

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Zejula (niraparib)

Utvärderad indikation

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal-cancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan skilja sig från förslaget i detta underlag. Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedömts omfattas av sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Zejula
Aktiv substans	Niraparib
ATC-kod	L01XX54
Beredningsform	Kapsel, hård
Företag	Tesaro Bio Sweden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-01-22
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Underhållsbehandling vid ovarialcancer efter återfall och svar på platinumkemoterapi.
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Lynparza respektive rutinmässig övervakning (ingen behandling)
Antal patienter i Sverige	Cirka 700 patienter per år insjuknar i ovarialcancer Cirka 130-160 patienter är aktuella för behandling enligt TLV:s kliniska experter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[--] miljoner kronor

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kapslar, hårda	100 mg	56 st	44 700	45 640,25
Kapslar, hårda	100 mg	84 st	67 050	68 096,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Charlotte Anderberg (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom), Lena Telerud (jurist) och Hannah Folkesson (hälsoekonom)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Kjell Bergfeldt, överläkare vid Skandionkliniken i Uppsala och Christer Borgfeldt, överläkare och professor vid Lunds Universitetssjukhus och Lunds Universitet. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2022/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Villkorstext

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

- Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) eller bukhinna (peritoneum).
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög för recidiverande ovarialcancer då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förtida död.
- Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.
- Zejula innehåller den aktiva substansen niraparib. Niraparib hämmar poly (ADP)-ribos) polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1 och PARP-2.
- TLV bedömer att kliniskt relevant jämförelsealternativ för patienter med BRCA-mutation, både ärftliga och somatiska, är Lynparza kapslar. För patienter utan BRCA-mutation bedömer TLV att ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning, är kliniskt relevant jämförelsealternativ.
- En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad fas III-studie med totalt 553 patienter har genomförts för att studera niraparibs effekt jämfört med placebo. Progressionsfri överlevnad (PFS) var statistiskt signifikant längre för patienter som behandlats med niraparib oavsett ärftlig BRCA-mutationsstatus. Data för total överlevnad är omogna. De vanligaste biverkningarna i den pivotala studien var påverkan på blodbildningen (trombocytopeni, anemi och neutropeni) och biverkningar relaterade till mag-tarmkanalen.
- TLV bedömer effekten av Zejula och Lynparza kapslar som jämförbar utifrån föreliggande kunskap för patienter med en BRCA-mutation.
- Med en hälsoekonomisk analys estimerar företaget kostnadseffektiviteten av att behandla patienter med ärftlig BRCA-mutation och patienter utan ärftlig BRCA-mutation.
- TLV har inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Zejula minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Zejula är behandlingskosten för Zejula lägre än för Lynparza kapslar vid behandling av patienter med ärftlig BRCA-muterad ovarialcancer som är i respons efter platinumkemoterapi vid återfall. För patienter med ovarialcancer utan ärftlig BRCA-mutation som är i respons efter

platinumkemoterapi vid återfall bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår står i rimlig proportion till nyttan vid beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen.

- Subventionen begränsas till användning i enlighet med den godkända indikationen, eftersom studier för användning i tidigare behandlingslinjer pågår och ytterligare godkända indikationer väntas.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Zejula ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning till den godkända indikationen.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Ovarialcancer (äggstockscancer).....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	14
2.1	Effektmått	14
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
3	Resultat	17
3.1	Företagets grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation	17
3.2	Företagets grundscenario för patienter utan ärvd BRCA-mutation	18
3.3	TLV:s grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation.....	19
3.4	TLV:s grundscenario för patienter utan ärvd BRCA-mutation	19
3.5	Budgetpåverkan.....	20
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	21
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	21
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	21
5	Regler och praxis	23
5.1	Den etiska plattformen	23
5.2	Författningstext m.m.	23
5.3	Praxis.....	23
6	Sammanvägning	24
7	Referenser	26
Bilagor	27	
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	27

1 Medicinskt underlag

1.1 Ovarialcancer (äggstockscancer)¹

Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna (ovarierna) eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) och bukhinna (peritoneum). Cirka 700 fall diagnostiseras varje år i Sverige och 10-15 procent är ärftliga och de flesta av dessa fall är kopplade till mutationer i BRCA²-generna[2]. Patienter med nedärvd mutation i den ena kopian av BRCA1 eller BRCA2 har uttalad predisposition för bröst- och ovarialcancer. De bär redan från födseln en mutation i kroppens alla celler[3]. En BRCA-mutation kan också uppstå i tumören och kallas då för somatisk.

Fem huvudtyper av ovarialcancer har kunnat urskiljas. Dessa har olika riskfaktorer, förlopp, prognos och behandling och de olika huvudtyperna hanteras därför som fem skilda sjukdomar. Den vanligaste tumörtyper är höggradig serös ovarialcancer som utgör 70 procent av totala antalet patienter. Dessa tumörer är vanligen snabbväxande, aggressiva och upptäcks oftast i ett avancerat stadium. Höggradigt serösa tumörer karakteriseras av genetisk instabilitet och upp till 50 procent av de höggradigt serösa ovarialcancerfallen kan ha störningar i BRCA-funktionen, vilket resulterar i defekter i reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott. BRCA är två av de viktigaste proteinerna i homologa rekombinations- och reparationssystemet (HRR)³.

1.2 Läkemedlet

Zejula innehåller den aktiva substansen niraparib. Niraparib hämmar poly (ADP)-ribos polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1 och PARP-2.

Läkemedlet erhöll centralt godkännande från Europeiska kommissionen i november 2017.

1.2.1 Indikation

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande⁴ höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

1.2.2 Verkningsmekanism

Niraparib hämmar enzymerna PARP-1 och PARP-2. PARP-enzymerna är en familj med totalt 17 proteiner som finns i cellkärnan. De är involverade i kromatinmodifiering, reglering av transkription, celledöd genom skapande av energikris i cellen, inflammation och DNA-reparation vid enkelsträngsbrott på DNA genom base excision repair[4].

Celler där BRCA-funktionen är defekt eller defekter finns i det homologa rekombinationssystemet (HRD, reparerar dubbelsträngsbrott i DNA) är känsligare för PARP-hämmare jämfört med celler där dessa system är intakta. Detta beror på att om reparationssystemet för dubbelsträngsbrott inte fungerar blir cellen i högre grad beroende av reparationssystemet för enkelsträngsbrott. När base excision repair då hämmas konverteras enkelsträngsbrott på DNA till dubbelsträngsbrott och detta leder till DNA-skador, apoptos och celledöd.

¹ Detta stycke baseras på [1]

² BRCA: BReast CAncer. Proteiner involverade i reparation av DNA vid dubbelsträngsbrott på DNA

³ HRR: homologous recombination and repair

⁴ Återkommande/återfall

1.2.3 Dosering/administrering

Zejula finns som hård kapsel i styrkan 100 mg. Den rekommenderade dosen av Zejula är tre kapslar oralt en gång dagligen. Behandling rekommenderas att fortsätta fram till sjukdomsprogression. Behandlingsuppehåll och/eller dosjusteringar i steg om en kapsel ner till en kapsel per dag rekommenderas för att hantera biverkningar.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer⁵

Patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos svarar i ca 70 procent av fallen på primär cytostatikabehandling. Majoriteten får dock återfall inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till progression, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Behandling vid återfall är vanligt och kan ge god lindring och förlängd överlevnad, men möjligheten till bot är för majoriteten av patienterna liten.

Optimal primärbehandling av avancerad ovarialcancer är en kombination av kirurgi och läkemedel. För patienter med avancerad sjukdom⁶ ges i första hand platinumbaserad kemoterapi⁷ med tillägg av paklitaxel i sex cykler. Därefter ges Avastin (bevacizumab) som singelbehandling i totalt upp till 15 månader. Till patienter med makroskopisk tumörfrihet efter operation och som inte får Avastin bör dostät paklitaxel i kombination med karboplatin i sex cykler övervägas.

Vid återfall i sjukdom efter primärbehandling är platinumfritt intervall den vanligaste surrogatmarkören för att avgöra vidare behandling. Har det gått mer än sex månader mellan återfall och avslutande av platinuminnehållande behandling klassificeras återfallet som platinumkänsligt. Men om det gått mindre än sex månader klassificeras det som platinumresistent.

För patienter med platinumkänsligt återfall rekommenderas karboplatin i kombination med paklitaxel eller pegylerat liposomalt doxorubicin alternativt karboplatin i kombination med gemcitabin om ovanstående behandlingar bedöms som olämpliga. Vid första återfallet, om Avastin ej använts vid primärbehandlingen och behandling med Lynparza (olaparib kapslar) inte är indicerat, kan Avastin övervägas till karboplatin och gemcitabinkombinationen. För patienter som svarar, partiellt eller komplett, på ovanstående platinuminnehållande kemoterapibehandling och som har BRCA-muterad (ärfilig eller somatisk⁸) ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer rekommenderas underhållsbehandling med PARP-1/2/3 hämmaren Lynparza kapslar.

För patienter med platinumresistent återfall rekommenderas behandling med kemoterapi som inte innehåller platinumpreparat.

Ett uppdaterat vårdprogram för epitelial ovarialcancer[5] har nyligen publicerats. Rekommendationen om att behandla med PARP-hämmare vid platinumkänsligt återfall begränsas inte längre till endast BRCA-muterade patienter dock med tillägget att det endast är patienter med BRCA-mutation som omfattas av läkemedelsförmånerna.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har valt att jämföra Zejula mot Lynparza kapslar för de patienter som har en ärvd BRCA-mutation. För de patienter som inte har ärvd BRCA-mutation görs jämförelsen mot ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning.

