

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Lynparza (olaparib)

Tabletter

Utvärderade indikationer

Underhållsbehandling av ovarialcancerpatienter med BRCA-mutation som är i respons efter första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling eller efter upprepad platinumbaserad cytostatikabehandling vid återfall.

Indikationer

Ovarialcancer

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

Bröstcancer

Lynparza är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med nedärvd BRCA1/2-mutation som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyclin och en taxan som (neo)adjuvant behandling eller som behandling för metastaserad sjukdom, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar.

Patienter med hormonreceptor (HR)-positiv bröstcancer ska också ha progredierat under eller efter tidigare endokrin behandling eller anses olämpliga för endokrin behandling.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

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

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lynparza
Aktiv substans	Olaparib
ATC-kod	Lo1XX46
Beredningsform	Tabletter
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2019-12-15
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Underhållsbehandling av ovarialcancerpatienter med BRCA-mutation som är i respons efter första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling eller efter upprepad platinumbaserad cytostatikabehandling vid återfall.
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Efter första linjens platinumkemoterapi: Rutinmässig övervakning (ingen behandling) Efter andra linjens platinumkemoterapi: Lynparza, kapslar och Zejula
Antal patienter i Sverige	Ca. 100 patienter aktuella för första linjens behandling vid ovarialcancer.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor [-----] -----]

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.	23 357,72	23 870,72

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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

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

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

Diarienummer: 515/2019

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

Begränsning

Subventioneras endast 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.

Villkor

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

- Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) eller bukhinna (peritoneum).
- TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med ovarialcancer med *BRCA*-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi som mycket hög på gruppnivå då tillståndet för majoriteten är fortskridande, och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet för patienter som återfaller.
- TLV bedömer svårighetsgraden för recidiverande ovarialcancer som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.
- Lynparza har flera indikationer. I denna ansökan prövas underhållsbehandling (monoterapi) av ovarialcancerpatienter med *BRCA*-mutation som är i respons efter första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling eller efter upprepad platinumbaserad cytostatikabehandling vid återfall.
- Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Olaparib hämmar poly (ADP)-ribos polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1, PARP-2 och PARP-3.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för patienter med *BRCA*-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi är ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning. TLV bedömer att Lynparza kapslar och Zejula är relevanta jämförelsealternativ för ovarialcancerpatienter med *BRCA*-mutation som har svarat på platinumkemoterapi efter återfall.
- Effekt och säkerhet av underhållsbehandling med olaparib vid svar på platinumkemoterapi har studerats i jämförelse med placebo för *BRCA*-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi respektive patienter med återfall i två randomiserade dubbelblindade studier, SOLO1 och SOLO2. Progressionsfri överlevnad (PFS) var statistiskt signifikant längre för patienter som behandlats med olaparib jämfört med placebo. Data för total överlevnad är omogna.
- TLV bedömer effekten av Lynparza tabletter, Lynparza kapslar och Zejula som jämförbar för patienter med en *BRCA*-mutation i respons efter behandling med platinumbaserad kemoterapi vid återfall.
- På grund av stora osäkerheter i framför allt den relativa överlevnaden kan TLV inte fastslå ett grundscenario avseende kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Lynparza tabletter efter första linjens platinumkemoterapi. TLV bedömer dock att även med ett konservativt scenario med en mycket begränsad överlevnadsvinst är kostnaden för Lynparza tabletter efter första linjens platinumkemoterapi i rimlig relation till hälsovinsten.
- Efter senare linjers platinumkemoterapi är behandlingskostnaden för Lynparza tabletter högre än för både Lynparza kapslar och för Zejula. Kostnaden för Lynparza tabletter bedöms därför inte vara rimlig vid behandling av denna patientgrupp.

- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Överläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Lynparza tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning till den godkända indikationen för behandling av BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi.
- Det finns en risk för förskrivning av Lynparza tabletter utanför indikation och föreslagen subventionsbegränsning. Denna risk bedöms dock i dagsläget som hanterbar och inte av den omfattningen att bifall med begränsning till indikation för behandling av patienter med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi inte kan rekommenderas för Lynparza tabletter.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Ovarialcancer (äggstockscancer).....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	20
3.1	Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi ...	20
4	Resultat	26
4.1	Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi ...	26
4.2	Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi	30
4.3	Samlad bedömning av resultaten	31
5	Budgetpåverkan	32
6	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	33
7	Regler och praxis.....	34
7.1	Den etiska plattformen	34
7.2	Författningstext m.m.	34
7.3	Praxis.....	34
8	Sammanvägning.....	36
9	Referenser.....	38
Bilagor		40
Bilaga 1	Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	40

1 Bakgrund

Lynparza kapslar ingår i läkemedelsförmånerna sedan februari 2015 (dnr 4034/2014). Lynparza kapslar är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande *BRCA*-muterad (germline¹ och/eller somatisk²) höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling.

Lynparza tabletter har flera indikationer som omfattar bröstcancer och ovarialcancer. I nuläget ingår Lynparza tabletter inte i förmånerna för någon indikation.

Företaget har inte inkommit med något underlag för patienter utan *BRCA*-mutation vid underhållsbehandling av platinumkänsligt återfall vid ovarialcancer eller för patienter som omfattas av bröstcancerindikationen. TLV har därför inte prövat subventionen för dessa patientgrupper utan endast för underhållsbehandling av ovarialcancerpatienter med *BRCA*-mutation.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Överläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse.

2 Medicinskt underlag

2.1 Ovarialcancer (äggstockscancer)³

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*-generna [2]. Patienter med nedärvd mutation i den ena kopian av *BRCA1* eller *BRCA2* har uttalad predisposition för bröst- och ovarialcancer. De bär redan från födseln en mutation i kroppens alla celler [3]. En *BRCA*-mutation kan också uppstå i tumören och kallas då för somatisk.

Fem huvudtyper av ovarialcancer har kunnat urskiljas. Dessa har olika riskfaktorer, förlopp, prognos och behandling och de olika huvudtyperna hanteras därför som fem skilda sjukdomar. Den vanligaste tumörtypen är höggradig serös ovarialcancer som utgör 70 procent av totala antalet patienter. Dessa tumörer är vanligen snabbväxande, aggressiva och upptäcks oftast i ett avancerat stadium. Höggradigt serösa tumörer karakteriseras av genetisk instabilitet och upp till 50 procent av de höggradigt serösa ovarialcancerfallen kan ha störningar i *BRCA4*-funktionen, vilket resulterar i defekter i reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott. *BRCA* är två av de viktigaste proteinerna i homologa rekombinations- och reparationssystemet (*HRR*)⁵.

2.2 Läkemedlet

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

Lynparza tabletter utvecklades för att minska antalet administreringar för patienterna jämfört med behandling med Lynparza kapslar. Lynparza tabletter erhöll centralt godkännande från Europeiska kommissionen i maj 2018 för underhållsbehandling av ovarialcancerpatienter med

¹ Ärvd mutation som finns i alla kroppens celler. Samma betydelse som germline.

² Mutation som inträffat hos den specifika individen och inte finns i alla kroppens celler

³ Detta stycke baseras på [1]

⁴ *BRCA*: *BReast CAncer*. Proteiner involverade i reparation av DNA vid dubbelsträngsbrott på DNA.

⁵ *HRR*: homologous recombination and repair

platinumpåverkade återfall i ovarialcancer. I mars 2019 erhöll Lynparza tabletter godkännande för behandling av bröstcancerpatienter med medfödd BRCA1/2-mutation. Godkännande av underhållsbehandling av platinumpåverkade ovarialcancer efter första linjens behandling för patienter med BRCA-mutation erhöles i juni 2019.

2.2.1 Indikation

Lynparza tabletter har flera indikationer. Samtliga indikationer listas i sin helhet nedan.

Ovarialcancer

Lynparza är indicerat som monoterapi för:

- underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) BRCA1/2-muterad (germinal och/eller somatisk) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter fullföljd första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling.
- underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumpåverkade recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling.

Bröstcancer

Lynparza är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med medfödd BRCA1/2-mutation som har HER2⁶-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyklin⁷ och en taxan⁸ som (neo)adjuvant⁹ behandling eller som behandling för metastaserad sjukdom, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar.

Patienter med hormonreceptor (HR)¹⁰-positiv bröstcancer ska också ha progredierat under eller efter tidigare endokrin behandling eller anses olämpliga för endokrin behandling.

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 kromatin modifiering, reglering av transkription, celledöd genom skapande av energikris i cellen, inflammation och DNA-reparation vid enkelsträngsbrott på DNA genom base excision repair [4].

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

2.2.3 Dosering/administrering

Lynparza finns som 100 mg och 150 mg tabletter. Den rekommenderade dosen av Lynparza 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.

Vid första linjens underhållsbehandling av BRCA-muterad avancerad ovarialcancer kan patienter fortsätta behandling till radiologiskt påvisad sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till två år om inga radiologiska sjukdomsfynd finns efter två års behandling. Patienter

⁶ Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

⁷ Antracykliner är en typ av kemoterapi som extraheras ut Streptomyces bakterien.

⁸ Taxaner är en typ av kemoterapi som förstör mikrotubuli funktionen och orsakar därigenom celledöd.

⁹ Adjuvant behandling ges som ett tillägg till en operation. Syftet är att minska risken för att cancersjukdomen ska komma tillbaka.

¹⁰ Hormonreceptor-positiv bröstcancer uttrycker receptorer för östrogen och progesteron.

med sjukdomsfynd vid två år, som enligt behandlande läkares bedömning kan dra ytterligare nytta av fortsatt behandling, kan behandlas längre än två år.

Vid underhållsbehandling av återfall av ovarialcancer rekommenderas behandling att fortsätta till progression eller till oacceptabel toxicitet.

Behandlingen kan avbrytas för behandling av biverkningar såsom illamående, kräkningar, diarré och anemi. Dosminskning kan övervägas. Den rekommenderade dosminskningen är till 250 mg (en 150 mg tablett och en 100 mg tablett) två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 500 mg). Om ytterligare dosminskning krävs rekommenderas en minskning till 200 mg (två 100 mg tabletter) två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 400 mg). Om starka eller måttliga CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt, ska dosen av Lynparza minskas. Det rekommenderas att dosen minskas till 100 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 200 mg) tillsammans med en stark CYP3A-hämmare eller 150 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 300 mg) tillsammans med en måttlig CYP3A-hämmare.

Det finns inga effekt- eller säkerhetsdata på förnyad underhållsbehandling med Lynparza efter första eller efterföljande återfall hos patienter med ovarialcancer.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Optimal primärbehandling av avancerad ovarialcancer (stadium II-IV) är en kombination av kirurgi och läkemedel. För patienter med högrisksjukdom¹¹ ges i första hand platinumbaserad kemoterapi¹² med tillägg av paklitaxel i sex cykler samt Avastin (bevacizumab) 7,5 mg/kg följt av underhållsbehandling med Avastin som monoterapi i totalt upp till 15 månader. Till patienter med makroskopisk tumörfrihet efter operation och som inte får Avastin bör dostät paklitaxel i kombination med karboplatin i sex cykler övervägas.[1]

Ett uppdaterat vårdprogram för epitelial ovarialcancer[5] har nyligen publicerats. I det nya vårdprogrammet rekommenderas patienter med BRCA-positiv höggradig ovarialcancer av stadium III–IV som svarat (partiellt eller komplett) på platinuminnehållande cytostatikabehandling 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. Det påpekas att Lynparza tabletter vid tidpunkten för vårdprogrammets färdigställande inte har något beslut om införande i den nationella processen för införande av cancerläkemedel. Avastin i dosen 7,5 mg/kg i kombination med platinumbaserad kemoterapi följt av underhållsbehandling med Avastin i ytterligare 15 cykler rekommenderas till högriskpatienter som inte har en BRCA-mutation.[5]

Avastin (15 mg/kg) i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat som primärbehandling vid avancerad epitelial-, ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer i upp till 6 cyklers behandling följt av monoterapi under maximalt 15 månader eller tills oacceptabel toxicitet.

Vid återfall i sjukdom efter primärbehandling är platinumfritt intervall den vanligaste surrogatmarkören för att avgöra vidare behandling. Har det gått mer än sex månader mellan återfall och avslutande av platinuminnehållande behandling klassificeras återfallet som platinumkänsligt men om det gått mindre än sex månader klassificeras det som platinumresistent.[1]

¹¹ Avancerad epitelial-, tubar- eller primär peritonealcancer i FIGO-stadium III som efter primärkirurgi har resttumör, FIGO-stadium III som inte genomgår kirurgi, efter fördröjd primärkirurgi samt alla med stadium IV. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)- stadium är en kirurgisk stadieindelning (I-IV) som beskriver var tumörer är lokaliserade samt storlek på dessa.

