

Datum  
2022-05-19Vår beteckning  
4052/2021**SÖKANDE**AstraZeneca AB  
Pricing & Reimbursement B674  
151 85 Södertälje**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 20 maj 2022 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde, med den subventionsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lynparza	Filmdragerad tablett	100 mg	Blister, 56 tabletter	567228	23 357,32	23 870,72
Lynparza	Filmdragerad tablett	150 mg	Blister, 56 tabletter	172731	23 357,32	23 870,72

***Begränsningar***

Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

***Villkor***

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

## ANSÖKAN M.M.

Lynparza, tabletter, ingår idag i läkemedelsförmånerna med subventionsbegränsning till underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling. Patienterna ska även ha BRCA1/2-mutation eller annan defekt homolog rekombination, som definieras av genomisk instabilitet. Vid genomisk instabilitet subventioneras Lynparza tillsammans med bevacizumab medan patienter med BRCA1/2-mutation kan få Lynparza antingen som monoterapi eller i kombination med bevacizumab (dnr 515/2019 samt dnr 3736/2020).

Lynparza har därefter fått ytterligare en godkänd indikation för behandling i monoterapi hos vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonella läkemedel (NHA).

Astra Zeneca AB (företaget) har nu ansökt om utökad subvention för en begränsad del av användningen vid prostatacancer. Ansökan avser behandling av vuxna patienter med mCRPC och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter NHA och som redan har behandlats med docetaxel och kabazitaxel alternativt för vilka sådan behandling inte är lämplig.

## UTREDNING I ÄRENDET

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Medianåldern vid diagnos är 69 år. Ärftlighet är en stark riskfaktor för prostatacancer.

Indikationen för Lynparza (olaparib) vid prostatacancer innebär att patienter som har ärftlig mutation (germline) liksom patienter med förvärvad (somatic) mutation kan bli aktuella för behandling. BRCA1/2-mutationsstatus ska fastställas av ett erfaret laboratorium med en validerad testmetod innan behandling med Lynparza påbörjas.

Det finns idag flera möjliga behandlingsalternativ för patienter med mCRPC. I ett första skede rekommenderas antingen docetaxel eller typen nya hormonella läkemedel (NHA), utan inbördes rangordning. Valet i andra linjen beror av vilket läkemedel som givits tidigare. Enligt Lynparzas indikation ska patienter ha progredierat på en NHA, vilket innebär att de under pågående behandling med NHA ska ha förvärrats i sin sjukdom. Eftersom effekten av behandling med en NHA efter en tidigare genomgången behandling med NHA förväntas vara begränsad avråder vårdprogrammet från en sådan användning.

Enligt aktuellt vårdprogram utgör docetaxel, kabazitaxel och radium-223 möjliga behandlingsalternativ för patienter som omfattas av Lynparzas prostatacancerindikation. För patienter som inte kan, eller som redan har, behandlats med docetaxel och kabazitaxel återstår radium-223. Radium-223 kan endast bli aktuellt för patienter som har minst sex skelettmetastaser och inga metastaser i de inre organen. TLV:s expert anger att få patienter får radium-223. För övriga patienter återstår bästa understödande vård (BSC).

I fas III-studien, PROfound, som ligger till grund för godkännandet jämfördes olaparib mot läkarens val av NHA, hos patienter med mCRPC som tidigare progredierat på en NHA. PROfound inkluderade patienter med mutation i någon av 15 gener av bekräftad eller förväntad betydelse för DNA-reparation. Patienterna i PROfound delades in i två olika kohorter, A och B, baserat på typ av mutation/alternation. Patienter med BRCA1/2-mutation,

det vill säga den grupp som omfattas av olaparibs indikation, utgjorde cirka två tredjedelar av kohort A.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad i kohort A. Enligt studien PROfound ger behandling med olaparib längre progressionsfri och total överlevnad än behandling med läkarens val av NHA.

Två tredjedelar av patienterna i PROfound hade tidigare behandlats med taxaner, det vill säga docetaxel eller kabazitaxel. Ingen överlevnadsvinst för olaparib sågs hos patienter som var taxannaiva samtidigt som dessa patienter levde längre jämfört med patienter som tidigare behandlats med taxaner.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Lynparza jämförs med BSC. I analysen ingår även en jämförelse mot radium-223 baserad på de patienter i PROfound som hade skelettmastaser. Företaget anser dock inte att radium-223 utgör ett relevant jämförelsealternativ, utan endast behandling med BSC.

I den hälsoekonomiska analys som företaget inkommit med antas effekten i kontrollarmen i PROfound, det vill säga effekten av upprepad behandling med NHA, motsvara effekten av BSC för den aktuella patientgruppen. Effektskillnaden i PROfound antas därmed motsvara effektskillnaden mellan Lynparza och BSC.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

Vid prostatacancer som metastaserat till lymfkörtlar är medianöverlevnaden sex år med enbart hormonell behandling. Skelettmetastaser samt lever- och lungmetastaser innebär sämre prognos. Män med mutation i BRCA2 har betydande risk för kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) med särskilt dålig prognos. TLV bedömer att mCRPC har mycket hög svårighetsgrad.