⁵ Detta stycke baseras på [1]

⁶ Avancerad epitelial-, tubar- eller primär peritonealcancer i FIGO-stadium IIIC med resttumör efter operation eller stadium IV. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)- stadium är en kirurgisk stadiindelning (I-IV) som beskriver var tumörer är lokaliserade samt storlek på dessa.

⁷ Karboplatin

⁸ förvärvat

Företaget anser inte att Avastin är ett relevant jämförelsealternativ eftersom det ges i kombination med kemoterapi. Beslutet att inleda behandling med Avastin tas i samband med beslut om kemoterapi. Detta i kontrast mot Zejula som endast ges till patienter som har svarat på platinuminnehållande behandling. Dessutom anför företaget att Avastin inte används i andra linjens behandling om detta alternativ redan har använts i primärbehandlingen.

Lynparza rekommenderas i vårdprogrammet från 2015 till patienter enligt indikationen för Lynparza kapslar. I det kommande vårdprogrammet rekommenderas behandling med PARP-hämmare till patienter vid återfall oavsett BRCA-mutationsstatus för patienter som svarar på platinumkemoterapi. Lynparza finns även i en tablettformulering med indikationen monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling. Denna formulering av Lynparza fick marknadsgodkännande den 28 maj 2018. Användning av Lynparza tabletter har inte rekommenderats och försäljningen av Lynparza tabletter är mycket låg. Lynparza tabletter har inte utvärderats av TLV och omfattas inte av läkemedelsförmånerna. Rubraca (rucaparib) är ytterligare en PARP-hämmare med indikationer vid ovarialcancer som överlappar med Lynparza tabletter för underhållsbehandling vid återfall. Rubraca finns idag inte tillgängligt i Sverige.

NT-rådet rekommenderar att avstå från att använda Avastin vid platinumkänslig ovarialcancer då den användningen inte bedömdes vara kostnadseffektiv[6].

Patienter med ovarialcancer kan delas in i fyra olika grupper beroende på genetisk förväntan att svara på behandling med PARP-hämmare så som niraparib. Hur dessa patienter fördelas mellan olika studier är olika. En indelning är:

- Patienter med en ärvd BRCA-mutation
- Patienter med en somatisk BRCA-mutation
- Patienter utan BRCA-mutation med defekter i HRR-systemet (HRD-positiva utan BRCA-mutation)
- Patienter utan vare sig BRCA-mutation eller andra defekter i HRR-systemet (HRD-negativa)

Företaget jämför i sin hälsoekonomiska analys patienter med ärvd BRCA-mutation med patienter från studien av Lynparza kapslar, Studie 19, där patienter med både ärvd och somatisk BRCA-mutation ingår. I företagens analys ingår patienter med somatisk BRCA-mutation i den grupp som jämförs mot rutinmässig övervakning.

TLV:s kliniska expert har kommenterat hur ovarialcancerpatienter testas avseende ovanstående mutationer i klinisk praxis i Sverige. Alla patienter med höggradigt serös ovarialcancer testas för ärvd BRCA-mutation. Test för att identifiera patienter med somatisk BRCA-mutation i tumören görs på två olika sätt i Sverige. På två kliniker skickas färskfrusen tumörvävnad för analys vid diagnos och övriga skickar formalinfixerat och paraffinbäddat prov från primärtumören för analys när PARP-hämmare blir aktuell. Tester för andra defekter i HRR-systemet görs inte. Vidare kommenterar TLV:s kliniska expert att PARP-hämmare har effekt i hela populationen, men att effekten förefaller störst hos patienter med ärvd BRCA-mutation, följt av patienter med somatisk mutation och därefter patienter med höggradigt serös ovarialcancer utan BRCA-mutation. I utredningen av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) av Lynparza tabletter[7] kommenteras att data för progressionsfri överlevnad vid ärvd BRCA-mutation respektive somatisk BRCA-mutation är överensstämmande för Lynparza kapslar.

TLV har bett företaget att komma in med en analys där Zejula jämförs mot Lynparza kapslar för patienter med både ärvd och somatisk BRCA-mutation och en analys där patienter utan BRCA-mutation, det vill säga patienter med och utan defekter i HRR-systemet, jämförs mot

ingen behandling. Företaget har inte inkommit med en sådan modell och de motiverar detta med att de anser att det mest korrekta är att hålla sig till den ursprungliga studiedesignen för att bibehålla den statistiska styrkan. Utöver det anför företaget att den kliniska signifikansen av patogeniciteten hos somatiska mutationer ännu inte är helt klarlagd och att relevansen för beslutsfattande i klinisk praxis därför är oklar.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att kliniskt relevant jämförelsealternativ för patienter med BRCA-mutation, både ärftliga och somatiska, är Lynparza kapslar.

För patienter utan BRCA-mutation bedömer TLV att ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning, är kliniskt relevant jämförelsealternativ.

Då användningen av Avastin inte bedömts vara kostnadseffektiv anser TLV att detta alternativ inte utgör relevant jämförelsealternativ.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

5-årsöverlevnad vid nydiagnostiserad ovarialcancer i Sverige är 46 procent. 10-årsöverlevnaden är under 40 procent och har inte påtagligt förbättrats de senaste årtiondena[2].

Patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos svarar i ca 70 procent av fallen på primär cytostatikabehandling. Majoriteten får dock återfall inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till progression, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Behandling vid återfall är vanligt och kan ge god lindring och förlängd överlevnad. Men möjligheten till bot är för majoriteten av patienterna mycket liten, varför patienternas liv förväntas vara kraftigt förkortat.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förtida död.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
NOVA (ENGOT-OV16) 2016[8]	Fas III, randomiserad, dubbelblind	Placebo	<p>Patienter med platinumkänslig ovarialcancer som erhållit minst två platinumbaserade behandlingsomgångar och befann sig i respons till den senaste platinumbaserade kemoterapien.</p> <p>Niraparib 300 mg/dag i 28 dagars cykel, ärvd BRCA-mutation (n=138), utan ärvd BRCA-mutation (n=234).</p> <p>Placebo ärvd BRCA-mutation (n=65), utan ärvd BRCA-mutation (n=116).</p>	<p>Primärt effektmått PFS: Niraparibbehandlade patienter med ärvd BRCA-mutation uppvisade en signifikant förlängd PFS på i median 21,0 månader i jämförelse mot kontrollgruppens 5,5 månader (HR 0,27 (95% KI 0,17, 0,41)).</p> <p>Patienter utan ärvd BRCA-mutation som behandlades med niraparib uppvisade en signifikant förlängd överlevnad på i median 9,3 månader i jämförelse mot kontrollgruppens 3,9 månader (HR 0,45 (95% KI 0,34, 0,61)).</p> <p>OS data har inte uppnått median.</p>

Metod

Studiedeltagarna i NOVA-studien skulle ha histologisk diagnostiserad ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer av höggradig serös typ eller övervägande höggradig serös histologi eller ha en ärvd känd BRCA-mutation. De skulle också ha fullföljt minst två tidigare omgångar av platinuminnehållande behandling. Efter den näst sista behandlingsomgången måste patienten ha bedömts vara platinumkänslig enligt kriteriet att denna uppvisade behandlingsvar (komplett eller partiellt) och återfall i sjukdom dröjde minst sex månader. Vid den senaste behandlingsomgången måste patienten ha behandlats i minst fyra cykler med platinuminnehållande behandling och efter denna uppvisa normalt CA-125⁹ alternativt en 90-procentig minskning av CA-125 som varit stabilt i sju dagar samt inte ha någon mätbar tumör över två centimeter när studien inleddes. Patienter skulle inkluderas i studien inom åtta veckor efter den sista dosen av den senaste platinuminnehållande behandlingen. Patienter som tidigare behandlats med PARP-hämmare var exkluderade. Endast patienter med ECOG-status¹⁰ 0-1 inkluderades i studien.

Patienterna behandlades med 3x100 mg niraparib kapslar eller placebo i 28-dagars cykler. Behandlingsavbrott (max 28 dagar) och/eller dosreducering (i steg om 100 mg ner till en dos av 100 mg per dag) genomfördes vid behov enligt specificerade kriterier. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression om inte biverkningarna bedömdes vara icke hanterbara.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). Progressionsfri överlevnad definieras som tid från randomisering till progression eller död. Progression bedömdes av en oberoende kommitté utifrån RECIST-kriterierna, v.1.1¹¹ samt granskning av vissa kliniska parametrar såsom exempelvis cytologisvar och tumörmarkörer i blodprov av en oberoende onkolog. Sekundära effektmått var tid till första efterföljande behandling (TFST), kemoterapifritt intervall (CFI), tid från randomisering till andra progression (PFS2)¹², total överlevnad (OS) och patientrapporterat utfall¹³.

Patienterna utvärderades i två olika kohorter oberoende av varandra, patienter med en ärvd BRCA mutation respektive patienter utan ärvd BRCA-mutation bestämt genom analys av blodprov innan randomisering. I ett senare tillägg till studien analyserades även status för andra defekter i HRR hos patienter utan BRCA-mutation genom testet myChoice HRD. CHMP fastslår att testet i dagsläget har begränsningar och att det inte kan användas för att sortera ut patienter som svarar på niraparibbehandling eller inte. Patienterna randomiserades 2:1 till antingen niraparibbehandling eller behandling med placebo. De stratifierades efter tid mellan initiering av den senaste platinumbehandlingen och avslut av dessförinnan föregående platinumbehandling (6 till <12 månader samt ≥12 månader), användning av bevacizumab vid den senaste eller näst senaste platinumbaserade behandlingen samt beroende på svar (komplett eller partiellt) på senaste platinumbehandlingen. Crossover tilläts inte.

