lutetium-177 overfor SOC sammenligning med data internt fra VISION studiet.

Af Tabel 17 fremgår forekomsten af uønskede hændelser i VISION og CARD.



**Tabel 17. Sikkerhedsprofil i VISION (38 mdr.) og CARD (ved 24 mdr.)**

|                                                                               | VISION                  |                | VISION                  |                | CARD                          |                                       | VISION                  |               |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------|
|                                                                               | FAS safety (N=734)      |                | Én taxan (N=453)        |                | Safety population (N=250) [5] |                                       | To taxaner (N=234)      |               |
|                                                                               | Lutetium-177<br>(N=529) | SoC<br>(N=205) | Lutetium-177<br>(N=331) | SoC<br>(N=122) | Cabazitaxel<br>(N=126)        | Abirateron/<br>enzalutamid<br>(N=124) | Lutetium-177<br>(N=160) | SoC<br>(N=74) |
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ uønskede hændelser, n (%)            | 519 (98,1)              | 170 (82,9)     | 328 (99,1)              | 101 (82,8)     | 124 (98,4)                    | 117 (94,4)                            | 154 (96,3)              | 60 (81,1)     |
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser, n (%)  | 192 (36,3)              | 57 (27,8)      | 117 (35,3)              | 35 (28,7)      | 49 (38,9)                     | 48 (38,7)                             | 64 (40,0)               | 20 (27,0)     |
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser, n (%) | 279 (52,7)              | 78 (38,0)      | 182 (55,0)              | 45 (36,9)      | 71 (56,3)                     | 65 (52,4)                             | 83 (51,9)               | 32 (43,2)     |
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ bivirkninger, n (%)                  | 451 (85,3)              | 59 (28,8)      | 282 (85,2)              | 30 (24,6)      | NR                            | NR                                    | 136 (85,0)              | 22 (29,7)     |
| Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)                         | 30 (5,7)                | 7 (3,4)        | 19 (5,7)                | 6 (4,9)        | 27 (21,4)                     | 47 (37,9)                             | 9 (5,6)                 | 1 (1,4)       |



|                                                                                                 | VISION                  |                | VISION                  |                | CARD                          |                                       | VISION                  |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------|
|                                                                                                 | FAS safety (N=734)      |                | Én taxan (N=453)        |                | Safety population (N=250) [5] |                                       | To taxaner (N=234)      |               |
|                                                                                                 | Lutetium-177<br>(N=529) | SoC<br>(N=205) | Lutetium-177<br>(N=331) | SoC<br>(N=122) | Cabazitaxel<br>(N=126)        | Abirateron/<br>enzalutamid<br>(N=124) | Lutetium-177<br>(N=160) | SoC<br>(N=74) |
| Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)                   | 279 (45,4)              | 196 (97,5)     | NR                      | NR             | 120 (95,2)                    | 117 (94,4)                            | NR                      | NR            |
| Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%) | 63 (11,9)               | 16 (7,8)       | 38 (11,5)               | 7 (5,7)        | 25 (19,8)                     | 11 (8,9)                              | 17 (10,6)               | 8 (10,8)      |



De hyppigst forekommende uønskede hændelser ved behandling med lutetium-177 er anæmi (12,9%), trombocytopeni (7,9%), lymfopeni (7,8%), infektioner (11%), fatigue (5,9%). For cabazitaxel er det neutropeni (43,7%), leukopeni (31,7%), anæmi (7,9%) og infektioner (7,9%).

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Forekomsten af grad  $\geq 3$  bivirkninger er 55,0 % ved behandling med lutetium-177 og 56,3 % for cabazitaxel, mens forekomsten af behandlingsophør grundet bivirkninger var 11,5 % for lutetium-177 og 19,8 % for cabazitaxel.

Sammenligningen viser, at forekomsten af uønskede hændelser og bivirkninger ligger på samme niveau for begge behandlinger. Bivirkningsprofilen ved de to behandlinger er forskellig og ved cabazitaxel er der flere som oplevede neutropeni og leukopeni, og flere patienter må stoppe behandlingen pga. bivirkninger.

Sammenligningen overfor SOC viser, at der er en generelt lavere forekomst af grad  $\geq 3$  bivirkninger (52,7 % versus 38,0 %).

### **1.12 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

Medicinrådet er blevet præsenteret for en række forskelle analyser, som belyser effekten af lutetium-177 overfor cabazitaxel. Alle analyserne er forbundet med stor usikkerhed, da de indirekte sammenligninger bygger på studiedata med forskellige studiepopulationer- og designs. Medicinrådet har valgt at præsentere to scenarier for effekten af lutetium-177 overfor cabazitaxel, herunder en uforankret MAIC-analyse og en ujusteret forankret indirekte sammenligning (Buchers analyse). Begge analyser anvender data fra VISION og CARD. Medicinrådet vurderer, at de to analyser skal ikke ses som et spænd, hvor den sande værdi nødvendigvis ligger mellem de to scenarier, da usikkerhederne ikke gør det muligt at retningsbestemme bias i de to analyser. De to scenarier kan dog illustrere den usikkerhed der er omkring effekten af lutetium-177 efter behandling med 1 taxan.

Usikkerheder forbundet med de forskellige analyser er beskrevet i afsnit 1.5.1. Derudover er der også usikkerhed forbundet med stikprøvestørrelsen og de indirekte sammenligninger, som i Buchers analysen medfører brede konfidensintervaller for HR'erne for rPFS og OS.

## **2. Sundhedsøkonomisk analyse**

De sundhedsøkonomiske analyser består af to separate analyser for hhv. 1) lutetium-177 + *standard of care* (SoC) sammenlignet med cabazitaxel + SoC og 2) lutetium-177 + SoC sammenlignet med SoC alene. Behandlingen med lutetium-177 + SoC og cabazitaxel + SoC omtales i resten af afsnittet som hhv. "lutetium-177" og "cabazitaxel" for at øge læsbarheden. Ansøger medtager omkostninger til dexamethason, morfin og denosumab som SoC i de sundhedsøkonomiske analyser.



Begge analyser er cost-utility-analyser, som estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med lutetium-177 sammenlignet med hhv. cabazitaxel og SoC.

For sammenligningen mellem lutetium-177 og cabazitaxel er analysen baseret på OS- og rPFS-data fra subpopulationen fra VISION, som tidligere har modtaget præcis én behandling med taxaner samt hazardratioerne fra den uforankrede MAIC-analyse og Buchers analysen præsenteret i afsnit 1.5, som bygge på data fra VISION og CARD. Medicinrådet præsenterer to scenarier, da der er stor usikkerhed ved de estimerede hazardrationer i de to analyser. I **scenarie 1** anvendes hazardratioerne for rPFS og OS fra MAIC-analysen til at estimere den samlede QALY-gevinst. I **scenarie 2** anvendes hazardratioerne fra Buchers analysen. Usikkerheden vedrørende den relative effekt medfører, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om det ene scenarie i højere grad vil repræsentere forventet dansk klinisk praksis end det andet, og resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres derfor som to lige plausible scenarier. De to scenarier skal ikke ses som et spænd, hvor den sande værdi nødvendigvis ligger mellem de to scenarier, da usikkerhederne ikke gør det muligt at retningsbestemme bias i de to analyser.

For sammenligningen mellem lutetium-177 og SoC er analysen baseret på OS- og rPFS-data fra subpopulationen fra VISION, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger med taxaner, se afsnit 1.10. I denne analyse præsenterer Medicinrådet én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb.

Ansøger anvender også sikkerhedsdata (afsnit 2.4.4), livskvalitetsdata (afsnit 2.3) og data for behandlingsvarigheden (afsnit 2.4.1) fra VISION i begge de sundhedsøkonomiske analyser.

## 2.1 Analyseperspektiv

De sundhedsøkonomiske analyser er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellerne har en tidshorisont på 10 år, og patienterne antages at være 70,5 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart i VISION for ITT-populationen.

### Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg vedrørende analyseperspektiv.

## 2.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model med tre helbrestadier til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med lutetium-177 sammenlignet med enten cabazitaxel eller SoC.

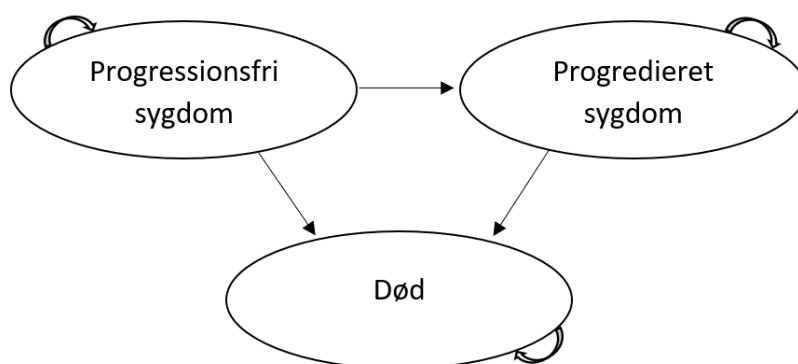
Ansøgers model består af tre helbrestadier: Progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 11. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfrie stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret OS- og rPFS-data



fra de relevante subpopulationer i VISION, samt hazardratioerne i de to scenarier i sammenligningen med cabazitaxel.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for rPFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede rPFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

Modellen har en cykluslængde på 1 uge, og ansøger benytter ikke halvcykluskorrektion (*half-cycle correction*).



Figur 13. Modelstruktur

Tabel 18. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne behandling, rPFS og OS (ikke-diskonterede tal)

| Behandling                                 | Behandlingsvarighed, måneder | rPFS, måneder | OS, måneder |
|--------------------------------------------|------------------------------|---------------|-------------|
| Subpopulationen med 1 tidl. taxan          |                              |               |             |
| Lutetium-177                               | 6,2                          | 9,1           | 21,3        |
| Cabazitaxel (scenarie 1)                   | 4,8                          |               |             |
| Cabazitaxel (scenarie 2)                   | 4,8                          | 6,9           | 20,1        |
| Subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner |                              |               |             |
| Lutetium-177                               | 6                            | 8,9           | 16,4        |
| SoC                                        | -                            | 4,9           | 12,6        |

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).



### Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang vedrørende model.

## 2.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger anvender data for helbredsrelateret livskvalitet fra VISION til at bestemme nytteværdierne for begge sundhedsøkonomiske analyser. I VISION blev data for helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 1.10.4, indsamlet ved hjælp af spørgeskemaerne EQ-5D-5L, EQ-VAS og FACT-P. Data fra det generiske måleinstrument EQ-5D-5L anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Besvarelsene er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er ikke aldersjusteret på grund af modellens korte tidshorisont på 10 år, da en aldersjustering jf. Medicinrådets metodevejledning ikke vil have nået at påvirke nytteværdierne.

Data blev opsamlet ved baseline og ved første dag af hver behandlingscyklus (hver 6. uge) samt ved et besøg ifm. behandlingsopfølgning. Der blev ikke indsamlet besvarelses efter behandlingsopfølgning.

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne PF og PD. Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet "progression" inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt for hver af de to populationer (Subpopulationerne som har fået hhv. 1 og mindst 2 tidligere taxaner). Ansøger antager at nytteværdierne i sammenligningen med cabazitaxel er ens for patienterne i lutetium-177-armen og cabazitaxel-armen i mangel på data for patienter behandlet med cabazitaxel.

Ansøger antager, at manglende data er missing-at-random (MAR) og anvender en *generalized mixed model* med random effects, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger argumenterer ikke for, hvorfor MAR-antagelsen er en rimelig antagelse.

Ansøger inkluderer ikke et fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser, da ansøger mener at ubehag ifm. uønskede hændelser allerede er opfanget i patienternes svar.

**Tabel 19. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)**

| HRQoL                             | Nytteværdier [95 % CI]  | Antal besvarelses (antal patienter) | Instrument | Præferencevægte  |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------|------------------|
| Subpopulationen med 1 tidl. taxan |                         |                                     |            |                  |
| PF                                | 0,814<br>[0,805; 0,823] | 1946 (478)                          | EQ-5D-5L   | Danske vægte [9] |



| HRQoL                                             | Nytteværdier [95 % CI]  | Antal besvarelser (antal patienter) | Instrument | Præferencevægte  |
|---------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------|------------------|
| PD                                                | 0,756<br>[0,725; 0,786] | 272 (209)                           | EQ-5D-5L   | Danske vægte [9] |
| <b>Subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner</b> |                         |                                     |            |                  |
| PF                                                | 0,818<br>[0,806; 0,830] | 1232 (345)                          | EQ-5D-5L   | Danske vægte [9] |
| PD                                                | 0,786<br>[0,745; 0,824] | 171 (126)                           | EQ-5D-5L   | Danske vægte [9] |

#### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er fyldestgørende. Mekanismerne bag ændringer i nytteværdierne over tid forventes afspejlet i modelvalget.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med håndteringen af missing data og at der ikke blev opsamlet besvarelser efter behandlingsophør.

