

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_121

Olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

10-03-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lynparza (olaparib) i henhold til bestilling [ID2018 121](#). Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Lynparza ved aktuell indikasjon; Lynparza som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bakgrunn

PARP-hemmeren Lynparza er tidligere innført og tatt i bruk i norsk klinisk praksis som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med *tilbakefall* av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft. Denne metodevurderingen omhandler samme pasientgruppe, men gjelder nylig diagnostiserte pasienter, det vil si vedlikeholdsbehandling i 1. linje.

Den generelle kliniske effekten ved aktuell indikasjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Det estimeres at det hvert år i Norge vil være om lag 31 nye pasienter som er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med Lynparza etter førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er kirurgi etterfulgt av platinabasert kjemoterapi. De fleste pasientene mottar i dag ingen vedlikeholdsbehandling, man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vente og se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Selv om noen pasienter med høy risiko for tilbakefall i dag mottar vedlikeholdsbehandling med VEGF-hemmeren bevacizumab i 1. linje, vil det være ingen vedlikeholdsbehandling (vent og se) som erstattes med Lynparza for de fleste pasientene.

Platinabasert kjemoterapi er også aktuelt i 2. linje hos de pasientene som får tilbakefall/progresjon av sin sykdom. Lynparza er i dag i bruk som vedlikeholdsbehandling i 2. linje hos platinasensitive pasienter. Per i dag er det ikke aktuelt å rebehandle med PARP-hemmere i norsk klinisk praksis.

SOLO1-studien er en fase III RCT hvor effekt og sikkerhet ved å tillegge Lynparza etter avsluttet platinabasert kjemoterapi hos responderende pasienter ble undersøkt. Sammenligningsgrunnlaget var «vent og se», det vil si ingen vedlikeholdsbehandling. Komparator og populasjonen i SOLO1-studien

vurderes som relevant for norske forhold, og det vurderes at overførbarheten av studieresultatene til norske klinisk praksis er tilstrekkelig god.

SOLO1-studien viser en signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) ved vedlikeholdsbehandling med Lynparza i 1. linje. Data for total overlevelse (OS) var umodne, og det er ikke vist OS-forskjeller mellom de to behandlingsarmene.

Legemiddelverket mener at effekt på progresjonsfri overlevelse er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at høygradig kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft er en meget alvorlig tilstand. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17-18 QALY for denne populasjonen med utgangspunkt i dagens behandling hvor det ikke gis vedlikeholdsbehandling i første linje.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser med maks AUP uten mva. er merkostnad for Lynparza sammenlignet med «vent og se»:

Om lag 400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Om lag 320 000 NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Lynparza ved aktuell indikasjon vil være om lag 39,6 millioner NOK per år i år fem.

Dersom man tar høyde for at behandling i 1. linje vil erstatte behandling i 2. linje, blir de årlige budsjettkonsekvensene om lag 16 millioner NOK maks AUP inkludert mva. Tilsvarende beregninger med bruk av LIS-pris inkl. mva om [REDACTED] (uten fratregg for andre linje) og [REDACTED] (med fratregg for andre linje). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lynparza (olaparib) i henhold til bestilling [ID2018_121](#). Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for olaparib ved aktuell indikasjon; olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Olaparib hemmer PARP (poly (ADP-ribose) polymerase). Ved å hemme PARP kan ikke DNA skader repareres nøyaktig i svulster hvor en mutasjon i BRCA1 eller -2 er påvist. Akkumulert fører DNA skadene til celledød.

Olaparib er tidligere innført og tatt i bruk i norsk klinisk praksis som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med *tilbakefall* av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft. Denne metodevurderingen omhandler samme pasientgruppe, men gjelder nylig diagnostiserte pasienter, det vil si vedlikeholdsbehandling i 1. linje.

Den generelle kliniske effekten ved aktuell indikasjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Pasientgrunnlag i Norge

Det estimeres at det vil være om lag 31 nye pasienter per år som er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med olaparib etter førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at høygradig kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft er en meget alvorlig tilstand. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17-18 QALY for denne populasjonen med utgangspunkt i dagens behandling hvor det ikke gis vedlikeholdsbehandling i første linje.

Behandling i norsk klinisk praksis

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er kirurgi etterfulgt av platinabasert kjemoterapi. De fleste pasientene mottar i dag ingen vedlikeholdsbehandling, man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vente og se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Selv om noen pasienter med høy risiko for tilbakefall i dag mottar vedlikeholdsbehandling med VEGF-hemmeren bevacizumab i 1. linje, vil det ikke være noen aktiv behandling (vent og se) som erstattes med olaparib for de fleste pasientene.

Platinabasert kjemoterapi er også aktuelt f.o.m 2. linje hos de pasientene som får tilbakefall/progresjon av sin sykdom. Olaparib er i dag i bruk som vedlikeholdsbehandling i 2. linje hos platinasensitive pasienter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

SOLO1-studien er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter fase III studie hvor effekt og sikkerhet ved å legge til olaparib etter avsluttet platinabasert kjemoterapi i første linje hos responderende pasienter ble undersøkt. Sammenligningsgrunnlaget var «vent og se», dvs ingen aktiv vedlikeholdsbehandling. Komparator og populasjonen i SOLO1-studien vurderes som relevant for norske forhold, og det vurderes at overførbarheten av studieresultatene til norske klinisk praksis er tilstrekkelig god.

SOLO1-studien viser en klinisk og statistisk signifikant økning av median utprøvert PFS på ≥ 26 måneder; median PFS var enda ikke nådd for olaparib-armen, mens den var 13,8 måneder for placeboarmen etter en oppfølgingstid på om lag 41 måneder. Hazard ratio (HR) var 0,30 (95 % KI 0,23 – 0,41; $P < 0,001$). Heller ikke median PFS2 (tid fra randomisering til neste progresjon) var nådd for olaparib-armen ved siste datakutt, mens den var 41,9 måneder for placebo-armen. HR for PFS2 var 0,50 (95 % KI 0,35 – 0,72; $P < 0,001$). PFS2-forskjellen var statistisk signifikant. Data for OS var fremdeles umodne, og det er ikke vist OS-forskjeller mellom de to behandlingsarmene.

Sikkerhet

De hyppigste observerte bivirkningene (≥ 10 %) på tvers av kliniske studier hvor pasienter fikk olaparib som monoterapi var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet/fatigue, hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, smerter i øvre del av abdomen, hoste, dyspné, anemi, nøydropeni, trombocytopeni, og leukopeni.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til AstraZeneca, bortsett fra følgende:

- Det er endret fra *piecewise* modeller (tilpasset KM data fra 24 måneder) til fullparametriske kurver.
- For PFS er ekstrapoleringen endret fra lognormal til generalisert gamma.
- Generell populasjonsdødelighet justert med en høyere risiko for hendelse på 1,26 for den BRCAm populasjonen er akseptert, men denne er anvendt etter 8 år og endret fra 10 år.
- For OS:
 - Behandlingseffekt i placebo-armen er basert på lognormal distribusjon for PFS2 i SOLO1, endret fra loglogistisk distribusjon.
 - OS ekstrapolering av olaparib-armen basert på lognormal distribusjon.
- PFS kurven er begrenset av OS-kurven i stedet for motsatt.
- Månedlige legemiddelkostnader for bruk av olaparib er beregnet med svinn og forenklet til å være den samme i første og andre linje.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på pris maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Olaparib	«Vent og se»	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 344 171	789 370	554 802
Totale QALYs	6,64	5,25	1,39
Totale leveår	8,58	6,86	1,72
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			399 223
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			321 813

Merkostnad for olaparib sammenlignet med «vent og se-regimet» ved å bruke legemiddelets maksimal pris (AUP) uten mva er:

Om lag 400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Om lag 320 000 NOK per vunnet leveår.

AstraZeneca har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for olaparib. Merkostnad for olaparib sammenlignet med «vent – og se-regimet» ved bruk av rabatterte pris uten mva er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

AstraZenecas base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse, maks AUP priser uten mva.

	Olaparib	«Vent og se»	Differanse
Totale kostnader	1 276 740	791 016	485 724
Totale QALYs	7,39	5,47	1,92
Totale leveår	9,60	7,18	2,42
Merkostnad per vunnet QALY			253 071
Merkostnad per vunnet leveår			200 301

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 39,6 millioner NOK basert på maks AUP inkludert mva i det femte budsjettåret.

Dersom man tar høyde for at behandling i 1. linje vil erstatte behandling i 2. linje, blir de årlige budsjettkonsekvensene om lag 16 millioner NOK maks AUP inkludert mva.

Tilsvarende beregninger med bruk av LIS-pris inkludert mva om [REDACTED] (uten fratrukk for andre linje) [REDACTED] (med fratrukk for andre linje). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering (av usikkerhet)

Legemiddelverket har beregnet en IKER på 400 000 NOK med maks AUP eks. mva.

Oppsummert er det flere usikkerhetsmomenter knyttet til metodevurderingen av olaparib, bl.a. størrelsen av OS-gevinsten, behandlingens lengde og -utgifter, samt at metodevurderingen ikke kan regnes som relevant dersom bevacizumab er den behandlingen som i størst grad erstattes i klinisk praksis. Med utgangspunkt i at man vil behandle med olaparib iht. til preparatomtale, er det størrelsen av OS-effekt og de modelltekniske begrensningene knyttet til denne som bidrar med den største usikkerheten i analysen.

Bruk av olaparib som vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall er tidligere vurdert kostnadseffektiv av Legemiddelverket. Selv om det vil være større utgifter knyttet til innføring av denne behandlingen i 1. linje sammenlignet med 2. linje, bla grunnet økt pasientantall og lengre behandlingstid, så vil også PFS gevinsten øke. I 1. linjestudien SOLO1 var median PFS gevinst minst 26 mnd., sammenlignet med om lag 14 mnd. i studien SOLO2 der behandling med olaparib er undersøkt i senere linjer. Dersom risiko for tilbakefall stabiliserer seg etter 8 – 10 år, vil andelen langtidsoverlevende potensielt være høyere ved behandling i 1. linje sammenlignet med senere linjer.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE.....	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT.....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	15
1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING VED PLATINASENSITIV BRCA-MUTERT, HØYGRADIG, SERØS, EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER PRIMÆR PERITONEAL KREFT.....	16
1.4.1 <i>Behandling med olaparib (Lynparza)</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL	30
3.4.1 <i>Effekt</i>	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	48
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	49
4 ØKONOMISK ANALYSE	52
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	52
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	54

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	55
4.2	RESULTATER.....	60
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	60
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	61
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	61
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	63
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	64
6	DISKUSJON OG OPPSUMMERING	65
	REFERANSER.....	70
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	72
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	76
	A. .1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	76
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	76
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	77
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	78
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	81
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	85

LOGG

Bestilling:	ID2018_121 Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med platinasensitiv BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig respons eller delvis respons) på platinabasert kjemoterapi
Legemiddelfirma:	AstraZeneca
Preparat:	Lynparza
Virkestoff:	Olaparib
Indikasjon:	Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.
ATC-nr:	L01X X46
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-11-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-03-2019
Klinikere kontaktet for første gang	06-09-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	05-09-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon første gang	06-09-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket første gang	17-09-2019
Rapport ferdigstilt:	10-03-2020
Saksbehandlingstid:	363 dager hvorav 34 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 329 dager.
Saksutredere:	Anette Grøvan Ania Urbaniak Heidi-Mirelle Eriksen Reidun Os Husteli
Kliniske eksperter:	Katharina Bischof Olesya Solheim

	Elisabeth Berge Nilsen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). I arbeide med rapporten har klinikerne besvart skriftlige spørsmål, deltatt i møte og hatt muntlig kommunikasjon med saksbehandlere. Ved ferdigstillelse av rapporten har klinikerne bekreftet sine utsagn som er brukt i rapporten. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. De kliniske ekspertene har ikke hatt noen formell «peer review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk Informasjonkriterium
BICR	Blinded Independent Central Review
BRCA	Breast Cancer susceptibility gene
BRCAm	Mutasjon i BRCA
CA-125	Cancer antigen-125 (tumor biomarkør)
CUA	Cost utility analyse
DCO	Datakutt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	European Medicinal Agency
FIGO	Fédération International de Gynécologie et d'Obstétrique
HR	Hazard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan Meyer
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Life years gained
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PARP-hemmer	Hemmer av poly (ADP-ribose) polymerase
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS2	Tid fra randomisering til andre progresjon eller død
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TFST	Time to first subsequent therapy
TSST	Time to second subsequent therapy
TTD	Time to treatment discontinuation

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Olaparib i henhold til bestilling [ID2018 121](#), og godkjent preparatomtale for Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. Vedlikeholdsbehandling med olaparib er sammenlignet med ingen vedlikeholdsbehandling (også kalt «vent og se»-monitorering) i en kostnad per QALY-analyse.

Legemiddelverket har tidligere gjort en metodevurdering (1) av olaparib monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med *tilbakefall* av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft [ID2014 039](#). Denne indikasjonen er innført av Beslutningsforum. Denne metodevurderingen belyser om olaparib monoterapi til vedlikeholdsbehandling er kostnadseffektiv også i første linje.

1.2 EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT

Ondartede svulster utgående fra eggledernes eller eggstokkenes overflatelag (epitel) utgjør 90 % av all eggstokkreft. Resten utgjøres av svulster utgått fra andre celler, bl.a. kimceller i eggstokkens indre strukturer (germinalceller). Kreft i eggstokk og eggleder består av epiteliale svulster og ikke-epiteliale svulster (sjeldne). 55 % av svulstene er serøse, dvs. at de er væskedannende. Kreft i eggstokk og eggleder kan være vanskelig å skille. Symptomene er ofte vage og diffuse, noe som gjør at sykdommen kan være vanskelig å oppdage. Ansamling av væske i buken kan hos mange være første tegn på kreftsykdom. Risiko for å utvikle kreft i eggstokk og eggleder øker med alderen (2, 3).

De epiteliale svulstene inkluderer tre hovedtyper:

- ondartet tumor som utgår fra overflaten i ovariene (eggstokkreft)
- tumor utviklet i tuben (egglederkreft)
- epitelial bukhinnekreft (peritonealt karsinom)

Kreft i bukhinnen kan være primær, dvs. at tumor utgår fra epitelet i bukhinnen. Ved eggleder- og eggstokkreft skjer spredningen primært peritonealt ved at kreftceller frigjøres fra tumor og sprer seg med væsken i bukhulen, kreftcellene fester seg så på bukhinnen og vokser her som metastaser (3).