⁹ CA-125 är ett glykoprotein som kan mätas i serum. CA-125 är inte specifikt för ovarialcancer men används vid ovarialcancer i kombination med andra undersökningsresultat.

¹⁰ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) poäng är en skala som går från 0-5. 0 motsvarar en asymtomatisk person som kan vara fullt aktiv, 1 motsvarar en person med symptom som är begränsad vid ansträngande aktivitet men är rörlig och klarar av lättare eller stillasittande aktivitet. 2-5 motsvarar personer med en sjunkande förmåga till daglig aktivitet där man är mindre än 50 procent vilande samt arbetsförmögen men med förmåga att ta hand om sig själv (2), till mer än 50 procent vilande med begränsad förmåga att ta hand om sig själv (3), till sängbunden (4) och som sista steg död (5).

¹¹ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) är en samling regler som definierar tumörrespons, partiell tumörrespons och progression. Kompletta tumörrespons definieras som att alla lesioner försvunnit. Progression definieras som en ökning av minst 20 procent av summan av de längsta diametrarna av lesionerna jämfört med det minsta värdet som registrerats sen startvärdet bestämdes samt att ökningen ska vara minst 5 mm eller uppkomsten av en eller flera nya lesioner. Partiell tumörrespons motsvarar en minskning av summan av de längsta diametrarna av lesionerna med minst 30 procent jämfört mot startvärdet.

¹² PFS2 definieras som tid från randomisering till det som inträffade först av bedömning av progression på följande cancerbehandling eller död.

¹³ Detta inkluderar FOSI, ett validerat 8-dels mätverktyg för symptom vid behandling av ovarialcancer, EQ-5D-5L, ett validerat generellt preferensbaserat mätinstrument för att utvärdera livskvalitet, och ett neuropatifrågeformulär.

Resultat

Resultaten som presenteras nedan härrör från data cut-off från den 30 maj 2016. Medianuppföljningstiden var då 16,4 månader för patienter med ärvd BRCA-mutation och 17,5 månader för patienter utan ärvd BRCA-mutation.

Baslinjekarakteristika för de randomiserade patienterna var väl balanserad mellan grupperna (se tabell 2). En obalans för BRCA2-mutationen noteras dock där det är fler av de niraparib-behandlade patienterna som endast har denna mutation jämfört med de som behandlas med placebo. TLV:s ena kliniska expert framför att det är få patienter som har ECOG-status 0 efter att ha genomgått två cytostatiska linjer med platinum och paxlitaxel varför andelen av patienter med ECOG-status 0 är hög mot vad som kan förväntas i klinisk praxis. Vidare bedömer experten att andelen som svarar på tredje linjens platinuminnehållande behandling kan vara högre än vad som kan förväntas i klinisk praxis. TLV:s andra kliniska expert påpekar att medianåldern för patienter behandlade i klinisk praxis troligen kommer att vara högre.

Tabell 2. Patientkarakteristika för inkluderade patienter i NOVA-studien[8].

Characteristic	Germline BRCA Mutation		No Germline BRCA Mutation	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Median age (range) — yr	57 (36–83)	58 (38–73)	63 (33–84)	61 (34–82)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status — no. (%)				
0	91 (65.9)	48 (73.8)	160 (68.4)	78 (67.2)
1	47 (34.1)	17 (26.2)	74 (31.6)	38 (32.8)
Cancer stage — no. (%)†				
I or II	23 (16.7)	10 (15.4)	22 (9.4)	5 (4.3)
III	95 (68.8)	46 (70.8)	173 (73.9)	86 (74.1)
IV	20 (14.5)	9 (13.8)	38 (16.2)	24 (20.7)
Time to progression after penultimate platinum therapy — no. (%)				
6 to <12 mo	54 (39.1)	26 (40.0)	90 (38.5)	44 (37.9)
≥12 mo	84 (60.9)	39 (60.0)	144 (61.5)	72 (62.1)
Best response to most recent platinum therapy — no. (%)				
Complete	71 (51.4)	33 (50.8)	117 (50.0)	60 (51.7)
Partial	67 (48.6)	32 (49.2)	117 (50.0)	56 (48.3)
Previous bevacizumab use — no. (%)	33 (23.9)	17 (26.2)	62 (26.5)	30 (25.9)
Germline BRCA mutation — no. (%)				
BRCA1	85 (61.6)	43 (66.2)	NA	NA
BRCA2	51 (37.0)	18 (27.7)	NA	NA
BRCA1, BRCA2 rearrangement, or both	9 (6.5)	4 (6.2)	NA	NA
Previous lines of chemotherapy — no. (%)‡				
1	1 (0.7)	0	0	0
2	70 (50.7)	30 (46.2)	155 (66.2)	77 (66.4)
≥3	67 (48.6)	35 (53.8)	79 (33.8)	38 (32.8)

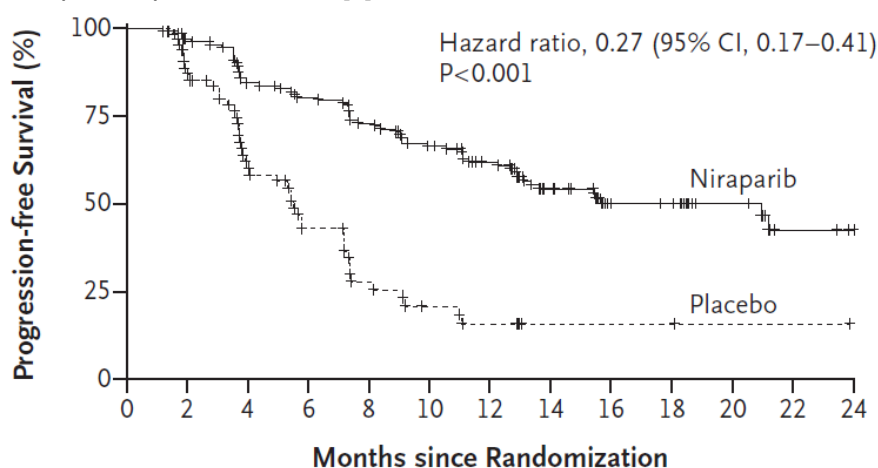
* There were no significant differences between the niraparib group and the placebo group. NA denotes not applicable.

† Staging was performed with the use of the International Federation of Gynecology and Obstetrics system. Among the patients without a germline BRCA mutation, data with respect to staging were not available for one patient in the placebo group, and one patient in the niraparib group had stage 0 disease at the time of diagnosis.

‡ Among the patients without a germline BRCA mutation, data with respect to previous lines of therapy were not available for one patient in the placebo group.

Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant längre för patienter som behandlats med niraparib oavsett ärftlig BRCA-mutationsstatus. För patienter med ärftlig BRCA-mutation som behandlades med niraparib var progressionsfri överlevnad i median 21,0 månader. För de patienter med ärftlig BRCA-mutation som fått placebo var median progressionsfri överlevnad 5,5 månader (HR 0,27 (95 procent konfidensintervall 0,17, 0,41) $p < 0,0001$). Motsvarande progressionsfri överlevnad i kohorten utan ärftlig BRCA-mutation var 9,3 månader för de niraparibbehandlade och 3,9 månader för placebogrupperna (HR 0,45 (95 procent konfidensintervall 0,34, 0,61) $p < 0,0001$).

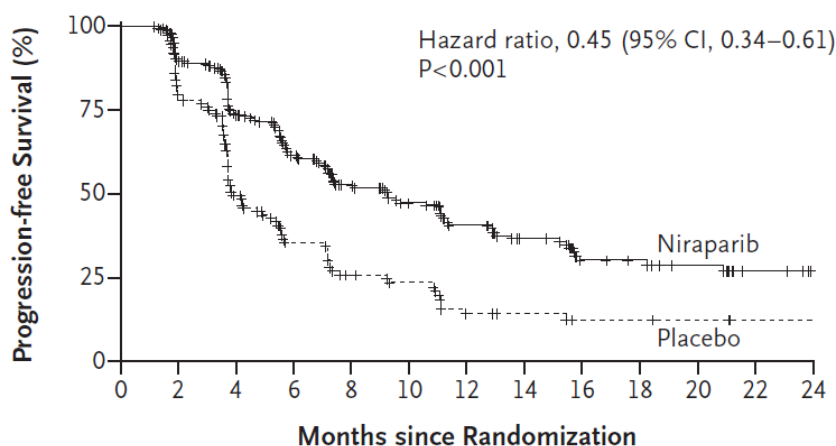
Figur 1. Progressionsfri överlevnad för patienterna med ärvd BRCA-mutation som behandlades med niraparib respektive placebo i NOVA[8].



No. at Risk

Niraparib	138	125	107	98	89	79	63	44	28	26	16	3	1
Placebo	65	52	34	21	12	8	6	2	2	2	1	1	0

Figur 2. Progressionsfri överlevnad för patienterna utan ärvd BRCA-mutation som behandlades med niraparib respektive placebo i NOVA[8].