#### *Relevanta jämförelsealternativ*

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter som redan har behandlats med docetaxel och kabazitaxel alternativ för vilka sådan behandling inte är lämplig. För dessa patienter bedömer TLV att radium-223 kan bli aktuellt för en begränsad grupp patienter med ett flertal skelettmetastaser och avsaknad av visceral metastaser. För övriga patienter återstår bästa understödande vård (BSC). TLV bedömer att såväl radium-223 som BSC utgör relevanta jämförelsealternativ.

#### *Klinisk effekt mot BSC*

Eftersom samtliga patienter i PROfound-studien tidigare hade progredierat på typen nya hormonella läkemedel (NHA) bedömer TLV att det är rimligt att anta att effekten av NHA i kontrollarmen är begränsad, det vill säga att behandling med NHA efter tidigare behandling med NHA motsvarar att inte få någon effektiv cancerbehandling. TLV bedömer därför, i likhet med företaget, att det är rimligt att använda kontrollarmen i PROfound som en ersättning för BSC för patienter som saknar effektiva behandlingsalternativ.

TLV bedömer att olaparib i PROfound har visat bättre effekt avseende progressionsfri- och total överlevnad jämfört med NHA, men patienterna i kontrollarmen har samtidigt erhållit en behandling som förväntas ha begränsad effekt. Efter progression hade patienterna i kontrollarmen möjlighet att inleda behandling med olaparib, så kallad cross-over. En majoritet av patienterna i NHA-armen inledde sådan behandling. En relativt hög andel patienter i olaparib-armen inledde också efterföljande behandling, främst med taxaner. Efterföljande behandling i båda armarna, liksom metod för justering av cross-over, bidrar till osäkerhet avseende skattad skillnad i överlevnad. TLV bedömer att företaget har visat att effekten av olaparib är bättre än effekten av BSC avseende både total överlevnad och progressionsfri överlevnad, men hur mycket bättre går inte att bedöma.

En stor andel patienter i studien, cirka två tredjedelar, hade tidigare behandlats med taxaner, docetaxel och i vissa fall även med kabazitaxel. En mindre andel patienter hade också behandlats med radium-223. Ingen överlevnadsvinst för olaparib sågs hos patienter som var taxannaiva samtidigt som dessa patienter levde längre, vilket talar för att taxaner har god effekt i patientgruppen.

### *Klinisk effekt mot radium-223*

Företaget har inte visat hur effekten av olaparib förhåller sig till behandling med radium-223 vid behandling av den aktuella patientgruppen.

### *Hälsoekonomisk analys mot BSC*

TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i hur väl effekten från PROfound-studien motsvarar effekten för den aktuella patientpopulationen samt hur länge effektfördelen kvarstår för Lynparza efter progression. För att i möjligaste mån särskilja effekten av taxaner från effekten av Lynparza utgår TLV i sitt grundscenari från den fördefinierade gruppen kohort A i studien PROfound, som endast inkluderar patienter som tidigare behandlats med taxaner.

I TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 900 000 kronor vid jämförelse mot BSC och antal vunna QALYs uppgår till 0,67. Osäkerheten i resultaten relaterar främst till den efterföljande behandlingen i båda armarna. För att undersöka osäkerheterna i analysen har TLV genomfört ett flertal känslighetsanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar mellan 550 000 – 1,02 miljoner kronor vid jämförelse med BSC. Majoriteten av känslighetsanalyserna resulterar i en rimlig kostnad i relation till nyttan.

TLV bedömer att kostnaden per QALY för behandling med Lynparza för patienter som saknar andra effektiva behandlingsalternativ inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

### *Hälsoekonomisk analys mot radium-223*

I företags jämförelse mot radium-223 uppgår kostnaden per QALY till 2,1 miljoner kronor. TLV bedömer att den kostnaden överstiger vad som är rimligt även vid tillstånd av mycket hög svårighetsgrad. TLV kan därför inte bevilja begränsad subvention för Lynparza för behandling av patienter som redan har behandlats med, alternativt inte kan behandlas med, docetaxel och kabazitaxel utan att även inkludera radium-223 i den begränsade subventionen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Lynparza subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

### *Upplysningar*

Lynparza, tabletter, ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Genom detta beslut är Lynparzas subvention förenat med följande sammanlagda begränsning. Subventioneras endast:

1) som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadi III och IV) BRCA1/2-muterad (germline och/eller somatisk) höggradig epitelial ovarial-,

tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling.

2) i kombination med bevacizumab för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab och vars cancer är associerad med en positiv status för defekt homolog rekombination (HRD) som definieras antingen av en BRCA1/2-mutation och/eller genomisk instabilitet.

3) som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), förbundsordförande Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärvars och läkemedelschefen Maria Landgren. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren och hälsoekonomen Anja Wikström och juristen Åsa Levin deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Lina Book

Sidbrytning

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.