I Norge benyttes stadieinndeling ved FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) (3, 4):

- **Stadium I:** Tumor begrenset til eggstokkene/egglederne.
- **Stadium II:** Eggstokkreft med utbredelse begrenset til bekkenet, tumor i en eller begge eggledere med spredning innenfor bekkenet, eller primær bukhinnekreft.

- **Stadium III:** Spredning utenfor bekkenet, men begrenset til bukhulen og/eller spredning til lymfeknuter retroperitonealt (bekken eller para-aortalt) eller i lyskene.
- **Stadium IV:** Fjernmetastaser og/eller pleuravæske med innhold av tumorceller. Metastaser i leverparenkymet

Sykdommen er høygradig dersom den er i stadium III eller IV. Pasienten har høy risiko for tilbakefall ved stadium IV og IIIc (metastaser på mer enn 2 cm i øvre del av buken eller metastaser til lymfeknuter i lysken eller para-aorta) (4).

Kvinner med familiær historie med bryst- eller eggstokkreft, og en kjent BRCA-mutasjon har livstidsrisiko på rundt 40 % til 50 % av utviklingen av kreft i eggstokkene for BRCA1, og på omtrent 20 % til 30 % for BRCA2. Til sammenligning er livstidsrisikoen for den generelle befolkningen omtrent 2 %. BRCA-mutasjoner utgjør cirka 10 % av alle tilfellene av eggstokkreft, mens resten tilhører spontan eggstokkreft (3). BRCA mutasjoner kan komme fra kimcellene (medfødt), og/eller være somatiske (de finnes i tumorvevet) (5).

Olaparib har markedsført indikasjon som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. I 2017 var det 520 nye tilfeller av eggstokkreft i Norge, men ifølge AstraZeneca er det bare en liten gruppe på om lag 30-35 kvinner som er aktuelle for behandling med olaparib i henhold til den markedsførte indikasjonen, dette antallet støttes av norske klinikere som Legemiddelverket har konferert. Gjennomsnittsalder ved diagnostidspunktet for eggstokkreft er 59 år, men for pasienter med BRCA-mutasjoner er denne lavere (3).

Sykdommens stadium ved oppstart av behandling har stor betydning for prognosen. Primærbehandling er kirurgi, og mengde tumorvev som blir igjen etter operasjon, samt tumorvevets differensieringsgrad og histologiske type er også av betydning for prognosen, i tillegg til eventuelle BRCA-mutasjoner (3).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Kreft i eggstokk-, eggleder-, eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med eggstokk-, eggleder- og bukhinnekreft. Beregningene er gjort i innsendt modell, men med de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17-18 QALY.

1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING VED PLATINASENSITIV BRCA-MUTERT, HØYGRADIG, SERØS, EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER PRIMÆR PERITONEAL KREFT

1.4.1 Behandling med olaparib (Lynparza)

Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter fullført *førstelinje* platinabasert kjemoterapi.

Olaparib er også indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med *tilbakefall* av platinasensitiv, BRCA-mutert ovariekreft, samt til behandling av BRCA-mutert brystkreft.

Virkningsmekanisme

Olaparib er en potent PARP-hemmer, dvs. en hemmer av humane-poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer. PARP er nødvendig for effektiv reparasjon av skadet DNA-enkeltrådbrudd. Olaparib binder seg til PARP og fører til at skade på DNA-enkeltråd ikke repareres, og dette generer videre skade i form av DNA-dobbeltrådbrudd. Denne typen skade på DNA-dobbeltråd kan ikke repareres nøyaktig i svulster som har en mutasjon i BRCA1 eller -2. Akkumulert fører DNA skadene til celledød.

Dosering

Anbefalt dose olaparib ved aktuell indikasjon er 300 mg (to tabletter à 150 mg) tatt to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 600 mg. Behandlingen bør starte senest 8 uker etter avsluttet slutt-dose av platinaholdig behandling, og gis som monoterapi.

Pasienten kan fortsette behandlingen inntil radiologisk progresjon av sykdommen, uakseptabel toksisitet oppstår eller i inntil 2 år dersom det ikke foreligger radiologiske tegn på sykdom etter 2 års behandling. Pasienter med påvist sykdom etter 2 år, som etter behandlende leges mening kan dra nytte av videre behandling, kan behandles utover 2 år.

Behandlingen kan avbrytes for å håndtere bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré og anemi.

Dosereduksjon kan vurderes, se preparatomtalen for nærmere beskrivelse.

Bivirkninger

De hyppigst observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk olaparib monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet (fatigue), hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, anemi, nøydropeni, lymfopeni, økt gjennomsnittlig cellevolum og økt kreatinin.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Lynparza (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft publisert i 2016 (4).

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. Pasienter med eggstokkreft i stadium I har lav risiko for tilbakefall og trenger ikke tillegg av kjemoterapi (4). Ved avansert ovarialkreft (stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av kjemoterapi. Det tilstrebes ingen resttumor. Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi. Platinabasert kjemoterapi er standard, og forskjellige regimer er i bruk. Standard kombinasjonsbehandling består av karboplatin (AUC = 5) og paklitaksel (175 mg/m²) gitt som 6 kurer med 3 ukers intervall (4). Pasienter med sykdom i FIGO stadium IIIC og IV regnes som høyrisikopasienter, og handlingsprogrammet anbefaler at vedlikeholdsbehandling med bevacizumab over 12 – 15 måneder gis til en gruppe av disse begrenset ved stadium IIIC med resttumor etter operasjon, samt stadium IV. For andre pasienter anbefales det ikke annen medikamentell behandling enn kjemoterapi, og i klinisk praksis følger man opp/monitorerer pasienten med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom, en såkalt «vente og se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling (4). I følge kliniske eksperter får de fleste pasienter i den brede pasientgruppen ingen vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi. Ved mistenkt residiv bør dette verifiseres med bildediagnostikk og eventuelt cytologi/histologi før ny behandling startes.

Cancer antigen 125 (CA125) er en biomarkør, et glykoprotein som kan brukes for å påvise og følge behandlingseffekten ved eggstokkreft. Mengden av dette stoffet i blodet er forhøyet hos vel 80 % av alle kvinner med eggstokkreft. Det kan også være forhøyet ved enkelte andre kreftformer eller ved godartede tilstander som graviditet eller endometriose, men dette er mindre hyppig. Det kan forekomme tilfeldige variasjoner på +/- 70 % uten at dette har betydning. Gynecologic Cancer Intergroup GCIIG har vedtatt at det må foreligge en økning på minst 100 % for å definere progresjon hos pasienter som hadde forhøyede verdier etter avsluttet kjemoterapi. Fra normal verdi må det skje en økning til 70 IE eller mer før økningen er diagnostisk (4, 5). Handlingsprogrammet viser til at det ikke er vist forskjell i overlevelse mellom pasienter kontrollert med CA125 og pasienter som kun ble kontrollert klinisk; pasienter kontrollert ved CA125 fikk også tidligere kjemoterapi basert på økning av biomarkøren og således mer kjemoterapi og dårligere livskvalitet enn de som ikke ble kontrollert ved CA125.

Ved **tilbakefall/residiv** anbefales ny vurdering av om kirurgi er indisert. Pasienten regnes som platinasensitiv dersom det har gått ≥ 6 måneder siden avsluttet platinabehandling. Gjentatt behandling med platinabasert kombinasjonskjemoterapi er da standarden. Som supplement til karboplatin kan ulike andre kjemoterapier enn paklitaksel anvendes (taxaner, pegylert liposomal doxorubicin, eller gemcitabine). For platinasensitive/responderende pasienter er vedlikeholdsbehandling med olaparib monoterapi i 2. linje anbefalt ved høygradig ovariekreft (FIGO stadium III og IV) (4). Hos pasienter der kirurgi ikke er aktuelt, bør behandling med flere linjer kjemoterapi vurderes i forhold til gevinst på overlevelse, symptomlindring og livskvalitet (4).

1.4.3 Komparator

Ifølge klinikere er ingen vedlikeholdsbehandling (altså «vent og se») det alternativet som i størst grad vil erstattes av olaparib i den aktuelle behandlingslinjen i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med hva AstraZeneca har valgt som komparator i sitt basecase.

Bevacizumab er også i bruk hos noen pasienter som er aktuelle for den nye olaparib-indikasjonen. Bevacizumab er anbefalt i de nasjonale retningslinjene for pasienter med høy risiko for tilbakefall, dvs. pasienter med sykdom i FIGO grad IIIc og IV. Bevacizumab brukes uavhengig av BRCA status og respons på kjemoterapi (4). Ifølge klinikere varierer det imidlertid hvor utbredt vedlikeholdsbehandling med bevacizumab er for pasienter med høy risiko for tilbakefall. På noen sykehus mottar ingen pasienter bevacizumab, mens dette er standard behandling for aktuell populasjon på andre sykehus.

Olaparib som vedlikeholdsbehandling i 1. linje vil delvis omfatte en annen pasientpopulasjon enn de som får bevacizumab, dvs. også pasienter med sykdom i FIGO grad IIIa og IIIb. Bruk av olaparib er begrenset til pasienter med BRCA-mutert sykdom, etter respons på platinabasert kjemoterapi.

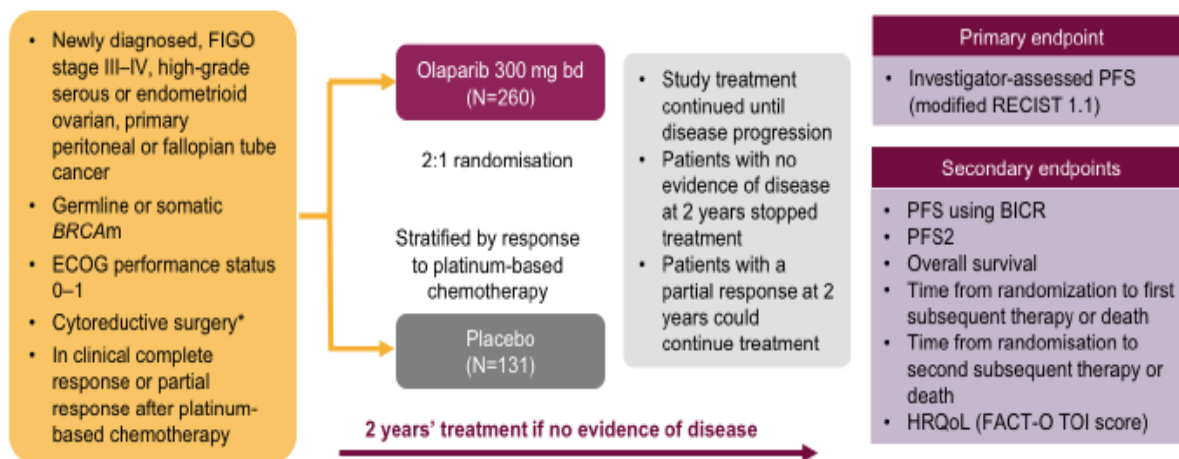
Legemiddelverket vurderer samlet at det er relevant å sammenligne vedlikeholdsbehandling med olaparib med ingen vedlikeholdsbehandling / «vent og se» i denne analysen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Olaparib ved den aktuelle indikasjonen, som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi, fikk markedsføringstillatelse i Europa 26-04-2019 (5). Da olaparib fikk markedsføringstillatelse første gang i 2014 var indikasjonen begrenset til pasienter med tilbakefall (5). Denne metodevurderingen omhandler behandling av nydiagnostiserte pasienter. Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er basert på SOLO1-studien (7).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Hovedstudien EMA vurderte ved indikasjonsutvidelse var SOLO1, en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter fase III-studie som undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib som vedlikeholdsbehandling og monoterapi hos nydiagnostiserte pasienter med avansert ovariekreft (inkludert pasienter med eggleder- og/eller bukhinnekreft) med mutasjoner i BRCA1, BRCA2 eller begge (BRCA1/2, BRCAm), som var i respons etter platinabasert kjemoterapi. Studien sammenlignet effekten av olaparib gitt som vedlikeholdsbehandling vs. Placebo/ingen vedlikeholdsbehandling (dvs vent-og-se) hos pasienter som har fullført og respondert på kjemoterapi. Primært effektmål var progresjonsfri overlevelse (7). Studien var en superiority studie og er nærmere beskrevet i figuren og tabellen under:



Source: Clinical Study Report Olaparib D0818C00001 (AstraZeneca data on file 2018).

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRQoL, health-related quality of life; PFS, progression-free survival; PFS2, time to second progression or death; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TOI, Trial Outcome Index

Figur 1 Studiedesign SOLO1 studien (Kilde AstraZeneca)

Andre linje Study 19 (8), SOLO2 studien (8) og real world data (registerdata fra Edinburgh) inngår også i den innsendte dokumentasjonen, og brukes som ekstern validering av antagelser i den helseøkonomiske

modellen. Legemiddelverket har tidligere vurdert data fra study 19 ved metodevurdering av [ID2014_039](#), olaparib monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft. Pasientene i SOLO2-studien hadde også fullført minimum 2 linjer med platinabasert kjemoterapi. I denne studien sammenlignes effekten av vedlikeholdsbehandling med olaparib vs. placebo.

Tabell 3 Oversiktstabell for SOLO1, SOLO2 og study 19 (5, 7, 8)

	SOLO1-studien (NCT01844986)	SOLO2-studien (NCT01874353)	Study 19 (NCT00753545)
Design	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter, fase 3.	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter, fase 3.	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter, fase 2.
Pasienter	Voksne kvinner, ≥ 18 år. Nydiagnostisert, høygradig serøs eller høygradig, histologisk bekreftet, avansert (FIGO stadium III eller IV ¹), BRCAm endometrioid ovariekreft, primær peritoneal kreft og/eller egglederkreft. Fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi. Pasientene var i objektiv respons ² , dvs. de hadde hatt komplett eller delvis klinisk respons på denne behandlingen (utprøvervurdert).	Voksne kvinner, ≥ 18 år. Residivert, høygradig serøs eller høygradig, histologisk bekreftet BRCAm endometrioid ovariekreft, primær peritoneal kreft og/eller egglederkreft. Fullført minimum 2 linjer med platinabasert kjemoterapi. Pasientene var i objektiv respons, dvs. de hadde hatt komplett eller delvis klinisk respons på denne behandlingen (utprøvervurdert).	Voksne kvinner, ≥ 18 år. Residivert, høygradig serøs eller serøse trekk, villtype eller BRCAm ovariekreft, eggelderkreft eller primær peritoneal kreft. Fullført minimum 2 linjer med platinabasert kjemoterapi. Pasientene var i objektiv respons, dvs. de hadde hatt komplett eller delvis klinisk respons på denne behandlingen (utprøvervurdert).