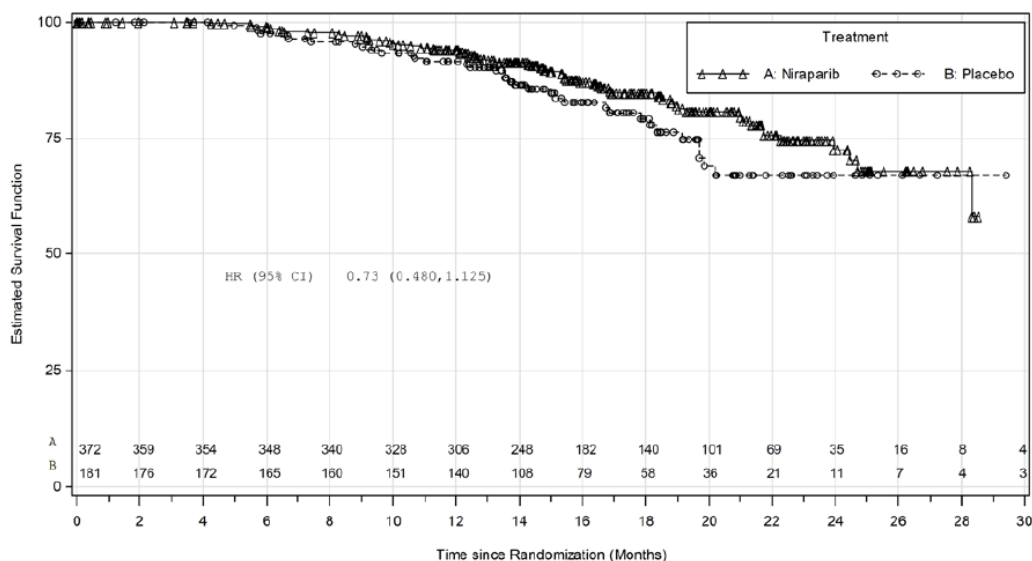


No. at Risk

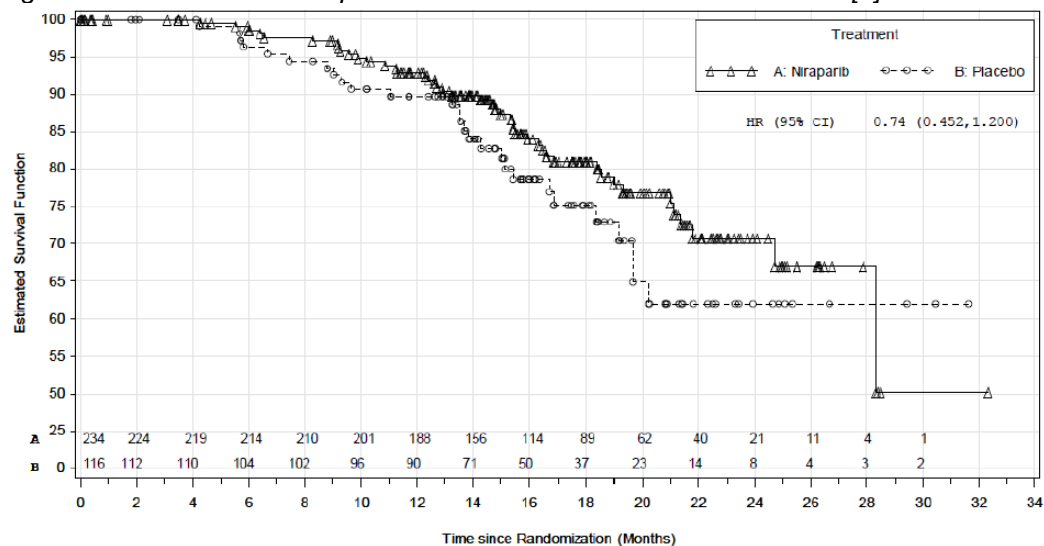
Niraparib	234	188	145	113	88	75	57	41	23	21	16	7	3
Placebo	116	88	52	33	23	19	10	8	4	4	3	1	1

Utfall för tid till första efterföljande behandling, kemoterapifritt intervall och tid från randomisering till andra progression redovisas i tabell 3 och 4 för de två olika kohorterna. Vid första cut-off för den primära analysen av progressionsfri överlevnad hade 16 patienter (12 procent) av de som behandlades med niraparib respektive 8 (12 procent) av de placebobehandlade patienterna med ärvd BRCA-mutation avlidit (HR 0,91 (95 procent konfidensintervall 0,36, 2,3)). Av de patienterna som inte hade en ärvd BRCA-mutation hade 44 (19 procent) av de niraparib-behandlade respektive 27 (23 procent) av placebogrupperna avlidit (HR 0,74 (95 procent konfidensintervall 0,45, 1,2)). Median total överlevnad nåddes inte för någon av grupperna.

Figur 3. Total överlevnad för patienter inkluderade i NOVA[9].



Figur 4. Total överlevnad för patienter utan ärvd BRCA-mutation i NOVA[9].



Utvärdering av patientrapporterade utfallsmått visade att jämförda grupper hade liknande livskvalitet vid studiens start. Inga signifikanta skillnader detekterades under behandlingstiden respektive efter progression.

Tabell 3. Sekundära effektmått från NOVA för patienter med ärvd BRCA-mutation[9].

Ärvd BRCA-mutation	Treatment		
	Niraparib	placebo	
Tid till första efterföljande behandling, median	21,0	8,4	HR 0,31 p<0,0001
	(17,5, NE)	(6,6, 10,6)	(95 % KI 0,21, 0,48)
Kemoterapifritt intervall, median	22,8	9,4	HR 0,26 p<0,0001
	(17,9, NE)	(7,9, 10,6)	(95% KI 0,17, 0,41)
Tid till andra progression, median	25,8	19,5	HR 0,48 p=0,0062
	(20,3, NE)	(13,3, NE)	(95% KI 0,28, 0,82)

Tabell 4. Sekundära effektmått från NOVA för patienter utan ärvd BRCA-mutation[9].

Utan ärvd BRCA-mutation			
	Niraparib	placebo	
Tid till första efterföljande behandling, median	11,8	7,2	HR 0,55 p<0,0001
	(9,7, 13,1)	(5,7, 8,5)	(95 % KI 0,41, 0,72)
Kemoterapifritt intervall, median	12,7	8,6	HR 0,50 p<0,0001
	(11,0, 14,7)	(6,9, 10,0)	(95 % KI 0,37, 0,67)
Tid till andra progression, median	18,6	15,6	HR 0,69 p=0,0293
	(16,2, 21,7)	(13,2, 20,9)	(95 % KI 0,49, 0,96)

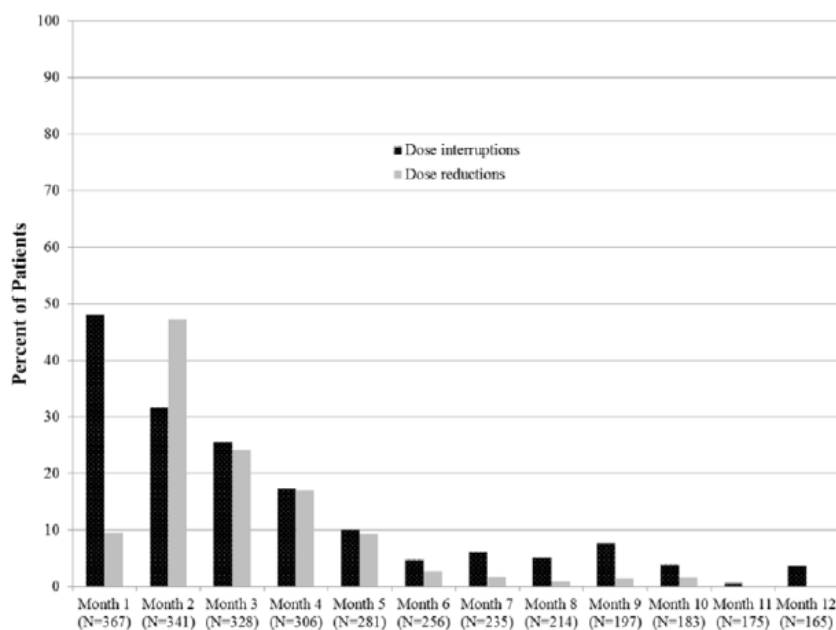
Oönskade händelser i de kliniska studierna

De vanligaste biverkningarna i NOVA-studien var påverkan på blodbildningen (trombocytopeni, anemi och neutropeni) och biverkningar relaterade till mag-tarmkanalen. Dessa uppstår generellt tidigt under behandlingen och incidensen minskar över tid samtidigt som dosreduktioner ökar.

