

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Lynparza (olaparib)

### Utvärderad indikation

Lynparza i kombination med bevacizumab är indicerat för:

- underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadiet 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.

### Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Lynparza
Aktiv substans	Olaparib
ATC-kod	Lo1XX46
Beredningsform	Tabletter
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-07-08
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Ovarialcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Bevacizumab
Antal patienter i Sverige	Cirka 700 som diagnostiseras med ovarialcancer varje år i Sverige varav cirka [--] aktuella för Lynparza+bevacizumab årligen
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[--] miljoner kr (AUP)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lynparza, filmdragerad tablett	100 mg	56 st	23 357,32	23 870,72
Lynparza, filmdragerad tablett	150 mg	56 st	23 357,32	23 870,72

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

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

Klinisk expert: Kjell Bergfeldt, överläkare vid Skandionkliniken i Uppsala. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3736/2020

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

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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 vid följande godkända indikationer: 1) som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie 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.

### ***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, ägglodare (tuba) eller bukhinna (peritoneum).
- Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Olaparib hämmar poly (ADP)-ribos polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1, PARP-2 och PARP-3.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög för patienter med avancerad ovarialcancer då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förtida död.
- Kombinationen Lynparza och bevacizumab är indicerat 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.
- TLV bedömer, liksom företaget, att för patienter som ryms inom indikationen för Lynparza+bevacizumab, utgör underhållsbehandling med enbart bevacizumab det relevanta jämförelsealternativet till Lynparza+bevacizumab.
- Effekten och säkerheten av underhållsbehandling med Lynparza+bevacizumab har undersökts i fas III-studien PAOLA-1. Studiedata visar att behandling med Lynparza+bevacizumab resulterar i kliniskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med enbart bevacizumab. Data avseende total överlevnad (OS) är omogna, men antyder en trend till förmån för kombinationsbehandlingen.
- Kostnaden för Lynparza är 52 000 kronor per månad utifrån den rekommenderade dosen. Kostnaden för bevacizumab varierar mycket beroende på om det är Avastin eller biosimilar som beaktas. Men den kostnaden förekommer i båda behandlingsarmarna.
- Företaget har i en hälsoekonomisk analys jämfört Lynparza i kombination med bevacizumab med enbart bevacizumab. TLV bedömer att analysen behöver ändras avseende främst antaganden om långsiktig effekt och kostnader för efterföljande behandling. Med det grundscenari som TLV presenterar är kostnaden per vunnet QALY 550 000 kronor.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaden står i rimlig relation till nytta med tanke på sjukdomens svårighetsgrad.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Ovarialcancer (äggstockscancer).....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>12</b>
3.1	Effektmått .....	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	16
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>19</b>
4.1	Företagets grundscenarion.....	19
4.2	TLV:s grundscenario .....	20
4.3	Budgetpåverkan.....	21
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	21
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>22</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	22
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	22
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>23</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	23
6.2	Författningstext m.m. ....	23
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>24</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>25</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>27</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	27

# 1 Bakgrund

---

Lynparza tabletter ingår i läkemedelsförmånerna sedan november 2019 (dnr 515/2019) med begränsning till underhållsbehandling av platinumkänslig ovarialcancer efter första linjens behandling av patienter med BRCA-mutation.

Den nu aktuella utvärderingen avser kombinationen Lynparza+bevacizumab för en bredare patientpopulation än monoterapi med Lynparza.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Ovarialcancer (äggstockscancer)

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 BRCA<sup>1</sup>-generna [1]. Patienter med nedärvd mutation i den ena kopian av BRCA1 eller BRCA2 har uttalad predisposition för bröst- och ovarialcancer. De bär redan från födseln på en mutation i kroppens alla celler [2]. En BRCA-mutation kan också uppstå i tumören och kallas då för somatisk<sup>2</sup>.

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 tumörtypen är höggradig serös ovarialcancer som utgör 70 procent av totala antalet fall. Dessa tumörer är vanligen snabbväxande, aggressiva och upptäcks oftast i ett avancerat stadium. Upp till 50 procent av de höggradigt serösa ovarialcancerfallen har defekter i reparationsystemet av DNA-dubbelsträngsbrott (s.k. homolog rekombination repair deficiency, HRD), varav 20 procent p.g.a. mutationer i BRCA-generna. BRCA är två av de viktigaste proteinerna i det homologa rekombinations- och reparationsystemet.

### 2.2 Läkemedlet

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Olaparib hämmar poly(ADP)-ribos polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1, PARP-2 och PARP-3.

Den nu aktuella indikationen för kombinationen Lynparza+bevacizumab erhöll centralt godkännande i november 2020.

#### 2.2.1 Aktuell indikation

Lynparza i kombination med bevacizumab är indicerat för:

- underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV<sup>3</sup>) 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.

---

<sup>1</sup> BRCA: BRCAst CAnker. Proteiner involverade i reparation av DNA vid dubbelsträngsbrott på DNA

<sup>2</sup> Mutation som inträffat hos den specifika individen och inte finns i alla kroppens celler

<sup>3</sup> FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)- stadium är en kirurgisk stadiindelning (I-IV) som beskriver var tumörer är lokaliserade samt storlek på dessa.

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Olaparib hämmar enzymerna PARP-1, PARP-2 och PARP-3. PARP-enzymerna är en familj med totalt 17 proteiner som befinner sig i cellkärnan. De är involverade i reglering av genuttryck, celldöd och DNA-reparation vid enkelsträngsbrott på DNA [3].

Celler med HRD är känsligare för PARP-hämmare jämfört med celler där detta system är intakt. Detta beror på att om reparationssystemet för dubbelsträngsbrott inte fungerar blir cellen i högre grad beroende av reparationssystemet för enkelsträngsbrott. När PARP hämmas konverteras enkelsträngsbrott på DNA till dubbelsträngsbrott och detta leder till DNA-skador, apoptos och celldöd.

Kombinationsbehandling med PARP- och angiogeneshämmare (bevacizumab)<sup>4</sup> inducerar syrebrist i tumörcellernas omgivning, vilket bidrar till genomisk instabilitet och potentierar effekten av PARP-hämmare.

## 2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Lynparza som monoterapi eller i kombination med bevacizumab är 300 mg (två 150 mg tabletter) två gånger dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 600 mg. Tabletten med 100 mg är tillgänglig för dosminskning. Bevacizumab doseras enligt produktresumén med 15 mg/kg en gång var tredje vecka.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [4]

Optimal primärbehandling av avancerad ovarialcancer (FIGO stadium II-IV) i första linjen är en kombination av kirurgi och läkemedel. Nationella vårdprogrammet för ovarialcancer med epitelial histologi rekommenderar följande:

- **Patienter med BRCA-positiv sjukdom**  
För patienter med stadium III-IV sjukdom (oavsett operationsresultat) som svarat (partiellt eller komplett) på platinuminnehållande cytostatikabehandling<sup>5</sup> rekommenderas underhållsbehandling med Lynparza tabletter. Lynparza tabletter ska sättas in inom 8 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och pågå i 24 månader vid komplett remission, till progress eller oacceptabel toxicitet. Vid resttumör efter 24 månader kan man överväga att fortsätta behandlingen till progress eller till oacceptabel toxicitet.
- **Patienter med BRCA-negativ sjukdom och låg risk för recidiv**  
Lågriskpatienter består huvudsakligen av patienter med sjukdom i stadium III som bedöms vara makroskopiskt radikalopererade efter primärkirurgi. För dessa patienter rekommenderas endast platinuminnehållande cytostatikabehandling (karboplatin med tillägg av paklitaxel var tredje vecka i sex cykler).
- **Patienter med BRCA-negativ sjukdom och hög risk för recidiv**  
Till högriskpatienter räknas FIGO-stadium III som efter primärkirurgi har resttumör, FIGO-stadium III som inte genomgår kirurgi, efter fördröjd primärkirurgi samt alla med stadium IV. För dessa patienter rekommenderas platinumbaserad kemoterapi med tillägg av paklitaxel i sex cykler samt bevacizumab 7,5 mg/kg följt av underhållsbehandling med bevacizumab som monoterapi i totalt upp till 15 månader. Det är inte visat att bevacizumab 15 mg/kg ger bättre effekt, varför vårdprogrammet anser det rimligt att ge lägsta dos d.v.s. 7,5 mg/kg.