¹² Karboplatin

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

För patienter med platinumresistent återfall rekommenderas behandling med kemoterapi som inte innehåller platinumpreparat.[1]

I det uppdaterade vårdprogrammet rekommenderas inte längre att behandling med PARP-hämmare vid platinumkänsligt återfall begränsas till endast BRCA-muterade patienter. Emellertid framhålls att det endast är behandling av patienter med BRCA-mutation som omfattas av läkemedelsförmånerna.[5]

2.3.2 Jämförelsealternativ

Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi

Företaget anger att jämförelsealternativet är placebo (watch and wait) i enlighet med SOLO1-studien för patienter med BRCA-mutation som får underhållsbehandling med Lynparza tabletter efter svar på första linjens platinumbaserade kemoterapi. Avastin anses inte vara ett alternativ då beslut om behandling med Avastin tas i samband med initiering av platinumkemoterapi medan beslut om behandling med Lynparza tabletter fattas utefter patientens svar på platinumkemoterapin. Dessutom anger företaget att patienterna som rekommenderas Avastin i vårdprogrammet endast är högriskpatienter, vilket inte överensstämmer med patienterna som omfattas av Lynparza tabletters indikation.

Avastin som tillägg till platinumkemoterapi samt efterföljande underhållsbehandling har för marknadsgodkännandet studerats i två fas III studier[6]. Långtidsuppföljning samt subgruppsanalyser har publicerats för en av dessa, GOG-0218. För patienter där material fanns tillgängligt har BRCA- och HRR-mutationsstatus analyserats. Effekt avseende progressionsfri överlevnad¹³ samt överlevnad¹⁴ är inte visad för patienter med HRR-mutation, vilket inkluderar BRCA-mutationer, vid tillägg av Avastin till platinumkemoterapi följt av underhållsbehandling med Avastin[7, 8].

Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi

För patienter med BRCA-mutation och platinumkänslig sjukdom efter ett återfall anger företaget att det relevanta jämförelsealternativet för Lynparza tabletter är Lynparza kapslar.

Lynparza rekommenderas i vårdprogrammet till patienter enligt indikationen för Lynparza kapslar. Zejula (niraparib) som också är en PARP-hämmare erhöll centralt godkännande från Europeiska kommissionen som underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad kemoterapi. Indikationen för Zejula är något snävare än den för Lynparza då den begränsas till patienter med epitelial ovarialcancer av serös typ. Zejula har nyligen utvärderats av TLV och ingår i läkemedelsförmånerna med be-

¹³ HR 0,95 (95 procent konfidensintervall 0,71, 1,26) [7].

¹⁴ HR 1,18 (95 procent konfidensintervall 0,86, 1,63), resultatet stratifierar på stadium samt GOG-status[8].

gränsning till nuvarande indikation från och med 2019-12-01. Rubraca (rucaparib) är ytterligare en PARP-hämmare med indikationer vid ovarialcancer som överlappar med Lynparza tabletter för underhållsbehandling vid återfall. Rubraca finns idag inte tillgängligt i Sverige.

NT-rådet rekommenderar att avstå från att använda Avastin vid platinumkänsligt återfall av ovarialcancer då den användningen inte bedömts vara kostnadseffektiv[9].

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för patienter med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi är ingen behandling, det vill säga rutinmässig övervakning.

Då kostnadseffektiviteten för Avastin som tillägg till första linjens platinumbaserade kemoterapi samt efterföljande underhållsbehandling inte har utretts för patienter med BRCA-mutation samt att effekt för denna subgrupp inte är visad bedömer TLV att detta alternativ inte utgör relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att Lynparza kapslar och Zejula är relevanta jämförelsealternativ för ovarialcancerpatienter med BRCA-mutation som har svarat på platinumkemoterapi efter återfall.

Då användningen av Avastin inte bedömts vara kostnadseffektiv vid behandling av återfall vid ovarialcancer bedömer TLV att detta alternativ inte utgör relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

Patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos svarar i ca 70 procent av fallen på primär kemoterapibehandling. Majoriteten får dock återfall inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till progression, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Behandling vid återfall är vanligt, kan ge god lindring och förlängd överlevnad men möjligheten till bot är för majoriteten av patienterna mycket liten varför patienternas liv förväntas vara kraftigt förkortat. [1]

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med ovarialcancer med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi som mycket hög på gruppnivå då tillståndet för majoriteten är fortskridande, och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet för patienter som återfaller.

TLV bedömer svårighetsgraden för recidiverande ovarialcancer som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av olaparib har studerats i tre randomiserade dubbelblinda studier. I Studie 19 studerades kapslarna och patienter inkluderades oavsett BRCA-mutationsstatus. För beskrivning av Studie 19 hänvisas till TLV:s utvärdering av kapslarna dnr. 4034/2014. I SOLO1 och SOLO2 har tablettorna studerats. Här inkluderades endast patienter med BRCA-mutation. Tablettformuleringen av olaparib utvecklades för att leverera läkemedlet i färre dosenheter än det som krävdes för kapselformuleringen. Den kliniska dosen som användes i SOLO2 fastställdes i Studie 24.

Företaget har för tablettformuleringen av olaparib fått marknadsgodkännande av EMA för en bredare patientpopulation än den som omfattas av SOLO2. I SOLO2 ingår endast patienter med serös ovarialcancer med en ärvd eller somatisk BRCA-mutation. Den bredare indikationen som olaparib tabletter erhållit baseras på resultat erhållna i Studie 19 av kapselformuleringen där patienter utan BRCA-mutation ingick.

Av de 295 randomiserade patienterna i SOLO2 randomiserades fem med känd somatisk BRCA-mutation. Dessa fem testades senare och det bekräftades då att dessa även hade en ärvd BRCA-mutation. I Studie 19 identifierades 18 patienter (13 procent av de med BRCA-mutation i studien) med en somatisk BRCA-mutation.

2.4.1 Kliniska studier¹⁵

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
SOLO1[12] olaparib tabletter	Fas III, randomiserad, dubbelblind, underhållsbehandling	placebo	<p>Patienter med ovarialcancer som opererats och svarade på första linjens platinuminnehållande kemoterapi samt BRCA 1/2 (skadlig eller misstänkt skadlig)-mutation.</p> <p>Olaparib tabletter 300 mg (2 tabletter) två gånger dagligen (n=260).</p> <p>Placebo (n=131)</p>	<p>Primärt effektmått prövarbedömd PFS. Olaparibbehandlade patienter uppvisade statistiskt signifikant förlängd PFS.</p> <p>Olaparib PFS: Median ej uppnådd.</p> <p>Placebo PFS: Median 13,8 månader</p> <p>Hasardkvot PFS: 0,30 (95% KI 0,23-0,41, p<0,0001)</p> <p>Data för total överlevnad är omogna.</p>
SOLO2/ EGNOT- Ov21[13] olaparib tabletter	Fas III, randomiserad, dubbelblind, underhållsbehandling	placebo	<p>Patienter med platinumkänslig ovarialcancer som erhållit och svarat på minst två linjer av tidigare platinumkemoterapi samt BRCA 1/2 (skadlig eller misstänkt skadlig)-mutation.</p> <p>Olaparib tabletter 300 mg (2 tabletter) två gånger dagligen (n=196).</p> <p>Placebo (n=99)</p>	<p>Primärt effektmått prövarbedömd PFS. Olaparibbehandlade patienter uppvisade statistiskt signifikant förlängd PFS.</p> <p>Olaparib PFS: Median 19,1 månader (95% KI 16,3-25,7).</p> <p>Placebo PFS: Median 5,5 månader (95% KI 5,2-5,8).</p> <p>Hasardkvot PFS: 0,30 (95% KI 0,22-0,41, p<0,0001)</p> <p>OS är inte statistiskt signifikant och median har ej uppnåtts i någon av grupperna.</p> <p>Medeldos olaparib tabletter: 568,2 mg/dag.</p> <p>Behandlingsavbrott: Olaparib tabletter: 54 % Placebo: 23 %</p>

¹⁵ Bygger på [10], [11] om inte annat noteras.

				Dosreduktioner: Olaparib tabletter: 30% Placebo: 6 % Vanligaste biverkningarna rapporterades av >30% av de som behandlades med olaparib tabletter var illamående, anemi, fatigue, kräkningar, diarré och asteni ¹⁶ .
Studie 24[14]	Fas I, För att jämföra farmakokinetik, effekt och tolerabilitet	Olaparib kapslar	Patienter med solida tumörer utan möjlighet till effektiv behandling.	Totalbedömningen av farmakokinetik, effekt och säkerhet gav att behandling med olaparib tabletter 300 mg två gånger om dagen motsvarar behandling med olaparib kapslar 400 mg två gånger om dagen.
Studie 19 [15-17] olaparib kapslar	Fas II, randomiserad, dubbelblind, underhållsbehandling	placebo	Patienter med platinumkänslig serös ovarialcancer som erhållit minst två linjer av platinuminnehållande behandling. BRCA-mutationsstatus varierar Olaparib kapslar 400 mg (8 st kapslar) två gånger dagligen (n=136) Placebo (n=129)	Primärt effektmått prövarbedömd PFS. Olaparibbehandlade patienter uppvisade statistiskt signifikant förlängd PFS (HR 0,35; 95%KI 0,25-0,49; p<0,00001; median 8,4 vs. 4,8 månader). Patienter med BRCA-mutation uppvisar längre PFS jämfört med de utan BRCA-mutation. OS nådde inte statistisk signifikans men behandling med olaparib uppvisar en numerisk fördel (HR 0,73; 95 % KI 0,55, 0,95; p=0,2138).

¹⁶ Långvarig kraftlöshet, matthet eller orkeslöshet med muskelsvaghet.

Metod

Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi

Studiedeltagarna i SOLO1 skulle ha nydiagnostiserad histologiskt konfirmerad avancerad (FIGO stadium III eller IV) BRCA-muterad höggradig serös eller höggradig endometrioid (baserat på lokala histopatologiska tester) ovarialcancer, primär peritonealcancer och/eller äggledarcancer samt ha genomgått och avslutat första linjens platinumbaserade kemoterapi. BRCA-mutationen skulle vara av en typ som indikerar funktionsförlust av BRCA. Platinumkemoterapi skulle ha administrerats i minst sex cykler och maximalt nio cykler. För patienter som genomgick färre kemoterapicykler på grund av toxicitet var minsta antal fyra cykler. Patienterna skulle randomiseras inom åtta veckor efter deras sista dos av kemoterapi samt bedömas ha uppnått kliniskt komplett eller partiellt svar och inte ha tecken på sjukdomsprogression vid bedömning eller uppvisa ökande CA-125 nivåer efter avslutad platinumkemoterapi. Endast patienter med ECOG status¹⁷ 0-1 inkluderades i studien. Patienter som tidigare behandlats med PARP hämmare var exkluderade liksom patienter som behandlats med bevacizumab under eller efter den inledande platinumkemoterapin.

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till olaparibbehandling respektive placebo. Randomiseringen stratifierades efter svar på tidigare platinumkemoterapi bedömt av behandlande läkare som komplett¹⁸ eller partiellt¹⁹. Patienterna behandlades med 300 mg olaparib eller placebo två gånger dagligen med ungefär tolv timmars mellanrum. Behandlingen pågick till det som inträffade först av antingen två års behandling eller till radiologisk progression enligt RECIST bedömt av behandlande läkare. Patienter skulle fortsätta behandlas till RECIST-progression även om CA-125 ökade. Ett beslut om att fortsätta behandlingen efter två år gjordes efter RECIST-bedömning vid vecka 108 och/eller i kombination med patientens sjukdomsstatus. Patienter med stabil sjukdom vid två år kunde fortsätta att behandlas om behandlande läkare bedömde att det var i patientens intresse. Patienter utan tecken på sjukdom vid två år fick inte fortsätta behandlas.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad från randomisering till progression bedömt av prövaren enligt de modifierade RECIST-kriterierna 1.1 eller död. Sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad²⁰, tid från randomisering till andra progression (PFS2)²¹, till första efterföljande behandling²² (TFST), till andra efterföljande behandling (TSST)²³ och till behandlingsavslut eller död (TDT). Livskvalitet uppmättes med FACT-O²⁴.

Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi

Studiedeltagarna i SOLO2 skulle ha histologiskt diagnostiserat återfall av BRCA-muterad höggradig serös eller höggradig endometrioid ovarialcancer. BRCA-mutationen skulle vara av en typ som indikerar funktionsförlust av BRCA. Patienterna skulle vidare erhållit minst två tidigare behandlingslinjer med platinuminnehållande kemoterapi innan randomisering. Den närmast administrerade platinumkemoterapibehandlingen skulle ha administrerats i minst fyra cykler och tillägg av bevacizumab var inte tillåtet. Patienterna skulle randomiseras inom åtta veckor efter sista dosen av kemoterapi samt bedömas ha uppnått kliniskt komplett eller

¹⁷ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) poäng är en skala som går från 0-5. 0 motsvarar en asymtomatisk person som kan vara fullt aktiv, 1 motsvarar en person med symptom som är begränsad vid ansträngande aktivitet men är rörlig och klarar av lättare eller stillasittande aktivitet. 2-5 motsvarar personer med en sjunkande förmåga till daglig aktivitet där man är mindre än 50 procent vilande samt arbetsoförmögen men med förmåga att ta hand om sig själv (2), till mer än 50 procent vilande med begränsad förmåga att ta hand om sig själv (3), till sängbunden (4) och som sista steg död (5).

¹⁸ Kompletta svar definierades som Inget tecken på sjukdom vid avslutade scanning efter kemoterapin och normal CA-125 nivå.

¹⁹ Partiellt svar definierades som ≥ 30 procent minskning av mätbara tumörer från första scan till den sista alternativt inga tecken på sjukdom radiologiskt men ej normal nivå CA-125.

²⁰ Patienter som inte registrerats som avlidna censureras vid datum senaste datum som man visste att de levde.

²¹ Definierat som tid från randomisering till det som inträffar tidigast av radiologisk progression, progression detekterad med CA-125 eller symptomatisk progression.

²² Definierades som tid från randomisering till det första som inträffade av start av första efterföljande behandling, eller död.

²³ Definierades som tid från randomisering till det som inträffade tidigast av start av andra efterföljande behandling, eller död.

²⁴ Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian.

partiellt svar och inte ha tecken på sjukdomsprogression vid bedömning eller uppvisa ökande CA-125 nivåer efter avslutad platinumkemoterapi. Endast patienter med ECOG status 0-1 inkluderades i studien. Patienter som tidigare behandlats med PARP hämmare var exkluderade.

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till olaparibbehandling 300 mg två gånger dagligen respektive placebo. Randomiseringen stratifierades efter svar på tidigare platinumkemoterapi som komplett²⁵ eller partiellt²⁶ samt tid till progression²⁷ från den näst senaste platinumkemoterapibehandlingen till den senaste platinumkemoterapibehandlingen. Behandlingen pågick till radiologisk progress enligt RECIS bedömt av prövaren eller till dess att patienten inte längre bedömdes ha nytta av behandlingen enligt behandlande läkare.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad från randomisering till progression bedömt av prövaren enligt de modifierade RECIST-kriterierna 1.1 eller död. Sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad²⁸, tid från randomisering till andra progression (PFS2)²⁹, till första efterföljande behandling³⁰ (TFST), till andra efterföljande behandling (TSST)³¹ och till behandlingsavslut eller död (TDT). Livskvalitet uppmättes med FACT-O³².

Resultat

Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi

Patienter inkluderades från 118 behandlingscenter i 15 länder i Europa (39 procent), Nordamerika (36 procent), Asien (12 procent) och från övriga världen (13 procent). Baslinjekarakteristika för patienter inkluderade i SOLO1 redovisas i tabell 2. Totalt inkluderades 391 patienter, 260 i gruppen som behandlades med olaparib och 131 i placebogruppen. 111 (42,7 procent) patienter behandlade med olaparib respektive 92 (70,8 procent) patienter behandlade med placebo avslutade behandlingen innan 2-årsgränsen. Den vanligaste orsaken till avslutad behandling var sjukdomsprogression, 17,7 procent för de behandlade med olaparib och 58,5 procent för de behandlade med placebo. Dosintensitet för olaparib i SOLO1 specificeras i tabell 3.

Majoriteten av de inkluderade patienterna hade en ärvd BRCA-mutation. Endast två patienter med en somatisk BRCA-mutation ingick i studien.

²⁵ Kompletta svar definierades som Inget tecken på sjukdom vid avslutade scanning efter kemoterapi och normal CA-125 nivå.

²⁶ Partiellt svar definierades som ≥ 30 procent minskning av mätbara tumörer från första scan till den sista alternativt inga tecken på sjukdom radiologiskt men ej normal nivå CA-125.

²⁷ Två grupper: mer än 12 månader respektive 12 månader eller kortare

²⁸ Patienter som inte registrerats som avlidna censureras vid datum senaste datum som man visste att de levde.

²⁹ Definierat som tid från randomisering till det som inträffar tidigast av radiologisk progression, progression detekterad med CA-125 eller symptomatisk progression.

³⁰ Definierades som tid från randomisering till det första som inträffade av start av första efterföljande behandling, eller död.

³¹ Definierades som tid från randomisering till det som inträffade tidigast av start av andra efterföljande behandling, eller död.

³² Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika för patienter i SOLO133.

	FAS	
	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)
Demographics		
Age (years)		
Mean (SD)	53.6 (9.38)	53.4 (9.79)
Median (range)	53.0 (29-82)	53.0 (31-84)
Age group (years), n (%)		
<50	94 (36.2)	48 (36.6)
≥50 to <65	131 (50.4)	64 (48.9)
≥65	35 (13.5)	19 (14.5)
Race, n (%)		
White	214 (82.3)	106 (80.9)
Asian	39 (15.0)	20 (15.3)
Black or African American	2 (0.8)	2 (1.5)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)
Native Hawaiian or other	1 (0.4)	1 (0.8)
Other	4 (1.5)	1 (0.8)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	11 (4.2)	7 (5.3)
Not Hispanic or Latino	249 (95.8)	124 (94.7)
Disease characteristics		
ECOG PS, n (%)		
(0) Normal activity	200 (76.9)	105 (80.2)
(1) Restricted activity	60 (23.1)	25 (19.1)
Missing	0	1 (0.8)
Myriad/BGI or locally reported <i>BRCA</i> gene name, n (%) ^a		
<i>BRCA1</i>	191 (73.5)	91 (69.5)
<i>BRCA2</i>	66 (25.4)	40 (30.5)
<i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	3 (1.2)	0
Tumour characteristics		
Primary tumour location, n (%)		
Ovary	220 (84.6)	113 (86.3)
Fallopian tubes	22 (8.5)	11 (8.4)
Primary peritoneal	15 (5.8)	7 (5.3)
Other	3 (1.2)	0
Tumour grade at diagnosis, n (%)		
Well differentiated (G1)	0	0
Moderately differentiated (G2)	26 (10.0)	12 (9.2)
Poorly differentiated (G3)	215 (82.7)	105 (80.2)
Undifferentiated (G4)	5 (1.9)	4 (3.1)
Unassessable (GX)	14 (5.4)	10 (7.6)
Missing	0	0
FIGO Staging, n (%)		
III	5 (1.9)	2 (1.5)
IIIA	10 (3.8)	5 (3.8)
IIIB	27 (10.4)	7 (5.3)
IIIC	178 (68.5)	91 (69.5)
IV	40 (15.4)	26 (19.8)
CA-125 status at baseline, n (%)		
CA-125 levels ≤ULN	247 (95.0)	123 (93.9)
CA-125 levels >ULN	13 (5.0)	7 (5.3)
Missing ^b	0	1 (0.8)
Histology type, n (%)		
Serous	245 (94.2)	130 (99.2)
Endometrioid	9 (3.5)	0
Mixed, Epithelial	5 (1.9)	1 (0.8)
Other	1 (0.4)	0
Serous papillary	1 (0.4)	0

³³ Anpassad från [11]

Tabell 3. Dosintensitet av olaparib per tidsperiod, i SOLO1[12].

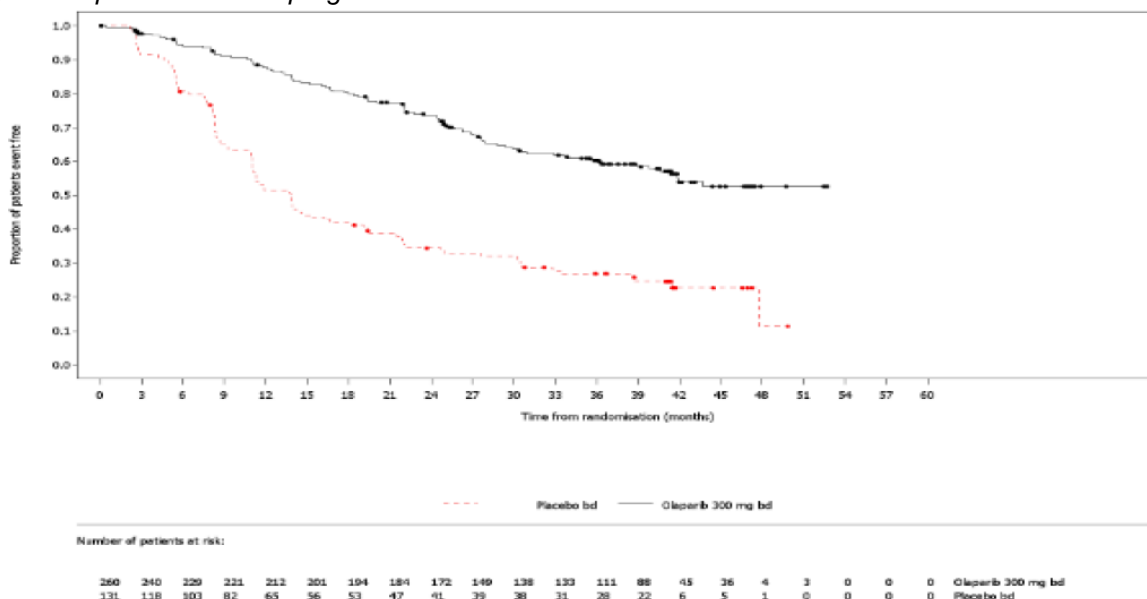
Mean olaparib total daily dose (mg)	Number (%) of patients by time period				
	Up to 3 months	>3 to ≤6 months	>6 to ≤9 months	>9 to ≤12 months	>12 months
	(N=260)	(N=235)	(N=216)	(N=204)	(N=193)
>500 to ≤600	209 (80.4)	169 (71.9)	144 (66.7)	140 (68.6)	131 (67.9)
>400 to ≤500	36 (13.8)	30 (12.8)	41 (19.0)	33 (16.2)	35 (18.1)
≤400	15 (5.8)	36 (15.3)	31 (14.4)	31 (15.2)	27 (14.0)

Sista datum för datainsamling för progressionsfri överlevnad var 17:e maj 2018. Vid denna tidpunkt hade 102 (39,2 procent) av patienterna behandlade med olaparib (median: NE) progressierat jämfört med 96 (73,3 procent) av patienterna behandlade med placebo (median: 13.8 månader, hasard kvot 0,3 (95 procent konfidensintervall 0,23, 0,41), $p < 0,0001$). Progressionsfri överlevnad redovisas i tabell 4 samt figur 1.

Tabell 4. Progressionsfri överlevnad i SOLO1 bedömt av behandlande läkare.

	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
Anta händelser, n (%)	102 (39,2)	96 (73,3)
Behandlingseffekt		
Hasardkvot	0,3	
95% KI	0,23 0,41	
2-sidigt p-värde	<0,0001	
Median PFS, månader	NE	13,8
Andel progressionsfria vid 6 månader, %	93,9	80,6
Andel progressionsfria vid 12 månader, %	87,7	51,4
Andel progressionsfria vid 24 månader, %	73,6	34,6
Andel progressionsfria vid 36 månader, %	60,4	26,9
Andel progressionsfria vid 48 månader, %	52,6	11,4

Figur 1. Kaplan-Meier över progressionsfri överlevnad i SOLO1 bedömt av behandlande läkare.

