

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Lynparza (olaparib)

Utvärderad användning

Som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-mutation som har trippelnegativ tidig bröstcancer med hög risk som tidigare antingen har behandlats med neoadjuvant kemoterapi och inte kan behandlas med kapecitabin eller har behandlats med adjuvant kemoterapi.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lynparza
Aktiv substans	olaparib
ATC-kod	Lo1XK01
Beredningsform	Tabletter
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	30 oktober 2023
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd BRCA1/2-mutation som har trippelnegativ tidig bröstcancer med hög risk som tidigare antingen har behandlats med neoadjuvant kemoterapi och inte kan behandlas med kapecitabin eller har behandlats med adjuvant kemoterapi.
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevanta jämförelsealternativ	Watch and Wait (WaW)
Antal patienter i Sverige	[---] årligen
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Mellan [---] och [---] miljoner kronor

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lynparza, tabletter	100 mg	56 st	23 357,32	23 870,72
Lynparza, tabletter	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: Antonios Valachis docent/överläkare, Onkologiska Kliniken Universitetssjukhuset Örebro. 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: 1517/2023

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

Begränsningstext

Subventioneras endast som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått neoadjuvant kemoterapi och inte uppnått fullständig patologisk respons och där behandling med kapecitabin inte är lämplig *samt* som monoterapi för patienter med *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått adjuvant kemoterapi.

Villkorstext

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

- Aktuell ansökan för Lynparza avser följande användningsområde: Som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-mutation som har trippelnegativ tidig bröstcancer med hög risk som tidigare antingen har behandlats med neoadjuvant kemoterapi och inte kan behandlas med kapecitabin eller har behandlats med adjuvant kemoterapi.
- Lynparza som innehåller den aktiva substansen olaparib hämmar aktiviteten hos enzymer involverade i reparationen av vissa typer av DNA-skador.
- TLV bedömer det aktuella tillståndets svårighetsgrad som hög. Vid ett eventuellt återfall utvecklar patienterna ofta fjärrmetastaser som utgör ett allvarligt tillstånd.
- För de två patientpopulationer företagets ansökan avser bedömer TLV, i enlighet med företaget, att Watch and Wait (aktiv övervakning) utgör det relevanta jämförelsealternativet.
- Data från den randomiserade, dubbelblinda, fas III-studien OlympiA visar, jämfört med placebo, att adjuvant behandling med olaparib resulterar i signifikant längre in-vasiv sjukdomsfri överlevnad, fjärrmetastasfri överlevnad och total överlevnad.
- Läkemedelskostnaden för Lynparza är cirka 52 000 kronor per månad under högst ett år. I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY jämfört med Watch and Wait 460 000 kronor efter neoadjuvant kemoterapi och 520 000 kronor efter adjuvant kemoterapi.
- Trots en relativt lång uppföljningstid i OlympiA är den ändå kort i förhållande till den livslånga tidshorisonten, vilket skapar osäkerhet i modellen. Samtliga tillgängliga extrapoleringar i modellen ger dock en kostnad per vunnet QALY som är under den nivå som TLV brukar bedöma som rimlig för en sjukdom med hög svårighetsgrad.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått neoadjuvant kemoterapi och inte uppnått fullständig patologisk respons och där behandling med kapecitabin inte är lämplig *samt* som monoterapi för patienter med *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått adjuvant kemoterapi. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	5
1.1	Bröstcancer.....	5
1.2	Läkemedlet.....	6
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	6
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
2	Hälsoekonomi	12
2.1	Effektmått	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
3	Resultat	15
3.1	Företagets grundscenario.....	15
3.2	TLV:s grundscenario	17
4	Budgetpåverkan	18
5	Regler och praxis	18
5.1	Den etiska plattformen	18
5.2	Författningstext m.m.	19
5.3	Praxis.....	19
6	Sammanvägning	20
7	Referenser	21
Bilagor	23
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	23

1 Medicinskt underlag

1.1 Bröstcancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Nationellt vårdprogram bröstcancer 2023-03-28 [1] samt Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer [2].

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor. Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall, av typen invasiv¹ cancer, registrerade i kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) år 2021, var över 8 000. Ålder vid diagnos var i median 66 år och merparten av bröstcancerfall diagnostiserades i tidigt stadium. Överlevnaden är starkt beroende av stadium av sjukdom vid diagnos där 5-årsöverlevnaden för bröstcancerpatienter med en stadium 0/I-tumör är nära 100 procent, för stadium II-III² cirka 80–60 procent, och för stadium IV (förekomst av fjärrmetastaser) endast 20 procent.

Molekylärbiologiskt och baserat på uttryck av behandlingsprediktiva och prognostiska biomarkörer på tumörcellerna, sker en indelning av bröstcancer i olika subtyper. Bröstcancer som uttrycker östrogenreceptorer (ER) och/eller progesteronreceptorer (PgP) benämns som hormonreceptorpositiv (HR+). Vidare sker ytterligare uppdelning av HR+ sjukdom baserat på eventuellt överuttryck av human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2) på tumörytan. HR+ bröstcancer som saknar HER2-överuttryck benämns HR+/HER2- bröstcancer och utgör cirka 70 procent av diagnostiserade bröstcancerfall. Bröstcancer med överuttryck av HER2 benämns som HER2-positiv bröstcancer och utgör cirka 15 procent av bröstcancerfallen. Avsaknad av alla de tre ovannämnda receptorer gör att bröstcancer klassas som trippelnegativ (TNBC) och utgör 10-15 procent av diagnostiserade bröstcancerfall. TNBC är associerad med aggressiv tumörbiologi och större risk för tidigt återfall.