¹ Pasienter i stadium III måtte ha gjennomført forsøk på tumorreduserende kirurgi, i forkant eller før avsluttet kjemoterapi (intervall). Pasienter i stadium IV måtte ha tatt biopsi eller gjennomført forsøk på tumorreduserende kirurgi, i forkant eller før avsluttet kjemoterapi (intervall).

² Pasientene hadde i første linje mottatt platinumbasert kjemoterapi uten bevacizumab, og hadde hatt komplett eller delvis klinisk respons på denne behandlingen (utprøvervurdert). Komplet klinisk respons var definert som ingen sykdom påvist ved bildediagnostikk etter avsluttet kjemoterapi og normale CA125 nivå (kreft-antigen, tumormarkør). Delvis klinisk respons var definert som ≥ 30 % tumorreduksjon, eller ingen sykdom påvist ved bildediagnostikk etter avsluttet kjemoterapi men CA125 nivåer over det normale.

	Pasientene hadde platinasensitiv sykdom, definert ved progresjon \geq 6 mnd. etter siste platinadose. ECOG \leq 1. N=391	Pasientene hadde platinasensitiv sykdom, definert ved progresjon \geq 6 mnd. etter siste platinadose. ECOG \leq 1. N=295	Pasientene hadde platinasensitiv sykdom, definert ved progresjon \geq 6 mnd. etter siste platinadose. ECOG \leq 1. N=265
Intervensjon	Olaparib tabletter, 300 mg x 2 Pasientene kunne motta behandling inntil progresjon ved modifisert RECIST v 1.1. Pasienter som hadde komplett respons etter 2 år avsluttet behandlingen på dette tidspunktet, mens pasienter med delvis respons kunne fortsette. N=260	Olaparib tabletter, 300 mg x 2 Pasientene kunne motta behandling inntil progresjon ved modifisert RECIST v 1.1, eller frem til utprøvert tap av nytte. N=196	Olaparib kapsler, 400 mg x 2 Pasientene kunne motta behandling inntil progresjon ved RECIST v 1.1, dersom utprøver vurderte nytte kunne pasientene fortsette behandlingen etter progresjon. N=136
Komparator	Placebo-matchede tabletter, 300 mg x 2 Samme regime som for olaparib. N=131	Placebo-matchede tabletter, 300 mg x 2 Samme regime som for olaparib. N=99	Placebo-matchede kapsler, 400 mg x 2 Samme regime som for olaparib. N=129
Primært utfallsmål	PFS: Progresjonsfri overlevelse, utprøvert per modifisert* RECIST v. 1.1.	PFS: Progresjonsfri overlevelse, utprøvert per modifisert* RECIST v. 1.1.	PFS: Progresjonsfri overlevelse, utprøvert per RECIST v. 1.0
Sekundære utfallsmål	-Total overlevelse (OS) -Tid til første progresjon ved RECIST eller CA125, eller død -Tid fra randomisering til andre progresjon (PFS2) -Helserelatert livskvalitet (HRQoL) -Sikkerhet	-Total overlevelse (OS) -Tid til første progresjon ved RECIST eller CA125, eller død -Tid fra randomisering til andre progresjon (PFS2) -Helserelatert livskvalitet (HRQoL) -Sikkerhet	-Total overlevelse (OS) -Tid til første progresjon ved RECIST eller CA125 -Rate for sykdomskontroll -Helserelatert livskvalitet (HRQoL) -Sikkerhet

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

*Ifølge AstraZeneca er det benyttet standardiser RECIST v. 1.1, men denne er "modifisert" i forhold til RECIST v. 1.0. Per dags dato er det RECIST v. 1.1. som er standard å bruke i denne typen kliniske studier.

Studier som pågår

AstraZeneca opplyser at det pågår to andre relevante studier med olaparib i første linje ved ovariekreft:

- PAOLA-1 ([NCT02477644](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02477644)):
Platinabasert kjemoterapi + bevacizumab + olaparib vs. platinabasert kjemoterapi + bevacizumab
- DUO-O ([NCT03737643](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03737643)):

Platinabasert kjemoterapi + duvalumab + bevacizumab + olaparib vs. platinabasert kjemoterapi + bevacizumab

AstraZeneca opplyser at også følgende studier pågår:

- OREO ([NCT03106987](#)): Platinabasert kjemoterapi + PARP inhibitor (inkludert olaparib) i 1. linje etterfulgt av platinabasert kjemoterapi +/- olaparib i 2. linje (sekvensbehandling/re-behandling med PARP-hemmer/olaparib i både 1. og 2. linje, eller PARP-hemmer kun i 1. linje)
- GY-005 ([NCT02502266](#)): 2. linje studie: Cediranib maleate + olaparib eller standard kjemoterapi hos pasienter som er platinumresistent eller refraktær

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I SOLO1-studien undersøkes effekten av å gi vedlikeholdsbehandling med olaparib monoterapi til pasienter som har respondert på platinumbasert kjemoterapi i første linje. Studien er direkte sammenlignende og ingen vedlikeholdsbehandling (tilsvarende «vent og se», jfr. kapittel 1.4) er komparator (5).

Pasientene ble randomisert innen 8 uker etter avsluttet kjemoterapi, og de ble stratifisert etter respons på denne behandlingen (komplett eller partiell respons) (5). Andre viktige effektmodifiserende karaktertrekk ble ikke stratifisert, men behandlingsarmene vurderes som balanserte.

I henhold til kliniske eksperter er pasientkarakteristika representative for norske pasienter, samt valg av komparator for den brede pasientgruppen (7). Dette beskrives og drøftes nærmere i kapittel 3.

SOLO1-studien var dobbeltblindet, noe som reduserer faren for bias av subjektive endepunkter. Overkrysning var ikke tillatt etter protokoll, men videre medisinsk behandling ble ikke kontrollert for etter at pasientene hadde avsluttet studiebehandlingen (7). Hvilken betydning etterfølgende behandling (som PARP-hemmere/olaparib) kan ha hatt på effektresultatene vurderes i kapittel 3.

Endepunktene i studien vurderes som relevante. Ved siste datakutt 17. mai 2018 var median oppfølgingstid om lag 41 mnd., og på dette tidspunktet hadde 51 % av pasientene (198/391) hatt en PFS hendelse, og median PFS var nådd i placeboarmen men ikke i olaparib-armen. OS data var relativt umodne med 21 % hendelser. Data for tid til neste progresjon (PFS2) var også relativt umodne med 31 % hendelser (7).

Ettersom data for PFS2 og OS i SOLO1-studien var relativt umodne på tidspunkt for innsendelse av den helseøkonomiske modellen, benyttes i tillegg eksterne data for å kunne gjøre antagelser i modellen. Legemiddelverket vurderer at en subgruppe fra study 19 og SOLO2 studien er relevante ettersom disse populasjonene består av pasienter med høygradig serøs eller høygradig relapsert, BRCA-mutert endometrioid ovariekreft, primær peritoneal kreft og/eller egglederkreft. Pasientene i SOLO2 og study 19 følges fra og med en senere behandlingslinje (f.o.m. 2. linje). Ettersom disse pasientene har hatt minimum

ett ekstra tilbakefall, kan man kanskje anta at de er noe sykere enn pasientene i SOLO1-studien. I tillegg benyttes Real world relapse-free survival data fra the University of Edinburgh Ovarian Cancer database, hvor en populasjon med BRCAm høygradig serøs ovariekreft er brukt for å validere når EFS (event-free survival) stabiliserer seg. Legemiddelverket vurderer at også denne kilden er relevant.

På bakgrunn av dette anser Legemiddelverket innsendt klinisk dokumentasjon som hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at olaparib i første linje vil brukes i henhold til markedsført indikasjon, dvs. hos voksne kvinner med avansert, nydiagnostisert sykdom (FIGO stadium III og IV) og BRCA1/2-mutasjon, som har respondert helt eller delvis på platinabasert kjemoterapi (6).

Klinikere bekrefter at olaparib er aktuell behandling ved den nevnte indikasjonen. Pasientene har i hovedsak en kimcellemutasjon i BRCA-1/2-genet (men somatisk mutasjon kan også forekomme), de har gjennomgått behandling i form av primær kirurgi og kjemoterapi med karboplatin/paklitaxel, og de må ha hatt effekt av kjemoterapien for å få vedlikeholdsbehandling med olaparib. Effekt i norsk klinisk praksis er ifølge klinikere definert som fullstendig eller delvis respons vurdert ut ifra tumormarkør (CA125) og radiologiske funn (CT scan).

Klinikere antar at det årlig er aktuelt å behandle inntil 35 nye pasienter med olaparib i første linje.

Vedlikeholdsbehandling med olaparib monoterapi er i norsk klinisk praksis tatt i bruk hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft, dvs. fra og med 2. linje (4).

Klinikere antar at om lag 90 % av de aktuelle pasientene mottar olaparib i 2. linje i norsk klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Populasjonen i den innsendte kliniske dokumentasjonen baseres på ITT populasjonen fra SOLO1-studien, se tabellen under:

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Baselinekarakteristika for ITT populasjonen i SOLO1-studien (8)

Characteristic	Olaparib Group (N=260)	Placebo Group (N=131)	Characteristic	Olaparib Group (N=260)	Placebo Group (N=131)
Age, years			Baseline CA-125 level, n (%)		
Median	53.0	53.0	≤ULN	247 (95.0)	123 (93.9)
Range	29–82	31–84	>ULN	13 (5.0)	7 (5.3)
Response after platinum-based chemotherapy, n (%)			Missing	0	1 (0.8)
Clinical complete response*	213 (81.9)	107 (81.7)	Histology, n (%)		
Partial response†	47 (18.1)	24 (18.3)	Serous	246 (94.6)	130 (99.2)
Number of cycles of platinum-based chemotherapy, n (%)			Endometrioid	9 (3.5)	0
4	2 (0.8)	0	Mixed serous/endometrioid	5 (1.9)	1 (0.8)
5	2 (0.8)	1 (0.8)	BRCA mutation, [§] n (%)		
6	198 (76.2)	106 (80.9)	BRCA1	191 (73.5)	91 (69.5)
7	17 (6.5)	10 (7.6)	BRCA2	66 (25.4)	40 (30.5)
8	18 (6.9)	7 (5.3)	Both BRCA1 and BRCA2	3 (1.2)	0
9	23 (8.8)	7 (5.3)	BRCA mutation status, n (%)		
ECOG performance status, n (%)			Myriad/BGI-confirmed germline BRCA mutation	257 (98.8)	131 (100.0)
0	200 (76.9)	105 (80.2)	FMI-confirmed somatic BRCA mutation	2 (0.8)	0
1	60 (23.1)	25 (19.1)	History of cytoreductive surgery, n (%)		
Missing	0	1 (0.8)	Upfront surgery	161 (61.9)	85 (64.9)
Primary tumor location, n (%)			Residual macroscopic disease	37 (23.0)	22 (25.9)
Ovary	220 (84.6)	113 (86.3)	No residual macroscopic disease	123 (76.4)	62 (72.9)
Fallopian tubes	22 (8.5)	11 (8.4)	Unknown	1 (0.6)	1 (1.2)
Primary peritoneal	15 (5.8)	7 (5.3)	Interval cytoreductive surgery	94 (36.2)	43 (32.8)
Other‡	3 (1.2)	0	Residual macroscopic disease	18 (19.1)	7 (16.3)
FIGO stage, n (%)			No residual macroscopic disease	76 (80.9)	36 (83.7)
III	220 (84.6)	105 (80.2)	No surgery	4 (1.5)	3 (2.3)
IV	40 (15.4)	26 (19.8)			

De fleste av de inkluderte studiepasientene hadde kimcellemutasjon i BRCA 1/2 genet (2 pasienter hadde somatisk mutasjon). Samtlige inkluderte pasienter hadde respondert⁴ på platinabasert kjemoterapi. Dette var førstelinjebehandling, og pasientene hadde ikke tidligere mottatt medikamentell behandling (inkludert kjemoterapi, PARP inhibitor eller bevacizumab) for ovariekreft.

Henholdsvis 269 pasienter (69 %) og 66 pasienter (17 %) var i FIGO stadium IIIC og IV (5), disse pasientene regnes som å ha høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis (4).

Klinikere vurderer at pasientkarakteristika fra SOLO1-studien er representative for pasienter i norsk klinisk praksis.

⁴ Pasientene hadde i første linje mottatt platinumbasert kjemoterapi uten bevacizumab, og hadde hatt komplett eller delvis klinisk respons på denne behandlingen (utprøvervurdert). Komplette klinisk respons var definert som ingen sykdom påvist ved bildediagnostikk etter avsluttet kjemoterapi og normale CA125 nivå (kreft-antigen, tumormarkør). Delvis klinisk respons var definert som ≥ 30 % tumorreduksjon, eller ingen sykdom påvist ved bildediagnostikk etter avsluttet kjemoterapi men CA125-nivåer over det normale.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Individuelle pasientdata (IPD) fra SOLO1-studien inngår i den helseøkonomiske modellen, dvs. effektestimater fra siste datakutt 17. mai 2018. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid om lag 41 mnd. Ved modellstart er pasientene 53 år slik som i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at behandlingsarmene i SOLO1-studien er godt balanserte med tanke på viktige prognostiske og effektmodifiserende karakteristika, og mener basert på uttalelser fra kliniske eksperter at populasjonen er tilstrekkelig overførbart til norsk klinisk praksis. Det norske kvalitetsregisteret for gynekologisk kreft registrerte i 2018 ikke-BRCA mutasjoner, og Legemiddelverket er ikke kjent med nærmere fordelingen av FIGO stadier ved diagnose for denne populasjonen i Norge (9). Legemiddelverket godtar at individuelle pasientdata fra SOLO1-studien brukes i den helseøkonomiske modellen.