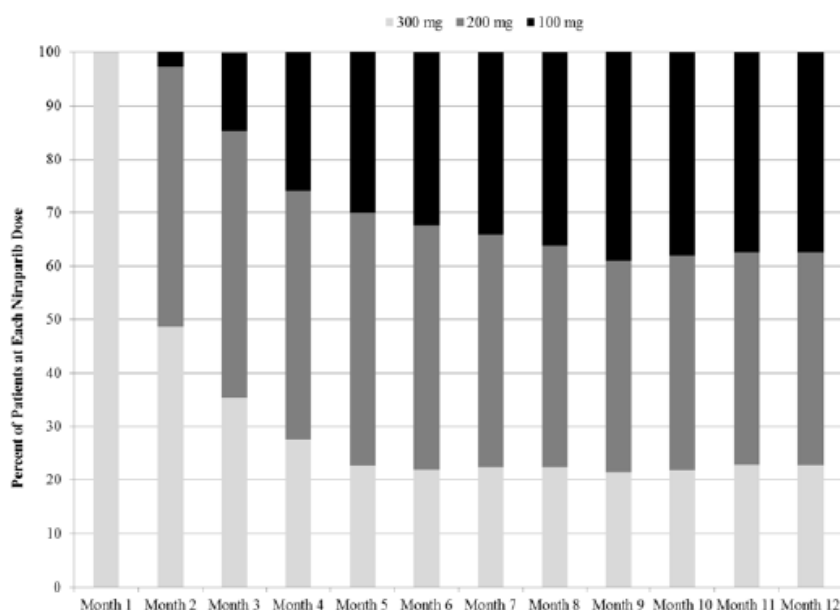
Ett urval av vanliga biverkningar som registrerades hos patienter behandlade med niraparib i NOVA-studien var illamående (73,6 procent), trombocytopeni (46,0 procent), trötthet och långvarig kraftlöshet (asteni) (45,8 procent respektive 15,8 procent), anemi (48,5 procent), förstoppning (39,8 procent), kräkningar (34,3 procent), magsmärtor (22,6 procent), neutropeni (18,0 procent), insomni (24,3 procent), huvudvärk (25,9 procent), minskad aptit (25,3 procent), förkylning och hosta (11,2 procent respektive 15,0 procent), diarré (19,1 procent), dyspné (19,3 procent), högt blodtryck (19,3 procent) och yrsel (16,6 procent).

Minst ett behandlingsavbrott förekom för 244 (67 procent) patienter behandlade med niraparib i jämförelse med 26 (15 procent) för de patienter som fick placebo i NOVA-studien. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott vid behandling med niraparib var trombocytopeni (30,8 procent, 113/367), anemi (19,6 procent, 72/367) och neutropeni (10,1 procent, 37/367). I figur 5 visas antal behandlingsavbrott och dosreduktioner över tid från NOVA-studien och i figur 6 visas hur dosreduktioner fördelas över tid. Medeldosintensiteten för behandling med niraparib var i NOVA-studien cirka 65 procent (195 mg/dag) av den rekommenderade dosen medan de som behandlades med placebo hade en medeldosintensitet på 97 procent (290 mg/dag).

Figur 5. Behandlingsavbrott och dosreduktioner över tid vid behandling med niraparib i NOVA-studien[9].



Figur. 6. Fördelning av dos av niraparib över tid i NOVA-studien[9].



TLV:s diskussion kring biverkningsprofilen

Med beaktande av att biverkningsprofilen skiljer sig markant mellan niraparib och placebo förefaller det sannolikt att prövarna, för en inte försumbar andel av patienterna, kunnat göra kvalificerade gissningar huruvida patienten fick aktiv behandling eller inte.

TLV:s diskussion kring relativ effekt av niraparib i jämförelse med placebo

CHMP noterar att det finns en viss osäkerhet gällande den exakta storleken av effekten för progressionsfri överlevnad för patienterna med ärvd BRCA-mutation. Detta då den primära analysen av progressionsfri överlevnad (enligt oberoende kommitté) visar på bättre numerär effekt jämfört med känslighetsanalyser där progressionsfri överlevnad bedöms av prövarna eller med begränsad censurering. Begränsad censurering inkluderar efterföljande behandling, avslut oavsett orsak och missade undersökningar av tumörer som event. Likaså noterar CHMP osäkerhet gällande progressionsfri överlevnad för patienter utan BRCA-mutation. Även där skiljer sig progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende kommitté åt jämfört med progressionsfri överlevnad bedömt av prövarna. Vidare skriver CHMP att skillnaderna är små och att det på det stora hela inte finns några farhågor gällande den statistiska signifikansen. Skillnaden för median progressionsfri överlevnad mellan olika känslighetsanalyser anses av CHMP spegla olika censureringsregler och därigenom antalet events. Hasardkvoten mellan de olika känslighetsanalyserna för progressionsfri överlevnad överensstämmer med den från bedömningen av den oberoende kommittén men median progressionsfri överlevnad vid begränsad censurering är mer likt den median som rapporteras då prövaren bedömt progressionsfri överlevnad.

I tabell 5 redovisas känslighetsanalyser som återfinns i CHMP:s rapport för patienter med ärvd BRCA-mutation, för HRD-positiva patienter utan ärvd BRCA-mutation samt för hela gruppen som inte har en ärvd BRCA-mutation. Progressionsfri överlevnad redovisas för dessa patientgrupper dels bedömt av oberoende kommitté som var primärt effektmått i studien, dels bedömt av prövaren som träffar patienten. Vidare redovisas också progressionsfri överlevnad när censureringen begränsas. Med detta avses att censurering orsakat av efterföljande cancerbehandling, avslut av behandlingen oavsett orsak samt missade undersökningar av tumören istället registreras som händelser. Slutligen redovisas progressionsfri överlevnad utifrån en radiologisk bedömning.

TLV noterar att progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende kommitté är lik den som görs om endast en radiologisk utvärdering görs centralt. Prövarens bedömning av progressionsfri överlevnad är förhållandevis lik den som görs när begränsad censurering används. Detta tyder på att informativ censurering har förekommit, vilket leder till att resultatet överskattas när bedömningen görs av oberoende kommitté. TLV har bett företaget att komma in med en analys där progressionsfri överlevnad baseras på prövarbedömd progressionsfri överlevnad. Företaget anser att progressionsfri överlevnad bedömt av prövaren endast är en känslighetsanalys. Progressionsfri överlevnad bedömt av oberoende kommitté anser företaget är det relevanta att basera analysen på, då detta var det primära effektmåttet i studien.

Tabell 5. Känslighetsanalys för progressionsfri överlevnad[9].

Progressionsfri överlevnad (PFS): känslighetsanalys för tre olika patientkategorier		
Ärvd BRCA-mutation		
	niraparib (N=138)	placebo (N=65)
Oberoende kommitté		
Median PFS (mån (95% KI))	21,0	5,5
Hasardkvot (95% KI)	0,27 (0,17, 0,41)	
Prövarens bedömning		
Median PFS (mån (95% KI))	14,8	5,5
Hasardkvot (95% KI)	0,27 (0,18, 0,40)	
Begränsad censurering*		
Median PFS (mån (95% KI))	11,2	5,4
Hasardkvot (95% KI)	0,35 (0,24, 0,50)	
Endast central radiologisk bedömning ((RECIST))		
Median PFS (mån (95% KI))	21,0	5,5
Hasardkvot (95% KI)	0,26 (0,17, 0,41)	
HRD-positiva utan ärvd BRCA-mutation		
	niraparib (N=106)	placebo (N=56)
Oberoende kommitté		
Median PFS (mån (95% KI))	12,9	3,8
Hasardkvot (95% KI)	0,38 (0,24, 0,59)	
Prövarens bedömning		
Median PFS (mån (95% KI))	11,4	4,0
Hasardkvot (95% KI)	0,34 (0,23, 0,52)	
Begränsad censurering*		
Median PFS (mån (95% KI))	9,3	3,8
Hasardkvot (95% KI)	0,42 (0,28, 0,63)	
Endast central radiologisk bedömning ((RECIST))		
Median PFS (mån (95% KI))	12,9	3,8
Hasardkvot (95% KI)	0,39 (0,25, 0,60)	
Saknar ärvd BRCA-mutation		
	niraparib (N=234)	placebo (N=116)
Oberoende kommitté		
Median PFS (mån (95% KI))	9,3	3,9
Hasardkvot (95% KI)	0,45 (0,34, 0,61)	

Prövarens bedömning		
Median PFS (mån (95% KI))	8,7	4,3
Hasardkvot (95% KI)	0,53 (0,41, 0,68)	
Begränsad censurering*		
Median PFS (mån (95% KI))	5,9	3,8
Hasardkvot (95% KI)	0,66 (0,51, 0,85)	
Endast central radiologisk bedömning ((RECIST))		
Median PFS (mån (95% KI))	9,3	3,9
Hasardkvot (95% KI)	0,46 (0,34, 0,62)	
*= inkluderar efterföljande cancerbehandling, avslut oavsett orsak och missade undersökningar av tumören som event)		

Tabell 6. Progressionsfri överlevnad i olika subgrupper[9].

Progressionsfri överlevnad (mån) i subgrupper bedömt av oberoende kommitté					
	N	niraparib	placebo	HR (95% KI)	p
Ärvd BRCA-mutation	203	21,0	5,5	0,27 (0,17, 0,41)	<0,0001
HRD-positiva	162	12,9	3,8	0,38 (0,24, 0,59)	<0,0001
Utan ärvd BRCA-mutation	350	9,3	3,9	0,45 (0,34, 0,61)	<0,0001
Somatisk BRCA-mutation	47	20,9	11,0	0,27 (0,081, 0,90)	0,0248
HRD-positiva utan BRCA-mutation	115	9,3	3,7	0,38 (0,23, 0,63)	<0,0001
HRD-negativa	162	6,9	3,8	0,58 (0,36, 0,92)	0,0226

I tabell 6 redovisas progressionsfri överlevnad bedömt av den oberoende kommittén för flera olika subgrupper i NOVA-studien. I subgruppen patienter utan ärvd BRCA-mutation ingår alla övriga subgrupper. I subgruppen HRD-positiva ingår patienter med en somatisk BRCA-mutation och patienter med andra defekter i HRR-systemet. Det kan noteras att progressionsfri överlevnad skiljer sig åt mellan olika subgrupper. Patienter med en BRCA-mutation, både ärvd och somatisk, har längst progressionsfri överlevnad följt av patienter som är HRD-positiva och HRD-negativa i en fallande skala. Progressionsfri överlevnad för patienter med en BRCA-mutation (både ärvd och somatisk) skiljer sig inte för patienter som behandlas med niraparib men det kan noteras att progressionsfri överlevnad för patienter med en somatisk BRCA-mutation behandlade med placebo är dubbelt så lång jämfört med progressionsfri överlevnad för patienter med en ärvd BRCA-mutation behandlade med placebo. Det måste dock framhållas att denna subgrupp innehåller få patienter, vilket gör effektestimaten osäkra (som framgår av det vida konfidensintervallet).