Medicinrådet bemærker, at nytteværdierne anvendt i analysen for subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner i PF-stadiet er højere end i PD-stadiet for subpopulationen med 1 tidl. taxan. Medicinrådet vurderer at disse nytteværdier burde ligge på samme niveau, da patienterne, som har modtaget 2 tidl. taxaner befinder sig i en senere behandlingslinje end patienterne, som har modtaget 1 taxan-behandling. Da indsamlingen af besvarelser for PD-stadiet er sket umiddelbart efter progression, er det dog muligt, at livskvaliteten vil stige ved en længere opsamlingsperiode, hvis patienterne oplever lavere livskvalitet lige efter progression.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. nytteværdiger i hovedanalyserne for de to subpopulationer. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse i sammenligningen med SoC, hvor nytteværdierne i PF- og PD-stadiet svarer til nytteværdien i PD-stadiet udregnet pba. subpopulationen med 1 tidl. taxan (0,756), for at undersøge effekterne på analysens resultater af lavere nytteværdier i sammenligningen med SoC.



## 2.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedr. omkostninger til behandling med lutetium-177, cabazitaxel og SOC i de to sundhedsøkonomiske analyser.

I de sundhedsøkonomiske analyser inkluderer Medicinrådet omkostninger vedr. lægemidler, administration, monitorering, håndtering af uønskede hændelser, efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har herudover inkluderet terminale omkostninger. Disse er ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyser. Dette skyldes, at den palliative indsats varierer meget og tilpasses den enkelte patients sygdom og behandlingsforløb både på og udenfor hospitalet, og at ansøger ikke har præsenteret evidens for hvilken behandling patienterne reelt modtager.

Det er primært lægemiddelomkostningerne til behandling med lutetium-177, som har betydning for analysernes resultater.

### 2.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Prisen for lutetium-177 er inklusive omkostningerne specialtransport mm. som indgår i AMGROS kontrakt med virksomheden.

Ansøger anvender dosering for lutetium-177, cabazitaxel og SoC (dexamethason, morfin og denosumab) som beskrevet i hhv. afsnit 1.8.2, 1.8.3 samt Tabel 18. SoC bliver også givet i tillæg til behandlingen med hhv. lutetium-177 og cabazitaxel i de to analyser.

Lutetium-177, dexamethason, morfin og denosumab gives i en fast dosis mens doseringen af cabazitaxel afhænger af patienternes legemsoverflade (BSA). Pba. udtagelser fra danske klinikere antager ansøger at danske patienter i gennemsnit vil have et BSA på 1,9 m<sup>2</sup>.

Ansøger har ikke medregnet spild ifm. administrationen af lutetium-177 og lægemidlerne, som indgår i SoC. Administrationsenhederne til cabazitaxel forberedes på sygehusapoteket, hvorfor der ikke vil være spild forbundet med halvfylde hætteglas, som kasseres. Ansøger medtager dog et spild på 10 % for cabazitaxel ifm. akut sygdom blandt patienterne, hvilke medfører at nogle administrationsenheder må kasseres.

Ansøger har ikke antaget at lægemidlerne dosisreduceres eller at administrationerne pauseres.

Pba. det gennemsnitlige antal doser i VISION antager ansøger at patienterne i begge de sundhedsøkonomiske analyser i gennemsnit får [REDACTED] doser af lutetium-177. Baseret på udtagelser fra danske klinikere antager ansøger at det gennemsnitlige antal doser for cabazitaxel er 6 doser. Behandlingen med SoC tilskrives alle patienter, som er i live, i modellen kontinuert igennem hele modellens tidshorisont i begge behandlingsarme og i begge de sundhedsøkonomiske analyser.



**Tabel 20. Ansøgers antagelser om dosering i den sundhedsøkonomiske analyse**

| Lægemiddel   | Dosis     | Frekvens                                   | Spild    | Antal administrationer |
|--------------|-----------|--------------------------------------------|----------|------------------------|
| Lutetium-177 | 7.400 MBq | Hver 6 uge ( $\pm$ 1 uge) i op til 6 doser | Nej      | ■                      |
| Cabazitaxel  | 38 mg     | Hver 3. uge                                | Ja, 10 % | 6                      |
| Dexamethason | 1 mg      | Dagligt                                    | Nej      | Kontinuert             |
| Morfin       | 10 mg     | Dagligt                                    | Nej      | Kontinuert             |
| Denosumab    | 120 mg    | Hver 4. uge                                | Nej      | Kontinuert             |

#### **Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger**

Medicinerådet vurderer, at der kan være et mindre spild ifm. administrationen af lutetium-177 som følge af patientfracfald, som vil afhænge af, om der er andre patienter, som kan modtage dosen i stedet. Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor der inkluderes et spild på 5 % for lutetium-177, for at undersøge konsekvenserne af spild for analysens resultater.

Medicinerådet har efterspurgt de gennemsnitlige antal doser modtaget af lutetium-177 i de to subgrupper. Ansøger oplyser at patienterne i gennemsnit har fået hhv. ■ og ■ doser lutetium-177 i subpopulationerne som har modtaget 1 og mindst 2 taxan-behandlinger i VISION. Medicinerådet fortrækker at anvende disse tal i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet forventer at der vil være et spild ifm. administrationen af cabazitaxel. Medicinerådet forventer dog også at der vil være et omfang af dosisreduktion i dansk klinisk praksis. Medicinerådet forventer at dosisreduktionen vil svare til omkostningerne for spild og fjerne derfor ansøgers antagelse om spild på 10 % for cabazitaxel for at afspejle dette.

Medicinerådet forventer ansøgers antagelse om, at patienterne i gennemsnit modtager 6 doser cabazitaxel er en smule undervurderet, og ændrer tallet til 7 doser i hovedanalysen.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til udregningerne af medicinomkostningerne for SoC.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 50 i bilag 7.2.



### 2.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lutetium-177 og cabazitaxel på hospitalet, da lægemidlerne administreres intravenøst. For cabazitaxel antager ansøger, at administrationen kræver to hospitalsforløb per administration, da patienterne skal op på hospitalet dagen før selve administrationer for blodprøver. For SOC antager ansøger at patienterne selv administrerer hovedparten af administrationerne af lægemidlerne i hjemmet. Derfor er der ingen administrationsomkostninger forbundet med lægemidlerne i SOC. Det samlede antal administrationer følger de gennemsnitlige antal doser på jf. afsnit 2.4.1. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.543 DKK (DRG 2025: 11MA98) [10].

#### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

I dansk klinisk praksis forventer Medicinrådet, at administrationen for lutetium-177 også kræver en blodprøve inden administrationsdagen. Medicinrådet tilføjer derfor en ekstra administrationsomkostning til lutetium-177-armen ift. ansøgers analyse.

Medicinrådet forventer også, at patienterne i dansk klinisk praksis ved første administration af lutetium-177 vil indlægges i et døgn. Medicinrådet tilføjer derfor en omkostning på 2.404 ved første administrationsbesøg, som svarer til langliggertaksten i DRG-systemet 2025 [10].

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser.

### 2.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne før første behandling med lutetium-177 gennemgår en række undersøgelser på hospitalet for at vurdere om patienterne er egnede til behandlingen. Disse test inkluderer blodprøver, EKG, knogleskanning, CT-skanning og en PET/CT-skanning. Ansøger antager at disse test vil blive fordelt på to hospitalsbesøg og anvender derfor to DRG-takster til beregningen af omkostningerne, se Tabel 19. Omkostningerne tilskrives som en engangsomkostning i modellens første cyklus i begge sundhedsøkonomiske analyser.

**Tabel 21. Lutetium-177 forundersøgelser før behandlingsstart**

|                                                | Enhedsomkostning, DKK | Kilde, DRG 2025                                 |
|------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Blodprøver, EKG, knogleskanning og CT-skanning | 2.701                 | 30PR06: CT-scanning, kompliceret                |
| PET/CT-skanning                                | 8.492                 | 36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B |



Ansøger inkluderer herudover omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder konsultationsbesøg, CT-skanninger og knogleskanninger. Frekvenserne på monitoreringsbesøgende på hospitalet afhænger af behandling og sygdomsstadie. Hvor længe patienterne modtager behandling med lutetium-177 og cabazitaxel svarer til det gennemsnitlige antal doser ganget med længden på behandlingscyklussen, se afsnit 2.4.1. Frekvensen af monitoreringsbesøgene for lutetium-177 er ens i de to sundhedsøkonomiske analyser. Hvis patienterne progredierer på behandling med lutetium-177 eller cabazitaxel, svarer monitoreringsomkostningerne til behandling med SoC. Ansøgers antagelser om vedr. monitoreringsomkostninger fremgår af Tabel 20.

**Tabel 22. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

| Lutetium-177       |              |              | Cabazitaxel  |              | SoC                           |              |                                              |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------|--------------|----------------------------------------------|
| Konsultationsbesøg | Hver 6. uge  | Hver 3. mdr. | Hver 3. uge  | Hver 3. mdr. | Aktiv behandling/progredieret | Omkostninger | Kilde, DRG 2025                              |
|                    |              |              |              |              |                               |              |                                              |
| Konsultationsbesøg | Hver 6. uge  | Hver 3. mdr. | Hver 3. uge  | Hver 3. mdr. | Hver 6 mdr.                   | 1.543        | 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år |
| CT-skanning        | Hver 3. mdr. | Hver 3. mdr. | Hver 3. mdr. | 0            | 0                             | 2.701        | 30PR06: CT-scanning, kompliceret             |
| Knogleskanning     | Hver 3. mdr. | Hver 3. mdr. | Hver 3. mdr. | 0            | 0                             | 1.811        | 30PR19: Dexa-scanning                        |

#### Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at patienterne inden behandlingen med cabazitaxel tilsvarende vil gennemgå blodprøver, EKG, knogleskanning og CT-skanning på hospitalet. Medicinrådet fjerner derfor denne omkostning fra lutetium-177-armen i sammenligningen med cabazitaxel så omkostningen udlignes mellem de to behandlingsarme.



Medicinrådet vurderer, at patienter i cabazitaxel-armen i PF-stadiet, som ikke er under aktiv behandling, vil modtage CT-skanning og knogleskanning med samme frekvens som i lutetium-177-armen. Medicinrådet ændrer derfor frekvensen for CT-skanning og knogleskanning for progressionsfrie patienter, der ikke er i aktiv behandling i cabazitaxel-armen til hver 3. måned.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. monitoreringsomkostninger.

#### 2.4.4 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved begge behandlingsarme i begge sundhedsøkonomiske analyser. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 med incidens 5 % eller højere i en af behandlingsarmene, se afsnit 1.11. I begge de sundhedsøkonomiske analyser anvender ansøger frekvenserne for lutetium-177-armen fra VISION (den fulde population). For komparatorarmene i de to sundhedsøkonomiske analyser anvendes data fra hhv. cabazitaxel-armen i CARD og SoC-armen i VISION.

Baseret på udtagelser fra danske klinikere antager ansøger, at kun to typer uønskede hændelser af grad 3-4 med incidens 5 % eller højere, som krævede behandling på hospitalet nemlig neutropeni og infektion. De resterende uønskede hændelser har ansøger ikke medtaget i modellen. Ansøger estimerer enhedsomkostningerne på baggrund af DRG-takster. Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 21.

**Tabel 23. Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser anvendt i ansøgers hovedanalyse**

|            | Lutetium-<br>177 vs<br>cabazitaxel | Cabazitaxel | Lutetium-<br>177 vs SoC | SoC   | Enhedsom<br>kostning,<br>DKK | Kilde, DRG<br>2025                                         |
|------------|------------------------------------|-------------|-------------------------|-------|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Neutropeni | 3,4 %                              | 43,7 %      | 0 %                     | 0 %   | 1.543                        | 11MA98:<br>MDC11 1-<br>dagsgruppe<br>, pat.<br>mindst 7 år |
| Infektion  | 11 %                               | 7,9 %       | 11 %                    | 4,4 % | 1.543                        | 11MA98:<br>MDC11 1-<br>dagsgruppe<br>, pat.<br>mindst 7 år |



Udover overstående omkostninger til håndtering af uønskede hændelser inkluderer ansøger omkostninger til håndtering af symptomatiske skeletrelaterede hændelser (SSE). Ansøger anvender risikoen for at oplevet en SSE fra lutetium-177-armen i VISION for interventionsarmene i begge af de sundhedsøkonomiske analyser (15,6 %). For komparatorarmene anvendes risikoen fra hhv. cabazitaxel-armen i CARD (18,6 %) og SoC armene i VISION (17,3 %). Ansøger inkluderer omkostninger for 4 typer af SSE, se Tabel 22. Andelen af hver type af hændelse stammer fra den samlede population i VISION og fordelingen anvendes for både intervention og komparator i de to analyser.