<sup>4</sup> Angiogenes innebär nybildning av blodkärl som försörjer tumörvävnaden med syre och näring och därmed främjar tumörtillväxten. Bevacizumab är en angiogeneshämmare och motverkar denna mekanism.

<sup>5</sup> Karboplatin med tillägg av paklitaxel var tredje vecka i sex cykler

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att jämförelsealternativet för HRD-positiva patienter är bevacizumab i enlighet med den godkända indikationen samt att det finns en direkt jämförande studie (PAOLA-1) mellan alternativen.

#### TLV:s diskussion

Patienter aktuella för behandling med Lynparza+bevacizumab är patienter som bedömts ha klinisk nytta av bevacizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi som initial behandling av avancerad ovarialcancer. För dessa patienter erbjuds i dagsläget underhållsbehandling med enbart bevacizumab.

Lynparza (dnr 515/2019) respektive Zejula (dnr 3773/2020) i monoterapi ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för patienter med avancerad ovarialcancer i första linjens behandling. Eftersom patienter aktuella för Lynparza+bevacizumab har haft en klinisk indikation för bevacizumab som del i sin initiala behandling utesluter detta Lynparza eller Zejula i monoterapi som relevant jämförelsealternativ för underhållsbehandling. Anledningen till detta är att Lynparza eller Zejula i monoterapi inte är indicerade efter respons på platinabaserad kemoterapi i kombination med bevacizumab.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, liksom företaget, att för patienter som ryms inom indikationen för Lynparza+bevacizumab, utgör underhållsbehandling med enbart bevacizumab det relevanta jämförelsealternativet till underhållsbehandling med Lynparza+bevacizumab.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos svarar i cirka 70 procent av fallen på primär kemoterapibehandling. Majoriteten av patienter med avancerad ovarialcancer får dock återfall inom 2-3 år efter initial behandling, vilket i princip anses vara ett obotligt tillstånd för majoriteten av patienterna. Femårsöverlevnad vid FIGO stadium III-IV ovarialcancer ligger på cirka 19-42 procent [5]. För patienter med avancerad sjukdom bedöms tillståndets svårighetsgrad som mycket hög då tillståndet för majoriteten är fortskridande, och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet för patienter som återfaller.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med avancerad ovarialcancer som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förtida död.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av kombinationen olaparib+bevacizumab jämfört med placebo+bevacizumab som underhållsbehandling har utvärderats i den kliniska fas III-studien PAOLA-1 [6].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PAOLA-1	Randomiserad, dubbelblindad och placebo-kontrollerad	Olaparib+bevacizumab vs Placebo+bevacizumab	806 patienter varav 387 med HRD-positiv avancerad ovarialcancer i enlighet med godkänd indikation	Progressionsfri överlevnad: Olaparib 42,6 månader Placebo 17,6 månader HR 0,38; 95% KI 0,29-0,50



## Metod

PAOLA-1 var en multicenter, randomiserad (2:1 till olaparib+bevacizumab), dubbelblindad, placebokontrollerad fas III-studie med syftet att utvärdera effekt och säkerhet av olaparib som tillägg till underhållsbehandling med bevacizumab efter första linjens behandling med platinumbaserad kemoterapi i kombination med bevacizumab. Studien pågick under perioden juli 2015 – september 2017.

De inkluderade patienterna var 18 år eller äldre, hade en nydiagnosticerad avancerad, höggradig, serös eller endometriod ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer (tillsammans definierad som ovarialcancer) som klassificerades som FIGO stadie IIIB-IV. Patienterna inkluderades oavsett utfallet på kirurgin d.v.s. oavsett förekomst av makroskopiska resttumörer efter kirurgiskt ingrepp.

Studiepopulationen bestod av både HRD-positiva och HRD-negativa patienter men godkännandet av kombinationen Lynparza+bevacizumab gäller enbart HRD-positiva patienter. Test av BRCA-status skedde före randomisering men HRD-testning<sup>6</sup> skedde retrospektivt (efter randomiseringen) men innan tidpunkten för första dataanalys. HRD-status bedömdes som positiv för 48 procent av de inkluderade patienterna. 61 procent av alla patienter med positiv status för HRD hade BRCA-positiv sjukdom och för de resterande var sjukdomen klassad som negativ avseende BRCA-status<sup>7</sup>.

Patienterna randomiserades<sup>8</sup> till underhållsbehandling enligt följande:

- **Olaparib-armen**

Olaparib + bevacizumab: 300 mg olaparib två gånger dagligen och 15 mg/kg bevacizumab som infusion var tredje vecka.

- **Placebogruppen**

Placebo + bevacizumab: placebotabletter två gånger dagligen och 15 mg/kg bevacizumab som infusion var tredje vecka.

Behandling med olaparib varade upp till 24 månader, fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som enligt behandlande läkares bedömning kunde dra ytterligare nytta av fortsatt behandling, kunde behandlas längre än 2 år.

Behandlingen med bevacizumab varade upp till 15 månader/22 cykler (detta inkluderade både tiden före randomiseringen när bevacizumab togs i kombination med kemoterapi och efter randomiseringen när bevacizumab togs i kombination med olaparib eller placebo i underhållsfasen).

Patienterna randomiserades åtminstone tre veckor och inte mer än nio veckor efter den senaste dosen kemoterapi (patienterna erhöll bevacizumab i monoterapi under perioden från avslut med kemoterapi och fram till studiestarten). Patienterna måste ha genomgått minst sex månaders och högst nio månaders behandling med första linjens kemoterapi som även måste inkludera tre cykler med bevacizumab tillsammans med de tre sista cyklerna kemoterapi. Överkorsning mellan studiearmarna tilläts inte men i händelse av progression var det tillåtet att, utanför studieramen, få behandling med en PARP-hämmare.

Det primära effektmåttet var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (**PFS**). PFS definierades som tid från randomisering till datumet för en objektiv radiologisk undersökning (enligt

<sup>6</sup> HRD-testning skedde med Myriad myChoice HRD plus. Ett HRD-poängvärde på 42 eller högre indikerar positiv status för HRD.

<sup>7</sup> Dessa är patienter som kännetecknas av genomisk instabilitet

<sup>8</sup> De randomiserade patienterna skulle antingen sakna tecken på sjukdom efter fullständig kirurgisk resektion eller uppvisa komplett eller partiell respons efter avslutad första linjens platinuminnehållande cytostatikabehandling och bevacizumab.