I metodevurderingen av olaparib i 2. linje, samt senere linjer ved BRCA-mutert ovariekreft ([ID2014 039](#)) ble en alder ved start av behandling på 57 år benyttet. Klinikere oppgir at pasienter med BRCA-mutasjoner er yngre enn pasienter uten BRCA-mutasjoner, og at gjennomsnittsalderen ligger et sted mellom 50 – 60 år. Klinikere mener et snitt på 53 år slik som i SOLO1-studien virker rimelig. Tall fra Farmalogg viser at hovedtyngden av pasienter som har mottatt olaparib i 2018 ligger mellom 55 og 70 år, med en topp rundt 60 år. Imidlertid oppgir tallene fra Farmalogg alder på alle pasienter som har mottatt dette legemiddelet, uavhengig av linje, slik at disse pasientene kan også ha blitt behandlet i senere linjer (≥ 3). I de to andrelinjestudiene SOLO2 og study 19 var median alder ved studiestart hhv. 56 og 57 år, og majoriteten av pasientene hadde hatt et platinumfritt intervall > 12 mnd. Legemiddelverket mener det er plausibelt at pasientene er noe yngre i 1. linje sammenlignet med senere linjer. Basert på den samlede informasjon virker pasientenes alder i SOLO1-studien rimelig for norske forhold, og Legemiddelverket aksepterer derfor at alderen 53 år benyttes i den helseøkonomiske modellen og ved beregning av absolutt prognosetap.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at olaparib i 1. linje vil forskrives og administreres i henhold til godkjent indikasjon og dosering angitt i preparatomtalen.

Pasienten kan fortsette behandlingen inntil radiologisk progresjon av sykdommen, uakseptabel toksisitet oppstår eller i inntil 2 år dersom det ikke foreligger radiologiske tegn på sykdom etter 2 års behandling. Pasienter med påvist sykdom etter 2 år, som etter behandlende leges mening kan dra nytte av videre behandling, kan behandles utover 2 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I SOLO1-studien ble olaparib gitt i doser og med behandlingsvarighet som er i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen.

Pasientene ble inkludert i studien mellom 3. september 2013 og 6. mars 2015, og ved siste datakutt (17. mai 2018) var pasientene fulgt i om lag 40 mnd. (median). Ved dette datakuttet hadde 123/260 pasienter (47 %) i olaparib-armen fullført 2 års behandling, mens 26 pasienter (10 %) hadde mottatt behandling i mer enn 2 år. Det var fremdeles 13 pasienter (5 %) som mottok olaparib ved siste datakutt (7).

Av pasientene som mottok etterfølgende behandling (91 av 260), var dette i 2. linje en PARP-hemmer for 11,0 % (10/91) av pasientene i olaparibarmen (7). Dette var behandling pasientene mottok etter at de hadde sluttet på studiebehandling i 1. linje, og denne behandlingen var ikke en del av det kontrollerte studieregime..

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i modellen er olaparib administrert oralt, og ifølge AstraZeneca antas det samme behandlingsvarighet som i SOLO1-studien. Samlet var det 62 % av pasientene som fullførte 2 års behandling (AstraZeneca data on file) og 10 % av pasientene fikk olaparib i mer enn 2 år. Det modelleres en gradvis avslutning av behandlingen for disse 10 % av pasientene, hvorav ca. 5 % får behandling i 4 år, noe som samsvarer med studiedata. Etersom ikke alle pasientene hadde avsluttet olaparib-behandling ved siste datakutt, er det i modellen antatt at alle pasientene vil ha avsluttet på behandling etter 4,25 år.

I modellen er det lagt inn hvor mange pasienter fra SOLO1-studien som ved siste datakutt hadde mottatt etterfølgende behandling med PARP-hemmer i alle etterfølgende linjer (dvs. ≥ 2 . linje), og for intervensjonsarmen var dette 19,6 % av pasientene som hadde progrediert (AstraZeneca data on file).

Legemiddelverkets vurdering

Det er en kilde til usikkerhet i analysen at det ikke er kjent hvordan den faktiske bruken av vedlikeholdsbehandling med olaparib i første linje vil bli og heller ikke hvordan en eventuell innføring av bruk i første linje vil påvirke bruk av vedlikeholdsbehandling i senere linjer. Dette er av betydning for resultatet av den økonomiske analysen. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at man i norsk klinisk praksis vil behandle med olaparib i 1. linje iht. til godkjent preparatomtale og at utgifter til behandling fra SOLO1-studien dermed kan overføres til norske forhold. I studien hadde 90 % av pasientene avsluttet behandling ved 2 år, bl.a. grunnet progresjon/tilbakefall eller at det ikke var radiologiske tegn til sykdom etter 2 års behandling. Dersom man i Norge velger å behandle pasienter uten tegn til radiologisk sykdom lengre enn 2 år, vil legemiddelutgiftene og IKER øke. Motsatt vil IKER være overestimert dersom flere pasienter enn i modellen avslutter behandling før 2 år. Kliniske eksperter antar at andelen i norsk praksis som vil fortsette utover 2 år er i samsvar med det som er sett i SOLO1-studien, dvs. anslagsvis 10 %, men dette er usikkert. Doseintensitet og svinn vurderes i kapittel 4.1.2.

Rebehandling med olaparib/PARP-hemmere (for eksempel sekvensbehandling i både 1. og 2. linje) var ikke kontrollert i SOLO1-studien. Det pågår imidlertid en fase III RCT studie (OReO studien, NCT03106987) hvor mereffekten av å rebehandle med olaparib/PARP-hemmere undersøkes. De inkluderte pasientene i denne studien har tidligere respondert på platinabasert kjemoterapi og mottatt vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmer (for eksempel olaparib), og i studien sammenlignes platinabasert kjemoterapi med eller uten vedlikeholdsbehandling av olaparib i påfølgende behandlingslinje. Ettersom det enda ikke er kjent om rebehandling med PARP-hemmere/olaparib er kostnadseffektivt, antar Legemiddelverket at behandling med olaparib i 1. linje vil erstatte (og ikke komme i tillegg til) dagens behandling i 2. linje for de fleste pasientene, dersom førstnevnte besluttet innført. Dette støttes også av klinikere som henviser til at det per i dag ikke finnes vitenskapelig dokumentasjon eller retningslinjer som beskriver slik behandling, og at dette heller ikke er et etablert behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis. Om klinikerne må velge, vil de behandle med PARP-hemmer i 1. linje heller enn andre linje. Det finnes foreløpig lite dokumentasjon for re-behandling med PARP-hemmere som vedlikeholdsbehandling i flere linjer. Legemiddelverket har gjennomført et litteratursøk etter data på rebehandling med PARP-hemmere. I dette søket fremkom sparsomt med publisert dokumentasjon for effekt av et slikt behandlingsregime. Legemiddelverket antar at rebehandling ikke er aktuelt per dags dato. Modellering av olaparibarmen diskuteres nærmere i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket antar altså at majoriteten av de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis vil behandles med olaparib i 1. linje heller enn 2. linje. Klinikere Legemiddelverket har konferert med er kjent med at enkelte klinikere mener at det kan være gunstig å «spare» behandling med en PARP-hemmer til et eventuelt tilbakefall av sykdommen, men selv ønsker klinikerne som har gitt innspill til denne metodevurderingen å starte behandling med en PARP-hemmer allerede i første linje både basert på studiedata fra SOLO1 og andre studier (10).

Legemiddelverket legger derfor til grunn i sin hovedanalyse den samme bruken av olaparib som ble vist i SOLO1-studien. Videre antar Legemiddelverket at dette vil samsvare med bruk i norsk klinisk praksis ved en eventuell innføring som vedlikeholdsbehandling i 1. linje.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge kliniske eksperter mottar de fleste pasientene ikke vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi i 1. linje, man «venter og ser» om/når sykdommen igjen utvikler seg og når det eventuelt er behov for å gjenta behandling med platinabasert kjemoterapi. Bevacizumab er også i bruk ved den aktuelle indikasjonen og anbefalt i de nasjonale retningslinjene for pasienter med høy risiko for tilbakefall (4), men ifølge klinikerne varierer det hvor mye vedlikeholdsbehandling med bevacizumab er brukt, jf. Kap. 1.4.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I SOLO1-studien var også komparator «vent og se», dvs. ingen vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi, kun monitorering med tanke på sykdomsutvikling. Overkrysning var ikke tillatt i SOLO1-

studien. Av pasientene som mottok etterfølgende behandling i komparator-armen, var dette likevel en PARP-hemmer i 2. linje for 35,1 % (33/94) (7). Dette var behandling pasientene mottok etter at de hadde sluttet på studiebehandling i 1. linje, og denne behandlingen var ikke en del av det kontrollerte studieregime ettersom det var etterfølgende behandling.

Klinikere Legemiddelverket har konferert antar at andelen som mottar PARP-hemmer i 2. linje i norsk klinisk praksis er om lag 90 %.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I innsendt økonomisk modell er det «vent og se regimet» som er komparator. Av pasientene i modellen som hadde progrediert i komparatorarmen fikk totalt 51 % behandling med PARP-hemmer i ≥ 2 . linje i AstraZenecas base case, dette er basert på de kliniske data fra SOLO1-studien (data on file).

Legemiddelverkets vurdering

I norsk klinisk praksis mottar ifølge klinikere om lag 90 % av de aktuelle pasientene olaparib i 2. linje. Dette er en høyere andel enn i placeboarmen av SOLO1-studien hvor 35,1 % (33/94) av pasientene i placeboarmen av SOLO1-studien hadde mottatt PARP-hemmer som første påfølgende behandling ved siste datakutt. Tar man utgangspunkt i den totale andelen av pasientene i placebo-armen som fikk behandling med PARP-hemmer i ≥ 2 . linje hadde 51 % av pasientene mottatt dette. Det var ikke alle pasientene i placeboarmen som ved siste datakutt hadde progrediert eller dødd, og etter hvert som flere av pasientene i SOLO1-studien fullfører platinumbasert kjemoterapi i 2. linje, vil kanskje andelen som mottar etterfølgende PARP-hemmer øke. Gitt at færre pasienter i placeboarmen av SOLO1-studien hadde mottatt etterfølgende PARP-hemmer enn hva som er tilfelle i norsk klinisk praksis, så vil kanskje denne armen være underestimert i den helseøkonomiske modellen sammenlignet med tilsvarende populasjon i norsk klinisk praksis.

Handlingsprogrammet anbefaler vedlikeholdsbehandling med bevacizumab til pasienter i stadium IIIC med resttumor etter operasjon, samt alle opererte med stadium IV (4). Handlingsprogrammet henviser til at bevacizumab har vist forlenget PFS (4), samtidig henviser EMA i assessment rapporten til olaparib (5) til at bevacizumab er assosiert med signifikant toksitet. Klinikere som Legemiddelverket har konferert angir at det er ulik praksis om pasienter mottar bevacizumab i første linje, og Legemiddelverket er ikke kjent med hvor mange pasienter som mottar vedlikeholdsbehandling med bevacizumab per i dag. I den pågående studien PAOLA-1 (NCT02477644) undersøkes vedlikeholdsbehandling med bevacizumab og olaparib i kombinasjon, men effekten og kostnadseffektiviteten ved slik kombinasjonsbehandling er foreløpig ikke kjent. Dersom olaparib vedlikeholdsbehandling innføres i første linje, antas det at legemiddelet brukes i henhold til markedsført indikasjon, dvs. som monoterapi. Legemiddelverket antar at vedlikeholdsbehandling med olaparib vil erstatte vedlikeholdsbehandling med bevacizumab for noen pasienter. I SOLO1-studien mottok ingen pasienter vedlikeholdsbehandling med bevacizumab i komparator-armen, mens det ifølge kliniske eksperter er noen få pasienter med høygradig sykdom og høy risiko for tilbakefall som mottar vedlikeholdsbehandling med bevacizumab i norsk klinisk praksis. Ettersom andelen bevacizumab-pasienter er ukjent vurderer Legemiddelverket at det hverken er mulig eller hensiktsmessig å inkludere en slik bruk av bevacizumab, i den helseøkonomiske modellen se kapittel 1.4.3.

Legemiddelverket godtar bruken av inputdataene for komparatorarmen fra SOLO1-studien i modellen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt i SOLO1-studien, 17. mai 2018, var median oppfølgingstid om lag 41 mnd., og på dette tidspunktet hadde 51 % av pasientene hatt en PFS hendelse, 31 % hadde hatt en PFS2-hendelse, og 21 % hadde hatt en OS-hendelse (7).

PFS:

Median utprøvervurdert PFS var ikke nådd for olaparibarmen ved siste datakutt, og tilsvarende 13,8 mnd. for placeboarmen. HR for det primære utfallsmålet utprøvervurdert PFS var 0,30 (95% KI 0,23 – 0,41; $P < 0,001$) og HR for det sekundære utfallsmålet BICR-vurdert PFS var 0,28 (95% KI 0,20 – 0,39; $P < 0,001$). PFS forskjellen var statistisk signifikant for begge vurderingene av PFS (7).

Tabell 5 Resultater for utprøvervurdert PFS i SOLO1-studien ved datakutt 17. mai 2018 (5)

	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)
n (%) of events ^a	102 (39.2)	96 (73.3)
Treatment effect		
HR ^b	0.30	
95% CI ^b	0.23, 0.41	
2-sided p-value ^c	<0.0001	
Median PFS, months ^d	NR	13.8
Progression free at 6 months (%) ^d	93.9	80.6
Progression free at 12 months (%) ^d	87.7	51.4
Progression free at 24 months (%) ^d	73.6	34.6
Progression free at 36 months (%) ^d	60.4	26.9
Progression free at 48 months (%) ^d	52.6	11.4

^a PFS was defined as time from randomisation until date of RECIST progression or death.