Cirka 5-10 procent av alla bröstcancerfallen är kopplade till ärftliga mutationer i någon av bröstcancergenerna *BRCA1* eller *BRCA2*³ (så kallat germline(g)-*BRCA1/2*-muterad bröstcancer). *BRCA*-muterad bröstcancer är ofta associerad med tidig debut, aggressivt förlopp samt större risk för återfall efter försök till kurativ behandling. TLV:s kliniska expert uppskattar att cirka 70 procent av patienter med *BRCA*-muterad bröstcancer utvecklar TNBC och cirka 30 procent utvecklar HR+/HER2-negativ sjukdom. Det är ganska ovanligt med HER2-positiv sjukdom vid *BRCA*-mutation. Medan mutationer i *BRCA1*-genen i större utsträckning är kopplade till insjuknande i TNBC så resulterar mutationer i *BRCA2*-genen oftare i insjuknande i HR+ bröstcancer.

Patienter med tidig invasiv bröstcancer (så kallat lokoregional bröstcancer eller stadium I-III) genomgår i regel behandling med kurativt syfte. Det finns dock alltid en viss risk för sjukdomsåterfall som då ofta sker i form av fjärrmetastasering och innebär dålig prognos för patienten. Faktorer som ofta associeras med förhöjd återfallsrisk är tumörstorlek, lymfkörtelengagemang, HER2-status, trippelnegativ sjukdom, låg ålder vid insjuknande och *BRCA*-mutationsstatus. Kvarvarande sjukdom efter preoperativ kemoterapi utgör också en stark riskfaktor för sjukdomsåterfall och död, särskilt vid TNBC.

¹ Invasiv bröstcancer (stadium I-IV) utgör cirka 89 procent av bröstcancerfall och innebär att cancerceller vuxit in i närliggande vävnader eller spridit sig antingen regionalt eller bildat fjärrmetastaser. I cirka 15% sker spridning till lokala lymfkörtlar och i cirka 3% påvisas fjärrmetastaser redan vid diagnos.

² Stadium II/III innebär att en tumörstorlek ≥ 20 mm och/eller minst 1–3 (pN1) lymfkörtelmetastaser har påvisats. Vid stadium IV förekommer även fjärrmetastaser. Stadium I betecknas ofta som lokaliserad sjukdom, stadium II som tidig lokalavancerad bröstcancer och stadium III som sen lokalavancerad bröstcancer. Stadium I-II utgör cirka 80 procent av invasiv bröstcancer och stadium III cirka 17 procent.

³ *BRCA1/2* är gener som kodar för tumörsuppressorproteiner som är delaktiga i effektiv reparation av dubbelsträngsbrott i DNA. Mutationer i dessa gener ökar risken för bland andra bröst- och äggstockscancer.

1.2 Läkemedlet

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Läkemedlet fick marknadsgodkännande för den nya indikationen från den Europeiska kommissionen i augusti 2022.

1.2.1 Indikation

Det regulatoriska godkännandet för Lynparza som adjuvant behandling vid tidig bröstcancer avser monoterapi eller i kombination med endokrin terapi som adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-mutation som har HER2-negativ tidig bröstcancer med hög risk som tidigare behandlats med neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi.

Utvärderade patientpopulationer i denna ansökan består av:

- 1- Patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) som fått neoadjuvant kemoterapi (NACT) och inte uppnått fullständig patologisk respons (pCR) och där behandling med kapecitabin inte är lämplig
- 2- Patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som erhållit adjuvant kemoterapi (ACT)

1.2.2 Verkningsmekanism

Olaparib är en hämmare av humana poly(ADP-ribos) polymeraszymer (PARP-1, PARP-2, och PARP-3) och har visat sig hämma tillväxten av vissa tumörcellinjer *in vitro* och tumörtillväxt *in vivo*. PARP är nödvändigt för effektiv reparation av enkelsträngat brott i DNA. Hämmning av PARP leder till introduktion av dubbelsträngat brott i DNA och efterföljande celldöd, särskilt i tumörceller med *BRCA*-mutation⁴, då dessa saknar effektiva reparationsmöjligheter av dubbelsträngat DNA-brott.

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Lynparza som monoterapi är 300 mg (två 150 mg tabletter) två gånger dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 600 mg. Det rekommenderas att behandlingen fortsätter upp till 1 år eller till sjukdomsåterfall eller oacceptabel toxicitet, beroende på vilket som inträffar först.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade från det nationella vårdprogrammet för bröstcancer samt baseras på diskussion med TLV:s kliniska expert. Fokus i denna sektion ligger på (neo)adjuvant behandling av patienter med trippelnegativ sjukdom.

Tidig bröstcancer behandlas i regel i kurativt syfte med kirurgi och postoperativ strålning.

(Neo)adjuvant kemoterapi vid hög risk för återfall

Patienter med hög risk för återfall behandlas med kemoterapi som då ges antingen före operation (neoadjuvant kemoterapi = **NACT**) eller efter kirurgi (postoperativ kemoterapi = adjuvant kemoterapi = **ACT**). Kemoterapi ges i regel i form av sekventiell behandling med kombinationen taxan och antracyclin. Vid TNBC med hög risk⁵ rekommenderar vårdprogrammet NACT i första hand och TLV:s kliniska expert bekräftar att detta sker hos 80 – 90 procent av patienterna.⁶ Tillägg av karboplatin i den preoperativa regimen bör övervägas till alla TNBC-patienter som bedöms kunna tåla detta.

⁴ Mutationer i *BRCA*-generna försämrar möjligheterna för reparationer av dubbelsträngat brott i DNA, vilket utnyttjas vid behandling med PARP-hämmare.