RECIST<sup>9</sup>, v1.1) eller död (oavsett orsak i avsaknad av sjukdomsprogression) oavsett om patienten avslutade behandlingen i studien eller erhöll annan cancerbehandling före sjukdomsprogression. Radiologiska undersökningar utfördes vid baslinjen och därefter var 24:e vecka under hela behandlingen.

Flera sekundära effektmått inkluderades i studien varav de viktigaste var tid från randomisering till andra progression eller död (**PFS2**) samt total överlevnad (**OS**).

## Resultat

Baslinjekarakteristika hos patienterna i PAOLA-1 framgår i tabell 2.

Vid studiens första dataanalystillfälle i mars 2019 var medianuppföljningstiden 22,9 månader i hela studien (22,7 månader i olaparib-armen och 24 månader i placebogruppern). Medianexponeringstid för olaparib var 17,3 månader och för placebo 15,6 månader. 61,9 procent av patienterna i olaparib-gruppen hade vid detta tillfälle avbrutit behandlingen med olaparib jämfört med 72,7 procent som då hade avbrutit behandlingen med placebo.

6,7 procent av patienterna i olaparib-armen erhöll efterföljande cancerbehandling med en PARP-hämmare mot 24,2 procent i placebogruppern. I gruppen HRD-positiva patienter och vid det senaste dataanalystillfället i mars 2020 hade 8,2 procent av patienterna i olaparib-armen erhållit efterföljande cancerbehandling med en PARP-hämmare jämfört med 40,2 procent i placebogruppern.

### ***ITT-populationen***

Vid studiens första dataanalystillfälle i mars 2019 (DCO1) var median-PFS i olaparib-armen 22,1 månader mot 16,6 månader i placebogruppern (hasardkvot HR 0,59; 95% KI 0,49-0,72;  $p < 0,001$ ). Data för både PFS2 och OS var omogna vid detta analystillfälle.

Det bör påpekas att det regulatoriska godkännande för Lynparza+bevacizumab endast avser subgruppen patienter med positiv status för HRD.

### ***Patienter med HRD-positiv sjukdom***

#### PFS

Vid studiens senaste dataanalystillfälle i mars 2020 (DCO2) var median-PFS 42,6 månader i olaparib-armen mot [---] månader i placebogruppern (HR [-----]). Kaplan-Meierkurva för PFS visas i figur 1.

I gruppen högriskpatienter var [-----]. Hos lågriskpatienter var [-----].

#### PFS2

Vid DCO2 var median-PFS2 [---] månader i olaparib-armen mot [---] månader i placebogruppern och datamognaden var [---] procent (HR [-----]). Kaplan-Meierkurva för PFS2 visas i figur 2.

#### OS

Vid DCO2 [-----]  
Kaplan-Meierkurva för OS visas i figur 3.

<sup>9</sup> Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) är en samling regler som definierar tumörrespons, partiell tumörrespons och progression.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika i PAOLA-1

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Olaparib plus Bevacizumab (N= 537)	Placebo plus Bevacizumab (N= 269)
Median age (range) — yr	61.0 (32.0–87.0)	60.0 (26.0–85.0)
ECOG performance status — no. (%) †		
0	378 (70)	189 (70)
1	153 (28)	76 (28)
Missing data	6 (1)	4 (1)
Primary tumor location — no. (%)		
Ovary	456 (85)	238 (88)
Fallopian tube	39 (7)	11 (4)
Peritoneum	42 (8)	20 (7)
FIGO stage — no. (%) ‡		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
Histologic type — no. (%)		
Serous	519 (97)	253 (94)
Endometrioid	12 (2)	8 (3)
Other§	6 (1)	8 (3)
History of cytoreductive surgery		
Upfront — no. (%)	271 (50)	138 (51)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	111/271 (41)	53/138 (38)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	160/271 (59)	85/138 (62)
Interval — no. (%)	228 (42)	110 (41)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	65/228 (29)	35/110 (32)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	163/228 (71)	75/110 (68)
No surgery — no. (%)	38 (7)	21 (8)
Response after first-line chemotherapy — no. (%)		
No evidence of disease¶	290 (54)	141 (52)
Complete response	106 (20)	53 (20)
Partial response**	141 (26)	75 (28)
Normal serum CA-125 level — no. (%)		
Yes	463 (86)	234 (87)
No	74 (14)	34 (13)
Missing	0	1 (<1)
Deleterious tumor BRCA mutation — no. (%)		
Yes	161 (30)	80 (30)
No	376 (70)	189 (70)
Tumor HRD status — no. (%) ††		
Positive	255 (47)	132 (49)
Negative or unknown	282 (53)	137 (51)
Negative	192 (36)	85 (32)
Unknown	90 (17)	52 (19)

*Figur 1. Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad för HRD-positiva patienter i PAOLA-1 (mars 2020)*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

*Figur 2. Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad 2 (PFS2) för HRD-positiva patienter i PAOLA-1 (mars 2020)*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 3. Kaplan-Meier kurva för total överlevnad för HRD-positiva patienter i PAOLA-1 (mars 2020)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### ***Patienter med BRCA-mutation***

#### ***PFS***

Vid DCO2 var median-PFS [--] månader i olaparib-armen mot [--] månader i placebogruppern (HR [-----]).

Kaplan-Meierkurva för PFS visas i figur 4.

Figur 4. Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad för patienter med BRCA-mutation i PAOLA-1 (mars 2020)

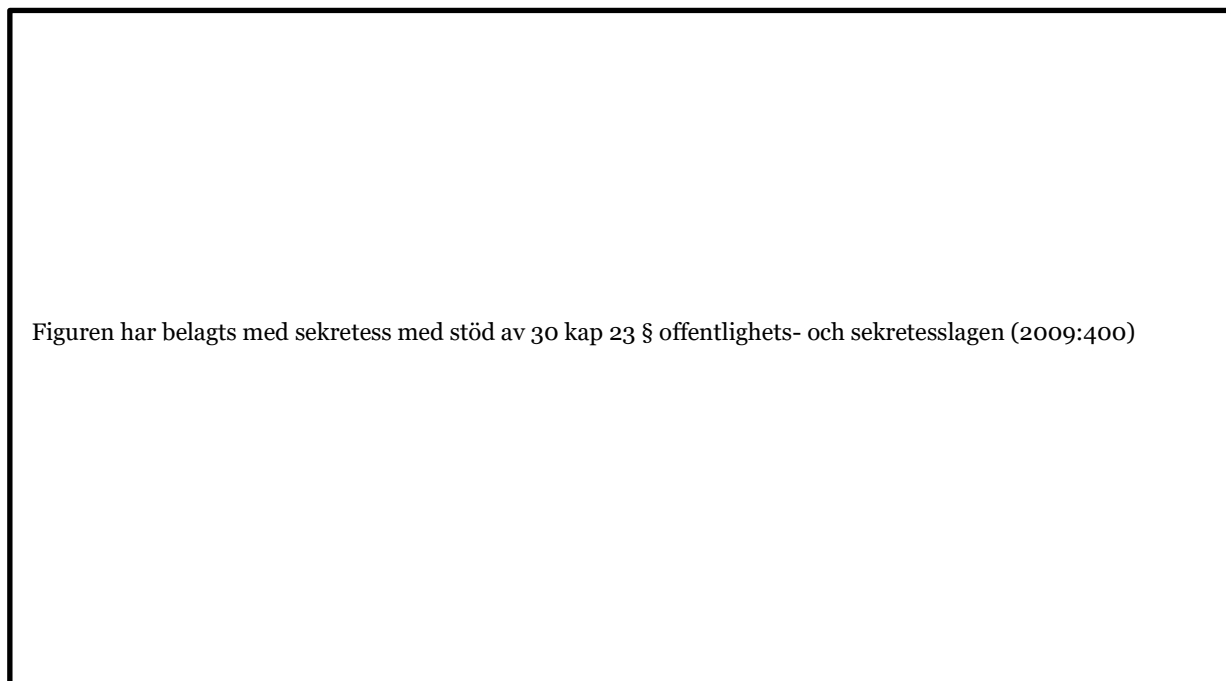
Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

#### ***PFS2***

Vid DCO2 var median-PFS2 [-----].