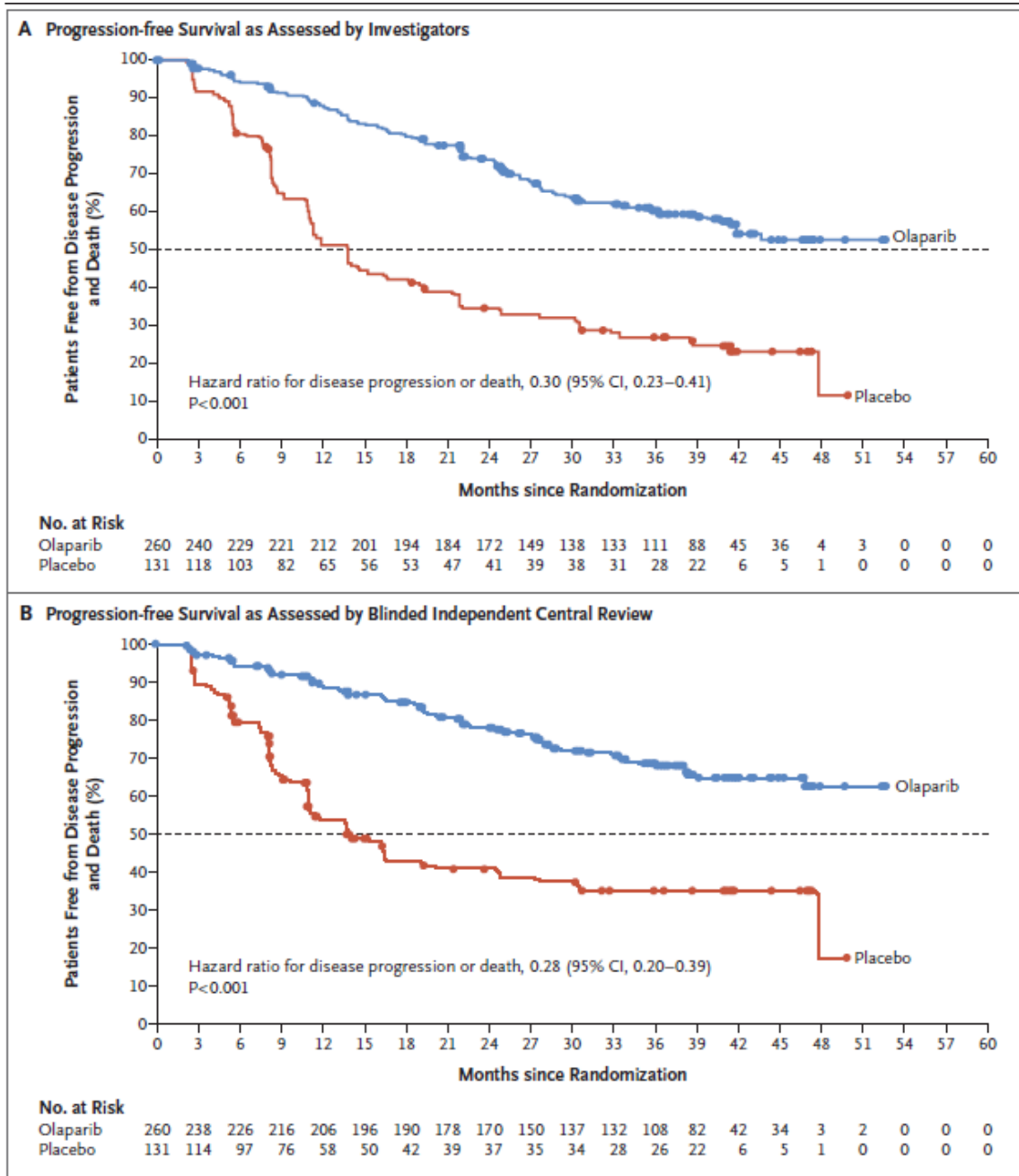
^b Estimated from Cox proportional hazards model including the stratification variable as a covariate.

^c Determined using log-rank test stratified by response to previous platinum chemotherapy.

^d Calculated using Kaplan-Meier techniques.

bd twice daily; CI confidence interval; FAS Full Analysis Set; HR hazard ratio; NR not reached; PFS progression-free survival; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Data derived from Table 11.2.1.2.



Figur 2 KM over PFS ved dco 17. mai 2018 fra SOLO1 studien, vurdert per utprøver (A) og uavhengig komite (B) (7)

PFS2:

Median PFS2 (tid fra randomisering til neste progresjon) var ikke nådd for olaparibarmen ved siste datakutt, mens den var 41,9 mnd. for placeboarmen. HR for PFS2 var 0,50 (95% KI 0,35 – 0,72; $P < 0,001$). PFS2 forskjellen var statistisk signifikant (7).

Tabell 6 Resultater for PFS2 i SOLO1 studien ved datakutt 17. mai 2018 (6)

	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)
n (%) of events ^a	69 (26.5)	52 (39.7)
Treatment effect		
HR ^b	0.50	
95% CI ^b	0.35, 0.72	
2-sided p-value ^c	0.0002	
Median PFS2, months ^d	NR	41.9
Second progression free at 6 months (%) ^d	98.8	98.4
Second progression free at 12 months (%) ^d	96.3	95.1
Second progression free at 24 months (%) ^d	86.0	77.3
Second progression free at 36 months (%) ^d	75.1	60.2
Second progression free at 48 months (%) ^d	62.4	28.2
Median follow-up for second progression-free survival (months) ^e	40.9	38.2

^a PFS2 was defined as time from randomisation until date of second RECIST progression or death.

^b Estimated from Cox proportional hazards model including the stratification variable as a covariate.

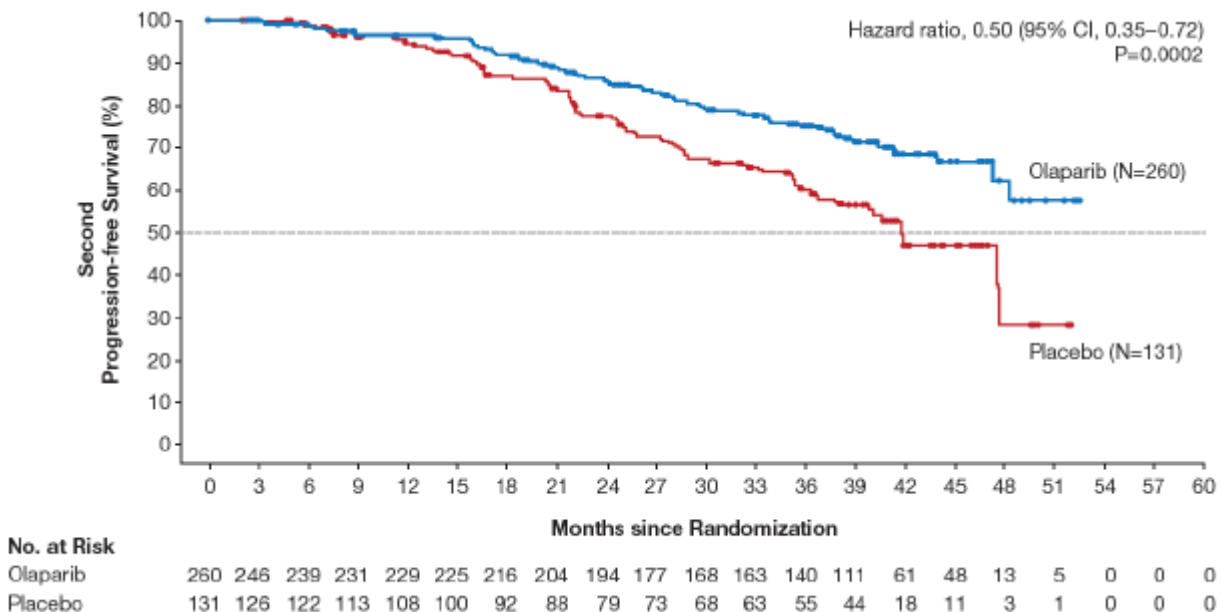
^c Determined using log-rank test stratified by response to previous platinum chemotherapy.

^d Calculated using Kaplan-Meier techniques.

^e Time from randomisation to date of censoring.

bd twice daily; CI confidence interval; FAS Full Analysis Set; HR hazard ratio; NR not reached; PFS2 time from randomisation to second progression; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Data derived from Table 11 ? ? ?



Figur 3 KM over PFS2 ved datakutt 17. mai 2018 fra SOLO1-studien (7)

Etter første progresjon ble påfølgende behandling gitt uavhengig av opprinnelig randomisering. Ved siste datakutt hadde 91/260 inkluderte pasienter i olaparib-armen mottatt etterfølgende behandling, men her var ikke median PFS (første progresjon) nådd. I placeboarmen hvor median PFS var nådd hadde 94/131 pasienter mottatt etterfølgende behandling (7).

OS:

Ved siste datakutt var 70,4 % og 69,5 % av pasientene i hhv. olaparib- og placeboarmen i live (5). Det er ikke vist signifikante forskjeller for OS i SOLO1-studien.

Tabell 7 Resultater for OS i SOLO1 studien ved datakutt 17. mai 2018 (6)

	Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo (N=131)
n (%) of events^a	55 (21.2)	27 (20.6)
Treatment effect		
HR^b	0.95	
95% CI^b	0.60, 1.53	
2-sided p-value^c	0.8903	
Median OS, months^d	NR	NR
Alive at 6 months (%)^d	99.6	100.0
Alive at 12 months (%)^d	98.0	99.2
Alive at 24 months (%)^d	91.5	87.9
Alive at 36 months (%)^d	84.0	80.5
Alive at 48 months (%)^d	75.2	74.8

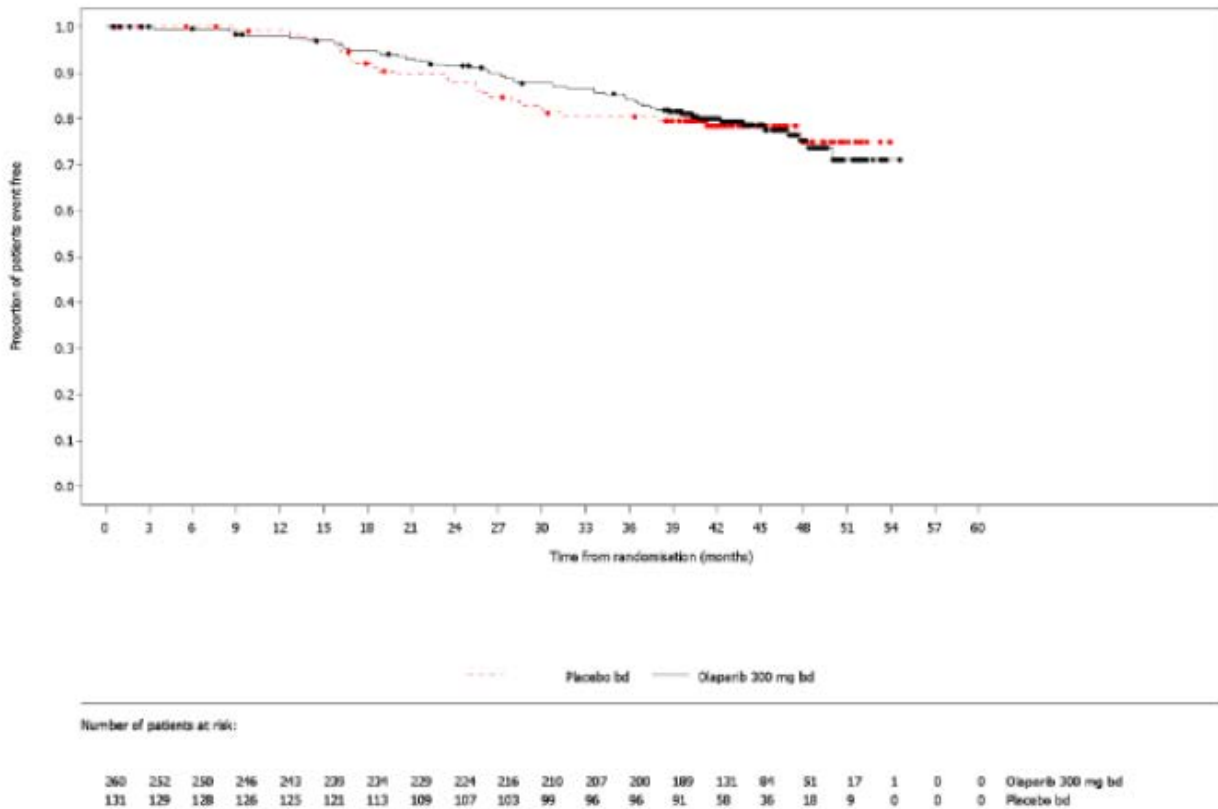
^a OS was defined as time from randomisation until death.

^b Estimated from Cox proportional hazards model including the stratification variable as a covariate.

^c Determined using log-rank test stratified by response to previous platinum chemotherapy.

^d Calculated using Kaplan-Meier techniques.

bd twice daily; CI confidence interval; FAS Full Analysis Set; HR hazard ratio; NR not reached; OS overall survival.



Figur 4 KM over OS i SOLO1 studien ved dco 17 mai 2018. Rød = placebo, svart = olaparib (6)

Innsendt helseøkonomisk modell.

Tid til hendelsesdata for olaparib med den anbefalte dosen på 300 mg (to 150 mg tabletter) 2 ganger daglig og for «vent og se»/(placebo)-populasjonen ble hentet fra det fullstendige analysesett (FAS)-populasjonen fra SOLO1 og analysert basert på det primære datakuttet 17. mai 2018. For å estimere kumulativ PFS og OS over tidshorizonten i modellen, ble parametriske overlevelseskurver tilpasset pasientnivådata fra studien og ekstrapolert utover oppfølgingstiden i studien. Standard parametriske modeller inkludert eksponentiell, Weibull, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma, ble benyttet på hele datasettet. I AstraZeneca sitt basecase ble en *piecewise* (Kaplan-Meier (KM) med hale) modellering brukt, der ulike parametriske funksjoner ble anvendt på forskjellige deler av KM kurven. AstraZeneca begrunnet bruken av *piecewise* funksjoner basert på:

- Bruk av funksjoner tilpasset den senere delen av KM-kurven kan bedre fange den langsiktige overlevelsesutviklingen som forventes i denne populasjonen ved å ekskludere overlevelsesdata fra de med tidlig progresjon (f.eks. PFS < 2 år). Bruken av denne tilnærmingen kan også understøttes av observasjoner i McLaughlin-studien (11) som indikerte at den høyeste dødelighetsraten i BRCAm-populasjonen ble observert de første årene etter diagnosen.

- I SOLO1-studien var vedlikeholdsbehandling med olaparib begrenset til 2 år hos pasienter som hadde fullstendig respons ved inklusjon (81,8 % av pasientene). For å samsvare med designet av SOLO1, ble overlevelseskurver anvendt for perioden etter 2 års studieoppfølging for både PFS og OS. Dette tidspunktet er før medianoppfølgingen for PFS av SOLO1 (omtrent 41 mnd.) og beholder tilstrekkelig med overlevelsesdata til å støtte framskrivning.
- AstraZeneca valgte å bruke KM data fram til 24 mnd. og deretter parametrisering.