⁵ Tumörstorlek minst 20 mm och/eller axillär metastasering. I praktiken ges NACT/ACT till cirka 85% av alla TNBC-patienterna

⁶ ACT vid TNBC rekommenderas hos patienter med tumörstorlek > 5 mm eller lymfkörtelpositiv sjukdom

Övrig adjuvant behandling vid hög risk för återfall

Vid TNBC och hög risk för återfall rekommenderar vårdprogrammet att Keytruda (pembrolizumab) bör användas i kombination med kemoterapi som preoperativ behandling och därefter som monoterapi postoperativt. Denna användning rekommenderas även av NT-rådet.⁷

Vårdprogrammet rekommenderar adjuvant kapecitabin i 6 - 8 cykler i första hand till patienter med TNBC som inte uppnår fullständig patologisk respons (pCR) efter NACT.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ till Lynparza utgörs av Watch and Wait (WaW; aktiv övervakning) baserat på följande:

- 1- För TNBC-patienter som erhållit NACT och inte uppnått pCR anför företaget att för upp till 20 procent av dessa patienter är adjuvant behandling med kapecitabin inte lämplig antingen på grund av genetiskt betingad nedsatt förmåga att omsätta läkemedlet i kroppen eller på grund av andra specifika biverkningar av kapecitabin.
- 2- För TNBC-patienter som erhållit ACT baseras företagets val av jämförelsealternativ på rekommendationer i vårdprogrammet.

TLV:s bedömning:

I enlighet med företaget, baserat på gällande vårdprogram och efter diskussion med klinisk expert bedömer även TLV att Watch and Wait (WaW; aktiv övervakning) utgör det relevanta jämförelsealternativet för de två patientpopulationer företagets ansökan avser. TLV bedömer däremot att högst 10 procent av patienter aktuella för adjuvant behandling med kapecitabin, av de skäl företaget anför, inte kan behandlas med detta läkemedel.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Adjuvant cancerbehandling efter kirurgi är en preventiv behandling som syftar till att förhindra återfall av cancer. Vid ett eventuellt återfall utvecklar patienterna ofta fjärrmetastaser. Återfall i metastaserad cancer saknar bot och ger en kraftigt försämrad livskvalitet samt leder till förtida död.

TLV:s bedömning: Svårighetsgrad för den utvärderade patientgruppen bedöms som hög då adjuvant cancerbehandling är en preventiv behandling som syftar till att förhindra uppkomsten av återfall vid tidig bröstcancer. Återfallet sker ofta i form av fjärrmetastaser som utgör ett allvarligt tillstånd då sjukdomen i detta stadie är fortskridande, saknar bot, och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Majoriteten av patienterna kommer dock inte att återfalla i sjukdomen med dagens standardbehandling.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Klinisk studie

Det kliniska underlaget för olaparib vid adjuvant behandling av bröstcancer baseras på studien OlympiA [3-5].

⁷ [Keytruda \(pembrolizumab\) för neoadjuvant och adjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer \(janusinfo.se\)](https://janusinfo.se)

Tabell 1 Sammanfattning över OlympiA-studien

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
OlympiA [3,4]	Randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad	Placebo	1 836 patienter med tidig bröstcancer och hög risk för återfall. 1 509 patienter med trippelnegativ bröstcancer ingick i studien	Olaparib var signifikant bättre än placebo avseende invasiv sjukdomsfri överlevnad, fjärrmetastafri överlevnad och total överlevnad

Metod

Effekten och säkerheten av olaparib som adjuvant behandling av patienter med nedärvda mutationer i *BRCA1/2*-gener och HER2-negativ tidig bröstcancer med hög risk för återfall har studerats i den randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas III multicenterstudien OlympiA.

De inkluderade patienterna hade genomgått definitiv lokal behandling (operation och postoperativ strålning) samt erhållit antingen NACT eller ACT som bestod av sex cykler av antracykliner, taxaner eller båda. Behandling med platinaläkemedel som adjuvant eller neoadjuvant behandling för bröstcancer var tillåten. Behandling med studieläkemedlen kunde startas minst två veckor efter avslutad lokal behandling (inklusive radioterapi) dock inte senare än 12 veckor. För patienter som hade erhållit NACT tilläts ingen ytterligare kemoterapi efter operation eftersom adjuvant behandling med kapecitabin inte var ett standardförfarande när OlympiA-studien designades.

Hög risk för patienter med TNBC definierades enligt följande:

- 1- För patienter som tidigare hade erhållit NACT krävdes tecken på kvarvarande sjukdom i bröstet eller/och i de borttagna lymfkörtlarna. Med annat ord inkluderades enbart patienter som, vid tidpunkten för operation, inte hade uppnått fullständig patologisk respons (pCR) av sin NACT-regim.
- 2- För patienter som hade erhållit ACT krävdes att primärtumören skulle vara ≥ 2 cm i storlek (\geq patologiskt-T2) och/eller ha en sjukdom med lymfkörtelengagemang (\geq patologiskt-N1).

Patienterna randomiserades (1:1) till antingen olaparib eller placebo och behandlingarna gavs i upp till ett år eller till sjukdomsåterfall eller oacceptabel toxicitet.

Studiens *primära effektmått* var invasiv sjukdomsfri överlevnad (**IDFS**) definierat som tiden från randomisering till en av följande händelser: ipsilateral⁸ invasiv bröstcancer, invasiv lokoregional bröstcancer⁹, bröstcancer med fjärrmetastasering, kontralateral¹⁰ invasiv bröstcancer, ny cancer eller död oavsett orsak. *Sekundära effektmått* var fjärrmetastafri överlevnad (**DDFS**, definierad som tiden från randomisering till evidens på första fjärråterfall av bröstcancer eller död oavsett orsak) och total överlevnad (**OS**).

Resultat

Resultatredovisningen nedan avser endast patienter med trippelnegativ sjukdom (TNBC).