Kaplan-Meierkurva för PFS2 visas i figur 5.

*Figur 5. Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad 2 (PFS2) för patienter med BRCA-mutation i PAOLA-1 (mars 2020)*

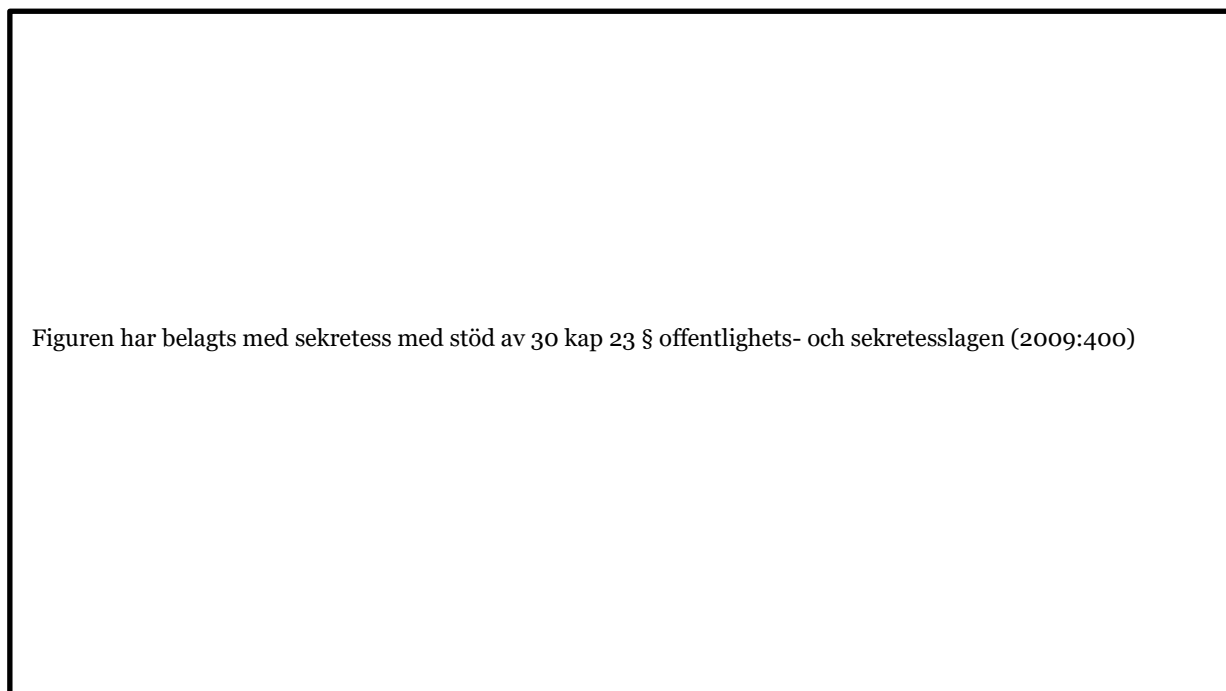


OS

Vid DCO2 [-----].

Kaplan-Meierkurva för OS visas i figur 6.

*Figur 6. Kaplan-Meier kurva för total överlevnad för patienter med BRCA-mutation i PAOLA-1 (mars 2020)*



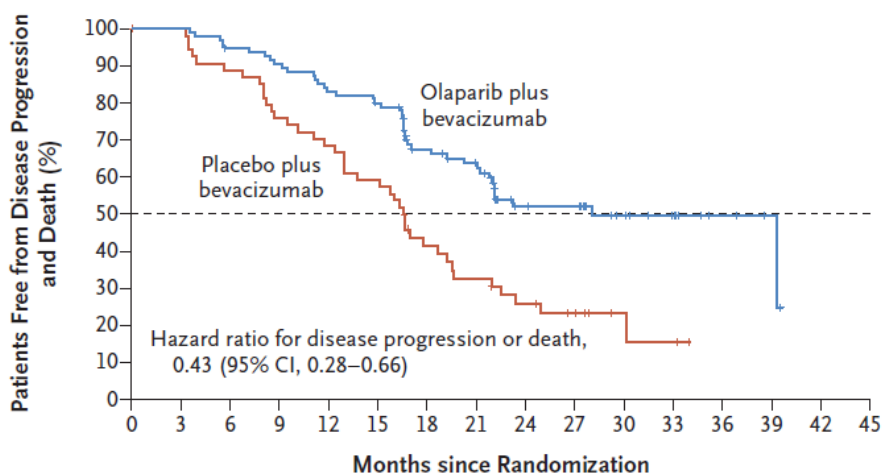
## Patienter med HRD-positiv sjukdom utan BRCA-mutation

### PFS

Vid DCO1<sup>10</sup> var median-PFS 28,1 månader i olaparib-armen mot 16,6 månader i placebogruppen (HR 0,43; 95% KI 0,28 – 0,66).

Kaplan-Meierkurva för PFS visas i figur 7.

Figur 7. Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad för patienter med positiv status för HRD utan BRCA-mutation i PAOLA-1 (mars 2019)



### No. at Risk

Olaparib plus bevacizumab	97	96	90	86	79	75	54	48	30	29	16	12	4	2	0
Placebo plus bevacizumab	55	54	48	41	37	32	19	15	11	8	3	2	0		

### PFS2

Vid DCO2 var median-PFS2 [--] månader i olaparib-armen mot [--] månader i placebogruppen och datamognaden var [--] procent (HR [-----]).

Kaplan-Meierkurva för PFS2 visas i figur 8.

Figur 8. Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad 2 (PFS2) för patienter med positiv status för HRD utan BRCA-mutation i PAOLA-1 (mars 2020)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

<sup>10</sup> TLV har inte fått in PFS-data från DCO2 för patientgruppen HRD-positiva utan BRCA-mutation.

## OS

Vid DCO2 [-----].

Kaplan-Meierkurva för OS visas i figur 9.

*Figur 9. Kaplan-Meier kurva för total överlevnad för patienter med positiv status för HRD utan BRCA-mutation i PAOLA-1 (mars 2020)*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### **Patienter med HRD-negativ sjukdom**

Median-PFS hos patienter med HRD-negativ sjukdom var 16,6 i olaparib-armen mot 16,2 månader i placebogruppen (HR 1,00; 95% KI 0,75 – 1,35). HR för OS i DCO1 var 1,11 (95% KI 0,76 – 1,65), vilket antyder en icke-signifikant riskökning i olaparib-armen hos patienter med HRD-negativ sjukdom.