**Tabel 24. Omkostninger til håndtering af symptomatiske skeletrelaterede hændelser (SSE) anvendt i ansøgers hovedanalyse**

|                                   | Andele       | Enhedsomkostning, DKK | Kilde, DRG 2025                                                                                    |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Andel patienter med mindst én SSE |              |                       |                                                                                                    |
| Lutetium-177                      | 15,6 %       |                       |                                                                                                    |
| Cabazitaxel                       | 18,6 %       |                       |                                                                                                    |
| SoC                               | 17,3 %       |                       |                                                                                                    |
| Fordeling af type SSE             |              |                       |                                                                                                    |
| Strålebehandling af knogler       | 59,3 %       | 11.505                | 27MP14: Stråleplanlægning, konventionel, med strålebehandling, 1-2 fraktioner (ekskl. stereotaksi) |
| Patologisk fraktur                | 13,6 %       | 46.114                | 08MA02: Konservativt behandlet patologisk fraktur                                                  |
| Knoglekirurgi                     | 11,9 %       | 29.552                | 08MP59: Mindre knogleoperationer, øvrige                                                           |
| Rygmarvskompression               | 15,3 %       | 54.790                | 08MP06: Dekompression                                                                              |
| <b>SUM</b>                        | <b>100 %</b> |                       |                                                                                                    |



### **Medicinrådets vurdering af omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser**

Medicinrådet vurderer ikke at neutropeni i sig selv vil være forbundet med et hospitalsbesøg. Desuden er der stor usikkerhed ved at bruge data fra to forskellige kilder til at estimere omkostningerne til håndtering af SSE da patienterne kan have fået forskellig knoglestyrkende medicin. Tallene for andelen, som får SSE, som ansøger bruger ligger i øvrigt tæt, og kan være udtryk for tilfældig variation. Medicinrådet fjerner omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser og SSE i sammenligningen med cabazitaxel, da det ikke er klart, at omkostningerne skal være forskellige i hhv. lutetium-177- og cabazitaxel-armen. I sammenligningen med SoC fjernes omkostningerne til håndtering af SSE.

#### **2.4.5 Efterfølgende behandlinger**

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med systemisk kræftbehandling efter progression i de to sundhedsøkonomiske analyser. Lægemiddelomkostninger er estimeret på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Patienterne er i ansøgers analyse kandidater til efterfølgende behandling, når de forlader PD-stadiet. Ansøger tilskriver omkostningerne til efterfølgende behandling når patienterne forlader PF-stadiet, altså progredierer eller dør. Samtlige patienter er derfor kandidater til efterfølgende behandling i ansøgers analyse.

Ansøger har inkluderet tre mulige efterfølgende behandlinger på tværs af de to sundhedsøkonomiske analyser, nemlig efterfølgende behandling med cabazitaxel, radium-223 og stråleterapi. Andelen varierer på tværs af de to sundhedsøkonomiske analyser og på tværs af behandlingsarmene, se Tabel 23. Ansøger antagelser vedr. andelen, som modtager behandlingerne samt antagelserne om det gennemsnitlige doser stammer fra konsultationer med danske klinikere.

For stråleterapi anvender ansøger DRG-taksten for gruppen 27MP14: "Stråleplanlægning, konventionel, med strålebehandling, 1-2 fraktioner (ekskl. stereotaksi)" med en takst på 11.505 DKK (DRG 2025).

For cabazitaxel antager ansøger, at administrationen kræver to hospitalsforløb per administration, da patienterne skal op på hospitalet dagen før selve administrationer til blodprøver. Administrationen af radium-223 dichlorid kræver ét ambulant besøg. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.543 DKK (DRG 2025: 11MA98) **[10]**.

Ansøgers antagelser vedr. BSA og lægemiddelspild for cabazitaxel som efterfølgende behandling er de samme som beskrevet i afsnit 2.4.1.



**Tabel 25. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse**

| Efterfølgende behandling | Dosis/DRG-gruppe | Lutetium-177-armen (efter 1 taxan) | Cabazitaxel -armen | Lutetium-177-armen (efter 2 taxaner) | SoC-armen | Antal doser/ behandling |
|--------------------------|------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------|-------------------------|
| Cabazitaxel              | 38 mg            | 15 %                               | 0 %                | 0 %                                  | 0 %       | 6                       |
| Radium-223 dikloride     | 6.000 KBq        | 0 %                                | 50 %               | 0 %                                  | 0 %       | 4                       |
| Stråleterapi             | 27MP14           | 5 %                                | 5 %                | 5 %                                  | 0 %       | 2                       |

#### Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet ændrer andelen, som vil modtage cabazitaxel som efterfølgende behandling efter behandling med lutetium-177 i sammenligningen med cabazitaxel til [REDACTED] så det svarer til markedsoptaget af lutetium-177 i den efterfølgende linje, se afsnit 3.1.

Medicinerådet vurderer, at en lille andel af patienterne vil modtage radium-223 dichlorid efter behandling med lutetium-177. Medicinerådet ændrer andelen som modtager radium-223 dichlorid i de to sundhedsøkonomiske analyser, se Tabel 23.

Medicinerådet fjerner omkostninger til efterfølgende behandling med stråleterapi i begge de sundhedsøkonomiske analyser, da Medicinerådet vurderer at omkostningerne til dette vil være sammenligneligt i de forskellige behandlingsarme.

**Tabel 26. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse**

| Efterfølgende behandling | Dosis     | Lutetium-177-armen (efter 1 taxan) | Cabazitaxel -armen | Lutetium-177-armen (efter 2 taxaner) | SoC-armen | Antal doser/ behandling |
|--------------------------|-----------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------|-------------------------|
| Cabazitaxel              | 38 mg     | [REDACTED]                         | 0 %                | 0 %                                  | 0 %       | 7                       |
| Radium-223 dichlorid     | 6.000 KBq | 5 %                                | 10 %               | 10 %                                 | 0 %       | 4                       |



#### 2.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens samlede tid på hospitalet samt transporttid. Antallet af hospitalsbesøg følger antagelserne vedr. administration- og monitoreringsbesøg i afsnit 2.4.2 og 2.4.3.

Ansøger antager, at den samlede transporttid patienterne bruger på per hospitalsbesøg er 60 minutter. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [11].

Ansøger antager, at infusionen med lutetium-177 tager 30 minutter, og at patienten skal forblive på hospitalet 6 timer efter infusionen. For cabazitaxel antager ansøger, at patienterne bruger 1,5 time ifm. administrationen og 15 minutter på blodprøven dagen inden administrationen.

For monitoreringsbesøgende antager ansøger at konsultationsbesøget samt EKG og blodprøver tager 20 minutter. Knogleskanning, CT-skanning og PET/CT-skanning antages at tage 30 minutter.

Den samlede tid patienten bruger på hver hospitalsbesøg inkl. transporttid fremgår af Tabel 25.

**Tabel 27. Patienters tidsforbrug i forbindelse med forskellige hospitalsbesøg anvendt i ansøgers hovedanalyse**

|                                                                                | Tidsforbrug (inkl. transporttid) |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Administration af lutetium-177                                                 | 7,5 timer                        |
| Administration af cabazitaxel                                                  | 2,5 timer                        |
| Blodprøve før administration af cabazitaxel                                    | 1,25 timer                       |
| Forundersøgelse; EKG og blodprøver, knogleskanning. CT-skanning (lutetium-177) | 2,33 timer                       |
| Forundersøgelse; PET/CT (lutetium-177)                                         | 1,5 timer                        |
| Konsultationsbesøg                                                             | 1,33 timer                       |
| CT-skanning                                                                    | 1,5 timer                        |
| Knogleskanning                                                                 | 1,5 timer                        |

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet forventer, at patienterne ved den første administration af lutetium-177 vil blive indlagt i til observation i 24 timer. Ved første administration af lutetium-177 antager Medicinrådet patientomkostninger for 16 timer under antagelse af, at patienten sover i 8 timer, og disse 8 timer ikke kan bruges på anden nyttiggivende aktivitet, hvis patienten ikke var indlagt.



Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser til estimering af patientomkostninger.

#### 2.4.7 Terminale omkostninger

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger i form af palliativ behandling. Medicinerådet fjerner disse omkostninger fra den sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes, at den palliative indsats varierer meget og tilpasses den enkelte patients sygdom og behandlingsforløb både på og udenfor hospitalet, og at der ikke findes evidens for hvilken behandling patienterne reelt modtager.

## 2.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyser, disse fremgår af Tabel 26 og Tabel 27.

**Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse i sammenligningen med cabazitaxel**

| Antagelser                                              | Ansøger                     | Medicinerådet                            | Henvisning   |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|--------------|
| rPFS HR                                                 | ■                           | Scenarie 1: ■<br>Scenarie 2: 0,72        | Afsnit 1.9.1 |
| OS HR                                                   | ■                           | Scenarie 1: ■<br>Scenarie 2: 0,92        | Afsnit 1.9.2 |
| Ekstrapolering rPFS (lutetium-177-armen)                | Spline-on-hazard (2 knuder) | Stratificeret spline-on-hazard (1 knude) | Afsnit 1.9.1 |
| Ekstrapolering OS (lutetium-177-armen)                  | Gamma                       | Stratificeret Weibull                    | Afsnit 1.9.2 |
| Spild cabazitaxel                                       | 10 %                        | 0 %                                      | Afsnit 2.4.1 |
| Antal doser cabazitaxel                                 | 6                           | 7                                        | Afsnit 2.4.1 |
| Antal doser lutetium-177                                | ■                           | ■                                        | Afsnit 2.4.1 |
| Antal hospitalsbesøg per administration af lutetium-177 | 1                           | 2                                        | Afsnit 2.4.2 |
| Indlæggelse ved første administration af lutetium-177   | Ekskluderet                 | Inkluderet                               | Afsnit 2.4.2 |



| Antagelser                                     | Ansøger    | Medicinrådet | Henvisning   |
|------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|
| Monitoreringsomkostninger                      | Se afsnit  | Se afsnit    | Afsnit 2.4.3 |
| Omkostninger til uønskede hændelser og SSE     | Inkluderet | Ekskluderet  | Afsnit 2.4.4 |
| Efterfølgende behandling                       | Se afsnit  | Se afsnit    | Afsnit 2.4.5 |
| Patienttid, første behandling med lutetium-177 | 6,5 timer  | 16 timer     | Afsnit 2.4.6 |
| Terminale omkostninger                         | Inkluderet | Ekskluderet  | Afsnit 2.4.7 |

**Tabel 29. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse i sammenligningen med SoC**

| Antagelser                                              | Ansøger                                  | Medicinrådet              | Henvisning    |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------------|
| Antagelse om "hazard cap"                               | Inkluderet                               | Ekskluderet               | Afsnit 1.10.3 |
| Ekstrapolering rPFS (lutetium-177-armen)                | Stratificeret spline-on-hazard (3 knude) | Spline-on-hazard(1 knude) | Afsnit 1.10.2 |
| Ekstrapolering rPFS (SoC-armen)                         | Stratificeret spline-on-hazard (3 knude) | Spline-on-hazard(1 knude) | Afsnit 1.10.2 |
| Antal doser lutetium-177                                | ■                                        | ■                         | Afsnit 2.4.1  |
| Antal hospitalsbesøg per administration af lutetium-177 | 1                                        | 2                         | Afsnit 2.4.2  |
| Indlæggelse ved første administration af lutetium-177   | Ekskluderet                              | Inkluderet                | Afsnit 2.4.2  |
| Omkostninger til neutropeni og SSE                      | Inkluderet                               | Ekskluderet               | Afsnit 2.4.4  |
| Efterfølgende behandling                                | Se afsnit                                | Se afsnit                 | Afsnit 2.4.5  |
| Patienttid, første behandling med lutetium-177          | 6,5 timer                                | 16 timer                  | Afsnit 2.4.6  |
| Terminale omkostninger                                  | Inkluderet                               | Ekskluderet               | Afsnit 2.4.7  |



## 2.6 Resultater

### 2.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse: Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem lutetium-177 og cabazitaxel er ca. [REDACTED] DKK i de to scenarierne. QALY-gevinsten er ca. 0,3 QALY (0,4 leveår) i scenarie 1 og 0,1 QALY (0,1 leveår) i scenarie 2. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY i scenarie 1 og ca. [REDACTED] DKK pr. QALY i scenarie 2. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 640.000 DKK i de to scenarier, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.900.000 DKK per QALY i scenarie 1 og 8.000.000 DKK per QALY i scenarie 2.

Resultaterne af Medicinrådets analyse er præsenteret i Tabel 28 og Tabel 29. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel.

**Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, scenarie 1, diskonterede tal**

|                                               | Lutetium-177 | Cabazitaxel                     | Forskel    |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------------|------------|
| Lægemiddelomkostninger                        | ██████████   | ██████████                      | ██████████ |
| Administrationsomkostninger                   | 16.229       | 21.602                          | -5.373     |
| Monitoreringsomkostninger                     | 32.662       | 23.038                          | 9.624      |
| Efterfølgende behandling                      | ██████████   | ██████████                      | ██████████ |
| Patientomkostninger                           | 27.730       | 12.022                          | 15.707     |
| Totale omkostninger                           | ██████████   | ██████████                      | ██████████ |
| Totale leveår                                 | 1,7          | 1,3                             | 0,4        |
| Totale QALY                                   | 1,3          | 1,0                             | 0,3        |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      |              |                                 |            |
|                                               |              | Beregnet med AIP: 1.481.443 DKK |            |
|                                               |              | Beregnet med SAIP: ██████████   |            |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) |              |                                 |            |
|                                               |              | Beregnet med AIP: 1.905.236 DKK |            |
|                                               |              | Beregnet med SAIP: ██████████   |            |

**Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets analyse, scenarie 2, diskonterede tal**

|  | Lutetium-177 | Cabazitaxel | Forskel |
|--|--------------|-------------|---------|
|--|--------------|-------------|---------|



|                                               |        |                                 |        |
|-----------------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| Lægemiddelomkostninger                        | ■      | ■                               | ■      |
| Administrationsomkostninger                   | 16.229 | 21.602                          | -5.373 |
| Monitoreringsomkostninger                     | 32.662 | 23.808                          | 8.854  |
| Efterfølgende behandling                      | ■      | ■                               | ■      |
| Patientomkostninger                           | 27.730 | 12.232                          | 15.497 |
| Totale omkostninger                           | ■      | ■                               | ■      |
| Totale leveår                                 | 1,7    | 1,6                             | 0,1    |
| Totale QALY                                   | 1,3    | 1,3                             | 0,1    |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      |        |                                 |        |
|                                               |        | Beregnet med AIP: 6.997.471 DKK |        |
|                                               |        | Beregnet med SAIP: ■            |        |
|                                               |        | Beregnet med AIP: 8.066.442 DKK |        |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) |        |                                 |        |
|                                               |        | Beregnet med SAIP: ■            |        |

### 2.6.2 Resultat af Medicinrådets analyse: Lutetium-177 sammenlignet med SoC

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem lutetium-177 og SoC er ca. ■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,2 QALY (0,3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■ DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 750.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 3.000.000 DKK per QALY.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 30. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til lutetium-177.

**Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

|                             | Lutetium-177 | SoC | Forskel |
|-----------------------------|--------------|-----|---------|
| Lægemiddelomkostninger      | ■            | ■   | ■       |
| Administrationsomkostninger | 15.859       | 0   | 15.859  |



|                                               |        |                                 |        |
|-----------------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| Monitoreringsomkostninger                     | 33.848 | 3.220                           | 30.628 |
| Bivirkningsomkostninger                       | 169    | 68                              | 101    |
| Efterfølgende behandling                      | ■      | ■                               | ■      |
| Patientomkostninger                           | 26.919 | 815                             | 26.104 |
| Totale omkostninger                           | ■      | ■                               | ■      |
| Totale leveår                                 | 1,3    | 1,0                             | 0,3    |
| Totale QALY                                   | 1,1    | 0,8                             | 0,2    |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      |        |                                 |        |
|                                               |        | Beregnet med AIP: 2.474.633 DKK |        |
|                                               |        | Beregnet med SAIP: ■            |        |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) |        |                                 |        |
|                                               |        | Beregnet med AIP: 3.013.833 DKK |        |
|                                               |        | Beregnet med SAIP: ■            |        |

### 2.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser: Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor den samlede overlevelse for lutetium-177-armen modelleres med forskellige parametriske fordelinger. Det skyldes usikkerhed vedr. antallet af langtidsoverlevende i efter opfølgningstiden i VISION. Det forventes at disse følsomhedsanalyser delvist afspejler den strukturelle usikkerhed der er ved valg af ekstrapoleringsmodel og fremskrivningerne af OS-data for lutetium-177-armen. Derudover udføres en følsomhedsanalyse, hvor der inkluderes et spild ved administrationen af lutetium-177.

Resultaterne er følsomme over for valg af parametrisk funktion for samlet overlevelse for lutetium-177-armen. I scenarie 1 varierer den inkrementelle QALY med ca. +/- 0,05 QALY, hvilket medfører en ændring i ICER'en på ca. ■. I scenarie 2 varierer den inkrementelle QALY med ca. +/- 0,01, hvilket medfører en ændring i ICER'en på ca. ■. Analysens resultater er generelt følsomme over for ændringer, da den modellerede QALY-gevinst er relativ lav, og ICER'en derfor påvirkes let.



Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, sammenligningen med cabazitaxel, scenarie 1, DKK

| Parameter                              | Følsomhedsanalyse                                                     | Rationale                                                   | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Resultatet af hovedanalysen            |                                                                       |                                                             | 0,34               |                                  |                                              |
| Spild af lutetium-177                  | Inkludere 5 % spild ifm. administrationen af lutetium-177             | Der forventes et mindre spild, som følge af patientfracfald | 0,34               |                                  |                                              |
| Ekstrapolering OS (lutetium-177-armen) | OS-data for lutetium-177-armen ekstrapoleres med gamma-fordelingen    | Usikkerhed om overlevelsen efter studieperioden             | 0,39               |                                  |                                              |
| Ekstrapolering OS (lutetium-177-armen) | OS-data for lutetium-177-armen ekstrapoleres med Gompertz-fordelingen | Usikkerhed om overlevelsen efter studieperioden             | 0,30               |                                  |                                              |



**Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, sammenligningen med cabazitaxel, scenarie 2, DKK**

| Parameter                              | Følsomhedsanalyse                                                     | Rationale                                                   | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Resultatet af hovedanalysen            |                                                                       |                                                             | 0,08               | ■                                | ■                                            |
| Spild af lutetium-177                  | Inkludere 5 % spild ifm. administrationen af lutetium-177             | Der forventes et mindre spild, som følge af patientfracfald | 0,08               | ■                                | ■                                            |
| Ekstrapolering OS (lutetium-177-armen) | OS-data for lutetium-177-armen ekstrapoleres med gamma-fordelingen    | Usikkerhed om overlevelsen efter studieperioden             | 0,09               | ■                                | ■                                            |
| Ekstrapolering OS (lutetium-177-armen) | OS-data for lutetium-177-armen ekstrapoleres med Gompertz-fordelingen | Usikkerhed om overlevelsen efter studieperioden             | 0,07               | ■                                | ■                                            |



### **Deterministiske følsomhedsanalyser: Lutetium-177 sammenlignet med SoC**

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, blandt andet ændringer af ekstrapoleringen af OS for lutetium-177-armen, antagelser om spild og ændringer af nytteværdierne

Resultatet er følsomt over for ændringen i valg af ekstrapoleringsmodel for OS for lutetium-177-armen. I følsomhedsanalysen, hvor der vælges en ekstrapoleringsmodel, som genererer en ca. 0,06 lavere QALY-gevinst stiger ICER'en med ca.

■■■■■ DKK/QALY. Derudover er resultaterne også følsomme overfor ændringen i nytteværdierne til et lavere niveau, hvor ICER'en stiger med ■■■■■ DKK/QALY. Analysens resultater er generelt følsomme over for ændringer, da den modellerede QALY-gevinst er relativ lav.



Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, sammenligningen med SoC, DKK

| Parameter                              | Følsomhedsanalyse                                                                     | Rationale                                                  | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Resultatet af hovedanalysen            |                                                                                       |                                                            | 0,25               | ■                                | ■                                            |
| Spild af lutetium-177                  | Inkludere 5 % spild ifm. administrationen af lutetium-177                             | Der forventes et mindre spild, som følge af patientfrafald | 0,25               | ■                                | ■                                            |
| Ekstrapolering OS (lutetium-177-armen) | OS-data for lutetium-177-armen ekstrapoleres med den stratificerede Weibull-fordeling | Usikkerhed om overlevelsen efter studieperioden            | 0,19               | ■                                | ■                                            |
| Hazard cap                             | Inkludere "hazard cap"                                                                | Usikkerhed den relative hazard for at dø                   | 0,27               | ■                                | ■                                            |
| Nytteværdier                           | Nytteværdierne sænkes til 0,756 i både PF- og PD-stadiet                              | Usikkerhed om, at nytteværdier er for høje                 | 0,23               | ■                                | ■                                            |

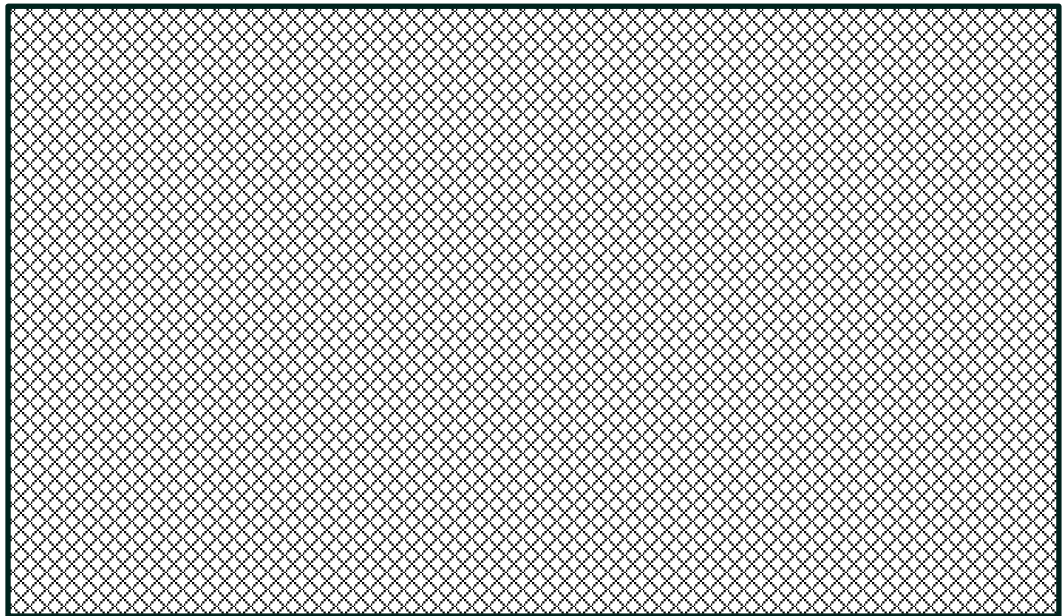


### Probabilistisk følsomhedsanalyse

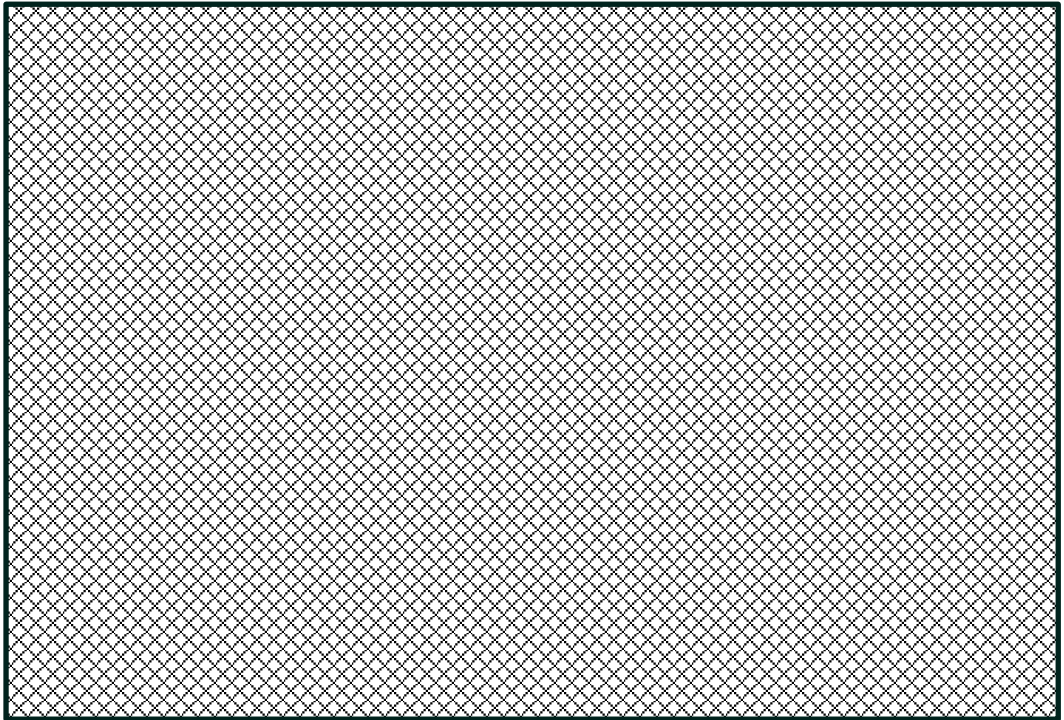
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for hver af de to sundhedsøkonomiske analyser til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punkttestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som nytteværdier, hazardratioer, behandlingstid for lutetium-177 samt parametrene der anvendes til ekstrapoleringerne af overlevelse og progressionsfri overlevelse. Ansøger har ikke inkluderet parametre, som relaterer sig til monitoreringsomkostningerne, patientomkostningerne eller efterfølgende behandling. Medicinrådet forventer ikke at en inklusion af disse parametre, havde ændret resultaterne fra PSA'en markant.