Totalt inkluderades 1 836 patienter (medianålder 42 år och 1 509 med TNBC) från 23 länder och 420 studiecentra under perioden juni 2014 till maj 2019. Baslinjekaraktäristika var välbalanserade mellan de två behandlingsarmarna. 50 procent av patienterna hade tidigare fått neoadjuvant och 50 procent hade fått adjuvant kemoterapi. För majoriteten av patienterna

⁸ Återfall i samma bröst

⁹ Återfall i armhålans lymfkörtlar, regionala lymfkörtlar, bröstväggen eller huden i samma bröst

¹⁰ Återfall i det andra bröstet

innebar NACT/ACT både en antracyclin och en taxan. 26,5 procent av patienterna erhöll även platina främst som tillägg i NACT-regim. Median uppföljningstid var 3,6 år för båda grupperna och 73,7 procent av alla patienter fullgjorde den 12 månader långa behandlingsperioden.

Baslinjekaraktäristika redovisas i tabell 2.

Figur 1 visar Kaplan-Meier-kurvan för det primära effektmåttet IDFS hos patienter med TNBC. Hasardkvoten för effektmåttet var 0,620 (95% KI 0,487 – 0,787) till förmån för olaparib. Vid fyra år var 83,1 procent av patienterna i olaparib-gruppen vid liv och utan återfall med invasiv sjukdom jämfört med 75,2 procent i placebogruppen. Merparten av återfallen bestod av fjärrmetastasering.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för det primära effektmåttet IDFS för patienter med TNBC i OlympiA

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

Tabell 2 Baslinjekaraktärstika i OlympiA

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)
Median age (interquartile range) — yr	42 (36–49)	43 (36–50)
Germline BRCA mutation — no. (%)†		
BRCA1	657 (71.3)	670 (73.2)
BRCA2	261 (28.3)	239 (26.1)
BRCA1 and BRCA2	2 (0.2)	5 (0.5)
Missing data	1 (0.1)	1 (0.1)
Previous adjuvant or neoadjuvant chemotherapy — no. (%)		
Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)
Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)
Regimen with both anthracycline and taxane	871 (94.6)	849 (92.8)
Anthracycline regimen, without taxane	7 (0.8)	13 (1.4)
Taxane regimen, without anthracycline	43 (4.7)	52 (5.7)
Regimen not reported	0	1 (0.1)
<6 Cycles of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	7 (0.8)	15 (1.6)
Platinum-based neoadjuvant or adjuvant therapy		
No	674 (73.2)	676 (73.9)
Yes	247 (26.8)	239 (26.1)
Concurrent hormone therapy (hormone-receptor-positive patients only) — no./total no. (%)	146/168 (86.9)	142/157 (90.4)
Hormone-receptor status — no. (%)‡		
Hormone-receptor positive and HER2 negative§	168 (18.2)	157 (17.2)
Triple-negative breast cancer¶	751 (81.5)	758 (82.8)
Menopausal status (women only) — no./total no. (%)		
Premenopausal	572/919 (62.2)	553/911 (60.7)
Postmenopausal	347/919 (37.8)	358/911 (39.3)
Surgery for primary breast cancer — no. (%)		
Mastectomy	698 (75.8)	673 (73.6)
Conservative surgery only	223 (24.2)	240 (26.2)
Missing data	0	2 (0.2)

Figur 2 visar Kaplan-Meier-kurvan för det sekundära effektmåttet DDFS hos patienter med TNBC. Hasardkvoten för effektmåttet var 0,591 (95% KI 0,450 – 0,772) till förmån för olaparib. Vid fyra år var 87,3 procent av patienterna i olaparib-gruppen vid liv och utan återfall i form av fjärrmetastasering jämfört med 79,4 procent i placebogruppen.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för det sekundära effektmåttet DDFS för patienter med TNBC i OlympiA

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

Figur 3 visar Kaplan-Meier-kurvan för det sekundära effektmåttet OS hos patienter med TNBC. Hasardkvoten för effektmåttet var 0,640 (95% KI 0,459 – 0,884) till förmån för olaparib. Vid fyra år var 90,1 procent av patienterna i olaparib-gruppen vid liv jämfört med 86,3 procent i placebogruppen.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för det sekundära effektmåttet OS för patienter med TNBC i OlympiA

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

Biverkningar

De rapporterade biverkningarna i olaparib-armen i studien låg i linje med tidigare kända biverkningar av läkemedlet och inga nya säkerhetssignaler har rapporterats i studien, konstaterar EMA [5].

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att TNBC-patienter med *BRCA1/2*-mutation aktuella för adjuvant behandling med olaparib kommer att vara äldre än de inkluderade patienterna i OlympiA. Experten förväntar sig en medianålder på 47 år i TNBC-gruppen som får NACT och 53 år för patienter som erhåller ACT. Bortsett från detta bedömer experten att patientpopulationen i OlympiA avspeglar väl patienter aktuella för behandling med olaparib i svensk klinisk praxis.