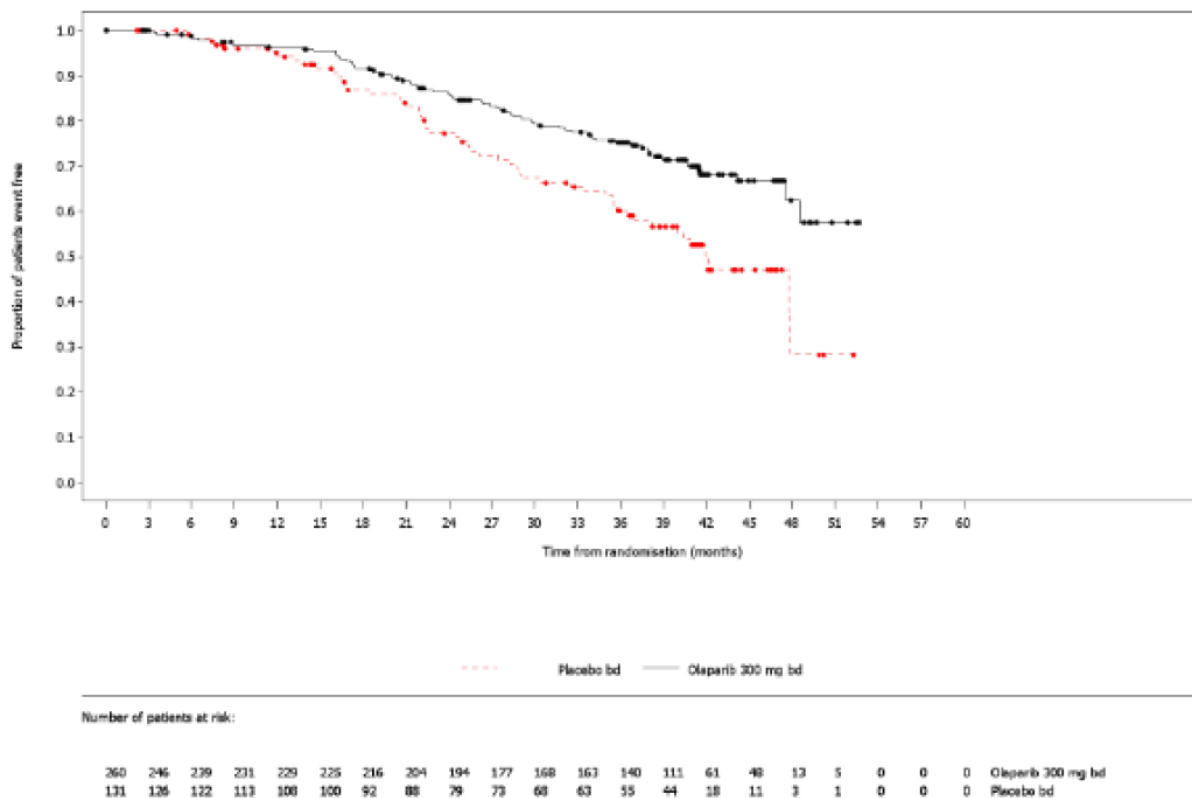


Bedömningen av tid från randomisering till andra progression baserades för både patienter behandlade med olaparib och placebo i majoriteten av fallen på en radiologisk bedömning. 69 (26,5 procent) patienter behandlade med olaparib hade progredierat en andra gång jämfört med 52 (39,7 procent) av patienterna behandlade med placebo. Tid till andra progression redovisas i tabell 5 samt figur 2.

Tabell 5. Tid till andra progression i SOLO1 baserat på behandlande läkares bedömning.

	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
Antal händelser, n (%)	69 (26,5)	52 (39,7)
Behandlingseffekt		
Hasardkvot	0,5	
95% KI	0,35 0,72	
2-sidigt p-värde	0,0002	
Median PFS, månader	NE	41,9
Andel ej progredierat andra gången vid 6 månader, %	98,8	98,4
Andel ej progredierat andra gången vid 12 månader, %	96,3	95,1
Andel ej progredierat andra gången vid 24 månader, %	86,0	77,3
Andel ej progredierat andra gången vid 36 månader, %	75,1	60,2
Andel ej progredierat andra gången vid 48 månader, %	62,4	28,2
Median uppföljningstid, månader	40,9	38,2

Figur 2. Kaplan-Meier över tid till andra progression i SOLO1 bedömt av behandlande läkare.

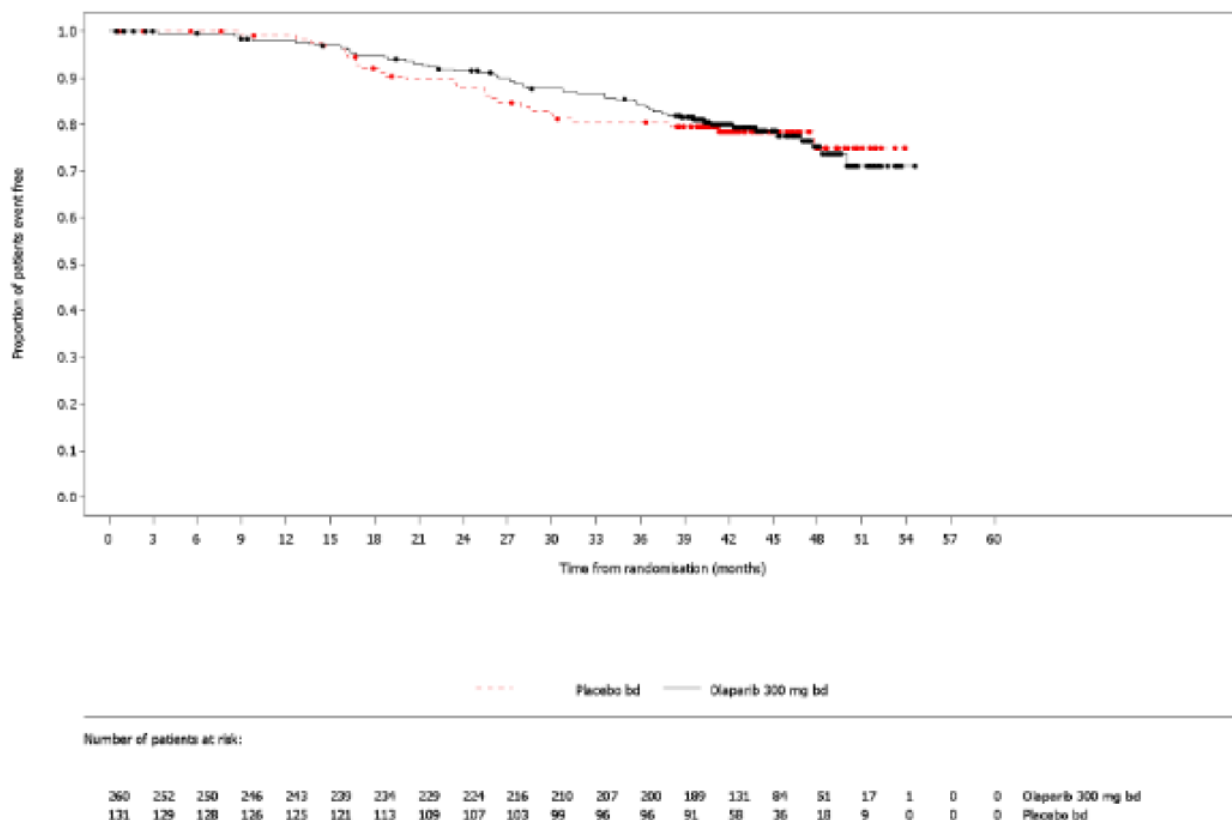


Vid tidpunkten för sista datainsamling för progressionsfri överlevnad var data för total överlevnad omogen, 55 (21,2 procent) av patienterna behandlade med olaparib hade dött jämfört med 27 (20,6 procent) av patienterna behandlade med placebo. En final analys för total överlevnad kommer att utföras när cirka 60 procent av patienterna har dött. Detta antas ske 2023. Total överlevnad redovisas i tabell 6 samt i figur 3.

Tabell 6. Total överlevnad, interimanalys, SOLO1.

	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
Anta händelser, n (%)	55 (21,2)	27 (20,6)
Behandlingseffekt		
Hasardkvot	0,95	
95% KI	0,60 1,53	
2-sidigt p-värde	0,8903	
Median OS, månader	NE	NE
Andel vid liv vid 6 månader, %	99,6	100,0
Andel vid liv vid 12 månader, %	98,0	99,2
Andel vid liv vid 24 månader, %	91,5	87,9
Andel vid liv vid 36 månader, %	84,0	80,5
Andel vid liv vid 48 månader, %	75,2	74,8

Figur 3. Kaplan-Meier diagram över total överlevnad i SOLO1.

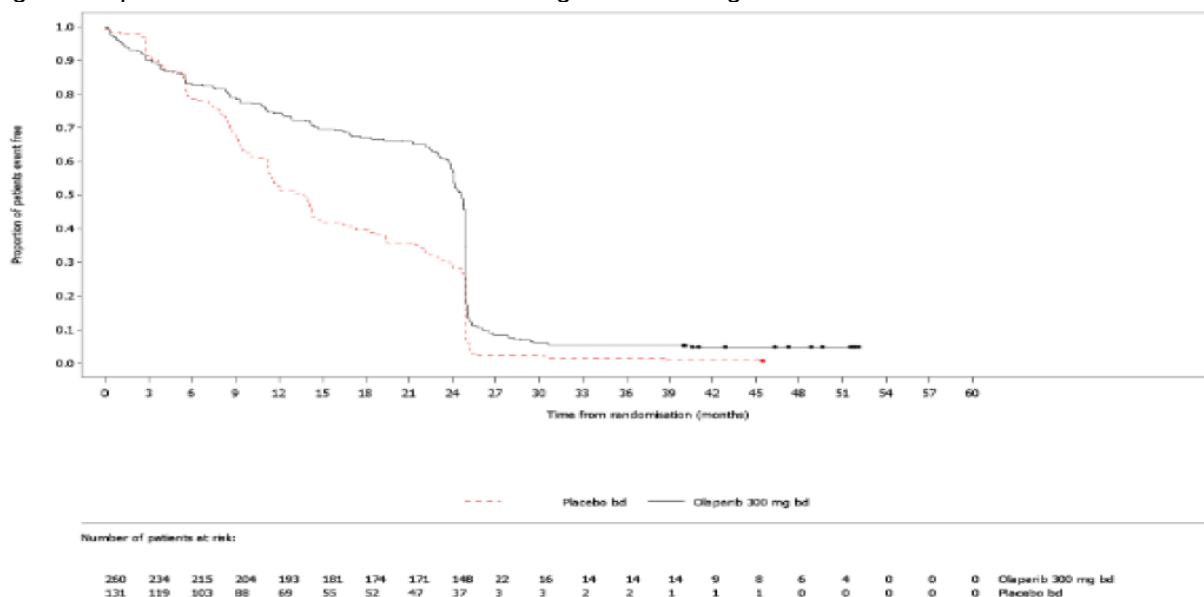


Tid från randomisering till avslut av studiebehandling redovisas i tabell 7 samt figur 4. Efterföljande behandling i respektive behandlingsgrupp specificeras i tabell 8. 20 (7,7 procent) av patienterna behandlade med olaparib fick en PARP-inhibitor i någon efterföljande behandlingslinje medan 49 (37,4 procent) av patienterna som erhöll placebobehandling senare behandlades med en PARP-hämmare. Efterföljande behandling med PARP-hämmare specificeras i tabell 9.

Tabell 7. Tid från randomisering till behandlingsavslut eller död, SOLO1.

	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
Anta händelser, n (%)	247 (95,0)	130 (99,2)
Behandlingseffekt		
Hasardkvot	0,63	
95% KI	0,51 0,79	
2-sidigt p-värde	<0,0001	
Median TTD, månader	24,6	13,8
Median uppföljning för TTD, månader	47,2	45,4

Figur 4. Kaplan-Meier över tid från randomisering till behandlingsavslut eller död i SOLO1.



Tabell 8. Efterföljande behandling, SOLO1.

Efterföljande behandling	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
Totalt, n (%)	91 (35,0)	94 (71,8)
Platinuminnehållande kemoterapi, n (%)	58 (22,3)	50 (38,2)
PARP-hämmare, n (%)	20 (7,7)	49 (37,4)
Annan kemoterapi, n (%)	35 (13,5)	26 (19,8)
Annan bevacizumabinnehållande behandling, n (%)	9 (3,5)	12 (9,2)
Annan experimentell behandling, n (%)	4 (1,5)	3 (2,3)
Hormonläkemedel, n (%)	0	4 (3,1)

Tabell 9. Efterföljande behandling med PARP-hämmare, SOLO1.