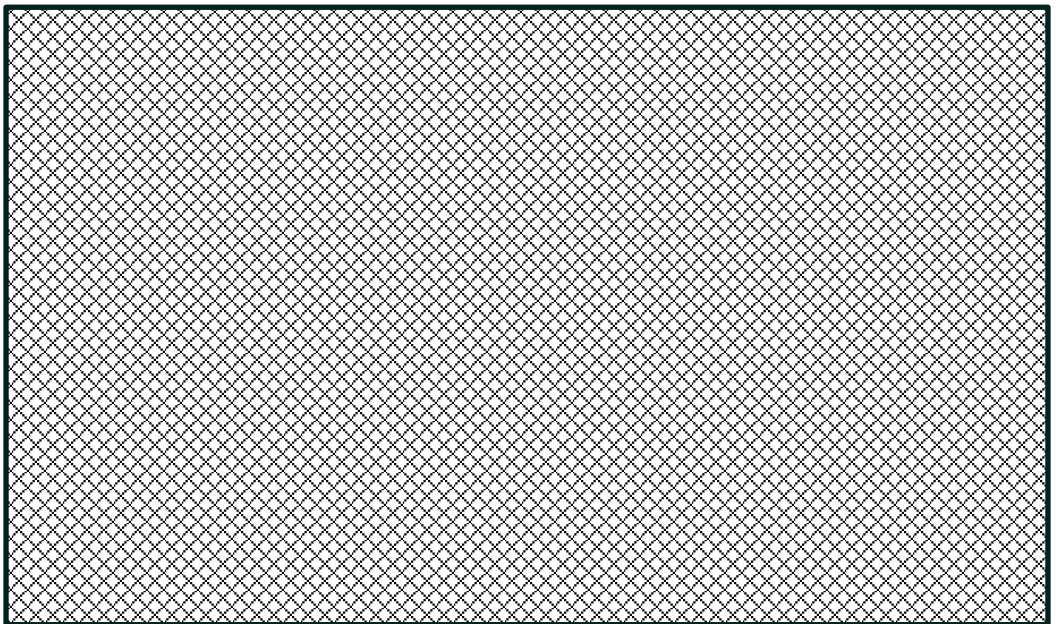
Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyser fremgår af Figur 14 for sammenligningen med cabazitaxel og Figur 16 for sammenligningen med SoC. Figur 15 og Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at lutetium-117 vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



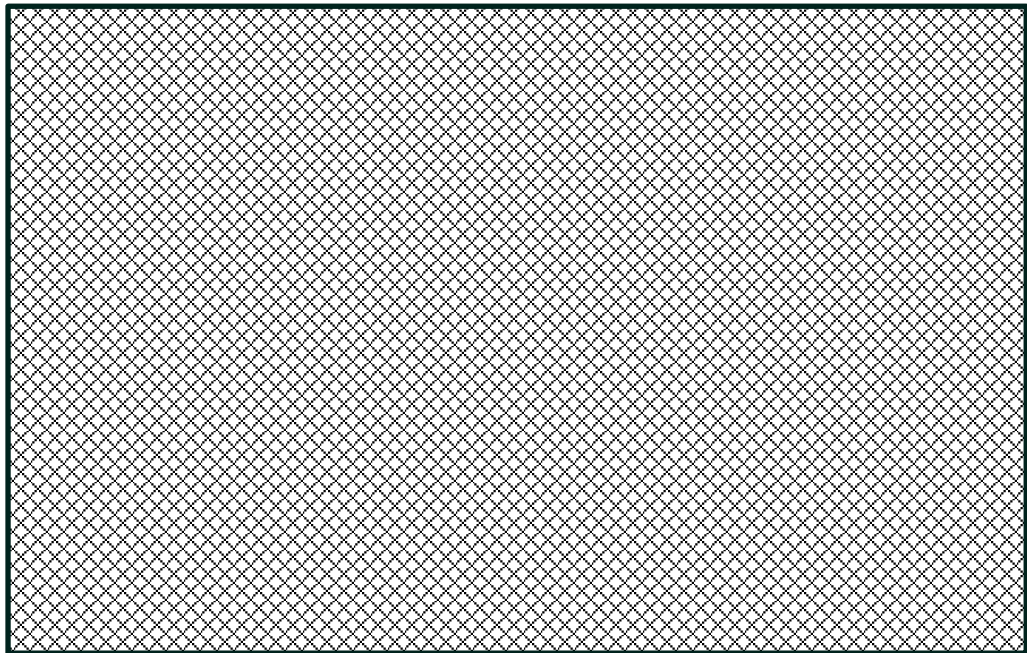
**Figur 14. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lutetium-177 og cabazitaxel**



Figur 15. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at lutetium-177 er omkostningseffektiv ift. cabazitaxel



Figur 16. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem lutetium-177 og SoC



**Figur 17. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at lutetium-177 er omkostningseffektiv ift. SoC**

Resultatet i Figur 14 og Figur 16 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med parametre, som påvirker QALY-gevinsten (QALY-gevinster mellem 0,1 og 0,6 i scenarie 1 og mellem -0,2 og 0,6 i scenarie 2 i sammenligningen med cabazitaxel og mellem 0 og 0,5 i sammenligningen med SoC). De inkrementelle omkostninger ligger mellem [redacted] og [redacted] i begge scenarier i sammenligningen med cabazitaxel og mellem [redacted] og [redacted] i sammenligningen med SoC. Det er primært parametrene der anvendes til ekstrapoleringerne af overlevelse samt statistisk usikkerhed ved estimeringen af hazardratioerne i sammenligningen med cabazitaxel, som bidrager til variation i de simulerede ICER-estimer.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som størrelsen hazardratioen, valg af ekstrapoleringsmodel eller usikkerheden vedr. nytteværdierne i sammenligningen med SoC. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

## 2.7 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 33 og Tabel 34 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER'ere i de to sundhedsøkonomiske analyser. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 2.6.3.



**Tabel 36. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER'ere: Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel**

| Usikkerhed                                                                                                                                                 | Beskrivelse                                                                                                                                                                                      | Analyse og betydning for resultatet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Strukturelt</b>                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Relativ effekt:<br><br>MAIC-analyse og<br>Buchers analysen af<br>effekt mellem VISION<br>(lutetium-177) og CARD<br>(cabazitaxel)<br><br>Afsnit 1.5 og 1.12 | Studiepopulationer og<br>studiedesigns i de to studier<br>er ikke sammenlignelige, og<br>det er usikkert hvad det har<br>af betydning for resultatet<br>af den<br>sundhedsøkonomiske<br>analyse. | Søgt belyst med to scenarier.<br>Medicinerådet kan ikke vurdere, om<br>det ene scenarie i højere grad vil<br>repræsentere forventet dansk klinisk<br>praksis end det andet, og scenarierne<br>skal ikke fortolkes som et spænd, da<br>de begge kan være biased, som ikke<br>kan retningsbestemmes. rPFS- og OS-<br>effekten kan både være over- eller<br>underestimeret i de to scenarier.                                                                                                                              |
| Relativ effekt:<br><br>Valg af<br>ekstrapoleringsmodel<br>for OS i lutetium-177-<br>armen<br><br>Afsnit 1.9.2                                              | Usikkerhed om OS-kurvens<br>forløb efter studieperioden                                                                                                                                          | Testet i deterministiske<br>følsomhedsanalyser. Der er udført<br>følsomhedsanalyser, hvor OS-kurven<br>for lutetium-177 armen ligger på et<br>hhv. højere og lavere niveau, og som<br>stadig er klinisk plausibel. I<br>følsomhedsanalyserne varieres QALY-<br>gevinsten med ca. +/- 0,05 QALY i<br>scenarie 1 og ca. +/- 0,01 QALY i<br>scenarie 2. I scenarie 1 varierer<br>ICER'eren med ca. +/- ■■■ DKK pr.<br>QALY i de to følsomhedsanalyser. I<br>scenarie 2 varierer ICER'eren med ca.<br>+/- ■■■ DKK pr. QALY. |
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| HR til at estimere relativ<br>rPFS og OS<br><br>Afsnit 1.5 og 2.6.3                                                                                        | Konfidensintervallerne for<br>HR'erne er brede som følge<br>af stikprøvestørrelser samt<br>de indirekte<br>sammenligninger                                                                       | Undersøgt i probabilistiske<br>følsomhedsanalyser, hvor variationen<br>i simuleringen af QALY-gevinsten<br>spænder mellem 0,1 og 0,6 i scenarie<br>1 og mellem -0,2 og 0,6 i scenarie 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Parametre i den valgte<br>ekstrapoleringsmodel<br>for lutetium-177-armen<br>for OS<br><br>Afsnit 1.5 og 1.10.3                                             | Der er usikkerhed ved de<br>estimerede parametre i den<br>anvendte<br>ekstrapoleringsmodel og<br>dermed i ekstrapoleringens<br>forløb                                                            | Undersøgt i probabilistiske<br>følsomhedsanalyser, hvor variationen<br>i simuleringen af QALY-gevinsten<br>spænder mellem 0,1 og 0,6 i scenarie<br>1 og mellem -0,2 og 0,6 i scenarie 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



**Tabel 37. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER: Lutetium-177 sammenlignet med SoC**

| Usikkerhed                                                                                   | Beskrivelse                                                                                                                                                                                 | Analyse og betydning for resultatet                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Strukturelt</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                        |
| Relativ effekt:<br>Valg af ekstrapoleringsmodel for OS i lutetium-177-armen<br>Afsnit 1.10.3 | Usikkerhed om OS-kurvens forløb efter studieperioden                                                                                                                                        | Testet i deterministiske følsomhedsanalyser. Hvis der anvendes en ekstrapoleringsmodel, hvor der estimeres en 0,06 lavere QALY-gevinst, men som stadig er klinisk plausibel, stiger ICER'eren med ca. ■■■ DKK pr. QALY |
| Helbredsrelateret livskvalitet<br>Afsnit 2.3                                                 | Nytteværdierne i VISION for progressionsfri patienter i subpopulationen, som har modtaget mindst 2 taxaner er høje ift. progredierede patienter i subpopulationen, som har modtaget 1 taxan | Testet i deterministiske følsomhedsanalyser. Ved at anvende nytteværdierne for PD-stadiet for subpopulationen, som har modtaget 1 taxan stiger ICER'eren ca. ■■■ DKK pr. QALY                                          |
| <b>Parameter</b>                                                                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                        |
| Parametre i de valgte ekstrapoleringsmodeller for OS<br>Afsnit 1.5 og 1.10.3                 | Der er usikkerhed ved de estimerede parametre i de anvendte ekstrapoleringsmodeller og dermed i ekstrapoleringernes forløb                                                                  | Undersøgt i probabilistiske følsomhedsanalyser, hvor variationen i simuleringen af QALY-gevinsten spænder mellem 0,1 og 0,5                                                                                            |

## 3. Budgetkonsekvenser

### 3.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 163 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med lutetium-177 efter 1 taxan-behandling For subpopulationen, som har modtaget mindst 2 taxaner antager ansøger, at der vil være ■■■ patienter, som vil være kandidater til behandling med lutetium-177.



Ved en anbefaling antager ansøger, at lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel vil have en markedsoptag på [REDACTED] i år 1 som gradvist vil stige til [REDACTED] i år 5.

Sammenlignet med SoC antager ansøger at markedsoptaget vil være på [REDACTED] i år 1 og stige til [REDACTED] i år 5 ved en anbefaling af lutetium-177.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 170 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med lutetium-177 i subpopulationen, som har modtaget 1 taxan og 150 i subpopulationen, som har modtaget mindst 2 taxaner til den pågældende indikation, jf. afsnit 1.2.

Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse for sammenligningen med cabazitaxel, hvor markedsoptaget er [REDACTED] i år 2-5, for at teste følsomheden af et hurtigere markedsoptag for budgetkonsekvenserne.

Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse for sammenligningen med SoC, hvor markedsoptaget ændres til [REDACTED] i alle år, da der er stor usikkerhed omkring, hvor mange patienter, som vil modtage behandlingen set i lyset af performance status og komorbiditet.