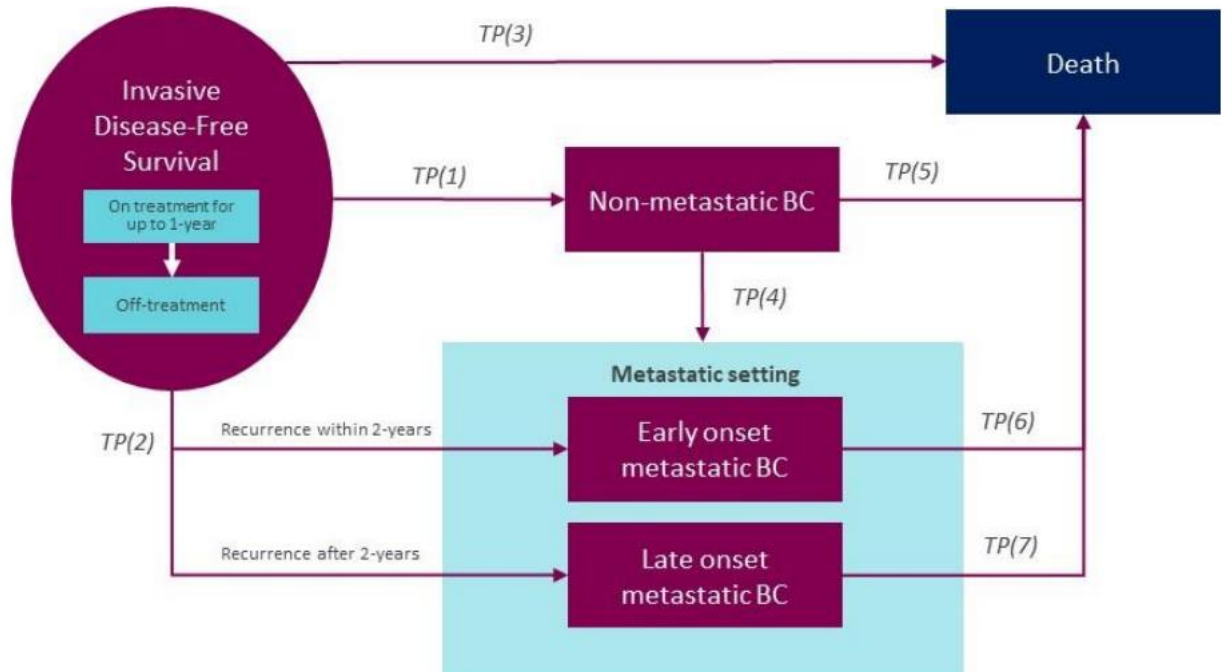
EMA bedömer effekten av olaparib i TNBC-gruppen och avseende effektmåtten IDFS, DDFS och OS som kliniskt relevanta [5].

TLV:s bedömning: I enlighet med EMA bedömer TLV effekten av olaparib som kliniskt relevant för de två patientpopulationer som företagets ansökan avser.

2 Hälsoekonomi

Den hälsoekonomiska modellanalys som företaget har gjort har nedanstående struktur (figur 4).

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



TP: transition probability

Inledningsvis är patienten fri från invasiv sjukdom (IDFS) där patienten efter kirurgi inklusive neoadjuvant eller adjuvant behandling med kemoterapi ännu inte fått återfall.

Icke-metastatisk bröstcancer innebär återfall av lokal eller regional natur som behandlas med kirurgi, strålning eller läkemedel.

Den metastatiska fasen av sjukdomen är uppdelad i om den inträffar tidigt eller sent, där gränsen definieras som två år från att behandling (eller "watch and wait") inleddes. Risk för död är större om metastasering sker tidigt [6-8]. Vid metastaser får patienten palliativ kirurgi, strålning eller läkemedel.

Patientgruppen i företagets hälsoekonomiska analys är samma som i OlympiA med en genomsnittsalder på 43 år. Hälften har genomgått neoadjuvant behandling med kemoterapi och hälften adjuvant.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av sin kliniska expert att ålder vid behandlingsstart med Lynparza är 47 år för dem som fått neoadjuvant kemoterapi och 53 år för dem som fått adjuvant kemoterapi. Det är högre än i studien OlympiA.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Från tillståndet fri från invasiv sjukdom

Källan för information om IDFS i den hälsoekonomiska modellen är OlympiA. Subgruppsdata för trippelnegativa används. Däremot görs ingen uppdelning i effektdata beroende på om patienterna har behandlats neoadjuvant eller adjuvant med kemoterapi.

IDFS extrapoleras med Gompertzfördelning i både Lynparza- och watch and wait-armen. Motiveringen till det är att det ger bäst statistisk passform mätt i AIC i båda armarna, att hasarden i modellen är nära den i den kliniska studien, att modellens femårsvärden för IDFS är bäst överensstämmande med studiedata och att tioårsvärdet för överlevnad är rimligt i jämförelsearmen i förhållande till externa data.[9-10]

Företaget antar att den momentana hasardkvoten för IDFS är 1 under hela modellens fortsatta förlopp från år 3, vilket betyder att det endast finns en effektfördel avseende IDFS i tre år.

[-----].

Ett antagande görs att om återfall inte skett fem år från start av behandling med Lynparza eller watch and wait så kommer inga återfall ske framöver.

Ovanstående beskrivna antaganden skapar nedanstående modellering avseende IDFS (figur 5).

Figur 5. IDFS, trippelnegativa, KM och företagets modellering

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

Andelen patienter vars IDFS-händelse är icke-metastatisk är oavsett behandlingsarm 24 procent, vilket baseras på data från OlympiA.

Överlevnad vid tillståndet IDFS (TP3) antas vara som för normalbefolkningen med en mindre justering som utgår från en studie där mortaliteten bland bärare av *BRCA1/2*-mutation jämförs med normalbefolkningen. Uppgiften som används är den för patienter utan melanom och bröst-, ovarial-, pankreas- och prostatacancer (HR=1,46) [11].

För dem med ett icke-metastatiskt återfall modelleras utveckling av metastaser eller död med data från OlympiA som extrapoleras med statistiska fördelningar med bäst passform. Ingen skillnad i risk modelleras mellan behandlingsarmarna.

Död efter metastaserad sjukdom

Död efter tidiga metastaser (early onset metastatic BC) modelleras med data från OlympiA [-----]. Extern publicerad data används av företaget för att validera överlevnad vid tillståndet [12].

För att modellera överlevnad vid sena metastaser används kliniska studier med Lynparza (OlympiAD) [13] och Tecentriq (IMPassion 130) [14] vid metastatisk HER2-bröstcancer samt en RWD-studie över CDK4/6-hämmare [15]. Anledningen till användning av andra studier än OlympiA uppges vara få observationer i OlympiA. Ingen skillnad antas mellan behandlingsarmarna.

