

SÖKANDE

AstraZeneca AB
Pricing & Reimbursement B674
151 85 Södertälje

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 20 oktober 2023 ska ingå i läkemedelsförmånerna till i tabellen angivna priser för ytterligare två användningsområden med den förmånsbegränsning som framgår nedan och till oförändrat pris.

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

Begränsningar

Subventioneras endast

- 1) 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.
- 2) i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

Villkor

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

ANSÖKNINGARNA

AstraZeneca AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna med följande förmånsbegränsningar: 1) för patienter med trippelnegativ bröstcancer som fått neoadjuvant kemoterapi och inte uppnått fullständig patologisk respons och där behandling med kapecitabin inte är lämplig *samt* för patienter med trippelnegativ bröstcancer som fått adjuvant kemoterapi. 2) i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

UTREDNING I ÄRENDENA

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

Lynparza vid tidig bröstcancer (1517/2023)

Cirka 10–15 procent av alla bröstcancerfall utgörs av trippelnegativ bröstcancer (TNBC) och av dessa är cirka 5-10 procent kopplade till ärftliga mutationer i någon av bröstcancergenerna *BRCA1* eller *BRCA2*. Patienter med nedärvd *BRCA1/2*-muterad tidig TNBC löper risk för återfall i sjukdomen efter primär behandling med kirurgi och strålning trots dagens standardkemoterapi som administreras antingen före eller efter operation.

För de aktuella patientpopulationerna ansökan avser anger företaget att Watch and Wait (WaW) (aktiv övervakning) utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Lynparza. För patienter som behandlats med neoadjuvant kemoterapi (NACT) utgör adjuvant behandling med kapecitabin ett standardförfarande i klinisk praxis, men företaget anför att upp till 20 procent av de aktuella patienterna inte kan behandlas med detta läkemedel antingen på grund av genetiskt betingad nedsatt förmåga att omsätta läkemedlet i kroppen eller på grund av andra specifika biverkningar av kapecitabin. För patienter som fått adjuvant kemoterapi (ACT) baserar företaget sitt val av jämförelsealternativ på aktuella svenska rekommendationer.

Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen utgörs av den randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade, fas III-studien OlympiA. Denna studie visade att TNBC-patienter som får adjuvant behandling med olaparib uppvisar signifikant längre invasiv sjukdomsfri överlevnad, fjärrmetastasfri överlevnad och total överlevnad jämfört med patienter som behandlas med placebo.

Läkemedelskostnaden för Lynparza vid adjuvant behandling av bröstcancer är cirka 52 000 kronor per månad vid rekommenderad dos under upp till ett år eller till sjukdomsåterfall eller oacceptabel toxicitet.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där adjuvant behandling med Lynparza vid bröstcancer jämförs med WaW. Patientgruppen i företagets hälsoekonomiska analys är samma som i OlympiA med en genomsnittsålder på 43 år.

Invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) är den variabel i analysen som har störst påverkan på kostnadseffektiviteten. OlympiA är den huvudsakliga källan för kliniska data i modellanalysen. Företaget antar att om återfall inte skett fem år från start av behandling med Lynparza eller WaW så kommer inga återfall ske framöver.

Lynparza vid prostatacancer (1518/2023)

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. De flesta som dör i prostatacancer har metastaserad prostatacancer. Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), en cancer som har spridit sig utanför prostatan och för vilken hormonell behandling inte är effektiv (kastrationsresistens), anses idag vara obotlig. Kliniska studier har visat en total överlevnad på cirka 2–3 år i median, men det finns studier som rapporterar kortare överlevnad än så. Män med mutation i genen *BRCA1* ger måttligt förhöjd risk för prostatacancer medan mutation i *BRCA2* medför cirka tre gångers förhöjd risk för prostatacancer.

För den patientpopulation ansökan avser anger företaget att abirateron i kombination med prednison eller prednisolon utgör relevant jämförelsealternativ.

Effekt och säkerhet av olaparib kombination med abirateron och prednison eller prednisolon har utvärderats i en randomiserad, multicenter, dubbelblindad, placebokontrollerad fas-III studie, PROpel. Studien var inte utformad för att fastställa skillnader i effekt baserat på en specifik biomarkör såsom BRCA, varför patienter med mCRPC som inkluderades i studien randomiserades till antingen interventionsarmen eller kontrollarmen oberoende av *BRCA*-mutationsstatus. Företaget redovisar en effektfördel med tillägg av olaparib till abirateron jämfört med enbart abirateron hos patienter med *BRCAm*. Justering av obalans i baslinjekarakteristika mellan behandlingsarmarna visar att effektresultaten är lika före och efter justering.

Läkemedelskostnaden för Lynparza vid mCRPC är cirka 52 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. Behandlingen rekommenderas fortsättas till progress av den underliggande sjukdomen eller till oacceptabel toxicitet.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där behandling med Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon jämförs med enbart abirateron och prednison/prednisolon för vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Analysen avser patienter med *BRCA*-mutation (*BRCAm*).