	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
Efterföljande behandling med PARP-hämmare, n (%)	20 (7,7)	49 (37,4)
Första efterföljande behandling, n (%)	10 (3,8)	33 (25,2)
Andra efterföljande behandling, n (%)	5 (1,9)	11 (8,4)
Tredje efterföljande behandling, n (%)	4 (1,5)	4 (3,1)
Fjärde efterföljande behandling, n (%)	0	2 (1,5)
Femte efterföljande behandling, n (%)	2 (0,8)	0
Senare behandling, n (%)	13 (5,0)	44 (33,6)

Vid studiens start var medelvärdet för TOI 73,6 (standardavvikelse 12,8) för de som behandlades med olaparib och 75,0 (standardavvikelse 13,1) för placebopatienterna. För FACT-O var motsvarande värden 113,5 (standardavvikelse 18,3) och 115,8 (standardavvikelse 18,6). Efter 24 månader var den justerade medelförändringen för TOI 0,3 (95% KI -0,72, 1,32) för patienter behandlade med olaparib (n=237) och 3,3 (95% KI 1,84, 4,76) för placebopatienterna (n=125). Denna skillnad var statistiskt signifikant men inte kliniskt meningsfull.

Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi

Patienterna randomiserades vid 119 behandlingscenter i 19 länder i Europa, Nordamerika, Asien, Sydamerika och Australien. Baslinjekarakteristika för patienter inkluderade i SOLO2 redovisas i tabell 10. Totalt inkluderades 295 patienter, 196 i gruppen som behandlades med olaparib och 99 i placebogruppen. Redovisade resultat grundar sig på datum för sista datainsamling 19 september 2016 om inget annat anges.

Tabell 10. Baslinjekarakteristika för patienter i SOLO2[13].

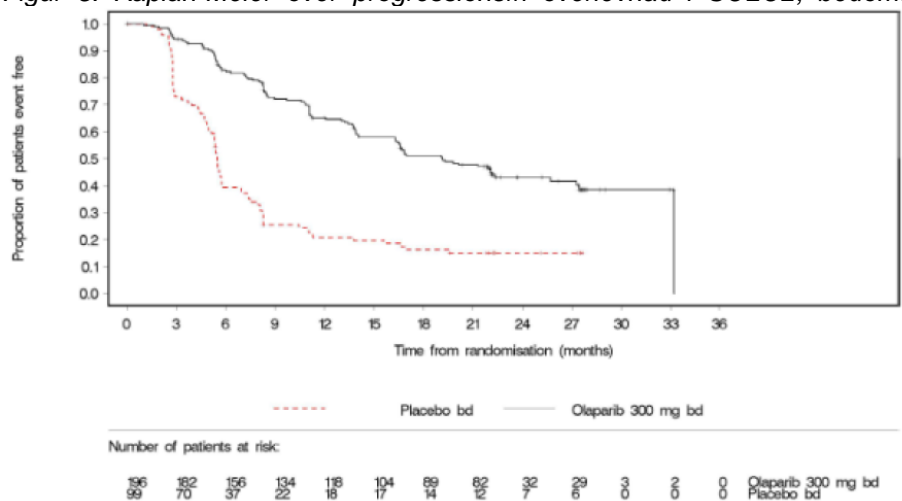
	Olaparib (n=196)	Placebo (n=99)
Age (years)	56 (51-63)	56 (49-63)
ECOG performance status*		
0	162 (83%)	77 (78%)
1	32 (16%)	22 (22%)
Missing	2 (1%)	0
Primary tumour location		
Ovary	164 (84%)	86 (87%)
Fallopian tubes or primary peritoneal	31 (16%)	13 (13%)
Missing	1 (1%)	0
Histology type		
Serous	183 (93%)	86 (87%)
Endometrioid	9 (5%)	8 (8%)
Mixed	3 (2%)	5 (5%)
Missing	1 (1%)	0
Patients with >2 cm target lesions at baseline	30 (15%)	18 (18%)
Confirmed germline BRCA mutation		
BRCA1	132 (67%)	61 (62%)
BRCA2	58 (30%)	35 (35%)
Both	0	0
Missing†	6 (3%)	3 (3%)
Response to previous platinum therapy		
Complete	91 (46%)	47 (47%)
Partial	105 (54%)	52 (53%)
Number of previous platinum-based regimens‡		
Two	110 (56%)	62 (63%)
Three	60 (31%)	20 (20%)
Four	18 (9%)	12 (12%)
Five or more	7 (4%)	5 (5%)
Platinum-free interval		
>6-12 months	79 (40%)	40 (40%)
>12 months	117 (60%)	59 (60%)

Data are n (%) or median (IQR). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
 *An ECOG performance status of 0 indicates that the patient is fully active and a status of 1 indicates that the patient is restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. †Denotes patients with a germline BRCA1/2 mutation by local testing, but without confirmed germline BRCA1/2 mutation status by Myriad Genetics BRCA testing as part of this trial. ‡One patient in the olaparib group had an unknown number of previous regimens.

Ingen av de inkluderade patienterna hade en somatisk BRCA-mutation i SOLO2.

Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant längre för patienter behandlade med olaparib jämfört med placebo. Patienterna behandlade med olaparib uppvisade en progressionsfri överlevnad på 19,1³⁴ månader i median (95% KI 16,3-25,7). Median för de placebobehandlade var 5,5 (95% KI 5,2-5,8) (hasardkvot 0,30, 95% KI 0,22-0,41, p<0,0001). Progressionsfri överlevnad redovisas i figur 5.

Figur 5. Kaplan-Meier över progressionsfri överlevnad i SOLO2, bedömt av behandlande läkare.



Vid tidpunkten för sista datainsamling för progressionsfri överlevnad var data för total överlevnad omogen. 45 (23,0 procent) av patienterna behandlade med olaparib hade dött jämfört med 27 (27,3 procent) av patienterna behandlade med placebo. En final analys för total överlevnad kommer att utföras när cirka 60 procent av patienterna har dött vilket beräknas inträffa efter cirka 72 månader (beräknas Q2 2020).

Tid från randomisering till avslut av studiebehandling, tid till första efterföljande behandling samt tid till andra efterföljande behandling redovisas i tabell 11.

Tabell 11. Sekundära effektmått i SOLO2.

Sekundära effektmått	Olaparib (n=196)	Placebo (n=99)
PFS2 (40% mogen)		
Antal händelser, n (%)	70 (35,7)	49 (49,5)
Median PFS2, månader (95% KI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
Hasardkvot	0,5	
95% KI	0,34-0,72	
2-sidigt p-värde	<0,0001	
TTD		
Antal händelser, n (%)	112 (57,1)	86 (86,9)
Median TTD, månader (95% KI)	19,4 (14,9-26,9)	5,6 (5,0-7,0)
Hasardkvot	0,31	
95% KI	0,23-0,42	
2-sidigt p-värde	<0,0001	
TFST		
Antal händelser, n (%)	92 (46,9)	79 (79,8)
Median TFST, månader (95% KI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
Hasardkvot	0,28	
95% KI	0,21-0,38	
2-sidigt p-värde	<0,0001	
TSST		
Antal händelser, n (%)	68 (34,7)	60 (60,6)
Median TSST, månader (95% KI)	NR	18,2 (15,0-20,5)
Hasardkvot	0,37	
95% KI	0,26-0,53	
2-sidigt p-värde	<0,0001	

³⁴ Bedömt av behandlande läkare

För patienter som behandlades med olaparib pågick behandling i 19,4 månader i median. För placebopatienter 5,6 månader. Motsvarande medelvärden var 17,5 månader (standardavvikelse 9,8 månader) för olaparibbehandlade och 9,0 månader (standardavvikelse 8,1 månader) för placebobehandlade. Av patienterna behandlade med olaparib hade 106 av 195 (54,4 procent) gjort ett behandlingsavbrott och 59 av 195 (30,3 procent) hade reducerat dosen av olaparib. Av patienterna behandlade med placebo gjorde 23 av 99 (23,2 procent) ett behandlingsavbrott och 6 av 99 (6,1 procent) dosreduktion.

Ingen skillnad noterades för patientrapporterade utfallsmått mellan olaparib och placebobehandlade patienter när detta utvärderades med TOI index från FACT O.

Biverkningar enligt produktresumén

Behandling med Lynparza har satts i samband med biverkningar som i allmänhet är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad (CTCAE-grad 1 eller 2³⁵), som oftast inte krävde utsättning av behandlingen. De vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med patienter som fick Lynparza som monoterapi (≥ 10 procent) var illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, trötthet, huvudvärk, dysgeusi³⁶, nedsatt aptit, yrsel, smärta i övre delen av buken, hosta, dyspné³⁷, anemi³⁸, neutropeni³⁹, trombocytopeni⁴⁰ och leukopeni⁴¹.

Biverkningar av grad ≥ 3 som inträffade hos fler än 2 procent av patienterna var anemi (16 procent), neutropeni (6 procent), trötthet/asteni (6 procent), leukopeni (3 procent), trombocytopeni (2 procent) och kräkningar (2 procent).

De biverkningar som oftast ledde till dosavbrott och/eller dosreduktion var anemi (13,9 procent), kräkningar (7,1 procent), illamående (6,6 procent), trötthet/asteni (6,1 procent), och neutropeni (5,8 procent). De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning var anemi (1,3 procent), illamående (0,8 procent) och trombocytopeni (0,5 procent).

TLV:s bedömning: Effekt och säkerhet av underhållsbehandling med olaparib vid svar på platinumkemoterapi har studerats i jämförelse med placebo för BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi respektive patienter med återfall i två randomiserade dubbelblindade studier, SOLO1 och SOLO2

TLV bedömer att medelåldern för patienterna i SOLO1 är lägre än vad som kan förväntas vid användning i klinisk praxis.

TLV bedömer att patienterna i SOLO2-studien i stort speglar förväntad patientpopulation i Sverige, men att andelen patienter med ECOG-status 0 kommer att vara mindre vid användning i klinisk praxis. Detta skulle kunna minska effekten då ECOG-status är starkt förknippat med överlevnad.

TLV bedömer att effektstorleken av underhållsbehandling med olaparib för patienter med en somatisk BRCA-mutation är mycket osäker då mycket få patienter med somatisk mutation inkluderades i SOLO1 och inga patienter med somatisk mutation inkluderades i SOLO2.

³⁵ CTCAE står för Common Terminology Criteria for Adverse Events. Grad 1 är milda eller asymtomatiska biverkningar som inte kräver intervention. Grad 2 är måttliga biverkningar som kan kräva lokal eller icke invasiv intervention. Grad 3 är allvarliga eller medicinskt signifikanta biverkningar som är invalidiserande men ej direkt livshotande, kräver sjukhusvård. Grad 4 är livshotande biverkningar som kräver brådskande intervention. Grad 5 dödsfall relaterade till biverkningar.

³⁶ Förändring av smakuppfattning

³⁷ Andnöd

³⁸ Blodbrist

³⁹ Brist på neutrofila granulocyter i blodet

⁴⁰ Minskat antal trombocyter i blodet

⁴¹ Minskat antal vita blodkroppar i blodet

TLV bedömer att en överlevnadsvinst för behandling med olaparib som underhållsbehandling för patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi respektive för patienter med återfall som svarat på platinumkemoterapi inte är visad. Data för total överlevnad är omogna i SOLO1 och SOLO2. Kaplan-Meier-kurvorna för överlevnad konvergerar i SOLO1 när det fortfarande är lite censurering och många patienter kvar i studien.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

TLV:s diskussion

Olaparib med olika beredningsform, kapslar respektive tabletter, vid behandling av BRCA-muterade patienter med återfall har studerats i två olika studier, Studie 19 (kapslar) och SOLO2 (tabletter).

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bedömer att effekten är likartad. CHMP lyfter fram att patienter i Studie 19 hade behandlats med fler behandlingslinjer jämfört med SOLO2 patienter, median tre behandlingslinjer jämfört med 2. Vidare bedömer CHMP att patienterna inkluderade i SOLO2 var friskare jämfört med patienterna i Studie 19 varför det är mycket svårt att uppskatta skillnader gällande toxiciteten mellan de två formuleringarna. Sammanfattningsvis bedömer dock CHMP baserat på tillgängliga data att säkerhet och effektprofil för både kapslar och tabletter är jämförbara.

TLV har utvärderat Zejula (dnr. 2022/2019). I den utvärderingen bedöms effekten av Lynparza kapslar som jämförbar med Zejula.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer effekten av Lynparza kapslar, tabletter och Zejula som jämförbar utifrån föreliggande kunskap för behandling av återfall av patienter med en BRCA-mutation.

3 Hälsoekonomi

3.1 Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi

Företaget har gjort en kostnadseffektivitetsanalys där Lynparza vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi jämförs mot ingen behandling.