Sammanfattningsvis kan övergångarna från de olika tillstånden beskrivas enligt följande tabell.

Tabell 3. Övergångar i den hälsoekonomiska modellen

Från tillstånd	Till tillstånd	Skillnad i risk mellan armarna	Data
IDFS	Icke metastaserat återfall eller metastaserat återfall	Ja	OlympiA
IDFS	Död	Nej	Normalbefolkning med ökad risk (HR=1,46) enligt publicerad studie för BRCA+
Icke metastaserat återfall	Metastaserat återfall	Nej	OlympiA
Icke metastaserat återfall	Död	Nej	OlympiA
Tidigt metastaserat återfall	Död	Ja [Lynparza ----- --- watch and wait]	OlympiA
Sent metastaserat återfall	Död	Nej	Två kliniska studier inom metastaserad bröstcancer (OlympiAD [13] och IMPassion 130 [14]) och en RWD-studie (Collins et al) [15]

TLV:s diskussion

Studien som används för att validera de långsiktiga resultaten består av unga kvinnor 18-40 år. Överlevnaden bland dem är sannolikt bättre än i en grupp där startåldern är bortåt 50 år.

IDFS är den hälsoekonomiska modellens viktigaste variabel. TLV:s kliniska expert anser att modellens prediktioner är rimliga utöver att det är en förenkling att trippelnegativa patienter inte får återfall om de inte har fått det efter fem år. Att återfall förekommer efter år 5 även för trippelnegativa kan styrkas med flera publicerade studier [16-18]. Det sker emellertid en kraftig minskning av återfall efter år 5. Extrapolering av IDFS med Gompertzfördelning visar upp ett sådant mönster och är därför ett lämpligt val.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario förekommer återfall även fem år efter behandlingsstart.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I OlympiA inhämtades data över hälsorelaterad livskvalitet en gång i halvåret upp till två år med de cancerspecifika instrumenten FACIT-Fatigue och EORTC-QLQ C30. För hälsotillståndet IDFS är mappning gjord från EORTC-QLQ till EQ-5D med algoritmen av Crott & Briggs (2010) [19] som togs fram på bröstcancerpatienter. Icke metastatiska återfall bedöms ha samma livskvalitet som IDFS.

Med tanke på att tiden för insamling av data över hälsorelaterad livskvalitet är begränsad till två år bedömer företaget att de metastatiska tillstånden behöver inhämtas från annan källa. Därför används i grundscenariot resultaten från en svensk studie över hälsorelaterad livskvalitet bland patienter med olika stadier av bröstcancer mätt med TTO och EQ-5D [20]. Företaget använder EQ-5D-resultaten från den svenska studien.

Nyttovikten i IDFS och icke metastatiska återfall är [-----] medan den är 0,685 i metastaserad fas.

TLV:s bedömning: Nyttovikterna i IDFS och icke metastatiska återfall är lägre, ca 0,8, vid bruk av den mer använda algoritmen av Longworth et al [21]. Den är dock inte framtagen specifikt på bröstcancerpatienter. Med tanke på att livskvalitetsvikt i den svenska kvinnliga normalbefolkningen [22] i åldern 40-49 är 0,85 förefaller dock Longworth et al vara mer lämplig att använda än den algoritmen som Crott&Briggs har utvecklat.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden för Lynparza är cirka 52 000 per månad med rekommenderad dos. En stor majoritet av patienterna i OlympiA behandlades under ett helt år.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Monitoreringskostnader, kostnader för efterföljande behandling och kostnader för behandling av biverkningar ingår i modellen. Inga betydande skillnader i utnyttjande eller kostnader finns mellan behandlingsarmarna. Dessa kostnader har liten betydelse för resultatet mätt i kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

Lynparza är en tilläggsbehandling som inte medför några administreringskostnader. Skillnader mellan behandlingsarmarna har ytterst marginell påverkan på resultatet. TLV bortser därför i detta ärende från denna variabel.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Ålder vid behandlingsstart 43 år.
- Livstidshorisont
- De som lever fem år efter behandlingsstart har nästan liknande risk för död som normalbefolkningen (HR 1,46)

3.1.2 Resultatet i företagens grundscenario

Tabell 4. Resultat i företagens grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Lynparza	Watch and wait	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad (under IDFS)	527 336	0	527 336
Efterföljande läkemedelsbehandling	81 832	121 939	-40 107
Övriga sjukvårdskostnader	70 283	78 105	-7 823
Kostnader, totalt	679 451	200 045	479 407
År fri från invasiv sjukdom, IDFS (odiskonterat)	31,95	28,82	3,13
År i återfall (odiskonterat)	0,56	0,89	-0,33
Levnadsår (odiskonterat)	32,51	29,71	2,80
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	15,66	14,40	1,25
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vs watch and wait			382 399

3.1.3 Företagens känslighetsanalyser

Tabell 5. Företagens känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad per vunnet QALY
Grundscenario		382 399
Tidshorisont	30 år	454 819
	40 år	398 016
Tidpunkt när patienterna inte längre riskerar återfall (5 år)	15 år	393 150
Inkludera kassation för IV (nej)	Ja	380 755
IDFS, fördelning för extrapolering (Gompertz)	Exponential	295 373
	Weibull	372 052
	Log-logistisk	368 494
	Log-normal	374 505
	Generaliserad gamma	389 143
Icke metastatisk till metastatisk, fördelning för extrapolering (Log-normal)	Exponential	380 517
	Weibull	376 697
	Log-logistisk	380 964
	Gompertz	375 958
	Generaliserad gamma	384 926
Från icke metastatisk till död, fördelning för extrapolering (Exponential)	Weibull	383 398
	Log-logistisk	383 578
	Log-normal	383 935
	Gompertz	385 336
	Generaliserad gamma	384 862
Från tidig metastatisk till död, fördelning för extrapolering (Exponential)	Weibull	384 872
	Log-logistisk	402 016
	Log-normal	400 269
	Gompertz	395 248
	Generaliserad gamma	390 491
Livskvalitetsvikt i progression (Mappning enligt Crott & Briggs)	Mappning enligt Longworth et al	418 140

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Ålder vid behandlingsstart 47 år för de som fått neoadjuvant kemoterapi och 53 år för de som fått adjuvant kemoterapi.
- Återfall även efter år 5.
- Mappning av EORTC QLQ C-30 till EQ-5D med algoritm från Longworth et al [21].