### **Biverkningar**

EMA bedömer biverkningsprofilen för kombinationen olaparib+bevacizumab som acceptabel och i överensstämmande med de sedan tidigare kända biverkningarna av de ingående komponenterna i kombinationsregimen.

### **TLV:s diskussion**

EMA bedömer att den studerade patientpopulationen i PAOLA-1 generellt är representativ för patienter som skulle bli aktuella för behandling med olaparib+bevacizumab i klinisk praxis. Vidare bedömer EMA att effekten av olaparib+bevacizumab, jämfört med enbart bevacizumab, får anses vara belagd hos patienter med HRD-positiv tumörsjukdom och storleken av effekten på PFS bedöms som kliniskt relevant.

### **TLV:s bedömning:**

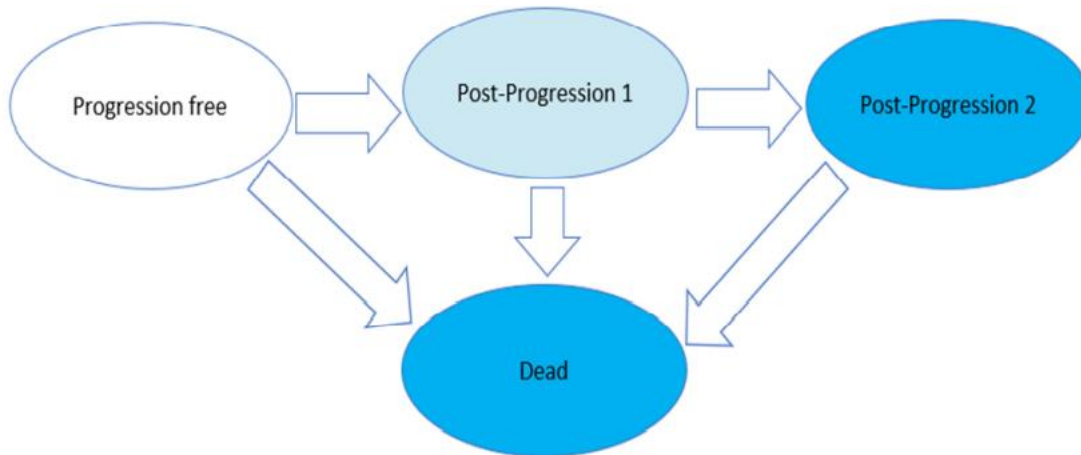
TLV bedömer att, för patienter som ryms inom indikationen för Lynparza+bevacizumab, resulterar denna behandling i kliniskt relevant förlängning av progressionsfri överlevnad jämfört med enbart bevacizumab. Vidare bedömer TLV att behandlingen resulterar i en kliniskt relevant förlängning av tiden till andra progression (PFS2) samt en trend till förmån för Lynparza+bevacizumab avseende total överlevnad (OS). Data för OS är dock ännu inte mogna och resultaten är därmed osäkra.



### 3 Hälsöekonomi

Den hälsoekonomiska analysen är utformad som en partition survival-modell som består av fyra hälsotillstånd; progressionsfri, progression på Lynparza och bevacizumab alternativt jämförelsealternativet, progression på första efterföljande läkemedel samt slutligen död.

Figur 10. Hälsöekonomisk modell



Tidsperspektivet omfattar patientens livstid.

#### 3.1 Effektmått

##### 3.1.1 Klinisk effekt

PAOLA-1 är källan för all effektdata i modellen. Överlevnadskurvorna för PFS, PFS2 och OS används för att avgöra andel patienter i varje hälsotillstånd vid varje tillfälle.

PFS extrapoleras med en mixture cure-modell. PFS-kurvan antas följa en utveckling som till viss del består av traditionell parametrisk extrapolering och till viss del av att patienter är långtidsöverlevare i meningen att de aldrig upplever progression. Som stöd för att det finns en andel av patienterna som har långtidsöverlevnad åberopar företaget en klinisk studie av olika dosering av kombinationen karboplatin och paklitaxel [7] och femårsdata för PFS för Lynparza från studien SOLO-1 [8]. Skälet till att använda en mixture-cure modell är att enbart traditionell extrapolering underskattar PFS på lång sikt. Andelen långtidsöverlevare antas från dag 1 ha en överlevnad i någorlunda nivå med normalbefolkningen (hasardkvot 1,26) [9].

PFS extrapoleras med Weibullfördelning i båda armarna i mixture cure-modellen. Företaget bedömer att den ger de prediktioner som stämmer bäst överens med de långtidsdata där Lynparza i monoterapi jämfördes med rutinmässig övervakning för patienter med BRCA-mutation (SOLO-1) [8]. Företaget framhåller dessutom att för jämförelsearmen är femårig PFS i överensstämmelse med andra studieresultat som ger 5-årsresultat mellan 10% och 25% [10] [7] [11] [12] [13] [14]. Vidare framhåller företaget att studier visar att det är relativt ovanligt att patienter progredierar efter fem till tio år som progressionsfri.

*Figur 11. PFS i företags hälsoekonomiska modell*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

PFS2 och OS extrapoleras parametriskt. När dessa kurvor är nere i nivå med PFS-kurvorna antas de följa PFS-kurvorna. Att kurvorna skulle kunna korsa varandra vore ologiskt. Företaget utgår från fördelningen generaliserad gamma på grund av bäst passform till Kaplan-Meier-estimatet.

*Figur 12. PFS2 i företags hälsoekonomiska modell*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 13. OS i företags hälsoekonomiska modell

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### TLV:s diskussion

Litteraturen över långsiktig progressionsfri överlevnad uppvisar ett relativt stort spann som inkluderar data med betydligt lägre andel progressionsfria i jämförelsearmen än vad som företaget antar i sin modell. Därför är det relevant att pröva de extrapoleringsfördelningar som leder till lägre framtida överlevnad, särskilt med tanke på att patienter som initialt sätts in på bevacizumab anses vara högriskpatienter.

Skillnaden i OS mellan behandlingsarmarna är inte statistiskt signifikant skild från noll i PAOLA-1. Meta-analyser ger generellt sett inget tydligt stöd för att PFS är surrogatvariabel för OS inom ovarialcancer [15-18]. [-----]

-----]. Vid jämförbar uppföljningstid har skillnaden mellan behandlingsarmarna varit tydligare i PAOLA-1 än i SOLO-1. TLV drar därför slutsatsen att det i analysen går att anta en skillnad i överlevnad mellan Lynparza i kombination med bevacizumab jämfört med bevacizumab.

Företagets val av extrapoleringsfunktion för OS ger på lång sikt en mycket stor skillnad mellan behandlingsarmarna. Det finns inget stöd för detta och TLV bedömer därför att det i företagsmodell är lämpligare att genomgående extrapolera med log-normal fördelning. Det ger nedanstående resultat för PFS- och OS-kurvorna. Med kunskapen att Kaplan-Meier-estimat för PFS i litteraturen varierar mellan 10-25 procent vid fem år och att patienter som initieras på bevacizumab bedöms vara patienter med hög risk är ett scenario med 15 procent PFS vid år 5 inte orimligt.