Företaget använder en så kallad partition survival modell med tre hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Inledningsvis befinner sig patienterna i det progressionsfria tillståndet där de får antingen Lynparza eller ingen behandling. Varje period är förknippad med en sannolikhet att progrediera eller dö som ser olika ut beroende på behandling. Sannolikheterna är inte konstanta under modellens tidshorisont utan varierar utifrån Kaplan-Meier-kurvorna och extrapolering av effektdata. Efter progression antas patienten få efterföljande behandling i form av andra linjens platinumkemoterapi och därefter Lynparza i enlighet med den kliniska studien SOLO1.

Modellens tidshorisont omfattar patientens livstid. Patienterna antas vara 53,5 år vid behandlingsstart, vilket är den genomsnittliga åldern i SOLO1.

TLV:s kliniska experter har tillfrågats om förväntad ålder för patienter i Sverige som skulle vara aktuella för behandling med Lynparza efter svar på första linjens kemoterapi. Den ena kliniska experten menar att medianålder för en ovarialcancerdiagnos i Sverige är 67-70 år. Patienterna med BRCA-mutation är något yngre. Patienter som kommer att behandlas med Lynparza får inte heller ha uttalad komorbiditet för att tolerera behandlingen. Detta resulterar i att medianålder vid insättning av Lynparza uppskattas till strax under 60 år i Sverige. TLV:s andra kliniska expert framhåller att medianålder vid diagnos ligger en bit över 60 år. Dock är patienter med ärvd BRCA-mutation något yngre vid insjuknande, men 53 år vid insjuknande är i yngsta laget. Ovarialcancer före 50 års ålder är ovanligt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att åldern på de som kan få behandling i svensk klinisk praxis i genomsnitt är högre än i SOLO1.

3.1.1 Effektmått

Klinisk effekt

Eftersom de relevanta utfallsmåtten PFS och OS endast har en uppföljningstid som omfattar högst 48 månader extrapoleras dessa data i den hälsoekonomiska modellen. I företagets grundscenario används Kaplan-Meier-data fram till månad 24, vilket motsvarar den maximala behandlingstiden för de allra flesta patienterna. Därefter används studiedata från månad 25 till uppföljningstidens slut för att med en statistisk fördelning extrapolera PFS och OS i ett livstidsperspektiv. Syftet med denna uppdelning är, enligt företaget, att mer korrekt fånga den långsiktiga mortalitetstrenden.

Den statistiska fördelning som företaget anser är lämpligast att extrapolera PFS med bortom 25 månader är en log-normal fördelning. Separata extrapoleringar görs för de två behandlingsarmarna. Valet av en log-normal fördelning baseras på jämförelsearmens samstämmighet med de långsiktiga utfallen i ett brittiskt register⁴² och publicerade studier. En log-normal fördelning stämmer också överens med Kaplan-Meier-data från SOLO1.

⁴² University of Edinburgh Ovarian Cancer Database. Databasen innehåller prospektiv information om patienter från sydöstra Skottland som har behandlats mot ovarialcancer. Databasen inkluderar samtliga som har behandlats mot ovarialcancer vid Edinburgh Cancer Center. Det är 163 patienter med BRCA-mutation i underlaget.

För de patienter som ännu inte hade progredierat efter 10 år antas att progression aldrig sker. Företaget baserar antagandet på långtidsuppföljningar[18]. Enligt företaget noterades i studierna endast ett fåtal återfall efter att patienten hade varit återfallsfri i 5-10 år. Efter 10 år antas att PFS enbart är styrd av OS i den allmänna befolkningen med en överdödlighet som motsvarar en hasardkvot om 1,26. Hasardkvoten kommer från en studie där överlevnaden för kvinnor i åldern 51-60 år med BRCA-mutation utan cancerdiagnos jämförs med överlevnaden i normalbefolkningen[19].

Även för OS används Kaplan-Meier-data för de första 24 månaderna. Därefter modelleras OS gemensamt för de två behandlingsarmarna med log-logistisk fördelning med behandlingsgrupp som kovariat. Kovariaten är utformad så att modellerad skillnad i median-OS ska vara lika stor som skillnad i median-PFS2 (progression på efterföljande behandling eller död). Median-PFS2 för Lynparzaarmen var inte uppnådd så även den extrapoleras.

Huvudanledningen till att företaget likställer median i OS med median i PFS2 är att Kaplan-Meier-data för OS är omogna. Företaget anser därför att dessa inte kan illustrera skillnaden i överlevnadsvinst mellan behandlingsarmarna på ett rättvist sätt. Eftersom PFS2 tar hänsyn till efterföljande PARP-hämmarbehandling anser de att det är ett bättre mått än PFS för syftet att uppskatta skillnad i median-OS.

Den initialt modellerade OS-kurvan är lägre än PFS-kurvan från år 11 i Lynparzaarmen. Fler kan inte vara avlidna än de som antingen är progressionsfria eller avlidna. Företaget antar därför att OS-kurvan från denna tidpunkt följer PFS-kurvan.

De av företaget antagna PFS- och OS-kurvorna återfinns i nedanstående figur.

Figur 6. PFS och OS i den hälsoekonomiska modellen enligt företagets antaganden.

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

I syfte att validera OS för jämförelsearmen i ett långt perspektiv (10 år) jämförs extrapoleringen mot tre publicerade studier som bygger på registerdata[20-22]. Jämförbarheten mellan de publicerade registerstudierna och jämförelsearmen brister framför allt avseende på skillnaden i år för diagnos.

Företaget anser det vara troligt att sannolikheten att avlida är lägre för patienter som fick Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi så länge som bortåt 30 år efter att behandling avslutades. De argument som de anför för detta är att betydligt fler patienter som behandlas med Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi förblir progressionsfria resten av livet och har därmed även på lång sikt en bättre överlevnadssannolikhet.

På grund av de begränsade skillnaderna mellan behandlingsarmarnas OS-kurvor (se figur 3) har TLV av företaget efterfrågat och fått känslighetsanalyser där den relativa överlevnadsvinsten är betydligt mindre än i deras grundscenario. Vårt att notera är att företaget inte ser dessa scenarion som relevanta på grund av de restriktiva antaganden om begränsad överlevnadsfördel som där görs. Det är i nedanstående scenarion ingen skillnad gentemot företagens grundscenario avseende PFS. Vad gäller OS skiljer de sig gentemot företagens grundscenario på följande sätt: 1. Studiedata används i 42 månader i stället för 24 månader. 2. Skillnaden i median-OS är avsevärt mindre än skillnaden i median-PFS2. I exempel 1 är skillnaden i median-OS endast en tredjedel av skillnaden i median-PFS2. I exempel 2 är det ingen skillnad alls i median-OS mellan de båda behandlingsarmarna. 3. Överlevnaden antas följa en parametriskt extrapolerad OS-kurva och inte bygga på att en andel av patienterna uppnår bot.

Figur 7. Scenario 1 begärt av TLV.

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

Figur 8. Scenario 2 begärt av TLV.

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

TLV:s diskussion

Avseende PFS bedömer den ena av TLV:s kliniska experter i ärendet att det är fullt rimligt att 35-40 procent av patienterna som inleder behandling med Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi inte kommer att progrediera, i enlighet med företagets grundscenario. Den andra kliniska experten bedömer att det kan vara fråga om en mindre andel som inte progredierar med motiveringen att patienterna i SOLO1 är yngre och har bättre performance status än patienter i klinisk vardag. TLV bedömer att det inte finns stöd för modellresultatet att 35-40% av patienterna som inleder behandling med Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi inte kommer att progrediera. TLV har svårt att bedöma om det är sannolikt.

Vad avser OS uppvisar SOLO1 inte en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna (HR 0,95; 95% KI 0,6-1,53). Utöver att skillnaden inte är statistiskt signifikant motsäger de antagna OS-kurvorna i företagets grundscenario SOLO1. Från månad 40 är det enligt Kaplan-Meier-data från SOLO1 ingen numerär skillnad i OS (se figur 3). Utifrån den aspekten förefaller företagets modellering vara optimistisk till Lynparzas fördel. Företaget är medvetet om diskrepansen mellan sin modellering och SOLO1 och framhåller ett antal argument till stöd för sitt antagande. 1. Det är en tydlig skillnad i PFS 2 (tid till progression på efterföljande behandling eller död) mellan de två behandlingsarmarna. Bortom denna får patienterna samma sorts behandling, vilket enligt företaget talar för en skillnad i OS. 2. Placeboarmen i SOLO-1 planar ut från månad 32, vilket är kliniskt mindre trovärdigt. 3. Den förmodade högre PFS-platån innebär att betydligt fler patienter förblir progressionsfria, vilket påverkar långsiktig OS. 4. OS-kurvan från SOLO-1 speglar ett snett urval. Det är patienter som har progredierat tidigt som dör tidigt. Många av dem som progredierar sent eller inte alls blir långtidsöverlevare. 5. I studie 19, Lynparza efter senare linjers platinumkemoterapi, konvergerade OS-kurvorna för att sedan divergera.

TLV instämmer med företaget om att främst den tydliga skillnaden i PFS2 kan tala för en skillnad i OS på längre sikt. Det är dock värt att konstatera att endast 35% av patienterna som hade progredierat i jämförelsearmen hade fått efterföljande behandling. Ytterligare 15% av de som progredierade av de placebobehandlade fick Lynparza i senare linje, vilket inte togs hänsyn till i PFS2. Detta är ett argument mot att skillnaden i OS är lika stor som skillnaden i PFS2.

TLV:s bedömning: Det finns mycket lite kunskap om den framtida relativa överlevnaden. TLV kan dock inte bedöma det som rimligt att det är så stor skillnad mellan företagets antagna OS-vinst och det som på 3,5 års sikt framgår av SOLO1. TLV bedömer därför att företagets grundscenario inte är en relevant utgångspunkt för beslutsfattande.

Det finns inget explicit etablerat samband mellan OS och PFS2 vid första linjens behandling av ovarialcancer. TLV kan dock instämma i den logik som företaget presenterar att en senarelagd PFS2 kan ha ett visst samband med OS. Det mest konservativa scenariot kan därför vara alltför konservativt. I brist på etablerad kunskap presenterar TLV flera scenarioresultat i resultatavsnittet.

Hälsorelaterad livskvalitet

Varken företaget eller TLV har identifierat några publicerade studier om hälsorelaterad livskvalitet efter första linjens platinumpkemoterapi.

Data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades i SOLO1 med metoden EQ-5D-5L. Företaget har omvandlat dessa uppgifter till EQ-5D-3L med en etablerad algoritm. Nyttovikterna är vid åldern 53 år 0,82 i progressionsfritt tillstånd och 0,77 vid progredierat tillstånd oavsett vilken behandling patienterna fick. Den hälsorelaterade livskvaliteten antas avta med ökad ålder.

Den hälsorelaterade livskvaliteten minskar till följd av biverkningar så som anemi, neutropeni och diarré. Livskvalitetsminskningen antas pågå i sju dagar. I vilken utsträckning nyttovikten påverkas (anemi -0,12; neutropeni -0,09; diarré -0,05) utgår från resultat i publicerade studier.[23, 24]

TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar vad gäller nyttovikterna.

3.1.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Till ansökt AUP är kostnaden för Lynparza vid rekommenderad dos 52 000 kronor per månad. Till följd av biverkningsrelaterade dosreduktioner och behandlingsuppehåll var genomsnittlig dos i SOLO1 lägre än den rekommenderade dosen. Räknat på den faktiska dosen i SOLO1 blir kostnaden per månad 48 000 kronor.

Behandlingslängden för Lynparza är modelltekniskt oberoende från PFS. Trots att behandlingstiden med Lynparza i första linjen är begränsad till två år fortsatte en liten andel av patienterna längre än så. Kostnaden för detta beaktas i modellen.

Av de patienter som progredierat inom ramen för uppföljningstiden i SOLO1 var det 20 procent i Lynparzaarmen och 50 procent i placeboarmen som fick efterföljande behandling med PARP-hämmare (Lynparza). Kostnaderna för detta beaktas i den hälsoekonomiska modellen.

Tiden till första efterföljande behandling i SOLO1 och behandlinglängden för BRCA-muterade patienter i studie 19 bidrog till att fastställa kostnaden för efterföljande behandling med Lynparza.

Även kostnader för efterföljande behandling med platinumpkemoterapi ingår i modellen. Andelen patienter som får kemoterapi efter progression är lika hög i båda behandlingsarmarna. Antagandet baseras på data från SOLO1.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Övrig vårdresursförbrukning utöver läkemedel som återkommer med regelbundenhet framgår av nedanstående tabell. Uppgifterna är uppskattade av företagets expert som är specialist i gynekologisk onkologi. Exempelvis antas att ett läkarbesök görs var femte månad (0,2 per månad) 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 prislister.