Analysen ble utført på alle pasienter som ble sensurert for PFS / OS eller hadde en PFS / OS hendelse etter 24 måneder. Fra måned 24 ble en ny baseline satt for å kunne beregne tid fra dette tidspunktet og frem til progresjon eller død (dvs. 24 måneder ble trukket fra tid fra randomisering til progresjon eller død). I modellen ble de kumulative overlevelsessannsynlighetene fra denne analysen brukt på andelen pasienter med PFS eller OS ved måned 24 for å forutsi utfall utover 24 måneder. For konsistens ble det samme tidspunktet (24 mnd.) brukt for både olaparib og placebo.

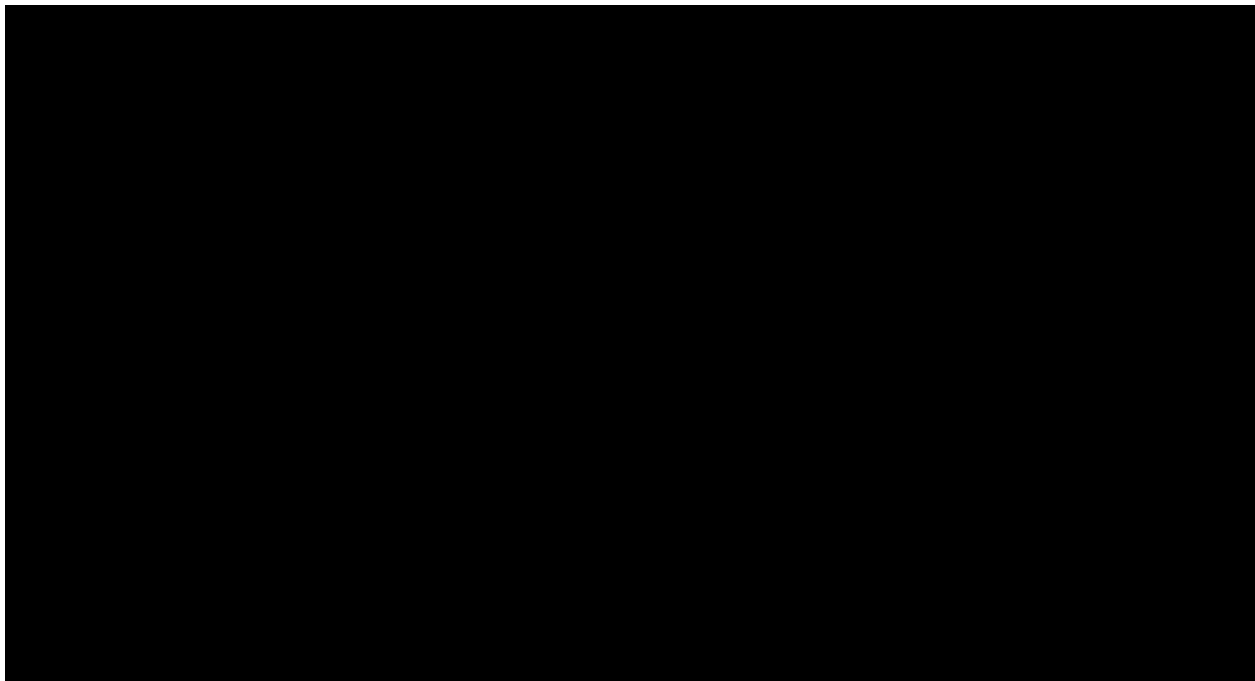
PFS

Det primære endepunktet i SOLO1-studien var PFS (objektiv radiologisk sykdomsprogresjon i henhold til RECIST 1.1 som vurdert av utprøver). På tidspunktet for det primære datakuttet (DCO, 17. mai 2018) hadde 50,6 % av pasientene hatt PFS-hendelser (102 hendelser i olaparib-armen og 96 hendelser i placeboarmen, pasientene var randomisert 2:1).

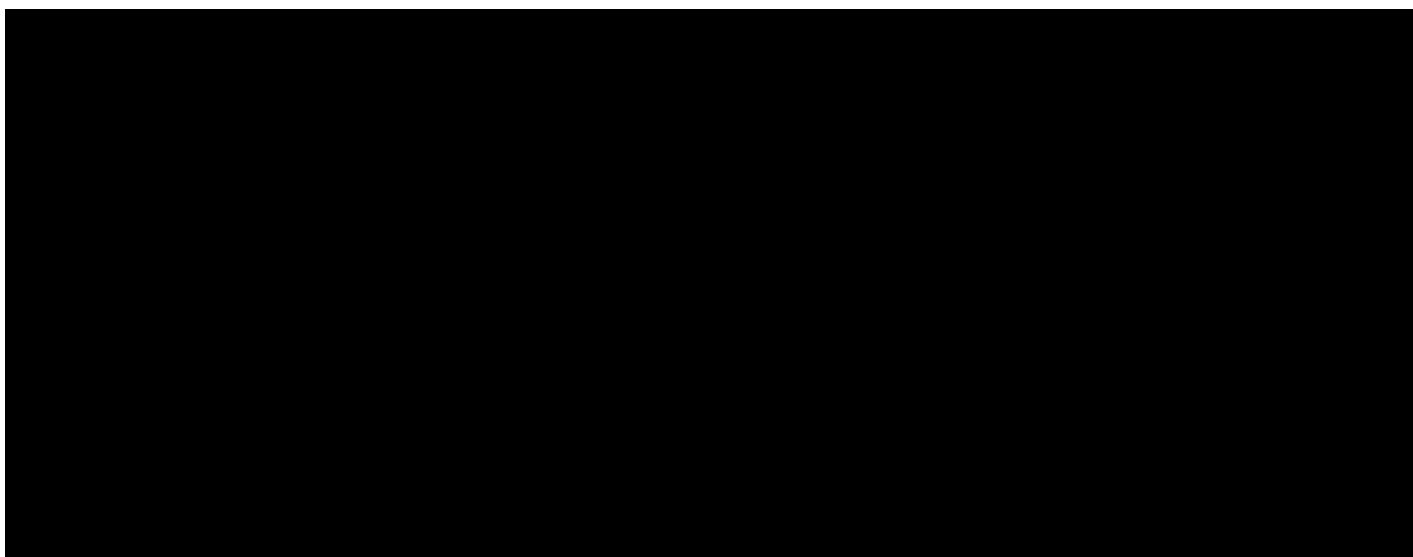
Logkumulativ hasard plott og plott av Schoenfeld residualer for PFS antyder at behandlingseffekten sannsynligvis vil variere over tid, dvs. at man ikke kan anta proporsjonal hasard (Figur 5). I samsvar med retningslinjene for STA, ble uavhengige modeller brukt separat på hver studiearm.



Figur 5 Logkumulativ hasard plot (til venstre) og Schoenfeld residualer (til høyre) for PFS



Figur 6 Parametriske funksjoner tilpasset KM for PFS data (utprøvervurdert) fra SOLO1-studien



Figur 7 Parametriske funksjoner tilpasset KM PFS data fra måned 24. Heltrukket linje = placeboarmen, stiplet linje = olaparibarmen

Basert på statistisk (Akaike informasjonskriterier, AIC) og visuell tilpasning til KM-data (Figur 6, Figur 7), prediksjon av landmark-progresjon i en britisk befolkning, og estimerer fra tidligere publiserte studier, valgte AstraZeneca *piecewise* funksjon i sitt basecase for modellering av PFS. Lognormal funksjon ble tilpasset til KM fra måned 24 og utover for både olaparib og placebo (Figur 7). Klinisk relevant alternativ (loglogistisk distribusjon) ble vurdert i scenarioanalyse.

AstraZeneca benyttet også et landmark for PFS ved 10 år i modellen. Overlevelsesraten for PFS ved 10 år ble modellert etter dødeligheten (alle årsaker) for personer med en BRCA-mutasjon uten bevis for tilbakefall av kreft. Disse pasientene ble ansett som langtidsoverlevende med sykdom som sannsynligvis ikke vil komme tilbake, og deres dødelighetsrisiko nærmet seg tilsvarende for normalbefolkningen (samme alder og kjønn). Ti års landmark ble valgt av AstraZeneca ettersom det var det mest brukte landmark for å definere langsiktig overlevelse i tidligere publiserte studier (12-15). Dette ble også bekreftet av den norske kliniske ekspertene som AstraZeneca benyttet.

Dødeligheten for personer med en BRCA-mutasjon og uten kjent kreftdiagnose ble estimert ut fra alders- og kjønnsjusterte dødelighetsdata (alle årsaker) fra Statistisk sentralbyrå (SSB, 2017), justert for den potensielle risikoen for overdødelighet hos pasienter med en BRCA1- eller BRCA2-mutasjon. Risiko for overdødelighet ble modellert ved å bruke en hazardratio (HR) for dødelighet på 1,26 (0,00, 3,42). Denne HR var basert på observert overdødelighet hos kvinnelige bærere av BRCA1- eller BRCA2-mutasjon i alderen 51–60 år og som ikke hadde opplevd sykdom (melanom og kreft i bryst, eggstokk og bukspyttkjertelen). Ovariekreftrelatert død ble sensurert (16). Denne HR ble brukt gjennom hele kohortens levetid, og forutsetter proporsjonale hasarder, noe som er en forenkling.

I AstraZeneca sitt basecase er altså dødelighet i BRCAm populasjonen satt som proxy for PFS etter 10 år. Det antas at pasientene som ikke har hatt progresjon innen ti år, vil ha samme risiko for tilbakefall/død som hele gruppen av kvinnelige bærere av BRCAm har for å utvikle kreft eller død, dvs. risikoen for å utvikle kreft etter dette tidspunktet er uavhengig av om pasienten har eller ikke har hatt en tidligere kreftdiagnose.

OS

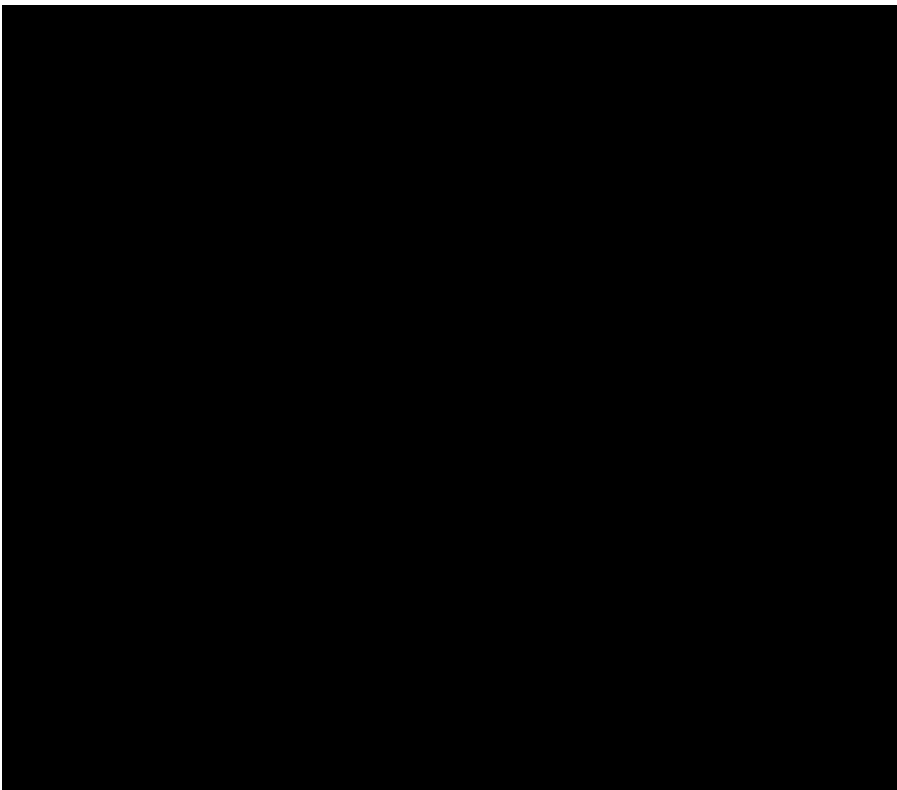
På tidspunktet for DCO (17. mai 2018) var 70,4 % av pasientene i olaparib-armen og 69,5 % av pasientene i placeboarmen i live.

Logkumulativ hazard plot og Schoenfeld residualer for OS antyder at behandlingseffekten sannsynligvis vil variere over tid i minst de første 24 månedene (ikke vist her). Parametriske funksjoner ble derfor tilpasset uavhengig til de to armene i studien. Modellen inkluderte hele datasettet og perioden etter 24 måneder (dvs. valg mellom full parametrisering og KM med hale). På grunn av umodne data for OS på tidspunktet for PFS-analysen, var ekstrapoleringen av OS ved bruk av både 'hele datasettet' og 'post-24-måneders'-periode usikker. Dette gav stor variasjon i potensielle framskrevne OS estimater (Figur 8 og Figur 9). Dette var mest utpreget for placeboarmen (som hadde en mindre utvalgsstørrelse enn olaparib-armen på grunn av 2:1 randomisering) og viste ukarakteristisk utflating av OS-kurven fra omtrent 3. år. AstraZeneca vurderte dette som klinisk ikke plausibelt.

Av hensyn til konsistens med PFS-analysen ble *piecewise* metoden også brukt til å modellere OS. AstraZeneca valgte loglogistisk funksjon for olaparib-armen i sitt basecase for perioden etter 24 måneder. AstraZeneca vurderte at denne hadde en god passform, representerte et konservativt valg og ga et sannsynlig estimat for median OS for olaparib (OS var 94 måneder, dvs. 7 år og 10 måneder).



Figur 8 Parametriske funksjoner tilpasset hele KM OS data fra SOLO1-studien



Figur 9 Parametriske funksjoner tilpasset KM OS data fra og med måned 24.

Grunnet biologisk plausibilitet kan ikke PFS- og OS-kurvene krysse hverandre, PFS absorberer også hendelsen død, og det kan derfor ikke være flere hendelser i OS kurven enn i PFS kurven. I AstraZeneca

sitt basecase brukes derfor den ekstrapolerte OS kurven kun frem til tidspunktet hvor den møter PFS kurven. Fra dette tidspunktet overstyrer PFS OS kurven i modellen. Som beskrevet i avsnittet om PFS over, blir PFS kurven senere i tidshorizonten drevet av dødelighet grunnet alle årsaker hos BRCAm populasjonen. Pasientene som ikke har hatt en hendelse innen år ti regnes som langtids respondere, og for disse antas det en dødelighet i samsvar med dødeligheten i den generelle BRCAm befolkningen.