*Figur 14. PFS i företagets hälsoekonomiska modell, TLV:s antaganden*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

*Figur 15. OS i företagets hälsoekonomiska modell, TLV:s antagande*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Att avståndet mellan OS-kurvorna ökar efter år 10 beror på PFS-kurvornas lutning och att OS-kurvorna logiskt sett inte kan korsa PFS-kurvorna. Därför tar OS-kurvorna vid år 10 och år 17 samma förlopp som respektive PFS-kurva. En långsiktig skillnad i OS är tänkbar med tanke på att det enligt TLV:s kliniska expert är efter första linjens kemoterapi som potential för bot finns. Osäkerheten i denna effekt gör att känslighetsanalys är nödvändigt.

### **3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet**

I PAOLA-1 mättes hälsorelaterad livskvalitet med EQ-5D-5L. Med en validerad algoritm omvandlades denna data till EQ-5D-3L [19]. Denna data används i modellen som nyttovikt för tillstånden progressionsfri och progression.

För hälsotillståndet PFS2 används data från en klinisk studie på läkemedlet Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin vid återfall av platinakänslig äggstockscancer [20]. Följande nyttovikter används i modellen.

Tabell 3. Nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen

Progressionsfri	Efter progression på Lynparza+Avastin alternativt Avastin	Efter progression på nästa behandling
0,759	0,708	0,680
0,819	0,771	0,680

Med tanke på den långa tidshorizonten justeras nyttovikterna successivt nedåt enligt en vedertagen algoritm [21]. Även minskad hälsorelaterad livskvalitet till följd av biverkningar ingår i analysen.

**TLV:s bedömning:** TLV har inga invändningar mot nyttovikterna i modellen.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för Lynparza vid rekommenderad startdos är 52 000 kronor per månad. I modellen har företaget reducerat kostnaden enligt genomsnittlig dos från 600 mg till 554,2 mg per dag.

Kostnaden för bevacizumab baseras i företagets analys på priset på Avastin. Kostnaden uppgår till ca 13 000 kronor per månad.

Behandlingslängden för Lynparza är modelltekniskt oberoende från PFS. Lynparza administreras dagligen upp till två år. En mycket liten andel patienter fortsatte i PAOLA-1 längre än två år. Denna kostnad inkluderas i modellen. Bevacizumab administreras upp till 15 månader med tre veckors mellanrum. Dessa 15 månader inkluderar dock tiden på platinabaserad kemo-terapi som föregår behandling med Lynparza. I modellen används 7,5 mg/kg av bevacizumab i stället för 15 mg/kg som är den godkända dosen och den som användes i PAOLA-1. Dosen om 7,5 mg/kg är dock den av vårdprogrammet rekommenderade.

Figur 16. Behandlingslängd Lynparza i PAOLA-1 och den hälsoekonomiska modellen

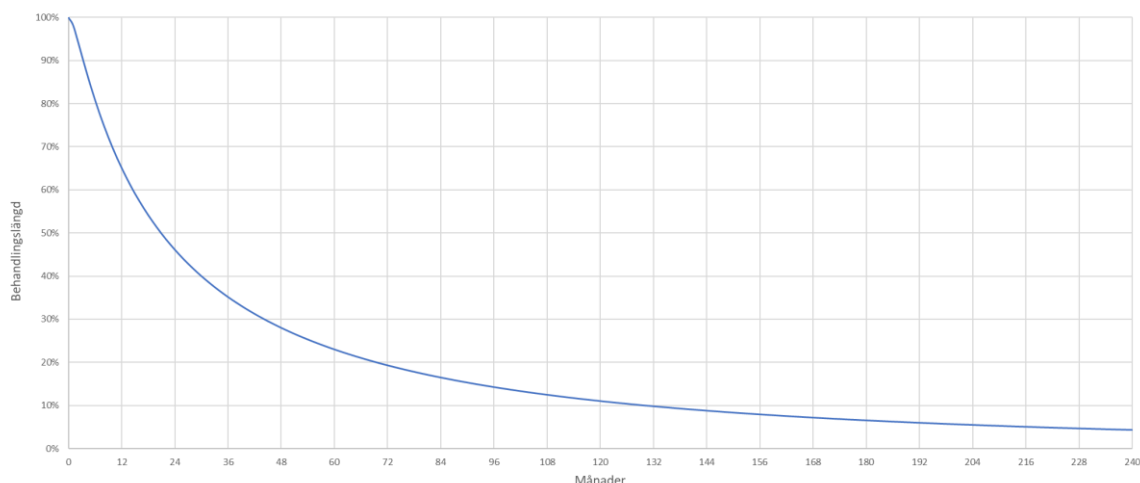
Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för efterföljande behandling antas av företaget vara lika mellan behandlingsarmarna bortsett från efterföljande behandling med PARP-hämmare som antas ges till 4 procent

av patienterna i Lynparza-armen och 29,5 procent av patienterna i jämförelsearmen enligt resultat från den första dataanalysen av PAOLA-1. Längden på efterföljande behandling med PARP-hämmare antar företaget följer en log-logistisk fördelning med utgångspunkt i data från SOLO-2, i vilken Lynparza studerades efter andra linjens platinabaserade kemoterapi.

Figur 17. Behandlingslängd för efterföljande behandling med PARP-hämmare i jämförelsearmen i den hälsoekonomiska modellen



De i jämförelsearmen som får efterföljande behandling med PARP-hämmare antas i BRCA-modellen att hälften får Lynparza till kostnaden 52 000 kronor i månaden och hälften Zejula för 74 000 kronor i månaden.

Eftersom bevacizumab administreras via infusion som pågår en halvtimme tillkommer en administreringskostnad. Denna uppgår till 3 935 kr per tillfälle. Detta tillkommer också för efterföljande behandlingar.

Kostnader för HRD-test inför eventuell behandling med Lynparza ingår i modellen för patienter utan BRCA-mutation. Beräkningsunderlag för detta är att kostnaden för testet är 10 000 kronor och att incidensen av HRD är 48 procent. Kostnad per behandlad patient blir därmed en engångskostnad om drygt 20 800 kronor.

Ytterligare vårdresursförbrukning utöver läkemedel framgår av nedanstående tabell. Uppgifterna bygger på uppskattningar av TLV:s kliniska experter vid utvärderingen av Lynparza i monoterapi och kompletterade med uppgifter från senaste vårdprogrammet. Exempelvis antas att ett läkarbesök görs var tredje månad (0,33 per månad) de första två åren före progression. Efter progression görs 1,2 läkarbesök per månad resten av livet. Vårdbehoven före progression antas upphöra efter fem år. Enhetskostnaderna baseras på genomsnitt från regionala prislistor.

Tabell 4. Vårdresursförbrukning utöver läkemedel i den hälsoekonomiska modellen

	Resursanvändning per månad de två första åren som progressionsfri	Resursanvändning per månad som progressionsfri efter två år	Resursanvändning per månad efter progression	Enhetskostnad, kr
Läkarbesök	0,33	0,194	1,2	3 514
Läkarkontakt per telefon	1	0	0	987
Blodstatus	1,125	0,194	1,2	39
Datortomografi	0,33	0,194	0,33	2 122
Serum CA-125-nivå	0	0	0,33	61
Metabolisk panel	0	0	1,2	86

I modellen ingår även behandlingskostnader för biverkningar av grad 3 eller mer. Behandlingskrävande anemi, neutropeni, diarré och hypertoni uppskattas innebära en engångskostnad om 10 867 kr, 7 370 kr, 3 647 kr. Även dessa kostnader baseras på regionala prislister.