Tabell 12. Vårdresursförbrukning utöver läkemedel i den hälsoekonomiska modellen

	Resursanvändning per månad före progression	Resursanvändning per månad efter progression	Enhetskostnad, kr
Läkarbesök	0,2	1,2	3 316
Blodstatus	0	1,2	41
Metabolic panel	0,2	1,2	66
Serum CA-125-nivå	0,1	0,33	60
Buk/bäcken-MRT	0	0,33	3 338

I modellen ingår även behandlingskostnader för biverkningar av grad 3 eller mer. Behandlingskrävande anemi, neutropeni eller diarré uppskattas innebära en engångskostnad om 8 705 kr, 7 330 kr respektive 3 316 kr. Även dessa kostnader baseras på regionala prislistor.

Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader inkluderas i företagens analys.

TLV:s bedömning:

Utifrån synpunkter från de kliniska experterna bedömer TLV att antalet läkarbesök före progression är något lågt estimerat av företaget. Det har dock endast liten påverkan på resultaten och beaktas därför inte vidare. I övrigt har TLV inte några invändningar mot hur kostnaderna har hanterats i den hälsoekonomiska modellen.

4 Resultat

Vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi jämförs Lynparza tabletter mot ingen behandling. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 200 000 kronor.

På grund av stora osäkerheter i framför allt den relativa överlevnaden kan TLV inte fastslå ett grundscenario avseende kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi. TLV bedömer dock att även med ett konservativt scenario så kan kostnaden för Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi bedömas ha en rimlig kostnad i förhållande till nyttan.

Vid ovarialcancer efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi jämför företaget Lynparza tabletter med Lynparza kapslar. Företaget menar att effekten av dessa två är jämförbar samt att kostnaden för tabletterna åtminstone är densamma som för kapslarna.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi är både Lynparza kapslar och Zejula. Effekten av dessa tre bedöms vara jämförbar. Till skillnad från företaget bedömer TLV att Lynparza tabletter inte har en rimlig kostnad jämfört med varken Lynparza kapslar eller Zejula. Detta beror framförallt på att tabletternas pris inte förändras förrän dosen halveras.

Företaget har inte kommit in med något underlag kring indikationen BRCA-muterad bröstcancer.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Överläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Lynparza tabletter endast är rimlig vid behandling av ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi.

4.1 Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter första linjens platinumkemoterapi

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- PFS och OS följer Kaplan-Meier-kurvorna de två första åren. Därefter modelleras de båda med en parametrisk fördelning.
- Efter år två modelleras PFS med log-normal fördelning. Separata extrapoleringar görs för de två behandlingsarmarna.
- För de som ännu inte hade progredierat efter 10 år antogs att PFS är styrd av total överlevnad i den allmänna befolkningen med en överdödlighet som motsvarar en hasardkvot om 1,26.
- OS modelleras efter månad 24 gemensamt för de två behandlingsarmarna med log-logistisk fördelning med behandlingsgrupp som kovariat. Kovariaten är utformad så att modellerad skillnad i median-OS är lika stor som skillnad i median-PFS₂ (progression på efterföljande behandling eller död).
- Efterföljande behandling med PARP-hämmare (Lynparza) omfattar lika många patienter som fick sådan efterföljande behandling i SOLO1.
- Längden på efterföljande behandling med PARP-hämmare utgår från studie 19 där Lynparza utvärderades i senare linje.
- Efterföljande behandling med kemoterapi är lika stor i båda armarna.

- Nyttovikter enligt SOLO1 som är lika för de båda behandlingsarmarna i både progressionsfritt och progredierat tillstånd.

Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 13. Resultat i företagets grundscenario

	Lynparza	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår			157 262
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			201 064

Att progression sker i högre utsträckning för placebobehandlade patienter är anledning till den stora skillnaden i övriga sjukvårdskostnader. Antagandet i modellen om en betydligt högre platå för PFS för patienter behandlade med Lynparza än för placebobehandlade patienter samtidigt som vårdkostnaderna antas vara betydligt högre efter progression innebär att vårdkostnader för annat än läkemedel är betydligt högre för placebobehandlade patienter.

Företagets känslighetsanalyser

Tabell 14. Företagets känslighetsanalyser

Variabel (base-case inom parentes)	Känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad /QALY
PFS-extrapolering (KM 0-2 år följt av log-normal fördelning)	KM år 0-2 följt av log-logistisk fördelning	[-----]	[----]	221 323
Median OS-vinst (= estimate-rad median PFS2-vinst (24 månader))	12 månader	[-----]	[----]	242 648
	33 månader	[-----]	[---]	178 490
OS-extrapolering (KM 0-2 år följt av log-logistisk fördelning)	KM 0-2 år följt av log-normal fördelning	[-----]	[----]	260 878
	KM 0-2 år följt av exponentiell fördelning	[-----]	[----]	172 475
	KM 0-2 år följt av Weibullfördelning	[-----]	[----]	174 157
	KM 0-2 år följt av generaliserad gammafördelning	[-----]	[----]	216 752
PFS- och OS-extrapolering (KM 0-2 år följt av statistisk fördelning)	Statistisk fördelning från år 0 med bäst passform	[-----]	[----]	248 119
	Statistisk fördelning från år 0 med näst bäst passform	[-----]	[----]	233 662
Brytpunkt för när patienter som inte har progredierat får en överdödlighet som motsvarar en hasardkvot om 1,26 jämfört med normalpopulationen (10 år)	5 år	[-----]	[----]	162 832
	7 år	[-----]	[----]	178 917
Överdödlighet för patienter som inte har progredierat efter 10 år jämfört med normalpopulationen (HR=1,26)	Ingen skillnad (HR=1)	[-----]	[----]	190 528
	Maximala värdet sett i litteraturen (HR=2,6)	[-----]	[----]	247 497

Kostnader för Lynparza i första linjen bortom två år (ja)	Nej	[-----]	[----]	157 581
Kostnader för BRCA-test i Lynparzaarmen (nej)	Ja	[-----]	[----]	221 284

4.1.2 TLV:s scenarion

TLV bedömer att det är för stor skillnad mellan företagets grundscenarion och hittillsvarande överlevnadsdata för att det även ska kunna gälla som TLV:s grundscenarion. Därför presenteras nedan fyra scenarier som bygger på figur 7 och 8.

Scenario 1

Följande antagande i scenario 1a och b skiljer sig från företagets grundscenarion.

- PFS och OS följer Kaplan-Meier-kurvorna i tre och ett halvt år.
- OS modelleras efter månad 40 gemensamt för de två behandlingsarmarna med en kovariat som är utformad så att modellerad skillnad i median-OS är en tredjedel av skillnaden i median-PFS2.
- Efter år 10 extrapoleras OS fortsatt enligt log-logistisk fördelning och PFS antas följa OS-kurvans extrapolering.

Därutöver antas följande i scenario 1b.

- Platån för PFS är ca hälften så stor (15-20%) jämfört med företagets grundscenarion (35-40%).
- Tidshorizonten i modellen begränsas till 30 år.

Resultat i scenario 1a

Tabell 15. Resultat i scenario 1a

	Lynparza	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår			663 196
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			587 836

Resultat i scenario 1b

Tabell 16. Resultat i scenario 1b

	Lynparza	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår			915 939
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			886 722

Scenario 2

Följande antagande i scenario 2a och b skiljer sig från företagets grundscenario.

- PFS och OS följer Kaplan-Meier-kurvorna i tre och ett halvt år.
- Därefter är det inte någon skillnad mellan behandlingsarmarna.
- Efter år 10 extrapoleras OS fortsatt enligt log-logistisk fördelning och PFS antas följa OS-kurvans extrapolering.

Därutöver antas följande i scenario 2b.

- Platån för PFS är ca hälften så stor (15-20%) jämfört med företagets grundscenario (35-40%).
- Tidshorizonten i modellen begränsas till 30 år.

Resultat i scenario 2a

Tabell 17. Resultat i scenario 2a

	Lynparza	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår			1 782 760
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			924 162

Resultat i scenario 2b

Tabell 18. Resultat i scenario 2b

	Lynparza	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	[----]

Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår			2 413 902
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 504 731

TLV:s bedömning: Resultaten i de olika scenarierna illustrerar att även med en liten överlevnadsvinst kan Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi visa sig vara kostnadseffektivt. Med endast den numerära skillnaden från de kliniska studierna som överlevnadsvinst vid första linjens behandling blir det svårt att komma till en tydlig slutsats att kostnaden av att behandla i första linjen står i rimlig relation till hälsovinsten. TLV bedömer dock att det är rimligt att anta en viss långsiktig överlevnadsvinst i enlighet med scenario 1 ovan.

Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten är mycket hög till följd av ofullständiga data avseende både PFS och OS.

4.2 Lynparza tabletter vid ovarialcancer efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi

Fastställt AUP för kapslar och ansökt AUP för tabletter av Lynparza framgår av tabellen nedan. Vid rekommenderad dos är kostnaden för kapslar två gånger dagligen och kostnaden för tabletter, 150 mg, lika hög.

Tabell 19. Kostnad för tabletter och kapslar vid rekommenderad dos

	Förpackningsstorlek	AUP, kr	Rekommenderad dos per dag	Kostnad/dag vid rekommenderad dos, kr
Kapslar, 50 mg	448	47 741,45	8 x 50 mg bid	1705,05
Tabletter, 150 mg	56	23 870,72	2 x 150 mg bid	1705,05
Tabletter, 100 mg	56	23 870,72		n.a.

Kapslarna och tabletterna påverkas av dosreduktioner i mycket olika utsträckning avseende behandlingskostnad. Kostnaden för kapslarna sjunker proportionellt vid dosreduktion. Kostnaden för tabletterna påverkas inte alls om inte dosen åtminstone halveras till 1 x 150 mg bid. Den största dosreduktionen för hantering av biverkningar i FASS för Lynparza, tabletter, är ner till 2 x 100 mg bid. Vid samtidig administrering av stark eller måttlig CYP3A-hämmare rekommenderas dock dosreduktioner till 1 x 150 eller 1 x 100 mg bid. Genomsnittlig dos för BRCA-muterade i studie 19 för Lynparza, kapslar, var 675,9 mg, vilket innebär en kostnad efter dosreduktion på 1440 kronor per dag. Inget underlag från företaget tyder på att dosreduktionen av Lynparza, tabletter, skulle vara av en sådan nivå att den genomsnittliga kostnaden för tabletterna skulle vara lägre än den genomsnittliga kostnaden för Lynparza, kapslar.

TLV beslutade nyligen att Zejula ska ingå i läkemedelsförmånerna vid behandling av denna patientgrupp. Av utredningen framgår att effekten av Zejula och Lynparza kapslar bedöms som jämförbar samt att läkemedelskostnaden för Zejula är lägre än den för Lynparza kapslar när hänsyn tas till den sidoöverenskommelse som finns för Zejula. Eftersom kostnaden för Lynparza tabletter inte bedöms vara rimlig i jämförelse med Lynparza kapslar bedöms den inte heller vara rimlig i jämförelse med Zejula.

TLV:s bedömning: Kostnaden för Lynparza, tabletter, är högre än kostnaden för Lynparza, kapslar, eller Zejula vid behandling efter andra eller senare linjers platinumkemoterapi.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Att fastställa ett grundscenario vid behandling med Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi skulle innebära en alltför hög osäkerhet varför flera scenarioanalyser presenteras. TLV bedömer att det saknas tillräckligt stöd för en överlevnadsfördel av den omfattningen som företaget antar. I ett scenario som kan betraktas som rimligt men konservativt, och därigenom tar höjd för de identifierade osäkerheterna, är kostnaden per vunnet QALY strax under 900 000 kronor. Detta scenario inkluderar en viss långsiktig överlevnads-vinst trots att TLV bedömer att detta inte är visat i den kliniska studien. Överlevnadsdata från den kliniska studien är dock ännu omogna. I studien visas däremot en stor vinst i PFS samt att även den omogna PFS2 pekar på en fördel för behandling med Lynparza i jämförelse med bästa understödjande behandling. Utifrån nuvarande kunskapsläge bedömer TLV att det är ett osannolikt scenario att ingen överlevnads-vinst alls kommer att uppvisas. Däremot är överlevnads-vinstens storlek mycket osäker. Även med en lågt skattad överlevnads-vinst kan kostnaden per vunnet QALY bedömas vara rimlig i förhållande till nyttan för behandling av BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi vid ovarialcancer.

Kostnaden för behandling med Lynparza tabletter kan endast bedömas vara rimlig för BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi vid ovarialcancer. En begränsning föreslås därför till denna indikation.