**Tabel 38. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år: Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel**

|                | År 1       | År 2       | År 3       | År 4       | År 5       |
|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales      |            |            |            |            |            |
| Lutetium-177   | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Cabazitaxel    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke |            |            |            |            |            |
| Lutetium-177   | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| Cabazitaxel    | 170        | 170        | 170        | 170        | 170        |



**Tabel 39. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år: Lutetium-177 sammenlignet med SoC**

|                | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales      |      |      |      |      |      |
| Lutetium-177   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| SoC            | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke |      |      |      |      |      |
| Lutetium-177   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| SoC            | 150  | 150  | 150  | 150  | 150  |

## 3.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af lutetium-177 vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 i de begge de to scenarier i sammenligningen mellem lutetium-177 og cabazitaxel. I sammenligningen med SoC vil budgetkonsekvenserne i år 5 være ca. ■ DKK. Resultatet er præsenteret i Tabel 37, Tabel 38 og Tabel 39

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 73 mio. DKK i år 5 i sammenligningen mellem lutetium-177 og cabazitaxel. Dette tal er ca. 40 mio. i sammenligningen med SoC.

**Tabel 40. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal: Scenarie 1, Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel**

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |



**Tabel 41. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal: Scenarie 2, Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel**

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

**Tabel 42. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal: Lutetium-177 sammenlignet med SoC**

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

### 3.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med et højere markedsoptag, som beskrevet i afsnit 3.2, vil omkostningerne i år 5 være ca. ■ DKK ved sammenligningen mellem lutetium-177 og cabazitaxel. Dette tal er ca. ■ DKK ved sammenligningen mellem lutetium-177 og SoC, se Tabel 40, Tabel 41 og Tabel 42.

**Tabel 43. Følsomhedsanalyse, markedsoptag på 70 % i år 2-5. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal: Scenarie 1, Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel**

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |



**Tabel 44. Følsomhedsanalyse, markedsoptag på 70 % i år 2-5. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal: Scenarie 2, Lutetium-177 sammenlignet med cabazitaxel**

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

**Tabel 45. Følsomhedsanalyse, markedsoptag på 50 % i år 1-5. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal: Lutetium-177 sammenlignet med SoC**

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |



## 4. Referencer

1. EMA: European Medicine Agency. Pluvicto. lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto>
2. DaProCa. Dansk Prostata Cancer Database Årsrapport 2022 [internet]. Tilgængelig fra: [https://ducg.dk/fileadmin/ingen\\_mappe\\_valgt/Prostata\\_rapport\\_2022\\_version\\_til\\_offe\\_ntliggoerelse\\_12062023\\_final.pdf](https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/Prostata_rapport_2022_version_til_offe_ntliggoerelse_12062023_final.pdf)
3. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091–103.
4. DAPROCA. Behandling af kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/behandling-af-kastrationsresistent-prostatacancer-crpc/>
5. 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.
6. Anderson-Bergman C. **icenReg** : Regression Models for Interval Censored Data in *R*. *J Stat Soft* [internet]. 2017 [citeret 4. november 2025];81(12). Tilgængelig fra: <http://www.jstatsoft.org/v81/i12/>
7. Wal WMVD, Geskus RB. **ipw** : An *R* Package for Inverse Probability Weighting. *J Stat Soft* [internet]. 2011 [citeret 4. november 2025];43(13). Tilgængelig fra: <http://www.jstatsoft.org/v43/i13/>
8. Jennings AC, Rutherford MJ, Latimer NR, Sweeting MJ, Lambert PC. Perils of Randomized Controlled Trial Survival Extrapolation Assuming Treatment Effect Waning: Why the Distinction Between Marginal and Conditional Estimates Matters. *Value in Health*. 2024;27(3):347–55.
9. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
10. Sundhedsdatastyrelsen. DRG 2025 [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/drg>
11. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/gpjgcotu/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-7.pdf>



## 5. Sammensætning af fagudvalg

| Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen   |                                         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Forperson                                                     | Indstillet af                           |
| <b>Per Kongsted</b><br><i>Overlæge</i>                        | Lægevidenskabelige Selskaber            |
| Medlemmer                                                     | Udpeget af                              |
| <b>Jimmi Søndergaard (næstforperson)</b><br><i>Overlæge</i>   | Region Nordjylland                      |
| <b>Grazvydas Tuckus</b><br><i>Overlæge</i>                    | Region Nordjylland                      |
| <b>Nina Boje Kibsgaard Jensen</b><br><i>Afdelingslæge</i>     | Region Midtjylland                      |
| <b>Steinbjørn Hansen</b><br><i>Overlæge</i>                   | Region Syddanmark                       |
| <b>Mike Allan Mortensen</b><br><i>Afdelingslæge</i>           | Region Syddanmark                       |
| <b>Christina Lindkvist Pedersen</b><br><i>Afdelingslæge</i>   | Region Sjælland                         |
| <b>Katharina Perell</b><br><i>Afdelingslæge</i>               | Region Hovedstaden                      |
| <b>Rasmus Bisbjerg</b><br><i>Overlæge</i>                     | Region Hovedstaden                      |
| <b>Philip Hojrizi</b><br><i>Farmaceut</i>                     | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| <b>Per Damkier</b><br><i>Professor, overlæge</i>              | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| <b>Ole Jensen</b><br><i>Patient/patientrepræsentant</i>       | Danske Patienter                        |
| <b>Ib Groth Clausen</b><br><i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter                        |



## 6. Versionslog

| Version | Dato              | Ændring                   |
|---------|-------------------|---------------------------|
| 1.0     | 17. december 2025 | Godkendt af Medicinrådet. |

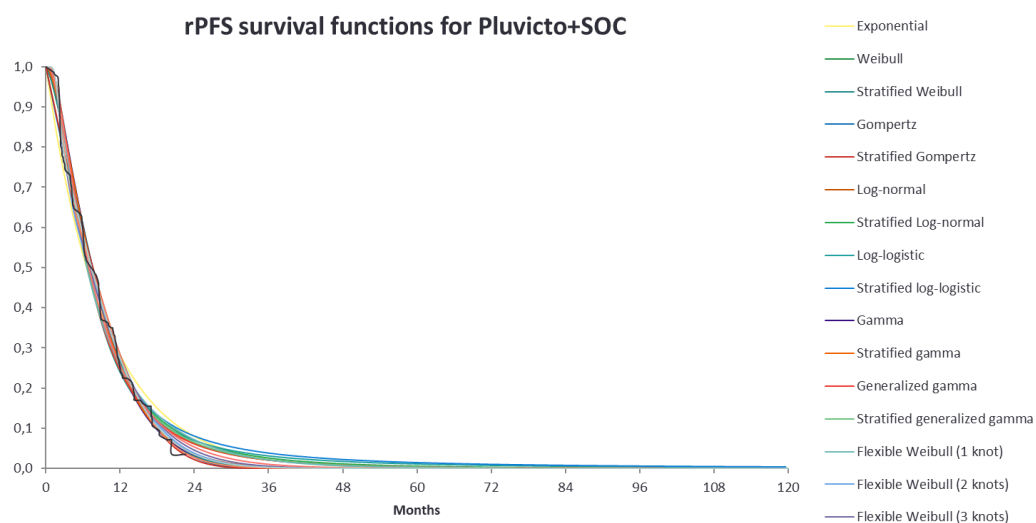


## 7. Bilag

### 7.1 Ekstrapoleringer

#### 7.1.1 Sammenligningen med cabazitaxel

##### 7.1.1.1 rPFS



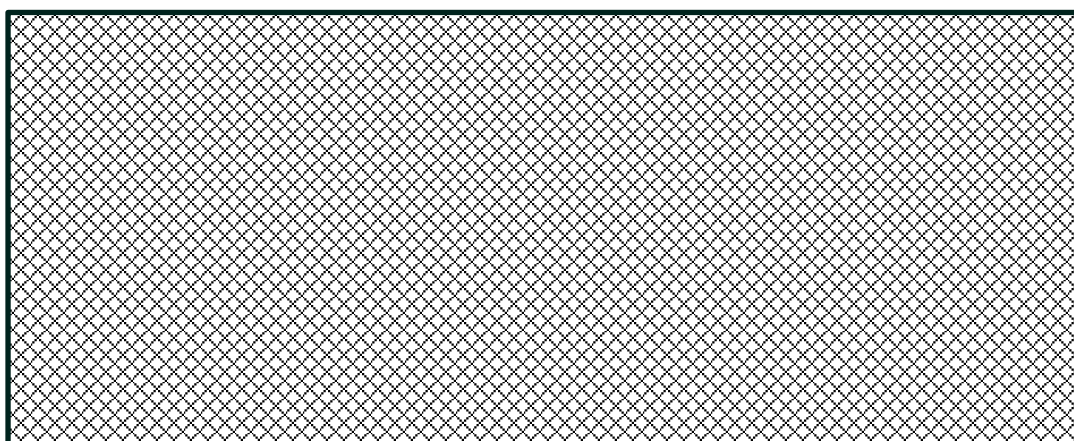
**Figur 18. Progressionsfri overlevelse (rPFS) lutetium-177 + SoC. Ansøgers forskellige parametriske modeller, data fra VISION (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

**Tabel 46. Rater for progressionsfri overlevelse (rPFS) lutetium-177 + SoC (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

|                       | 1 år  | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exponential           | 28,4% | 8,0% | 2,3% | 0,6% | 0,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Weibull               | 26,8% | 3,2% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Weibull    | 26,7% | 3,1% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Gompertz              | 28,4% | 2,8% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Gompertz   | 28,5% | 2,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Log-normal            | 24,3% | 6,1% | 2,1% | 0,8% | 0,4% | 0,2% | 0,1% | 0,1% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Log-normal | 25,4% | 7,1% | 2,6% | 1,1% | 0,6% | 0,3% | 0,2% | 0,1% | 0,1% | 0,0%  |



|                                       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Log-logistic                          | 24,0% | 7,0% | 3,1% | 1,8% | 1,1% | 0,8% | 0,6% | 0,4% | 0,3% | 0,3% |
| Stratified log-logistic               | 25,4% | 8,1% | 3,9% | 2,2% | 1,5% | 1,0% | 0,8% | 0,6% | 0,5% | 0,4% |
| Gamma                                 | 25,7% | 3,4% | 0,4% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified gamma                      | 25,9% | 3,7% | 0,4% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Generalized gamma                     | 24,5% | 6,2% | 2,1% | 0,9% | 0,4% | 0,2% | 0,1% | 0,1% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified generalized gamma          | 25,4% | 6,5% | 2,2% | 0,8% | 0,4% | 0,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (1 knot)             | 25,8% | 7,2% | 2,1% | 0,7% | 0,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (2 knots)            | 28,1% | 3,9% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (3 knots)            | 27,5% | 4,6% | 0,6% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  | 25,8% | 5,4% | 1,1% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) | 28,3% | 2,8% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (3 knots) | 27,5% | 3,5% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |



**Figur 19. Progressionsfri overlevelse (rPFS) capazitaxel. Ansøgers ekstrapoleringer baseret på HR'en fra NMA'en, data fra VISION (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

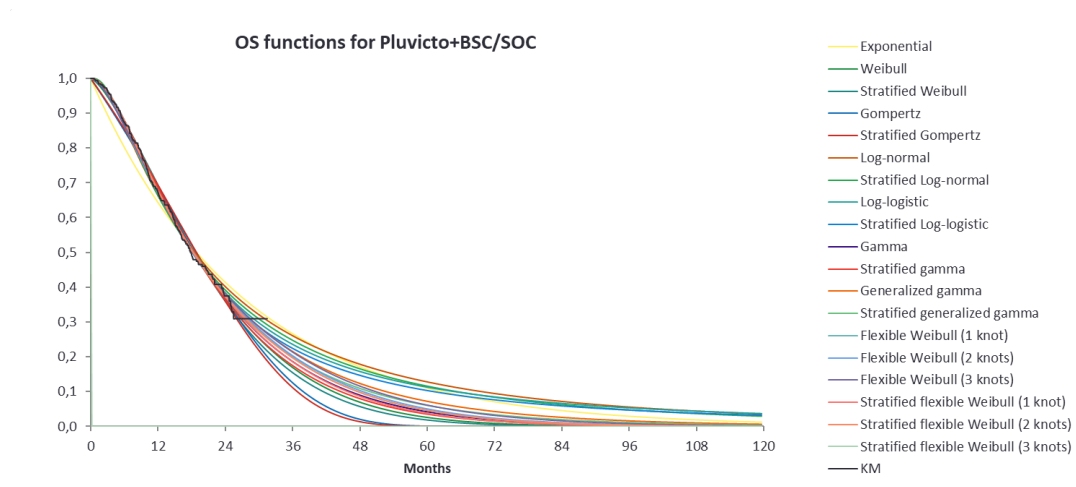


**Tabel 47. Rater for progressionsfri overlevelse (rPFS) cabazitaxel (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

|                                       | 1 år | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exponential                           | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Weibull                               | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified Weibull                    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Gompertz                              | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified Gompertz                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Log-normal                            | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified Log-normal                 | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Log-logistic                          | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified log-logistic               | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Gamma                                 | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified gamma                      | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Generalized gamma                     | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified generalized gamma          | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Flexible Weibull (1 knot)             | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Flexible Weibull (2 knots)            | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Flexible Weibull (3 knots)            | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified flexible Weibull (3 knots) | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |



### 7.1.1.2 OS



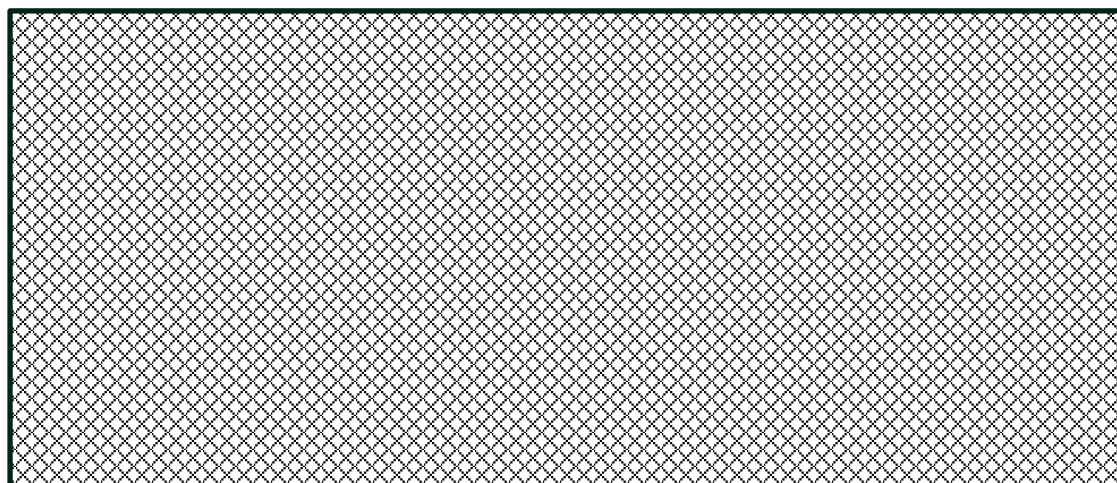
**Figur 20. Samlet overlevelse (OS) lutetium-177 + SoC. Ansøgers forskellige parametriske modeller, data fra VISION (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

**Tabel 48. Rater for samlet overlevelse (OS) lutetium-177 + SoC (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

|                         | 1 år  | 2 år  | 3 år  | 4 år  | 5 år  | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-------|
| Exponential             | 64,4% | 41,5% | 26,8% | 17,3% | 11,1% | 7,1% | 4,6% | 3,0% | 1,9% | 1,2%  |
| Weibull                 | 68,7% | 36,9% | 17,1% | 7,1%  | 2,6%  | 0,9% | 0,3% | 0,1% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Weibull      | 69,5% | 36,2% | 15,6% | 5,8%  | 1,9%  | 0,5% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Gompertz                | 68,9% | 36,8% | 12,7% | 2,1%  | 0,1%  | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Gompertz     | 69,5% | 36,2% | 11,3% | 1,4%  | 0,0%  | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Log-normal              | 66,5% | 40,3% | 26,2% | 18,0% | 12,9% | 9,5% | 7,2% | 5,6% | 4,4% | 3,6%  |
| Stratified Log-normal   | 66,5% | 39,3% | 24,9% | 16,7% | 11,7% | 8,4% | 6,3% | 4,8% | 3,7% | 2,9%  |
| Log-logistic            | 67,6% | 38,5% | 23,7% | 15,9% | 11,4% | 8,5% | 6,6% | 5,4% | 4,4% | 3,7%  |
| Stratified log-logistic | 67,9% | 37,7% | 22,6% | 14,8% | 10,4% | 7,7% | 5,9% | 4,7% | 3,8% | 3,2%  |
| Gamma                   | 68,4% | 37,3% | 18,8% | 9,1%  | 4,3%  | 1,9% | 0,9% | 0,4% | 0,2% | 0,1%  |
| Stratified gamma        | 68,9% | 36,6% | 17,6% | 8,1%  | 3,6%  | 1,5% | 0,7% | 0,3% | 0,1% | 0,0%  |
| Generalized gamma       | 67,6% | 38,4% | 21,7% | 12,5% | 7,3%  | 4,3% | 2,6% | 1,6% | 1,0% | 0,7%  |



|                                       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Stratified generalized gamma          | 68,0% | 37,4% | 20,2% | 11,0% | 6,1% | 3,4% | 2,0% | 1,1% | 0,7% | 0,4% |
| Flexible Weibull (1 knot)             | 67,3% | 38,0% | 20,0% | 9,9%  | 4,7% | 2,1% | 0,9% | 0,4% | 0,2% | 0,1% |
| Flexible Weibull (2 knots)            | 67,2% | 38,1% | 20,5% | 10,4% | 5,1% | 2,4% | 1,1% | 0,5% | 0,2% | 0,1% |
| Flexible Weibull (3 knots)            | 67,5% | 38,3% | 21,5% | 11,7% | 6,2% | 3,2% | 1,6% | 0,8% | 0,4% | 0,2% |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  | 68,0% | 37,4% | 18,8% | 8,8%  | 3,8% | 1,6% | 0,6% | 0,2% | 0,1% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) | 67,8% | 37,7% | 19,9% | 9,9%  | 4,7% | 2,1% | 1,0% | 0,4% | 0,2% | 0,1% |



**Figur 21. Samlet overlevelse (OS) capazitaxel. Ansøgers ekstrapoleringer baseret på HR'en fra NMA'en, data fra VISION (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

**Tabel 49. Rater for samlet overlevelse (OS) cabazitaxel (subpopulationen med 1 tidl. taxan)**

|                    | 1 år | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exponential        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Weibull            | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Stratified Weibull | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Gompertz           | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |

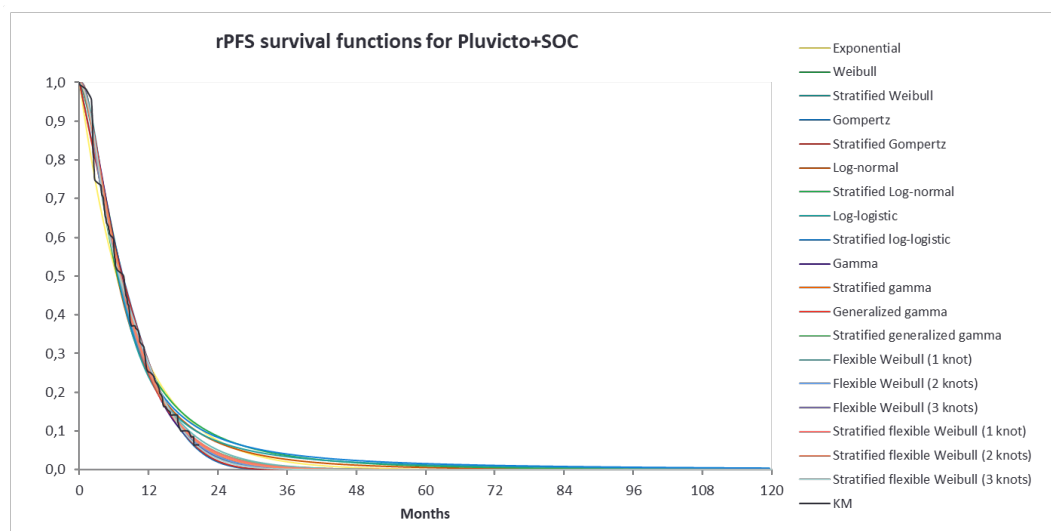


|                                       |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Stratified Gompertz                   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Log-normal                            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Stratified Log-normal                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Log-logistic                          |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Stratified log-logistic               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gamma                                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Stratified gamma                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Generalized gamma                     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Stratified generalized gamma          |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Flexible Weibull (1 knot)             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Flexible Weibull (2 knots)            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Flexible Weibull (3 knots)            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



## 7.1.2 Sammenligningen med SoC

### 7.1.2.1 rPFS



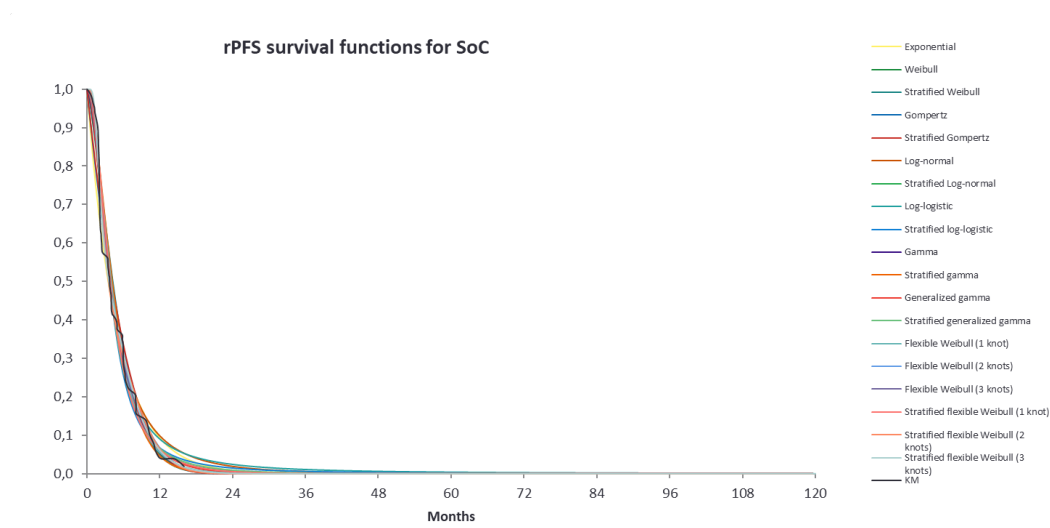
**Figur 22. Progressionsfri overlevelse (rPFS) lutetium-177 + SoC. Ansøgers forskellige parametriske modeller, data fra VISION (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)**

**Tabel 50. Rater for progressionsfri overlevelse (rPFS) lutetium-177 + SoC (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)**

|                       | 1 år  | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exponential           | 27,6% | 7,6% | 2,1% | 0,6% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Weibull               | 26,2% | 3,0% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Weibull    | 26,2% | 3,3% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Gompertz              | 27,9% | 2,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Gompertz   | 27,8% | 2,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Log-normal            | 24,7% | 7,1% | 2,7% | 1,2% | 0,6% | 0,3% | 0,2% | 0,1% | 0,1% | 0,1%  |
| Stratified Log-normal | 26,4% | 8,7% | 3,7% | 1,8% | 1,0% | 0,6% | 0,4% | 0,2% | 0,2% | 0,1%  |
| Log-logistic          | 24,0% | 7,4% | 3,4% | 2,0% | 1,3% | 0,9% | 0,6% | 0,5% | 0,4% | 0,3%  |



|                                       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Stratified log-logistic               | 25,3% | 8,4% | 4,1% | 2,4% | 1,6% | 1,1% | 0,9% | 0,7% | 0,5% | 0,4% |
| Gamma                                 | 25,3% | 3,5% | 0,4% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified gamma                      | 25,7% | 3,9% | 0,5% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Generalized gamma                     | 24,8% | 4,5% | 0,9% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified generalized gamma          | 25,5% | 4,5% | 0,8% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (1 knot)             | 25,5% | 5,2% | 1,0% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (2 knots)            | 26,9% | 3,5% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (3 knots)            | 27,5% | 3,0% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  | 25,7% | 4,4% | 0,6% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) | 26,2% | 4,0% | 0,5% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (3 knots) | 27,5% | 2,9% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |



**Figur 23. Progressionsfri overlevelse (rPFS) SoC. Ansøgers forskellige parametriske modeller, data fra VISION (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)**