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 6. Resultat i TLV:s grundscenario, neoadjuvant

	Lynparza	Watch and wait	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad (under IDFS)	527 336	0	527 336
Efterföljande läkemedelsbehandling	92 494	131 512	-39 019
Övriga sjukvårdskostnader	76 185	83 409	-7 224
Kostnader, totalt	696 015	214 922	481 093
År fri från invasiv sjukdom, IDFS (odiskonterat)	28,28	25,52	2,76
År i återfall (odiskonterat)	0,65	0,97	-0,32
Levnadsår (odiskonterat)	28,93	26,49	2,44
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	13,47	12,42	1,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vs watch and wait			459 313

Tabell 7. Resultat i TLV:s grundscenario, adjuvant

	Lynparza	Watch and wait	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad (under IDFS)	527 336	0	527 336
Efterföljande läkemedelsbehandling	92 107	131 092	-38 985
Övriga sjukvårdskostnader	75 860	83 083	-7 223
Kostnader, totalt	695 303	214 175	481 128
År fri från invasiv sjukdom, IDFS (odiskonterat)	23,82	21,51	2,31
År i återfall (odiskonterat)	0,65	0,96	-0,32
Levnadsår (odiskonterat)	24,47	22,47	2,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	12,19	11,27	0,92
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vs watch and wait			523 099

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Skillnaden i IDFS mellan läkemedlen under åren som det finns KM-estimat är central för analysens resultat. När IDFS varierar i båda armarna påverkas inte kostnadseffektiviteten i väsentlig grad. Övriga effektvariabler i modellen har mycket begränsad påverkan på resultaten.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad per vunnet QALY		
		Neoadjuvant	adjuvant	
Grundscenario		459 313	523 099	
IDFS, fördelning för extrapolering (Gompertz)	Weibull	559 331	613 898	
	Log-logistisk	534 667	592 687	
	Log-normal	483 069	541 414	
	Generaliserad gamma	549 008	612 358	
	Gamma	490 951	539 226	
Icke metastatisk till metastatisk, fördelning för extrapolering (Log-normal)	Exponential	456 998	520 324	
	Weibull	452 189	514 248	
	Log-logistisk	457 508	520 828	
	Gompertz	451 265	513 083	
	Generaliserad gamma	462 432	526 873	
Från icke metastatisk till död, fördelning för extrapolering (Exponential)	Weibull	460 592	524 631	
	Log-logistisk	460 806	524 847	
	Log-normal	461 244	525 321	
	Gompertz	462 951	527 082	
	Generaliserad gamma	462 371	526 498	
Från tidig metastatisk till död, fördelning för extrapolering (Exponential)	Weibull	462 915	527 788	
	Log-logistisk	487 628	558 783	
	Log-normal	485 239	556 135	
	Gompertz	477 464	545 259	
	Generaliserad gamma	471 124	538 470	
Livskvalitetsvikt i progression (Mapping enligt Longworth et al)		Mapping enligt Crott & Briggs	419 782	477 449

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Trots en relativt lång uppföljningstid i OlympiA är den ändå kort i förhållande till den livslånga tidshorisonten, vilket skapar osäkerhet i modellen.

Samtliga tillgängliga extrapoleringar i modellen ger dock en kostnad per vunnet QALY som är under den nivå som TLV brukar bedöma som rimlig för en sjukdom med hög svårighetsgrad.

4 Budgetpåverkan

Företaget estimerar en försäljning mellan [--] och [--] miljoner kronor årligen för [--] till [--] patienter.

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

Ärende där TLV bedömt att kostnaden för en adjuvant cancerbehandling är rimlig

Verzenios (dnr 1805/2022)

TLV beslutade den 15 december 2022 att Verzenios ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention inkluderande den inte sedan tidigare utvärderade indikationen av Verzenios i kombination med endokrin behandling som adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER2-negativ), lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.

TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad för den utvärderade patientgruppen som hög då adjuvant cancerbehandling syftar till att förhindra uppkomsten av återfall av cancer. TLV bedömde, i enlighet med företaget, att det relevanta jämförelsealternativ till postoperativ behandling med Verzenios som tillägg till endokrin behandling är endokrin behandling i monoterapi.

Effekt och säkerhet av abemaciclib vid adjuvant behandling av bröstcancer i tidigt stadium hade undersökts i en pågående randomiserad öppen fas-III studie, där kontrollarmen utgjordes av relevant jämförelsealternativ. Relativ effekt baserades på resultat från en direkt jämförande studie. TLV bedömde att det främst rådde osäkerheter kring företagets antaganden om Verzenios effektduration (IDFS) samt vilken behandling patienterna får vid metastaserade återfall.

I TLV:s grundscenario justerades företagets antaganden och kostnaden per QALY uppgick då till cirka 600 000 kronor vid jämförelse mot endast endokrin behandling. För att undersöka hur osäkerheterna påverkade resultatet i TLV:s grundscenario genomförde TLV ett flertal känslighetsanalyser. Majoriteten av känslighetsanalyserna indikerade att kostnaden per QALY låg på en nivå som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad. TLV bedömde att kostnaden för Verzenios som adjuvant cancerbehandling var rimlig.