Behandlingsfördelen med niraparib i relation till behandling med placebo som erhålls i respektive subgrupp av patienter skiljer sig åt. För patienter utan ärvd BRCA-mutation är den relativa behandlingseffekten störst för patienter med en somatisk BRCA-mutation följt av patienter som är HRD-positiva. Den är minst för HRD-negativa patienter. Det är dock viktigt att framhålla att andelen patienter med somatisk BRCA-mutation som behandlades med placebo endast består av 12 patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att patienterna i NOVA-studien i stort speglar förväntad patientpopulation i Sverige, men att patienter behandlade i klinisk praxis sannolikt kan ha något sämre förutsättningar, som till exempel högre ålder och sämre ECOG-status.

TLV bedömer att den exakta numerära effekt som niraparib har på progressionsfri överlevnad är förknippad med hög osäkerhet då det är stora skillnader mellan median progressionsfri överlevnad beroende på om det är den oberoende kommittén eller prövaren som gör bedömningen, särskilt för patienterna med en BRCA-mutation. Skillnader mellan oberoende kommitté och prövarnas bedömning kan bero på olika faktorer såsom så kallad informativ censurering och avblindning av prövare genom biverkningar.

TLV bedömer att inkludering av patienter med somatisk BRCA-mutation i kategorin patienter utan ärvd BRCA-mutation ökar den relativa effekten av behandling med niraparib i denna grupp.

Till följd av den korta uppföljningstiden har endast en liten andel av patienterna avlidit varför TLV bedömer att den relativa effekten på överlevnad av niraparibbehandling jämfört med placebo är mycket osäker.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det finns tre studier där PARP-hämmarna niraparib eller olaparib har studerats mot placebo vid återfallsbehandling; NOVA, Studie 19 och SOLO-2. Företaget lyfter fram svårigheterna med att göra en indirekt jämförelse mellan studierna och pekar till exempel på skillnader för primärt effektmått avseende definition, bedömare samt intervall mellan utvärderingar. På grund av alla skillnader anser företaget att det lämpligaste tillvägagångsättet är att göra en naiv direkt jämförelse mellan studierna. De har dock utfört tre indirekta ojusterade jämförelser baserade på progressionsfri överlevnad med ett bayesianskt ramverk enligt den standard-procedur som beskrivs i National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision support unit[10, 11]. De jämför NOVA-studien med Studie 19, NOVA-studien med SOLO-2 och NOVA-studien mot poolade estimat från Studie 19 och SOLO-2. Den indirekta jämförelsen av progressionsfri överlevnad baseras på rapporterade Kaplan-Meier kurvor och använder en regressionsmodell baserad på fraktionerade polynommodeller för att modellera progressionsfri överlevnad över tid samtidigt som hasardkvoten tillåts variera över tid. Ingen skillnad mellan de aktiva behandlingarna niraparib och olaparib kunde påvisas.

TLV har utöver företagets indirekta jämförelse identifierat två konferensabstracts där niraparib jämförts indirekt med olaparib med bayesiansk metod. Ingen av dessa påvisade någon signifikant effektskillnad[12, 13]. Inte heller i två olika översiktsartiklar[14, 15] pekas något av alternativen ut som mer effektivt än det andra. TLV:s kliniska experter bedömer niraparib och olaparib som väsentligen jämförbara avseende effekt men att biverkningsprofilerna skiljer. Därutöver har det inte framkommit någon biologisk förklaringsmodell för att niraparib och olaparib skulle uppvisa skillnader gällande effekt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer effekten av niraparib och olaparib som jämförbar utifrån föreliggande kunskap för patienter med en BRCA-mutation.

2 Hälsoekonomi

Företaget har i en hälsoekonomisk modell estimerat skillnader i kostnader och QALYs mellan Zejula, Lynparza kapslar och ingen behandling. Lynparza kapslar är jämförelsealternativ för patienter med BRCA-mutation. Ingen behandling är jämförelsealternativ vid frånvaro av BRCA-mutation eller vid somatisk BRCA-mutation.

I den hälsoekonomiska modellen befinner sig patienten i ett av de tre hälsotillstånden progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Patienterna är inledningsvis progressionsfria.

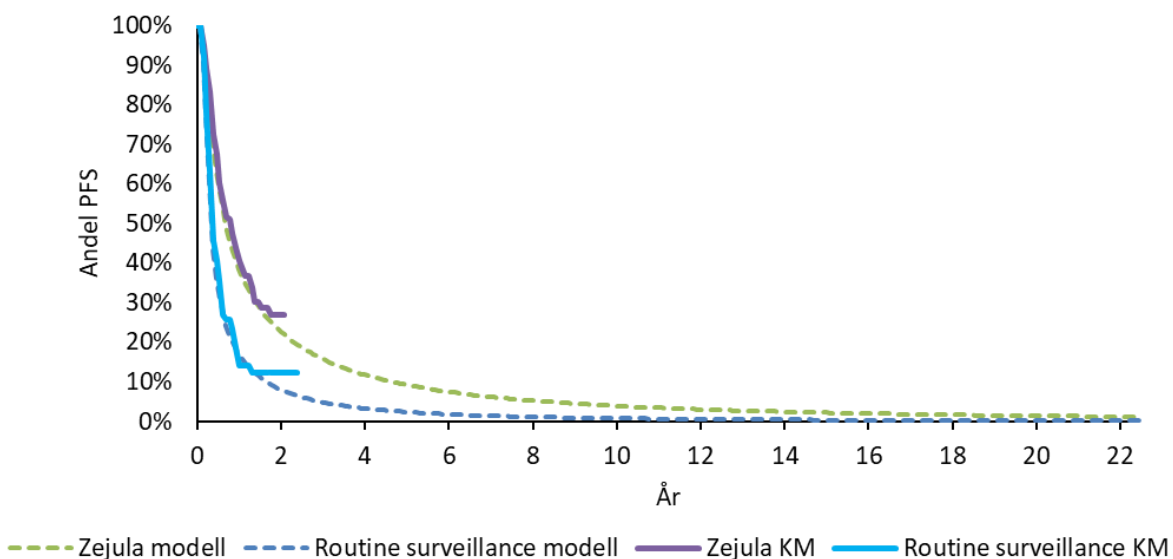
2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

PFS

Företaget extrapolerar data över progressionsfri överlevnad från NOVA med en statistisk fördelning. Ursprungligen förordade företaget extrapolering med en parametrisk så kallad generaliserad gammafördelning. TLV bedömde att det inte fanns skäl att anta en sådan platåeffekt som den fördelningen innebar. Övriga parametriska standardfördelningar innebar långsiktiga överlevnadstal som var för låga, enligt företaget. Därför väljer företaget i sitt grundscenario en så kallad flexible splinefördelning. Genom att undersöka statistisk passform och klinisk relevans väljer företaget en flexible splinefördelning med log-normalfördelning och en nod. Bortsett från en av de flexibla fördelningarna hade log-normalfördelning med en nod bäst statistisk passform till befintlig Kaplan-Meier-data.

Figur 7. PFS-extrapolering för patienter utan ärvd BRCA-mutation som behandlades med Zejula respektive rutinmässig övervakning i NOVA.



Som validering av sin modellering av PFS hänvisar företaget till uppföljande data från Studie 19. Andelen patienter som fortfarande stod på behandling sex år från randomisering i subgruppen utan BRCA-mutation uppgick till 12,3 procent i Lynparzarmen. Företaget menar att utifrån likvärdig effekt mellan Lynparza, kapslar, och Zejula så kan de extrapolerade PFS-kurvorna anses vara rimliga. En av företaget tillfrågad klinisk expert¹⁴ stödjer antagandet att

¹⁴ Professor Mansoor Mirza, chefsonkolog vid Rigshospitalet, Köpenhamns universitetssjukhus

Zejula har liknande effekt som Lynparza, kapslar, och att det är osannolikt att patienter fortsätter på behandling bortom progression. Den flexibla fördelning som hade bättre statistisk passform till Kaplan-Meier-data än den av företaget valda fördelningen hade dock sämre samstämmighet med extern data på längre sikt.

För patienter med ärvd BRCA-mutation antar företaget att PFS är lika lång för Lynparza, kapslar, som för Zejula.

TLV:s bedömning: På grund av de problemen vanliga parametriska fördelningar medför bedömer TLV att en flexibel splinefördelning är ett lämpligt val för extrapolering av PFS för patienter utan ärvd BRCA-mutation. Företagets validering gentemot data från Studie 19 tyder på att deras extrapolering kan vara rimlig.