**Tabel 51. Rater for progressionsfri overlevelse (rPFS) SoC (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)**

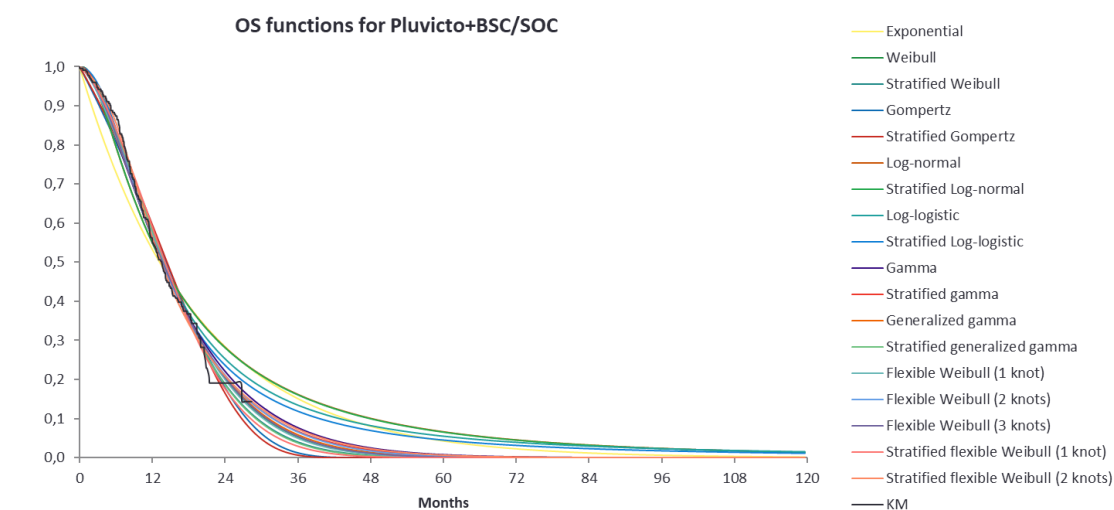
|                         | 1 år | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exponential             | 9,4% | 0,9% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Weibull                 | 5,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Weibull      | 4,9% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Gompertz                | 6,8% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Gompertz     | 6,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Log-normal              | 9,9% | 1,9% | 0,6% | 0,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Log-normal   | 6,2% | 0,7% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Log-logistic            | 9,1% | 2,4% | 1,1% | 0,6% | 0,4% | 0,3% | 0,2% | 0,2% | 0,1% | 0,1%  |
| Stratified log-logistic | 6,8% | 1,5% | 0,6% | 0,3% | 0,2% | 0,1% | 0,1% | 0,1% | 0,1% | 0,0%  |
| Gamma                   | 5,6% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified gamma        | 4,7% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |



|                                          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Generalized gamma                        | 6,5% | 0,4% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified<br>generalized gamma          | 6,7% | 0,9% | 0,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (1<br>knot)             | 5,6% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (2<br>knots)            | 6,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (3<br>knots)            | 6,4% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible<br>Weibull (1 knot)  | 6,3% | 0,6% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible<br>Weibull (2 knots) | 6,6% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible<br>Weibull (3 knots) | 6,6% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |



### 7.1.2.2 OS



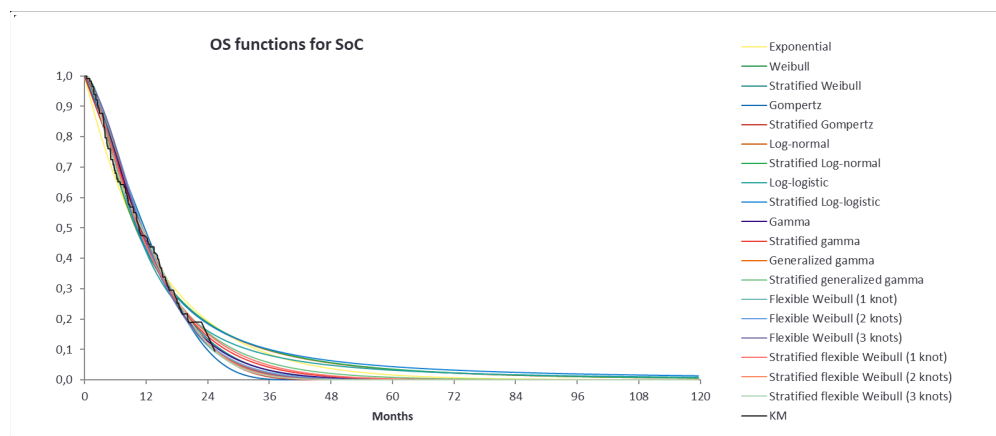
Figur 24. Samlet overlevelse (OS) lutetium-177 + SoC. Ansøgers forskellige parametriske modeller, data fra VISION (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)

Tabel 52. Rater for samlet overlevelse (OS) lutetium-177 + SoC (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)

|                         | 1 år  | 2 år  | 3 år  | 4 år  | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|-------|
| Exponential             | 53,4% | 28,5% | 15,2% | 8,1%  | 4,3% | 2,3% | 1,2% | 0,7% | 0,3% | 0,2%  |
| Weibull                 | 57,2% | 20,5% | 5,4%  | 1,1%  | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Weibull      | 58,1% | 19,0% | 4,1%  | 0,6%  | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Gompertz                | 58,8% | 18,1% | 1,3%  | 0,0%  | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Stratified Gompertz     | 59,8% | 16,7% | 0,7%  | 0,0%  | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |
| Log-normal              | 55,1% | 28,3% | 16,3% | 10,1% | 6,7% | 4,6% | 3,3% | 2,4% | 1,8% | 1,4%  |
| Stratified Log-normal   | 55,1% | 28,2% | 16,2% | 10,0% | 6,6% | 4,5% | 3,2% | 2,4% | 1,8% | 1,4%  |
| Log-logistic            | 56,3% | 25,4% | 13,5% | 8,3%  | 5,6% | 4,0% | 3,0% | 2,3% | 1,9% | 1,5%  |
| Stratified log-logistic | 56,3% | 23,8% | 12,0% | 7,0%  | 4,6% | 3,2% | 2,3% | 1,8% | 1,4% | 1,1%  |
| Gamma                   | 56,5% | 22,2% | 7,8%  | 2,6%  | 0,8% | 0,2% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0%  |



|                                       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Stratified gamma                      | 56,9% | 21,2% | 6,8% | 2,0% | 0,6% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Generalized gamma                     | 57,0% | 20,9% | 6,0% | 1,4% | 0,3% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified generalized gamma          | 58,3% | 18,8% | 3,9% | 0,5% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (1 knot)             | 57,4% | 20,2% | 5,1% | 1,0% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (2 knots)            | 56,6% | 21,3% | 6,7% | 1,8% | 0,4% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (3 knots)            | 56,6% | 20,7% | 5,6% | 1,2% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  | 59,2% | 17,8% | 3,0% | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) | 56,6% | 21,1% | 7,4% | 2,4% | 0,7% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (3 knots) | 56,6% | 20,7% | 6,5% | 1,8% | 0,4% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |



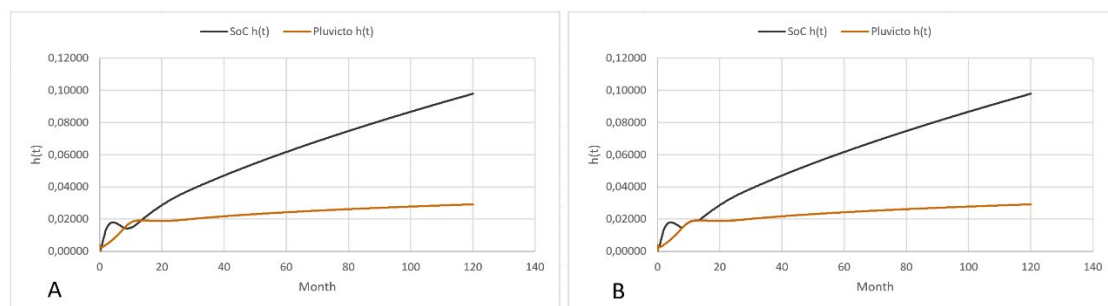
**Figur 25. Rater for samlet overlevelse (OS) SoC (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)**

**Tabel 53. Rater for samlet overlevelse (OS) SoC (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner)**

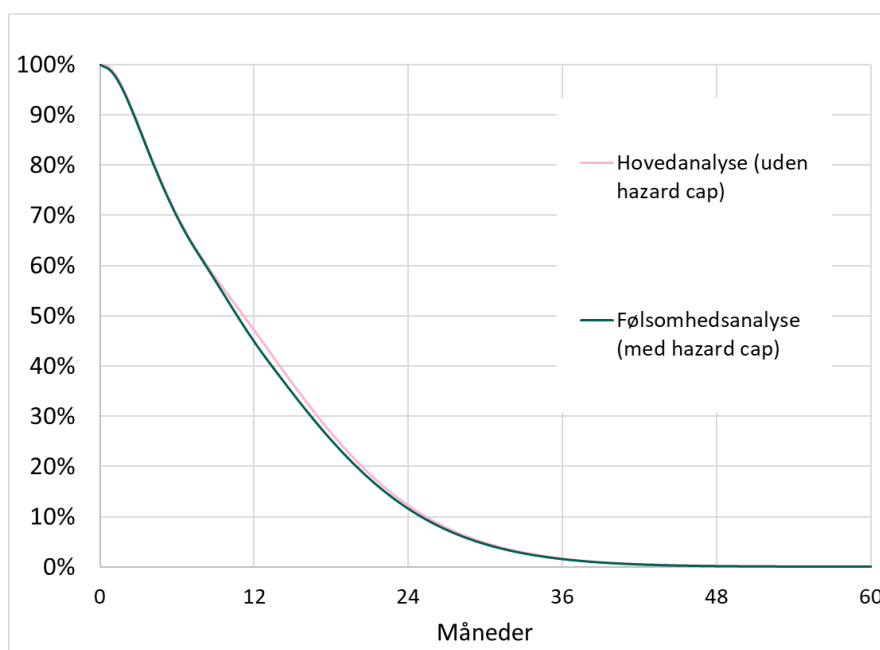
|  | 1 år | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
|  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |



|                                       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| Exponential                           | 44,1% | 19,5% | 8,6%  | 3,8% | 1,7% | 0,7% | 0,3% | 0,1% | 0,1% | 0,0% |
| Weibull                               | 46,8% | 11,6% | 1,9%  | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified Weibull                    | 45,8% | 13,6% | 3,2%  | 0,6% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Gompertz                              | 48,9% | 9,9%  | 0,3%  | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified Gompertz                   | 47,4% | 12,3% | 1,1%  | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Log-normal                            | 42,7% | 18,8% | 9,7%  | 5,6% | 3,5% | 2,3% | 1,6% | 1,1% | 0,8% | 0,6% |
| Stratified Log-normal                 | 42,8% | 19,0% | 9,9%  | 5,8% | 3,6% | 2,3% | 1,6% | 1,1% | 0,8% | 0,6% |
| Log-logistic                          | 42,3% | 16,2% | 8,2%  | 4,9% | 3,2% | 2,3% | 1,7% | 1,3% | 1,1% | 0,9% |
| Stratified log-logistic               | 43,3% | 18,6% | 10,1% | 6,4% | 4,4% | 3,2% | 2,5% | 2,0% | 1,6% | 1,4% |
| Gamma                                 | 45,0% | 12,9% | 3,2%  | 0,8% | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified gamma                      | 44,9% | 14,5% | 4,2%  | 1,2% | 0,3% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Generalized gamma                     | 46,4% | 11,9% | 2,2%  | 0,3% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified generalized gamma          | 44,1% | 15,7% | 5,8%  | 2,2% | 0,9% | 0,3% | 0,1% | 0,1% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (1 knot)             | 47,1% | 11,4% | 1,8%  | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (2 knots)            | 46,2% | 12,2% | 2,5%  | 0,4% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Flexible Weibull (3 knots)            | 46,1% | 11,8% | 2,0%  | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  | 44,3% | 15,3% | 4,9%  | 1,4% | 0,4% | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) | 47,2% | 12,3% | 1,6%  | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Stratified flexible Weibull (3 knots) | 47,1% | 12,0% | 1,3%  | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |



Figur 26. Hazardraterne fra de ekstrapolerede kurver OS-kurver (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner): A) Medicinerådets hovedanalyse (uden hazard cap). B) Følsomhedsanalyse (med hazard cap)



Figur 27. Ekstrapolering af OS for SoC-armen (subpopulationen med mindst 2 tidl. taxaner) med og uden hazard cap

## 7.2 Omkostninger – tabeller

Tabel 54. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (november 2025)

| Lægemiddel    | Styrke    | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] | Kilde |
|---------------|-----------|-------------------|------------|-------|
| Lutetium-177  | 7.400 MBq | 1                 |            | Amgro |
| Dexamethasone | 1 mg      | 100               |            | Amgro |
| Morphine      | 10 mg     | 100               |            | Amgro |
| Denosumab     | 120 mg    | 1                 |            | Amgro |



| Lægemiddel                                                               | Styrke    | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] | Kilde  |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|------------|--------|
| Cabazitaxel                                                              | 10 mg/ml  | 30 ml             |            | Amgros |
| Radium-223<br>dichloride                                                 | 6.000 KBq | 1                 |            | Amgros |
| Pris for Radium 223 dichloride er ikke i taksten. Afdelingerne køber til |           |                   |            |        |

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)