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (30 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studie som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sin data.

Företaget har extrapolerat OS från PROpel med exponentialfördelning med konstant hasard för Lynparza+abirateron och log-logistisk med avtagande hasard för abirateron. Log-logistisk har bäst statistisk passform för abirateronarmen och enligt företaget tyder både PROpel och externa data på att hasarden avtar, vilket stämmer med log-logistisk fördelning.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

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

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

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

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

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

TLV gör följande bedömning

Lynparza vid tidig bröstcancer

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

I likhet med företaget bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ för de två patientpopulationer som ansökan avser är WaW. TLV bedömer, till skillnad från företaget, att upp till 10 procent av patienter aktuella för behandling med kapecitabin inte kan behandlas med detta läkemedel av de skäl som företaget anför.

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

Med stöd av klinisk expert bedömer TLV att åldern vid behandlingsstart är högre i svensk klinisk vardag än i studien OlympiA (47 år vid neoadjuvant behandling och 53 år vid adjuvant behandling).

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. Det sker emellertid en kraftig minskning

av återfall efter år 5. I TLV:s grundscenari antas återfall ske även fem år efter behandling med Lynparza inleddes.

I TLV:s grundscenari vinner patienterna som behandlas med Lynparza efter neoadjuvant kemoterapi 1,05 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) jämfört med WaW och efter adjuvant kemoterapi 0,92 QALY. Kostnad per vunnet QALY är i dessa grundscenarion 460 000 kronor respektive 520 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY är rimlig för en sjukdom med hög svårighetsgrad.

Lynparza vid prostatacancer

TLV bedömer att svårighetsgraden för mCRPC är mycket hög då tillståndet saknar bot och leder till kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

I likhet med företaget bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ för patientpopulationen som ansökan avser är abirateron med prednison eller prednisolon.

I fas-III studien, PROpel, jämförs olaparib i kombination med abirateron med abirateron oberoende av *BRCA*-mutationsstatus hos patienter med mCRPC. PROpel-studien var varken designad för eller hade statistisk styrka (power) för att hitta en sann skillnad i effekt på subgruppsnivå baserat på biomarkörer såsom *BRCAM*. I sitt underlag redovisar företaget en effektfördel för tillägg av olaparib till abirateron jämfört med abirateron. Företagets relativa effekt baseras på explorativa post-hoc analyser på en relativt liten patientpopulation om sammanlagt 85 patienter (ca 11% av den totala patientpopulationen) och med obalanserade baslinjekarakteristika mellan behandlingsarmarna. För att minska osäkerheterna kring den relativa effekten har företaget valt att justera obalansen i baslinjekarakteristika mellan grupperna. Efter justering av var resultaten avseende rPFS och OS lik effektsresultaten före justering.

BRCAM är en starkt prediktiv biomarkör för respons på PARP-hämmare och många kliniska studier har genomförts på just PARP-hämmare vid denna mutationsform. Kliniska studier med PARP-hämmare hos prostatacancerpatienter med *BRCAM* visar konsekvent bättre relativ effekt avseende både rPFS och OS jämfört med andra subgrupper. Liknande resultat har erhållits även för patienter med ovarialcancer och *BRCAM*. Dessa studier talar för att det finns en effektfördel av olaparib hos patienter med *BRCAM* även i PROpel. Dock går det inte att utifrån dessa studier avgöra om magnituden av den relativa effekten i PROpel motsvarar den faktiska relativa effekten.

TLV bedömer sammantaget att olaparib i kombination med abirateron ger en effektfördel jämfört med abirateron, men att magnituden av effektfördelen är förknippad med stora osäkerheter på grund av studiens design och liten patientpopulation. TLV har därför valt att utgå från en konservativ analys där sannolikheten att avlida likställs vid månad 48. Vid denna tidpunkt är andelen som inte har progredierat betydligt högre bland patienterna som till sin behandling har fått tillägg av Lynparza. I denna analys vinner patienterna som behandlas med Lynparza 1,76 QALYs till en kostnad per vunnet QALY om 930 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY är rimlig för en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad.

Sammanfattning

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökningarna ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor.

Subventioneras endast 1) 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 2) i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Upplysning

Lynparza i styrkorna 100 och 150 mg ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. Genom detta beslut är Lynparzas subvention förenad med följande sammanlagda förmånsbegränsning.

Subventioneras endast: 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. 3) som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och *BRCA 1/2*-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. 4) 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 5) i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren/professorn Eva Swahn, överläkaren Inge Eriksson, adjungerade professorn Lena Ring, läkemedelschefen Maria Landgren och universitetslektorn Martin Henriksson.

Ärende 1517/2023 har föredragits av seniora medicinska utredaren Nima Salari. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Minna Klintz Syrén deltagit.

Ärende 1518/2023 har föredragits av medicinska utredaren Mirjana Poljakovic. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg, hälsoekonomen Sonja Tähti och juristen Minna Klintz Syrén deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Nima Salari

Mirjana Poljakovic

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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