OS

Företaget använder inte OS-data från den kliniska studien i den hälsoekonomiska modellen, då de anser att OS-datan är för ofullständig. I stället antar de att OS-vinsten är lika stor som PFS-vinsten. Antagandet baseras på en jämförelse mellan PFS-vinsten och OS-vinsten för Lynparza kapslar jämfört med ingen behandling i Studie 19 för patienter utan BRCA-mutation. Oavsett om företaget beräknar kvoten mellan OS-vinsten och PFS-vinsten i Studie 19 med "restricted mean" eller enbart utifrån Kaplan Meier-data är OS-vinsten betydligt större än PFS-vinsten.

TLV:s bedömning: I frånvaro av bättre underlag kan det vara rimligt att i ett grundscenario utgå från att effekten bortom progression är lika för Zejula och kontrollarmen, det vill säga att OS-vinsten är lika stor som PFS-vinsten. Det är dock ett antagande som det råder osäkerhet kring. Den begränsade OS-data som än så länge finns för Zejula utan ärftlig BRCA-mutation motsäger emellertid inte antagandet.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I NOVA samlades data över hälsorelaterad livskvalitet in genom EQ-5D-5L. Behandlingsspecifika data från NOVA omvandlas genom en algoritm till EQ-5D-3L. Följande nyttovikter används i modellen.

Tabell 7. Nyttovikter i den hälsoekonomiska analysen

Hälsotillstånd	
Progressionsfri	0,801
Progression	0,719

TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar mot nyttovikterna i analysen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Den månatliga läkemedelskostnaden för Zejula vid rekommenderad dos är 74 400 kronor till ansökt AUP. Till följd av omfattande successiva dosreduktioner är, efter knappt fem månader, kostnaden [-----] kronor per månad utan ärftlig BRCA-mutation och [-----] kronor per månad vid ärftlig BRCA-mutation.

Läkemedelskostnaden för Lynparza kapslar vid rekommenderad dos är 52 000 kronor per månad till fastställt AUP. I den hälsoekonomiska analysen används månadskostnaden 40 000 kronor utifrån genomsnittlig användning i studie 19.

Behandlingslängd utgår i modellen från behandlingslängden i de respektive studierna, NOVA och Studie 19, som extrapoleras med den statistiska fördelningen som passar data bäst (log-logistisk).

TLV:s bedömning: I grundscenariot utgår TLV från företagets extrapolering med skillnaden att behandlingslängden för Zejula och Lynparza antas vara lika långa till följd av jämförbar effekt för patienter med en BRCA-mutation.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Monitoreringskostnaderna antas vara lika stora oberoende av förekomst av ärvd BRCA-mutation.

Tabell 8. Vårdresursutnyttjande per cykel (28 dagar) uppdelat på behandling och tillstånd

	Progressionsfritt tillstånd						Progression		
	Cykel 1 (första 28 dagarna)			Cykel 2 och därefter			Samtliga cykler		
	Zejula	BSC	Lynparza	Zejula	BSC	Lynparza	Zejula	BSC	Lynparza
Onkolog	1	1	1	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
Dator-tomografi	0	0	0	0,17	0,17	0,17	0	0	0
Blodprov	4	1	1	1	1	1	0	0	0

Enhetskostnaderna antas av företaget vara 2 427 kronor per onkologbesök, 3 090 kronor per datortomografi och 327,6 kronor per blodprov. Kostnaderna kommer från regionala prislistor.

TLV:s bedömning: Omfattningen av vårdutnyttjande och kostnadsposterna i samband med detta har marginell betydelse för de hälsoekonomiska resultaten.

2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader finns endast med i företagets känslighetsanalys. Företaget antar att 50 procent av patienterna är i arbetsför ålder och att 40 procent av dessa arbetar i det progressionsfria stadiet, i genomsnitt 75 procent av heltid.

3 Resultat

TLV bedömer att Zejula och Lynparza kapslar har jämförbar effekt för patienter med ärftlig BRCA-mutation men att kostnaden för Zejula är högre. För patienter utan ärftlig BRCA-mutation bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är mycket hög.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta landstingen med en del av läkemedelskostnaderna för Zejula. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Zejula inom läkemedelsförmånerna från den 1:a december 2019. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Zejula är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter både med och utan BRCA-mutation.

3.1 Företagets grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation

De viktigaste antaganden som företaget gör är:

- PFS och OS för Lynparza kapslar är lika lång som för Zejula.
- Behandlingslängd för Zejula och Lynparza kapslar extrapoleras från NOVA respektive Studie 19 med log-logistisk funktion.
- Nyttovikterna är lika mellan läkemedlen och enligt NOVA.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario, ärvd BRCA-mutation, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Zejula	Lynparza	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Zejula har lägre kostnad

3.2 Företagets grundscenari för patienter utan ärvd BRCA-mutation

3.2.1 Antaganden i företagets grundscenari för patienter utan ärvd BRCA-mutation

De viktigaste antaganden som företaget gör är:

- PFS extrapoleras för Zejula och ingen behandling med den statistiska fördelningen flexible spline (normal, k=1).
- OS-vinsten är lika stor som PFS-vinsten.
- Behandlingslängd för Zejula utgår från data från NOVA och extrapoleras med log-logistisk fördelning.

3.2.2 Resultatet i företagets grundscenari för patienter utan ärvd BRCA-mutation

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenari, utan ärvd BRCA-mutation, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Zejula	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[-----]

3.2.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har rapporterat följande känslighetsanalyser för patientgruppen utan ärvd BRCA-mutation.

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY utan ärvd BRCA-mutation vs. ingen behandling
Grundscenari		[-----]
Genomsnittlig PFS Zejula	+20%	[-----]
	-20%	[-----]
Genomsnittlig PFS komparator	+20 %	[-----]
	-20%	[-----]
Genomsnittlig OS-vinst tre gånger så hög som genomsnittlig PFS-vinst		[-----]
Genomsnittlig OS-vinst dubbelt så hög som genomsnittlig PFS-vinst		[-----]
Genomsnittlig OS Zejula	+20 %	[-----]
	-20 %	[-----]
Genomsnittlig OS komparator	+20%	[-----]
	-20%	[-----]
Genomsnittlig behandlinglängd Zejula	+20%	[-----]
	-20%	[-----]
Genomsnittlig behandlinglängd komparator	+20%	[-----]
	-20%	[-----]

Incidens av biverkningar	+20%	[-----]
	-20%	[-----]
Kostnader för onkolog, blodprov, datortomografi	+20%	[-----]
	-20%	[-----]
Diskonteringsränta	0%	[-----]
	5%	[-----]

3.3 TLV:s grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation

3.3.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation

De viktigaste antaganden som TLV gör är:

- PFS, OS och behandlinglängd är lika långa för Zejula som för Lynparza kapslar.
- Nyttovikterna skiljer sig mellan stadier, men är inte behandlingsspecifika.

3.3.2 Resultat i TLV:s grundscenario för patienter med ärvd BRCA-mutation

För patienter med BRCA-mutation blir utifrån TLV:s antagande om jämförbar effekt och jämförbar behandlinglängd mellan Zejula och Lynparza kapslar, den hälsoekonomiska analysen endast en jämförelse av läkemedelskostnaden mellan de två läkemedlen. Både i rekommenderad dos och i studiedoserna är kostnaden för Zejula högre än kostnaden för Lynparza kapslar. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Zejula är behandlingskosten för Zejula lägre än för Lynparza.

3.4 TLV:s grundscenario för patienter utan ärvd BRCA-mutation

TLV:s antaganden skiljer sig inte från de antaganden som företaget har gjort.

3.4.1 Resultat i TLV:s grundscenario

För patienter utan ärvd BRCA-mutation har TLV inget annat scenario än det som är presenterat av företaget (se tabell 10). I nedanstående tabell visas grundscenariot med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Tabell 12. Resultat i TLV:s scenario, utan ärvd BRCA-mutation, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Zejula	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	590 788
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[----]	[----]	0,89
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			664 891

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i tabell 12 är underskattad beroende på att patienter med somatisk BRCA-mutation ingår i den analysen. Patienter med en somatisk BRCA-mutation har Lynparza kapslar som jämförelsealternativ. Därför bör de sorteras bort från analysen som jämför med rutinmässig övervakning. Patienter med en somatisk BRCA-mutation hade bättre effekt än patienter utan BRCA-mutation, vilket leder till ökad verklig kostnad per vunnet QALY för gruppen utan BRCA-mutation. Av patienterna utan ärvd BRCA-mutation i NOVA-studien uppgick de med somatisk BRCA-mutation till 13 procent. Påverkan torde därför inte vara alltför stor.

Därutöver är det ett osäkert antagande att hävda att OS-vinsten skulle vara av samma omfattning som PFS-vinsten. TLV prövar antaganden med lägre OS-vinst i känslighetsanalys nedan. Även antaganden om andra skalor och noder vid extrapoleringen av PFS med flexible spline-fördelning testas i känslighetsanalys.

3.4.2 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser.