For placebo, overestimerte både full parametrisering og *piecewise* modeller 5- og 10-års kumulativ sannsynlighet for OS og median OS sammenlignet med estimater fra kliniske eksperter og historiske data fra litteraturen (17-19). AstraZeneca anvendte derfor en alternativ metode for å forutsi OS for placebo. Olaparib-armen ble brukt som en referansekurve, og effekten av placebo ble deretter knyttet til denne. Størrelsen av denne overlevelsesgevinsten er utledet basert på en antagelse om at PFS2-behandlingseffekt kan brukes som surrogat for OS-behandlingseffekt. Metodikken AstraZeneca har benyttet forklares nærmere i avsnittet under.

PFS2 som surrogat for OS

For å redegjøre for effekten av etterfølgende bruk av PARP-hemmere på OS ble det antatt at effekten av behandlingen på OS er proporsjonal med effekten observert på PFS2 fra SOLO1-studien. PFS2 måler tiden fra initial randomisering til den andre objektive sykdomsprogresjon eller død. AstraZeneca begrunnet bruken av PFS2 behandlingseffekt som surrogat for OS med følgende argumenter:

- PFS (dvs. tiden til første progresjon) er ikke et godt surrogat for OS, ettersom forholdet mellom PFS og OS er påvirket av etterfølgende bruk av PARP-hemmer. PFS2 (dvs. tiden til neste/andre progresjon) er et passende surrogat fordi det fanger opp PFS-fordelen så vel som effekten av påfølgende PARP-hemmer på utfall.
- Det er begrenset bevis for korrelasjonen mellom PFS2 og OS i litteraturen ettersom flertallet av relevante eggstokkreftundersøkelser ble utført i perioden før PARP-hemmere. Bare Study 19 (tidligere beskrevet) har modne TSST data (TSST = time to second subsequent therapy or death (tid til andre etterfølgende behandling eller død) betraktet som et surrogat for PFS2 av AstraZeneca. OS data fra Study 19 ble identifisert og støtter forholdet og surrogatet mellom TSST og OS (Tabell 8). PFS2 ble ikke målt i Study 19, men AstraZeneca peker på at median PFS2 og median TSST var like i SOLO1-studien og at dette dermed støtter at TSST benyttes som proxy for PFS2 (median PFS2 var 41,9 måneder i SOLO1 og median TSST var 40,7 måneder i placeboarmen; mens medianverdier for PFS2 og TSST ikke var nådd i olaparibarmen i SOLO1).

Tabell 8 Forhold mellom median TFST (time to first subsequent therapy), TSST, PFS2 og OS i gBRCA-kohorten fra Study 19 (2. linje eggstokkreft) (basert på CSR S19, kilde AstraZeneca)

Basert på lignende TSST fordel og OS fordel observert i Study 19 ble det antatt et forhold på 1:1 mellom PFS2 fordel og OS fordel i SOLO1 og i modellen. Den estimerte behandlingseffekten for PFS2 ble utledet ved hjelp av en serie standard parametriske funksjoner benyttet på hele PFS2-datasettet i SOLO1, med behandlingsgruppe som kovariat. Det estimerte kovariatet avledet fra hver PFS2-modell ble deretter brukt på den matchende OS-modellen i olaparibarmen for å gi alternative estimater av OS for placebo.

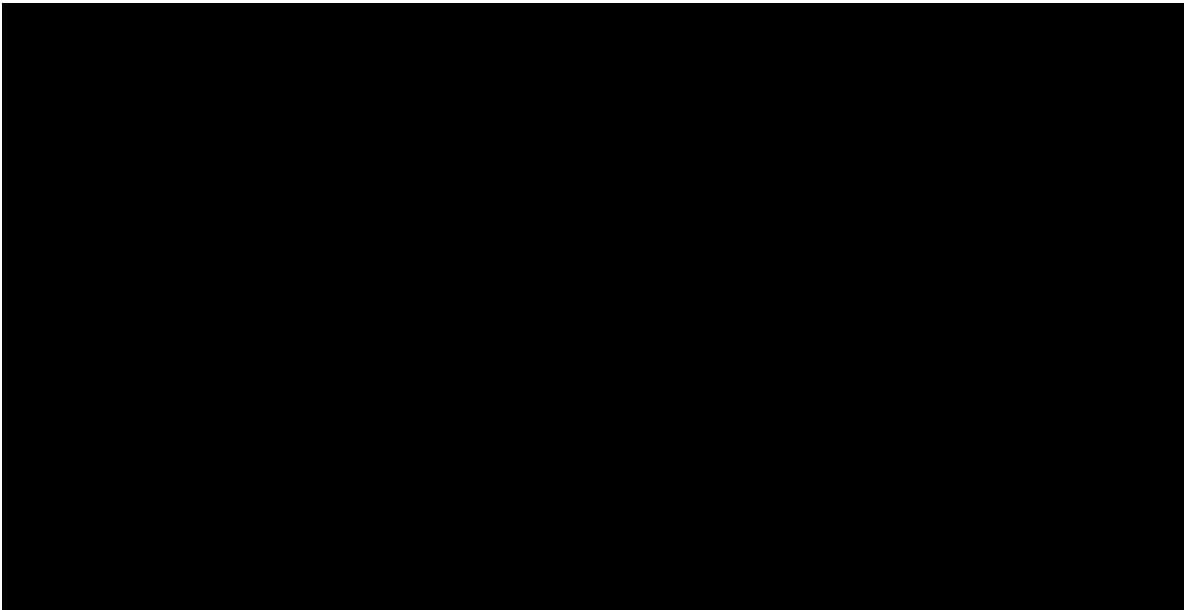
KM overlevelseskurve og et utvalg av parametriske funksjoner for PFS2 er presentert i Figur 10. Den loglogistiske funksjonen ble brukt for å utlede behandlingseffekten basert på den beste matematiske og visuelle passformen. I tillegg presenterte AstraZeneca logkumulativ hasard plot og Schoenfeld residualer som viste proporsjonalitet av effekten (ikke vist her). Behandlingseffekten fra PFS2 basert på loglogistisk ble anvendt på olaparib OS kurven ekstrapolert med *piecewise* loglogistisk funksjon.



Figur 10 KM overlevelseskurve for PFS2 (til venstre) og et utvalg av parametriske funksjoner (til høyre)

AstraZenecas validering av eget basecase

Landmark i modellene ble validert mot overlevelsesdata i kreftpopulasjoner som samsvarer med pasientpopulasjonen i SOLO1. Kumulativ overlevelsessannsynlighet estimert etter den loglogistiske modellen ga den mest nøyaktige prediksjonen av landmark observert i *real-world evidence* undersøkelser (11, 20). Den forventede 10-års overlevelsen på 30 % i placeboarmen i modellen var den samme som rapportert i litteraturen.



Figur 11 AstraZenecas tilnærming til modellering av PFS og OS basert på PFS2 (KM-data brukt opp til måned 24)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er ikke enig i den ekstrapoleringsmetoden AstraZeneca har brukt. Tilnærmingen fører til usannsynlig økning av OS gevinst over tid som visualisert i Figur 11 over. På grunn av tilgjengeligheten av PARP-hemmere i andre linje, er det lite sannsynlig at bruk av olaparib i første linje kan gi så stor langtidseffekt på OS.

I AstraZenecas basecase var henholdsvis 29 % og 11 % av pasientene i olaparib- og placeboarmen i live etter 25 år, dette er ikke klinisk plausibelt ut ifra at pasienter med FIGO stadium IIIc og IV har høy risiko for tilbakefall, og at kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med mener at effekten av olaparib i første linje vil avta med tiden, og at det trolig ikke vil være en stor forskjell i overlevelse mellom behandlingsarmene etter 15 år.

I AstraZeneca sitt basecase divergerer OS kurvene etter 10 – 11 år. Legemiddelverket har ikke funnet noen holdepunkter fra litteraturen som kan støtte opp om en slik separasjon av kurvene. I norsk klinisk praksis benytter om lag 90 % av de aktuelle pasientene PARP-hemmer (olaparib) i 2. linje ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert med. Denne metodevurderingen vurderer om olaparib i første linje er kostnadseffektiv, men bruken av olaparib i flere sekvensielle linjer (for eksempel olaparib i 1. linje etterfulgt av olaparib i 2. linje hos samme pasienter) vurderes ikke. Ettersom det for norsk klinisk praksis er snakk om å kunne tilby olaparib i 1. linje heller enn 2. linje vurderer Legemiddelverket at det ikke er plausibelt at man 10 – 11 år ut i pasientforløpet skal kunne se et mønster tilsvarende Figur 11 og Legemiddelverket finner heller ingen biologiske holdepunkter som kan forklare en slik divergering av OS-kurvene.

Basert på dette har Legemiddelverket gjort egne vurderinger og kommet frem til eget estimat for relativ effekt over tid.

PFS

AstraZeneca valgte å bruke *piecewise* modell i sitt base case der en parametrisk hale ble påført KM-data fra måned 24. I tillegg endret AstraZeneca dødeligheten for pasienter som ikke hadde hatt en hendelse i løpet av modellens første 10 år med alder og kjønnsjustert dødelighetsdata (alle årsaker) fra Statistisk sentralbyrå (SSB, 2017) justert for en økt dødelighet i BRCAm populasjonen med en faktor på 1,26 (0,00, 3,42). AstraZeneca rettfærdiggjorde bruken av en *piecewise* modell ved å henvise til observasjoner i McLaughlin-studien (11) som indikerte at den høyeste dødelighetsraten i BRCAm-populasjonen ble observert de første årene etter diagnosen.

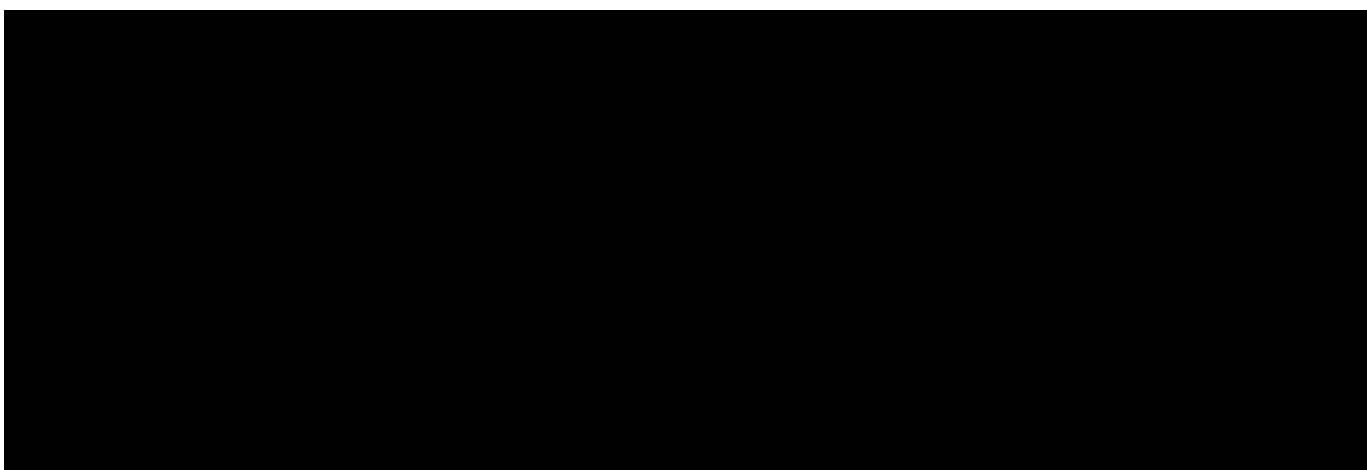
Legemiddelverket undersøkte om en synlig endring i hasard kunne observeres i OS-kurvene fra SOLO1-studien fra måned 24. Hverken logkumulativ hasard plott (Figur 5, venstre) eller KM-overlevelsedata rettfærdiggjør bruken av en *piecewise* modell for olaparibarmen fordi det ikke kan observeres noen synlig endring i hasard eller overlevelse. Imidlertid kan den ikke-rette logkumulativ hasard kurven for placeboarmen rettfærdiggjøre bruk av mer fleksible funksjoner.

Hovedbegrensningen for en *piecewise* modell er at den er satt inn på en mindre del av en KM-kurve, og at den derfor ikke bruker all informasjonen fra studien som ligger i KM kurven. Etter 24 måneder var det 172 pasienter med risiko for progresjon eller død i olaparib-armen og bare 41 pasienter med risiko i placeboarmen. Som visualisert i Figur 2 ble flertallet av de totale sensurerte hendelsene (158/260 (61 %) av pasientene i olaparib-armen hadde ikke opplevd en hendelse) registrert etter 24 måneders oppfølgingstid. Derfor anses KM-dataene som brukes til parameterisering som sparsomme. Figur 7 viser usikkerheten rundt bruk av parametriske funksjoner på halen til KM-kurven. Legemiddelverket anser også det valgte tidspunktet på 24 måneder som vilkårlig.

Legemiddelverket valgte å bruke fullparametriske funksjoner på hele datasettet i sitt basecase. Selv om et mer fleksibelt alternativ kan vurderes for placeboarmen, tillater ikke modellen en slik ulik tilnærming per behandlingsarm. Alle fullparametriske funksjoner var godt tilpasset olaparib KM data, og den matematiske passformen var likeverdig. Den loglogistiske funksjonen hadde den beste AIC-verdien (1079) etterfulgt av lognormal (1080) og generalisert gamma (1081). Alle disse funksjonene var klinisk plausible gitt den synkende risikoen for progresjon over tidshorisonten. For placeboarmen gav generalisert gamma den beste visuelle og matematiske passformen (Figur 6). (Spline-modell med én knute var tilsvarende godt tilpasset, men dette var ikke tilgjengelig i modellen). De gjenværende parametriske funksjonene var ikke godt tilpasset. På grunn av mangelen på fleksibilitet til å velge forskjellige funksjoner for olaparib og placebo i modellen, valgte Legemiddelverket derfor full parameterisering med generalisert gamma distribusjon for begge armer. Ekstern validering av placeboarmen med *real-world evidence* data fra Edinburgh Cancer Centre (delt ved *academic in confidence*, innsendt av AstraZeneca) basert på BRCAm pasienter med høygradig serøst eggstokkarsinom (FIGO III og IV) viser at PFS projisert med generalisert gamma er godt tilpasset empiriske RFS (*relapse-free survival*) kurver.