#### **Indirekta kostnader**

Inga indirekta kostnader inkluderas i företagens analys.

#### **TLV:s bedömning:**

Kostnaden för Lynparza tabletter i första linjen blir för låg i modellen, då kostnaden är nedjusterad enligt relativ dosintensitet. Eftersom kostnaden för dosen 100 mg är densamma som för 150 mg kommer inte kostnaden till fullo att reduceras i enlighet med relativ dosintensitet. Vid stora dosreduktioner och vid överhoppade dagar minskar dock kostnaden.

Det är däremot ingen dosreduktion vid efterföljande behandling med PARP-hämmare i företagens modell. Eftersom Lynparza kapslar som, till skillnad från tabletterna, är subventionerade i senare linjer har en prissättning som är priskänslig för dosreduktioner ändrar TLV dosen till den genomsnittliga i studie 19 där Lynparza studerades i andra linjen.

Avseende efterföljande behandling har Zejula en högre kostnad än Lynparza. Däremot finns det en sidoöverenskommelse för Zejula som gör att kostnaden för användningen minskar. Eftersom sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess kan dessa uppgifter inte tillföras ärendet utan i stället använder TLV enbart kostnaden för Lynparza kapslar i andra linjen. Det överdriver kostnaden eftersom Zejula har bedömts kostnadseffektiv jämfört med Lynparza kapslar vid behandling i andra linjen.

Att en mindre del av patienterna behandlas över 20 år med PARP-hämmare som efterföljande behandling förefaller orimligt långt. TLV maximerar antalet år på efterföljande behandling till 10.

Andelen av patienterna som behandlas med PARP-hämmare som efterföljande behandling kan vara för lågt estimerad då de baseras på uppgifter från den första interimanalysen. I den andra interimanalysen var andelen 40,2 procent i jämförelsearmen och 8,2 procent i Lynparza-armen. TLV använder de uppgifterna.

## 4 Resultat

### 4.1 Företagets grundscenarion

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarion

- Kliniska data från PAOLA-1.
- Tidshorizonten är patientens livstid eller max 40 år.
- PFS-kurvan antas följa en utveckling som till viss del består av traditionell parametrisk extrapolering och till viss del av att patienter är långtidsöverlevare i meningen att de aldrig upplever progression (mixture cure-modell). PFS extrapoleras med Weibullfördelning.
- PFS2 och OS extrapoleras parametriskt med generaliserad gammafördelning. När dessa kurvor är nere i nivå med PFS-kurvorna antas de fortsättningsvis följa PFS-kurvorna.
- Nyttovikter från PAOLA-1 för tillstånden PFS och PFS2.
- Nyttovikt för hälsotillståndet progression från en klinisk studie på Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin vid återfall av platinakänslig äggstockscancer.
- Efterföljande behandling med PARP-hämmare ges till 4 procent av patienterna i Lynparza-armen och 29,5 procent av patienterna i jämförelsearmen.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarion

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenarion, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Lynparza+bevacizumab	Bevacizumab	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad, Lynparza första linjen	[-----]	0	[-----]
Läkemedelskostnad, bevacizumab	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande behandling	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)</b>	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			[-----]

#### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 6. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kost- nad/QALY
Grundscenarion		[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorizont	30 år	[-----]	[-----]	[-----]
PFS-modellering (Weibull)	Gamma	[-----]	[-----]	[-----]
	Log-logistisk	[-----]	[-----]	[-----]
	Log-normal	[-----]	[-----]	[-----]
PFS2-modellering (generaliserad gamma)	Log-normal	[-----]	[-----]	[-----]



OS-modellering (generaliserad gamma)	Log-normal	[-----]	[-----]	[-----]
	Log-logistisk	[-----]	[-----]	[-----]
	Weibull	[-----]	[-----]	[-----]
Överdödlighet för långtidsöverlevarna jämfört med normalbefolkningen (HR=1,26)	HR=1	[-----]	[-----]	[-----]
	HR=2,6	[-----]	[-----]	[-----]
Testkostnader (ca 20 000 per behandlad patient)	Exkluderade	[-----]	[-----]	[-----]
	Fördubblade	[-----]	[-----]	[-----]
Andel med efterföljande behandling med PARP-hämmare (4% i Lynparza-armen och 29,5% i jämförelsearmen)	Ingen i Lynparza-armen	[-----]	[-----]	[-----]
Fördelning av efterföljande PARP-hämmar-behandling på produkt (Lynparza 50%, Zejula 50% (AUP))	100% Lynparza	[-----]	[-----]	[-----]

## 4.2 TLV:s grundscenario

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer sig från företagets är följande:

- Genomsnittlig ålder är 65 år vid behandlingsstart.
- PFS, PFS2 och OS extrapoleras med log-normal fördelning.
- Andel som får efterföljande behandling enligt interimanalys 2.
- Dosen är ett genomsnitt av rekommenderad dos och genomsnittlig dos.
- Genomsnittlig daglig dos vid efterföljande behandling med Lynparza är 675,9 mg.
- Lynparzas AUP motsvarar kostnaden för efterföljande PARP-hämmare.
- Efterföljande behandling med PARP-hämmare begränsad till tio år.

### 4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 7. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Lynparza+bevacizumab	bevacizumab	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnad, Lynparza första linjen	912 722	0	912 722
Läkemedelskostnad, bevacizumab	246 793	252 518	-5 724
Efterföljande behandling	160 161	548 781	-388 620
Övriga sjukvårdskostnader	227 390	262 048	-34 658
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>1 547 066</b>	<b>1 063 347</b>	<b>447 501</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	7,19	3,67	3,52
Levnadsår (odiskonterat)	8,58	6,98	1,60
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)</b>	<b>5,05</b>	<b>4,17</b>	<b>0,88</b>
Kostnad per vunnet levnadsår			438 477
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>550 536</b>

### 4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenariot		483 719	0,88	550 536
Tidshorisont (livstid max 40 år)	Livstid, max 12 år	489 856	0,51	957 569
	Livstid, max 15 år	483 326	0,60	799 050
Genomsnittlig ålder vid behandlingsstart (65)	60 år	484 458	1,05	460 853
	70 år	479 066	0,66	731 051
PFS-modellering (log-normal)	Log-logistisk	481 825	1,31	367 853
	Gompertz	501 242	1,60	313 449
	Gamma	498 985	1,39	359 200
OS-modellering (log-normal)	Log-logistisk	491 242	0,96	513 576
Modellstadiet (inkl. PFS2)	Exkl. PFS2	483 719	0,90	538 577
Andel med efterföljande behandling med PARP-hämmare (8% i Lynparza-armen och 40% i jämförelsearmen)	4% i Lynparza-armen och 29,5% i jämförelsearmen	554 409	0,88	630 990
Fördelning av efterföljande PARP-hämmar-behandling på produkt (100% Lynparza)	Lynparza 50% Zejula 50% med nedanstående återbäring för Zejula.			
	Zejula 70% återbäring	604 229	1,04	687 692
	Zejula 50% återbäring	562 942	1,04	640 703
	Zejula 30% återbäring	521 656	1,04	593 713

### 4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Eftersom estimeringarna av OS är osäkra med långa tidsperspektiv har TLV ovan gjort känslighetsanalyser där tidsperspektiven har förkortats väsentligt (se tabell 8). Det krävs mycket realistiskt korta tidsperspektiv för att modellanalysresultaten ska framstå som alltför höga. Detta är sagt mot bakgrund av sjukdomens svårighetsgrad. Vidare i tabell 8 finns det ett antal variabler som kan påverka resultaten i olika riktning. Dock har dessa variabler inte så stor påverkan att det är avgörande för beslutet. I den bemärkelsen är osäkerheten i analysen inte stor.

### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget bedömer att ytterligare [---] helårspatienter kommer att behandlas med Lynparza till följd av eventuellt bifall till subventionsansökan. Deras uppskattning är att det innebär en ökad försäljning om drygt [---] miljoner kronor per år.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Enligt modellanalysen är resultaten vad avser kostnadseffektivitet 550 000 kronor per vunnet QALY med rimliga antaganden. Ett osäkerhetsmoment är i vilken utsträckning tillägg av Lynparza till bevacizumab leder till förlängd överlevnad och hur länge den effekten håller i sig. Även om mycket restriktiva antaganden görs vad gäller tidsperspektiv, som att alla är avlidna 15 år från behandlingsstart, framstår kostnaden inte som alltför hög i förhållande till nyttan.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien rekommenderar användning av Lynparza i kombination med bevacizumab efter första linjens platinumbaserad kemoterapi inom ramen för "Cancer Drugs Fund".

### 5.2 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.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

*Tabell 9. Internationella prisuppgifter från företaget*

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 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.

### 6.2 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.

## 7 Sammanvägning

---

Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) eller bukhinna (peritonaeum). Femårsöverlevnad vid FIGO stadium III-IV ovarialcancer ligger på cirka 19-42 procent.

TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med avancerad ovarialcancer som mycket hög då tillståndet för majoriteten är fortskridande och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet för patienter som återfaller.

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Olaparib hämmar poly(ADP)-ribos polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1, PARP-2 och PARP-3.

Den aktuella indikationen för denna utvärdering avser Lynparza 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.

TLV bedömer, liksom företaget, att för patienter som ryms inom indikationen för Lynparza+bevacizumab, utgör underhållsbehandling med enbart bevacizumab det mest relevanta jämförelsealternativet till underhållsbehandling med Lynparza+bevacizumab.

Effekten och säkerheten av underhållsbehandling med Lynparza+bevacizumab, för patienter som ryms inom indikationen för kombinationsbehandlingen, har undersökts i fas III-studien PAOLA-1. Studiedata visar att underhållsbehandling med Lynparza+bevacizumab resulterar i kliniskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad jämfört med enbart bevacizumab. Data avseende total överlevnad är i dagsläget omogna och därmed osäkra, men antyder en trend till förmån för Lynparza+bevacizumab.

Företaget har i en hälsoekonomisk analys jämfört Lynparza i kombination med bevacizumab med enbart bevacizumab. TLV bedömer att analysen behöver ändras avseende främst antaganden om långsiktig effekt och kostnader för efterföljande behandling. Med det grundscenari som TLV presenterar är kostnaden per vunnet QALY 550 000 kronor. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden står i rimlig relation till nyttan med tanke på sjukdomens svårighetsgrad.

## 8 Referenser

---

- [1] "Internetmedicin."Ovarialcancer."  
<https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/gynekologi-obstetrik/ovarialcancer/>."
- [2] E. H. S. Malander, J. Carlson, and A. Borg, "'Ovarian cancer is in many ways a heterogeneous disease," *Lakartidningen*, vol. 112, Dec 8 2015. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646956>. "
- [3] E. Franzese *et al.*, "PARP Inhibitors in First-Line Therapy of Ovarian Cancer: Are There Any Doubts?," *Front Oncol*, vol. 10, p. 782, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00782.
- [4] "RCC i Samverkan. "Äggstockscancer med epitelial histologi. Nationellt vårdprogram."  
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggstockscancer-epitelial/>."
- [5] "EMA/523504/2020. Assessment report Lynparza. 17 September 2020."
- [6] I. Ray-Coquard *et al.*, "Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer," *N Engl J Med*, vol. 381, no. 25, pp. 2416-2428, Dec 19 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
- [7] A. R. Clamp *et al.*, "Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 394, no. 10214, pp. 2084-2095, Dec 7 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32259-7.
- [8] "Banerjee, K.N. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary, G.S. Sonke, C. Gourley, A. Oza, A. González Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, E. Holmes, E.S. Lowe, P. DiSilvestro (2020)."811MO Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1." *Annals of Oncology*, Volume 31, Supplement 4, s. S613."
- [9] P. L. Mai *et al.*, "Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma," *PLoS One*, vol. 4, no. 3, p. e4812, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0004812.
- [10] S. Kehoe *et al.*, "Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial," *Lancet*, vol. 386, no. 9990, pp. 249-57, Jul 18 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
- [11] A. Gadducci *et al.*, "Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Italian Multicenter Retrospective Study," *Int J Gynecol Cancer*, vol. 27, no. 1, pp. 28-36, Jan 2017, doi: 10.1097/IGC.0000000000000843.
- [12] I. Vergote *et al.*, "Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials," *Lancet Oncol*, vol. 19, no. 12, pp. 1680-1687, Dec 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30566-7.
- [13] M. D. Keyver-Paik *et al.*, "Interval debulking surgery in patients with Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIIC and IV ovarian cancer," (in eng), *Onkologie*, vol. 36, no. 6, pp. 324-32, 2013, doi: 10.1159/000351256.
- [14] A. du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine, P. Harter, I. Ray-Coquard, and J. Pfisterer, "Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)," *Cancer*, vol. 115, no. 6, pp. 1234-44, Mar 15 2009, doi: 10.1002/cncr.24149.
- [15] X. Paoletti *et al.*, "Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and

- Meta-analysis," *JAMA Netw Open*, vol. 3, no. 1, p. e1918939, Jan 3 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18939.
- [16] K. M. Sjoquist, S. J. Lord, M. L. Friedlander, R. John Simes, I. C. Marschner, and C. K. Lee, "Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis," *Ther Adv Med Oncol*, vol. 10, p. 1758835918788500, 2018, doi: 10.1177/1758835918788500.
- [17] G. Colloca and A. Venturino, "Trial-level analysis of progression-free survival and response rate as end points of trials of first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer," *Med Oncol*, vol. 34, no. 5, p. 87, May 2017, doi: 10.1007/s12032-017-0939-9.
- [18] S. Sundar, J. Wu, K. Hillaby, J. Yap, and R. Lilford, "A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer," *Gynecol Oncol*, vol. 125, no. 2, pp. 493-9, May 2012, doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.420.
- [19] B. van Hout *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value Health*, vol. 15, no. 5, pp. 708-15, Jul-Aug 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
- [20] A. Poveda *et al.*, "Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial," *Ann Oncol*, vol. 22, no. 1, pp. 39-48, Jan 2011, doi: 10.1093/annonc/mdq352.
- [21] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol. 13, no. 5, pp. 509-18, Aug 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.

## 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.