Antagande som varierar (grundantagande inom parentes)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenariot		590 788	0,89	664 891
OS-vinst i förhållande till PFS-vinst (OS-vinst =PFS-vinst)	OS-vinst = 50 % av PFS-vinst	588 803	0,50	1 187 817
	OS-vinst = 75 % av PFS-vinst	589 800	0,69	851 063
	OS-vinst = 150 % av PFS-vinst	592 738	1,27	465 135
Extrapolering av PFS med flexible spline (log-normal, 1 nod)	Log-normal, 2 noder	586 881	0,68	858 682
	Log-normal, 3 noder	583 876	0,53	1 106 944
	log-logistisk, 1 nod	597 466	1,25	479 630
	log-logistisk, 2 noder	589 624	0,83	709 419
	Weibull, 1 nod	588 001	0,74	792 577
Nyttovikt under PFS (0,8 i båda armarna)	0,81 för Zejula 0,77 för rutinmässig övervakning	590 788	0,94	630 971

3.4.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i ärendet är mycket hög beroende främst på att OS-data är mycket ofullständiga. Framtida uppföljningar kommer att ge mer information.

3.5 Budgetpåverkan

Företaget beräknar en årlig försäljning om [--] miljoner kronor baserat på [--] patienter som initieras på behandling varje år med en genomsnittlig behandlingstid om 1,9 eller 1,4 år beroende på indikation.

TLV:s bedömning: Antalet patienter som är lämpliga för behandling med PARP-hämmare efter andra eller senare linjers kemoterapi är större än de [--] patienter som företaget har baserat sin prognos på. TLV bedömer därför att försäljningen är underskattad.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England rekommenderar användning av Zejula inom ramen för "Cancer Drugs Fund" under förutsättning att villkoren i ett "managed access agreement" följs.

Scottish Medicines Consortium (SMC) rekommenderar Zejula för subvention begränsat till patienter utan ärvd BRCA-mutation. Rekommendationen bygger på ett "Patient Access scheme" som förbättrar kostnadseffektiviteten.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Företaget har lämnat in uppgifter enligt tabell nedan.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

I februari 2015 beviljades Lynparza (dnr 4034/2014) kapslar generell subvention med villkor att inkomma med ett uppdaterat hälsoekonomiskt underlag till TLV i samband med att finala överlevnadsdata från studie 19 skickades in till EMA. Lynparza var den första kliniskt tillgängliga PARP-hämmaren och godkändes av EMA med status av sär-läkemedel.

TLV bedömde i likhet med företaget att ”vänta och se” utgjorde det relevanta jämförelsealternativet. Behandling med Lynparza i monoterapi visade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebo att förlänga progressionsfri överlevnad. Effekten var mer uttalad hos patienter som hade mutation i BRCA-genen än de som saknade mutation. TLV bedömde att osäkerheten kring effekten på den progressionsfria överlevnaden hos patienter med nedärvd BRCA-mutation var låg till måttlig. Hos patienter med somatisk tumörmutation bedömde TLV att underlaget var för litet för att kunna dra några slutsatser rörande effekten.

Behandling med Lynparza resulterade i statistiskt signifikant förlängning av tiden till första och andra efterföljande behandling hos patienter med BRCA-mutation. Ingen statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan Lynparza och placebo sågs i studien baserat på interimdata. Företaget presenterade en explorativ analys där patienter med BRCA-mutation inte fick PARP-hämmare efter progression. I analysen sågs en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan Lynparza och placebo till Lynparzas fördel.

TLV:s bedömning var att med trovärdiga scenarioanalyser landade ICER-värdet någonstans mellan 817 000 – 1 225 000 kronor. Alla slutresultat i intervallet bedömdes tänkbara. Det breda intervallet var ett uttryck för osäkerheten i extrapoleringen av studieresultaten. Kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundscenario uppgick dock till 964 000 kronor, vilket bedömdes som rimligt med hänsyn tagen till tillståndets svårighetsgrad.

6 Sammanvägning

Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) eller bukhinna (peritoneum). Vid återfall ges fortsatt behandling i syfte att förlänga tiden till progression, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Behandling vid återfall är vanligt och kan ge god lindring och förlängd överlevnad, men möjligheten till bot är för majoriteten av patienterna liten. I dagsläget rekommenderas Lynparza (olaparib) kapslar i det nationella vårdprogrammet för patienter med BRCA-mutation efter svar på platinuminnehållande kemoterapi vid behandling av återfall av ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.

TLV bedömer svårighetsgraden för recidiverande ovarialcancer som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förtida död.

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.

Zejula innehåller den aktiva substansen niraparib. Niraparib hämmar poly (ADP)-ribos polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1 och PARP-2.

TLV bedömer i likhet med företaget att kliniskt relevant jämförelsealternativ för patienter med BRCA-mutation, både ärftliga och somatiska, är Lynparza kapslar. För patienter utan BRCA-mutation bedömer TLV att ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning, är kliniskt relevant jämförelsealternativ.

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie med totalt 553 patienter har genomförts för att studera niraparibs effekt. PFS var statistiskt signifikant längre för patienter som behandlats med niraparib oavsett ärftlig BRCA-mutationsstatus. De vanligaste biverkningarna i den pivotala studien var påverkan på blodbilden (trombocytopeni, anemi och neutropeni) och biverkningar relaterade till mag-tarmkanalen.

TLV bedömer att Zejula förlänger tiden till progression jämfört med rutinmässig övervakning. Hur länge är dock osäkert då det är stora skillnader i median av progressionsfri överlevnad beroende på om det är den oberoende kommittén eller prövaren som gör bedömningen, särskilt för patienterna med en BRCA-mutation. TLV bedömer även att den relativa effekten på total överlevnad är osäker då endast en liten andel patienter avlidit i studien.

Inom ramen för förmånslagets möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Zejula inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2019. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Zejula till landstingen. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

För patienter med BRCA-mutation bedömer TLV, i likhet med företaget, att effekten av Zejula och Lynparza kapslar är jämförbar utifrån föreliggande kunskap. För dessa patienter bedömer TLV att läkemedelskostnaden för Zejula är lägre än för Lynparza kapslar med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen.

I den hälsoekonomiska analysen för patienter utan BRCA-mutation har företaget inkluderat patienter med somatisk BRCA-mutation. Då patienter med en somatisk BRCA-mutation har

bättre effekt av Zejula än patienter utan BRCA-mutation överskattas effekten i den här analysen. Dock är andelen patienter med somatisk BRCA-mutation förhållandevis liten och har därför sannolikt en mindre inverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

För patienter utan BRCA-mutation är den primära osäkerheten den relativa effekten på total överlevnad. I de hälsoekonomiska analyserna modelleras total överlevnad utifrån progressionsfri överlevnad. Relationen mellan progressionsfri överlevnad och total överlevnad är dock mycket osäker. Vissa känslighetsanalyser där detta antagande varieras tyder på höga kostnader för den nytta som erhålls. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är dock TLV:s samlade bedömning att kostnaden för behandling med Zejula är rimlig i förhållande till nyttan för patienter utan somatisk BRCA-mutation.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Zejula ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionen föreslås begränsas till användning i enlighet med nuvarande indikation, eftersom studier av användning i tidigare behandlingslinjer och andra indikationer pågår. För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis före-slås företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

7 Referenser

- [1] Regionala cancercentrum i samverkan, "Äggstockscancer - Nationellt vårdprogram," 2015.
- [2] E. Å. Lundqvist, "Ovarialcancer," *Internetmedicin*, 2016.
- [3] S. Malander, E. Hjerpe, J. Carlson, and Å. Borg, "Ovarialcancer är på många sätt en heterogen sjukdom," *Läkartidningen*, vol. 50, 2015.
- [4] E. Franzese, S. Centonze, A. Diana, F. Carlino, L. P. Guerrera, M. Di Napoli, *et al.*, "PARP inhibitors in ovarian cancer," *Cancer Treat Rev*, vol. 73, pp. 1-9, Feb 2019.
- [5] Regionala cancercentrum i samverkan, "Äggstockscancer med epitelial histologi - Nationellt vårdprogram," 2019.
- [6] Sveriges kommuner och landsting, NT-rådet, "NT-rådets yttrande till landstingen gällande Avastin (bevacizumab) vid epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer," 2016.
- [7] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "CHMP assessment report on extension of marketing authorisation grouped with a variation - Lynparza," 2018.
- [8] M. R. Mirza, B. J. Monk, J. Herrstedt, A. M. Oza, S. Mahner, A. Redondo, *et al.*, "Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer," *N Engl J Med*, vol. 375, pp. 2154-2164, Dec 1 2016.
- [9] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report - Zejula," 2017.
- [10] S. Dias, N. J. Welton, A. J. Sutton, D. M. Caldwell, G. Lu, and A. E. Ades, "Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials," *Med Decis Making*, vol. 33, pp. 641-56, Jul 2013.
- [11] J. P. Jansen and H. Naci, "Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers," *BMC Med*, vol. 11, p. 159, Jul 4 2013.
- [12] A. Sackeyfio, F.J. Gill, R. Hettle, K. Siddiqui, M. Friedlander, J.A. Ledermann., "Comparative efficacy and safety of olaparib capsules BID and niraparib 300 mg capsules QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive non-germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC)," *Value in Health*, vol. Abstracts, poster PCN5, 2017.
- [13] A. Sackeyfio, F. Nussey, M. Friedlander, E. Pujade-Lauraine., "Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors, olaparib 300mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg tablets BID as maintenance treatment in BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC)," *Abstracts, Gynecologic Oncology*, vol. 149, 2018.
- [14] A. Ohmoto and S. Yachida, "Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions," *Onco Targets Ther*, vol. 10, pp. 5195-5208, 2017.
- [15] D. Lorusso, E. Tripodi, G. Maltese, S. Lepori, I. Sabatucci, G. Bogani, *et al.*, "Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy," *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 1501-1509, 2018.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § 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.