6 Sammanvägning

Årligen diagnostiseras cirka 8 000 fall av invasiv bröstcancer i Sverige. Cirka 10-15 procent av alla bröstcancerfall utgörs av trippelnegativ bröstcancer och av dessa är cirka 5-10 procent kopplade till ärftliga mutationer i någon av bröstcancer-generna *BRCA1* eller *BRCA2*. Patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad tidig TNBC löper risk för återfall i sjukdomen efter primär behandling (kirurgi och strålning) trots dagens standardbehandling med kemoterapi som (neo)adjuvant behandling.

Lynparza som innehåller den aktiva substansen olaparib hämmar aktiviteten hos enzymer involverade i reparationen av vissa typer av DNA-skador.

Det regulatoriska godkännandet för Lynparza som adjuvant behandling vid tidig bröstcancer avser monoterapi eller i kombination med endokrin terapi som adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd *BRCA1/2*-mutation som har HER2-negativ tidig bröstcancer med hög risk som tidigare behandlats med neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi.

Företaget ansöker om en begränsad subvention för Lynparza i monoterapi för följande patientgrupper:

- 1- Patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått neoadjuvant kemoterapi och inte uppnått fullständig patologisk respons och där behandling med kapecitabin inte är lämplig
- 2- Patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad trippelnegativ bröstcancer som fått adjuvant kemoterapi

För patientpopulationen som beskrivs i punkt 1 ovan utgör kapecitabin en standardbehandling. Företaget anför att cirka 20 procent av dessa patienter kommer, av olika skäl, inte att kunna behandlas med detta läkemedel. För patienter i den kliniska situation som beskrivs i punkt 2 ovan finns ingen ytterligare behandling att erbjuda i klinisk praxis, uppger företaget.

TLV bedömer svårighetsgraden av tillståndet som hög då, vid ett eventuellt återfall av tidig bröstcancer, utvecklar patienterna ofta fjärrmetastaser. Fjärrmetastaserad bröstcancer är ett allvarligt tillstånd med kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

I enlighet med företaget bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ för de två patientpopulationer som ansökan avser är Watch and Wait (WaW). TLV bedömer dock att cirka 10 procent av patienter aktuella för behandling med kapecitabin inte kan behandlas med detta läkemedel.

Data från den randomiserade, dubbelblinda fas III-studien OlympiA visar signifikant längre invasiv sjukdomsfri överlevnad, fjärrmetastasfri överlevnad och total överlevnad med olaparib som adjuvant behandling jämfört med placebo. Eller ngt liknande

TLV bedömer effekten av olaparib som kliniskt relevant för de två patientpopulationer som företagens ansökan avser.

Läkemedelskostnaden för Lynparza är cirka 52 000 kronor per månad under högst ett år. I TLV:s grundscenario är kostnad per vunnet QALY jämfört med WaW 460 000 kronor efter neoadjuvant kemoterapi och 520 000 kronor efter adjuvant kemoterapi.

Trots en relativt lång uppföljningstid i OlympiA är den ändå kort i förhållande till den livslånga tidshorisonten, vilket skapar osäkerhet i modellen. Samtliga tillgängliga extrapoleringar i modellen ger dock en kostnad per vunnet QALY som är under en nivå för vad som är att betrakta som kostnadseffektivt för en sjukdom med hög svårighetsgrad.

7 Referenser

- [1] Regionala cancercentrum i samverkan, Nationellt vårdprogram bröstcancer 2023-03-28 Version: 4.3
- [2] Regionalt cancercentrum, Stockholm-Gotland , Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) interaktiv rapport [Online] Available: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>
- [3] Tutt A N J, Garber J E, Kaufman, Viale B G, Fumagalli D, Rastogi P et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405.
- [4] Geyer C E, Garber J E, Gelber R D, Yothers G, Taboada M, Ross L et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1250-1268.
- [5] Lynparza Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0051/G
- [6] McKenzie, H S et al. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients. *Br J Cancer*, vol. 122, no. 11, pp. 1618- 1629, May 2020
- [7] Lobbezoo, D J et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*, vol. 112, no. 9, pp. 1445-51, Apr 28 2015.
- [8] Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi, G N, and Giordano, S H. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Annals of Oncology*, vol. 21, no. 11, pp. 2169-2174, Nov 2010.
- [9] Tryggvadottir L et al. Tumour diploidy and survival in breast cancer patients with BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140:375–384.
- [10] Copson E R et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, vol. 19, no. 2, pp. 169-180, Feb 2018
- [11] Mai P L 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.
- [12] McKenzie H S et al. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients. *Br J Cancer*, vol. 122, no. 11, pp. 1618- 1629, May 2020.
- [13] Robson M E et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, vol. 30, no. 4, pp. 558- 566, Apr 1 2019.
- [14] Emens L A et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst*, vol. 113, no. 8, pp. 1005-1016, Aug 2 2021.
- [15] Collins J M et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status," *Oncol Ther*, vol. 9, no. 2, pp. 575-589, Dec 2021.
- [16] Reddy S M et al. Long-term survival outcomes of triplereceptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *British Journal of Cancer* (2018) 118, 17–23.
- [17] van Maaren M C et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int. J. Cancer* 144,263–272 (2019)
- [18] Metzger-Filho O et al. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph Node–Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *J Clin Oncol* vol 31 nr 25, 2013.
- [19] Crott R & Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. *Eur J Health Econ*, vol. 11, no. 4, pp. 427-34, Aug 2010.

- [20] Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, och Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*, vol. 16, no. 6, pp. 1073-81, Aug 2007.
- [21] Longworth L et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*, vol. 18, no. 9, pp. 1-224, Feb 2014.
- [22] Burström K et al. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 10:621-35, 2001

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 (förmånsbegränsning). 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.