Försäljningen av Lynparza kapslar är i dagsläget betydligt högre än vad som uppskattades vid förmånsbeslutet 2015. TLV:s kliniska experter uppskattar att antalet patienter aktuella för behandling är cirka 60-80 patienter per år enligt indikationen för Lynparza kapslar. Vidare har TLV erhållit aggregerade försäljningsdata från Läkemedelsregistret kombinerat med diagnoskoder från Socialstyrelsen. Denna data har begränsningar. TLV har till exempel inte kunnat kontrollera om patienten tidigare behandlas med platinumkemoterapi, behandlingssvar på platinumkemoterapi samt BRCA-mutationsstatus. TLV bedömer dock att uppgifterna från Socialstyrelsen tyder på att försäljning sker utanför indikationen för Lynparza kapslar, men inte i någon betydande omfattning. Den största gruppen som förskrivs Lynparza utanför indikation är sannolikt bröstcancerpatienter. En viss förskrivning har också sannolikt skett till patienter med ovarialcancer som inte har behandlats för återfall.

Således finns det en viss risk för förskrivning utanför föreslagna subventionsbegränsning även för Lynparza tabletter. I dagsläget finns dock fler behandlingsalternativ i form av Zejula samt Lynparza kapslar att tillgå inom läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med återfall.

TLV anser inte att risken för att Lynparza tabletter kommer att förskrivas utanför föreslagna subventionsbegränsning är av den omfattningen att den kommer leda till betydande praktiska tillämpningsproblem i den kliniska vardagen eller att syftet med förmånssystemet med en sådan begränsning skulle motverkas i alltför hög utsträckning.

5 Budgetpåverkan

Företaget antar att den totala försäljningen av Lynparza tabletter för patienter med BRCA-mutation efter första och andra linjens platinumkemoterapi sammantaget kommer att vara [-----] kronor per år och att behandling efter andra linjens platinumkemoterapi i framtiden kommer att vara av mindre omfattning. Detta baseras på behandling av [-----] per år utifrån en [-----].

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska experter uppskattar att antalet patienter aktuella för behandling med Lynparza tabletter enligt indikation för patienter med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi är ungefär 100. Antalet som skulle få behandling vid återfall är svårbedömt om Lynparza tabletter skulle finnas tillgängliga för behandling vid svar på första linjens platinumkemoterapi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattade försäljning är underskattad.

6 Subvention och prisnivåer i andra länder

6.1.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

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

CADTH rekommenderar preliminärt användning av Lynparza efter första linjens platinumbaserad kemoterapi om osäkerheterna i kostnadseffektivitetsanalysen kan reduceras genom en sänkning av priset.

6.1.2 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. I samtliga fall är priserna likadana för de två styrkorna.

Tabell 20. Kostnad för tabletter och kapslar vid rekommenderad dos

Land	AIP, motsv. SEK
Sverige	23 357,32
Österrike	[-----]
Danmark	[-----]
Estland	[-----]
Finland	[-----]
Nederländerna	[-----]

7 Regler och praxis

7.1 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.

7.2 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.

7.3 Praxis

7.3.1 Lynparza kapslar

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

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

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

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

7.3.2.Förutsättningar för begränsad subvention

Högsta förvaltningsdomstolen har tidigare tagit ställning till under vilka förutsättningar en begränsning av subventionen kan vara lämplig (RÅ 2008 ref. 85 avseende Viagra). Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade då att eftersom huvudregeln i läkemedelsförmånerna är generell subvention krävs för att det ska finnas skäl att avvika från huvudregeln och bevilja begränsad subvention, att en sådan begränsning inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Det förhållandet att vissa svårigheter kan uppstå torde emellertid inte vara tillräckligt för att utsluta en begränsad eller villkorad subvention. Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade att det rådde delade meningar i frågan om det är möjligt att ställa diagnosen svår erektil dysfunktion eller inte. Risken för diagnosglidningar togs också upp. Sammantaget fann Högsta förvaltningsdomstolen att det inte hade framkommit skäl att frånga TLV:s bedömning att ett avsteg från huvudregeln om produktbaserad subventionering i det fallet var olämpligt. Mot bakgrund av vad bland annat TLV anfört om sådana omständigheter som tillgången till specialistläkare i landet och åtföljande svårigheter att få sjukvård på lika villkor kunde det inte anses lämpligt att försöka lösa avgränsningsproblemen genom villkoret att initial förskrivning ska ske av läkare med specialistkompetens eller motsvarande.

8 Sammanvägning

Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) eller bukhinna (peritoneum). 5-årsöverlevnad vid nydiagnostiserad ovarialcancer i Sverige är 46 procent. 10-årsöverlevnaden är under 40 procent. Patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos svarar i ca 70 procent av fallen på primär kemoterapibehandling. Majoriteten får dock återfall inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till progression, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten.

Lynparza har flera indikationer. De indikationer som TLV prövar inom ramen för ansökan är underhållsbehandling av ovarialcancerpatienter med BRCA-mutation som är i respons efter första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling eller efter upprepad platinumbaserad cytostatikabehandling vid återfall.

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

TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med ovarialcancer med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi som mycket hög på gruppnivå då tillståndet för majoriteten är fortskridande, och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet för patienter som återfaller.

TLV bedömer svårighetsgraden för recidiverande ovarialcancer som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

Effekt och säkerhet av underhållsbehandling med olaparib vid svar på platinumkemoterapi har studerats i jämförelse med placebo för BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi respektive patienter med återfall i två randomiserade dubbelblindade studier, SOLO1 och SOLO2. Progressionsfri överlevnad (PFS) var statistiskt signifikant längre för patienter som behandlats med olaparib jämfört med placebo. TLV bedömer att en överlevnadsvinst för behandling med olaparib som underhållsbehandling för patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi respektive för patienter med återfall som svarat på platinuminnehållande kemoterapi inte är visad. Data för total överlevnad är omogna i SOLO1 och SOLO2. Kaplan-Meier-kurvorna för överlevnad konvergerar i SOLO1 när det fortfarande är lite censurering och många patienter kvar i studien.

TLV bedömer effekten av Lynparza tabletter, Lynparza kapslar och Zejula som jämförbar för patienter med en BRCA-mutation i respons efter behandling med platinumbaserad kemoterapi vid återfall.

På grund av stora osäkerheter i framför allt den relativa överlevnaden kan TLV inte fastslå ett grundscenario avseende kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Lynparza efter första linjens platinumkemoterapi. I ett scenario som kan betraktas som rimligt, men konservativt, och därigenom tar höjd för de identifierade osäkerheterna, är kostnaden per vunnet QALY strax under 900 000 kronor. Detta scenario inkluderar en viss överlevnadsvinst då TLV utifrån nuvarande kunskapsläge anser att det är osannolikt att ingen överlevnadsvinst alls kommer att uppvisas vid behandling med Lynparza hos BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi vid ovarialcancer. Däremot är överlevnadsvinstens storlek mycket osäker. Även med en lågt skattad överlevnadsvinst kan dock kostnaden per vunnet QALY bedömas vara rimlig i förhållande till nyttan.

Efter andra linjens platinumkemoterapi bedöms behandlingskosten för Lynparza tabletter vara högre än för både Lynparza kapslar och för Zejula. TLV har inget underlag för att bedöma

om behandlingstkostnaden är rimlig för Lynparza vid behandling av bröstcancer. Utifrån det bedömer TLV att subventionen för Lynparza tabletter ska begränsas till behandling efter första linjens platinumkemoterapi.

TLV bedömer att det finns en viss risk för att förskrivning av Lynparza tabletter kommer att ske utanför den föreslagna subventionsbegränsningen. Denna risk bedöms dock i dagsläget inte vara av den omfattningen att bifall för subvention medbegränsning till indikation för behandling av patienter med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumkemoterapi inte kan rekommenderas för Lynparza tabletter.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Överläggningarna har inte resulterat i någon sidoöverenskommelse.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Lynparza ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionen föreslås begränsas till användning i enlighet med indikationen för behandling av BRCA-muterade patienter som svarat på första linjens platinumkemoterapi. För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis föreslås företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

9 Referenser

- [1] R. c. i. samverkan, "Äggstockscancer - Nationellt vårdprogram," 2015.
- [2] E. Å. Lundqvist, "Ovarialcancer," *Internetmedicin*, 2016.
- [3] S. Malander, E. Hjerpe, J. Carlson, and Å. Borg, "Ovarialcancer är på många sätt en heterogen sjukdom," *Läkartidningen*, vol. 50, 2015.
- [4] E. Franzese, S. Centonze, A. Diana, F. Carlino, L. P. Guerrera, M. Di Napoli, *et al.*, "PARP inhibitors in ovarian cancer," *Cancer Treat Rev*, vol. 73, pp. 1-9, Feb 2019.
- [5] R. c. i. samverkan, "Äggstockscancer med epitelial histologi - Nationellt vårdprogram," 2019.
- [6] E. M. A. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report - Avastin," 2011.
- [7] B. M. Norquist, M. F. Brady, M. I. Harrell, T. Walsh, M. K. Lee, S. Gulsuner, *et al.*, "Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study," *Clin Cancer Res*, vol. 24, pp. 777-783, Feb 15 2018.
- [8] K. S. Tewari, R. A. Burger, D. Enserro, B. M. Norquist, E. M. Swisher, M. F. Brady, *et al.*, "Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer," *J Clin Oncol*, vol. 37, pp. 2317-2328, Sep 10 2019.
- [9] S. k. o. l. NT-rådet, "NT-rådets yttrande till landstingen gällande Avastin (bevacizumab) vid epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer," 2016.
- [10] E. M. A. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "CHMP assessment report on extension of marketing authorisation grouped with a variation - Lynparza," 2018.
- [11] E. M. A. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "CHMP assessment report on extension of marketing authorisation grouped with a variation - Lynparza," 2019.
- [12] K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B. G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, *et al.*, "Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer," *N Engl J Med*, vol. 379, pp. 2495-2505, Dec 27 2018.
- [13] E. Pujade-Lauraine, J. A. Ledermann, F. Selle, V. GebSKI, R. T. Penson, A. M. Oza, *et al.*, "Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 18, pp. 1274-1284, Sep 2017.
- [14] J. Mateo, V. Moreno, A. Gupta, S. B. Kaye, E. Dean, M. R. Middleton, *et al.*, "An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib," *Target Oncol*, vol. 11, pp. 401-15, Jun 2016.
- [15] J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley, M. Friedlander, I. Vergote, G. Rustin, *et al.*, "Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer," *N Engl J Med*, vol. 366, pp. 1382-92, Apr 12 2012.
- [16] J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley, M. Friedlander, I. Vergote, G. Rustin, *et al.*, "Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial," *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. 852-61, Jul 2014.
- [17] J. A. Ledermann, P. Harter, C. Gourley, M. Friedlander, I. Vergote, G. Rustin, *et al.*, "Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial," *Lancet Oncol*, vol. 17, pp. 1579-1589, Nov 2016.

- [18] M. L. Kurta, R. P. Edwards, K. B. Moysich, K. McDonough, M. Bertolet, J. L. Weissfeld, *et al.*, "Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer," *J Clin Oncol*, vol. 32, pp. 4102-12, Dec 20 2014.
- [19] P. L. Mai, N. Chatterjee, P. Hartge, M. Tucker, L. Brody, J. P. Struewing, *et al.*, "Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma," *PLoS One*, vol. 4, p. e4812, 2009.
- [20] J. R. McLaughlin, B. Rosen, J. Moody, T. Pal, I. Fan, P. A. Shaw, *et al.*, "Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2," *J Natl Cancer Inst*, vol. 105, pp. 141-8, Jan 16 2013.
- [21] F. J. Candido-dos-Reis, H. Song, E. L. Goode, J. M. Cunningham, B. L. Fridley, M. C. Larson, *et al.*, "Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer," *Clin Cancer Res*, vol. 21, pp. 652-7, Feb 1 2015.
- [22] T. Shi, P. Wang, W. Tang, R. Jiang, S. Yin, D. Shi, *et al.*, "Survival Benefit of Germline BRCA Mutation is Associated with Residual Disease in Ovarian Cancer," *Cell Physiol Biochem*, vol. 47, pp. 2088-2096, 2018.
- [23] P. Swinburn, A. Lloyd, P. Nathan, T. K. Choueiri, D. Cella, and M. P. Neary, "Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma," *Curr Med Res Opin*, vol. 26, pp. 1091-6, May 2010.
- [24] B. Nafees, M. Stafford, S. Gavriel, S. Bhalla, and J. Watkins, "Health state utilities for non small cell lung cancer," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 6, p. 84, Oct 21 2008.

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.