Legemiddelverket er enig med AstraZeneca i at det er lite sannsynlig at pasienter som etter en viss tid (varierende fra 5 til 10 år i henhold til litteraturen ((21), Edinburgh Cancer Centre) forblir progresjonsfrie vil få tilbakefall. I prinsippet ville ikke standard parametriske funksjoner tilpasset KM-data basert på den korte oppfølgingen i studien fange opp en slik stabilisering i hasarden over hele tidshorisonten i modellen. Derfor aksepterer Legemiddelverket bruken av et knekkpunkt i modellens PFS-kurver, og at standard

dødelighetsrate x 1,26 (justerer for BRCAm) benyttes som proxy for PFS etter dette knekkpunktet. Denne faktoren på 1,26 er basert på en artikkel fra Mai et al. ((16)) som studerte assosiasjonen mellom BRCA1/2-mutasjoner og økt dødelighet blant slektninger med og uten mutasjoner. På grunn av den lave studiestørrelsen (89 deltakere) er estimatet på 1,26 svært usikkert (95 % KI for HR på 0,00 – 3,42). Resultatene er imidlertid moderat følsomme for endring i denne faktoren. En økning av faktoren fra 1,26 til 2,00, øker AstraZenecas basecase IKER med 32 000 kr, og en økning til 3,42 (øvre 95 % KI grense) øker AstraZenecas basecase IKER med 82 000 kr. Legemiddelverket vurderte også om overgangstidspunktet på 10 år for anvendelse av generell dødelighet; data basert på Edinburgh Cancer Centre viser at EFS (*event free survival*) stabiliserer seg fra år 8. Følgelig velger Legemiddelverket å bruke 8 år som overgangs-/knekktidspunkt i stedet for 10 år (Figur 12). Legemiddelverket har ikke identifisert litteratur som antyder at stabiliseringen av PFS også gjelder OS. Derfor er det ikke riktig å anvende de samme forutsetningene for OS (se nedenfor).



Figur 12 Ekstrapolering av PFS med en *piecewise lognormal* funksjon og overgangstidspunkt ved 10 år (AZs tilnærming, til venstre), og med en fullstendig parametrisk generalisert *gamma*funksjon og overgangstidspunkt ved 8 år (Legemiddelverkets tilnærming, høyre)

OS

Til tross for OS-data fra SOLO1-studien er umodne har AstraZeneca forsøkt å tilpasse parametriske funksjoner til KM-data. Tilpasning av standard parametriske funksjoner gav derfor en stor bredde/variasjon i framskrevne OS estimater (Figur 8, Figur 9). Legemiddelverket identifiserte ikke et klart tidspunkt i OS-kurven hvor hasarden eller overlevelsen endret seg i olaparibarmen som ville rettferdiggjøre bruken av en *piecewise* modell (dvs. logkumulativ hasard plot viste en ganske rett linje). Et mindre entydig forløp ble observert for placeboarmen, men på grunn av den høye sensureringsfrekvensen i halen av KM kurven, ville anvendelse av en parametrisk hale resultere i enda mer usikre estimater enn å bruke hele det umodne KM datasettet. Legemiddelverket har derfor evaluert hvordan ulike fullparametriske funksjoner passer til hele KM datasettet for OS.

I placeboarmen hadde generalisert gamma den beste matematiske passformen, etterfulgt av lognormal og loglogistisk. Visuelt hadde imidlertid disse funksjonene en dårlig tilpasning. Ekstrapolering med disse

funksjonene førte til 5-årig OS på over 67 %, noe som er høyere enn det som ble observert i litteraturen (11, 19, 20). Legemiddelverket er enig i at ekstrapolering av placebo KM data førte til usannsynlige resultater.

I olaparib-armen var den matematiske og visuelle tilpasningen (passformen) nesten den samme for alle parametriske funksjoner. Legemiddelverket valgte den samme parametriske funksjonen for ekstrapolering av OS i olaparib-armen som funksjonen som ble valgt for å oppnå PFS2-behandlingseffekt av olaparib (se nedenfor). I mangel på et bedre anslag antar Legemiddelverket at disse to kurvene (PFS2 og OS) vil ha samme form. Det er en stor begrensning at behandlingseffekten ble brukt på olaparib-armen, og at det følgelig bare er mulig å endre placeboarmens plassering i forhold til olaparib-armen. Som en konsekvens av dette førte noen undersøkte behandlingseffekter til usannsynlige placebo-ekstrapoleringer. Vanligvis blir behandlingseffekten brukt på komparatorarmen (f.eks. placebo) som gir bedre fleksibilitet når det gjelder å velge den mest passende ekstrapoleringen.

PFS2 som surrogat for OS

Legemiddelverket er enig i at OS data var umodne og at forsøket på å ekstrapolere placebo KM data førte til usannsynlige OS estimater. Legemiddelverket forstår at AstraZeneca ville undersøke en alternativ tilnærming for estimere sannsynlig forløp av OS. AstraZeneca valgte å bruke PFS2 behandlingseffekt fra SOLO1-studien som surrogat for en langvarig OS behandlingseffekt i sitt basecase.

PFS (dvs. tiden til første progresjon) synes ikke å være et godt surrogatendepunkt for OS (22). Det er ingen indikasjoner på at den økte progresjonsfrie overlevelsen (PFS-fordelen) ved olaparib kan oversettes til OS-fordel. Til tross for en betydelig PFS-fordel med olaparib i 1. linje, kunne bare en minimal separering av OS kurver observeres i løpet av de første 3 årene av oppfølgingstiden når det er lite sensurering (Figur 4). Dette skyldes sannsynligvis bruk av av PARP-hemmere i 2. linje. I SOLO1-studien fikk 20/260 (8 %) pasienter i olaparib-armen og 49/131 (37 %) pasienter i placebo-armen PARP-hemmere etter progresjon (5). På grunn av høy grad av sensurering i OS dataene etter 36 måneder kunne det ikke dokumenteres noen overlevelsesfordel ved olaparib sammenliknet med placebo.

Legemiddelverket mener at olaparib sannsynligvis har potensiale for en liten OS-gevinst i forhold til placebo. I (Study 19) f.o.m andre linje viste olaparib en betydelig PFS-fordel (HR på 0,18 [95 % KI 0,10, 0,31], datakutt 26. november 2012 (23)) hos pasienter med BRCA-mutasjon som delvis var overførbare til en OS-fordel (HR på 0,62 [0,41, 0,94], datakutt september 2015 (kilde: produsentinnlevering til NICE)). I Study 19 fikk omtrent en fjerdedel av placebo-behandlede pasienter i BRCA-muterte undergruppe (14/62; 22,6 %) en påfølgende PARP-hemmer. En mindre OS gevinst (HR på 0,73 [0,45,1,17]) ble observert i Study 19 ved tidligere datakutt 26. november 2012 (maks oppfølgingstid på rundt 45 måneder) enn i det senere datakuttet fra september 2015 (maks oppfølgingstid på rundt 78 måneder).

AstraZeneca valgte å bruke behandlingseffekten fra PFS2 endepunktet fra SOLO1-studien som surrogat for OS i CUA-modellen. Valget av PFS2 fremfor PFS er foretrukket på grunn av at dette endepunktet tar hensyn til påfølgende behandlingslinje og avtagende OS-fordel. Siden pasientene i SOLO1-studien i gjennomsnitt mottok 3 linjer påfølgende behandling, betraktes PFS2 imidlertid som et overoptimistisk surrogat for behandlingseffekten av OS. Samtidig bemerkes det at PFS2 var et definert endepunkt i

SOLO1-studien og at det ble registrert relativt lite informasjon om resultatene av påfølgende behandlingslinjer.

Den prediktive verdien av PFS2 er ikke validert. Normalt vil Legemiddelverket kreve en godt utarbeidet litteraturgjennomgang av tilgjengelig evidens, en metaanalyse av tilgjengelige studier, en korrelasjon mellom surrogatet og OS på studienivå og individuelt nivå. AstraZeneca har identifisert bare en relevant studie, Study 19, med modne TSST- og OS-data. Study 19 som inkluderte pasienter f.o.m 2 linje (i gjennomsnitt 3 tidlige behandlinger) har ikke målt PFS2, og TSST (time to second subsequent treatment) ble brukt som en erstatning for PFS2. En korrelasjon mellom TSST og OS i Study 19 ble ikke målt til tross for AstraZenecas tilgang til data på pasientnivå. I stedet baserte AstraZeneca sin konklusjon av surrogater på likheten mellom median TSST-økning (4,3 måneder) og median OS-økning (5,6 måneder) (Tabell 8). Det er problematisk å begrunne bruken av et surrogatendepunkt basert på en studie med pasienter i en annen og senere behandlingslinje. Det observerte forholdet mellom PFS2 og OS i Study 19 trenger nødvendigvis ikke å gjelde for førstelinje. I tillegg er en sammenligning av medianverdier en forenklet tilnærming som ikke gir noe informasjon om styrken i en eventuell korrelasjon. Mangel på PFS2 validering som surrogat for OS er en betydelig begrensning og en kilde til usikkerhet.

Å skulle gi et kvantitativt estimat for forholdet mellom PFS2 og OS kompliseres også av at median PFS er forskjellig i de to andrelinjestudiene Study 19 og SOLO2. SOLO2-studien var designet med tanke på å bekrefte resultatene fra Study 19 for BRCAm pasienter. SOLO1- og SOLO2-studiene skiller seg fra Study 19 ved at modifiserte RECIST v1.1 (og ikke-modifiserte RECIST v1.0) kriterier ble brukt for PFS (8, 24). I Study 19 var median PFS i olaparibarmen 11,2 mnd. vs. 5,5 mnd. i placeboarmen. I SOLO2-studien var median PFS også 5,5 mnd. i placeboarmen, men her var tilsvarende PFS i olaparibarmen 19,1 mnd. (utprøvervurdert, og 30,2 mnd. for BICR vurdert PFS). Dette viser at PFS (og dermed også PFS2) er sensitiv for hvordan progresjon blir definert/målt og at dette påvirker resultatene mye. Ettersom median for PFS2/TSST og OS-data ikke er tilgjengelige for sammenligning fra SOLO2-studien og Study 19, er det ikke mulig å angi nærmere hvor sensitivt dette er etter første progresjon. Det observerte forholdet mellom PFS2/TSST og OS i Study 19 trenger altså nødvendigvis ikke å gjelde for SOLO1.

AstraZeneca valgte behandlingseffekten basert på den loglogistiske distribusjonen tilpasset PFS2 KM data fra SOLO1-studien som basecase. Legemiddelverket er enig i at loglogistisk gir en god matematisk og visuell passform til PFS2 data. Imidlertid har lognormal, Weibull og generalisert gamma nesten samme matematiske passform. Når olaparibarmen framskrives med loglogistisk funksjon, blir OS-prediksjonen for placeboarmen lavere enn observert i litteraturen (et 10-årig overlevelsesestimat på 20 % vs. rundt 30 %) (11, 20). Legemiddelverket har derfor valgt lognormal funksjon da det resulterte i klinisk plausible utfall for placeboarmen uten i stor grad å påvirke behandlingseffekttestimatet (se behandlingsskovariat i Figur 7). Legemiddelverket har ikke identifisert litteratur som gir støtte for stabilisering av OS etter 8 år. Derfor er det ikke rimelig å anvende de samme forutsetningene som for PFS. Følgelig er Legemiddelverket uenig i at OS-kurvene etter sammenslåing av PFS og OS bør følge generell populasjonsdødelighet med en økt hasard på 1,26 (som er benyttet for PFS kurven). I stedet følger PFS-kurvene OS-ekstrapolering med lognormal. Legemiddelverket mener at pasientene i analysen som har hatt kreft uten tilbakefall, kan ha en noe høyere dødelighet enn den generelle BRCAm populasjonen, og at det derfor er rimelig at OS-kurven overstyrer PFS-kurven. For disse pasientene vil kjemoterapi og komorbiditeter som følge av

kreftdiagnosen føre til at dødeligheten er høyere enn det som kan tilskrives rene tilbakefall av ovariekreft. Dette støttes også av kliniske eksperter som Legemiddelverket har konferert med. I tillegg gir den lognormale funksjonen som Legemiddelverket har valgt, et mer optimistisk anslag på overlevelse ettersom hasard rate synker.

Legemiddelverket ba om ytterligere analyser for å teste sensitiviteten til AstraZenecas basecase for forskjellige antagelser rundt størrelsen på PFS2 behandlingseffekt (-0,35). Tabell 9 presenterer virkningen av varierende behandlingseffekter og alternative parametriske modeller på median gevinst i OS og IKER. Resultatene ser ut til å være ganske sensitive for alternative scenarier. Som forventet hadde fjerning av behandlingseffekt størst innvirkning på resultatene. AstraZeneca hevder at dette er et usannsynlig scenario gitt den PFS fordelten som ble observert i førstelinjestudien SOLO1. Legemiddelverket er enig i at å fjerne behandlingseffekt på OS er et svært konservativt scenario. I andre linje (Study 19) var median PFS gevinst for olaparib 6,9 måneder (juni 2010 DCO (23)) og median OS gevinst var 4,7 måneder (september 2015 DCO, kilde: produsentinnlevering til NICE). I SOLO2-studien var median PFS gevinst 13,6 mnd. I kontrast var median PFS for olaparib ikke nådd i SOLO1-studien, og den anslåtte median PFS gevinsten er 43 måneder.

Tabell 9 AstraZenecas scenarioanalyse for ulik behandlingseffekt eller alternative parametriske modeller for OS

Scenario	Incremental cost	Incremental QALYs	ICER (kr/QALY)	Median gain in OS (months)	Median gain in PFS (months)
Base case (Loglogistic distribution, treatment covariate -0.35)	485 724 kr	1.92	253 071 kr	24	43
Varying treatment covariate for OS					
Applying lower 95 % CI of the treatment covariate (-0.57)	503 716 kr	2.41	209 272 kr	33	43
Applying upper 95 % CI of the treatment covariate (-0.12)	466 148 kr	1.39	334 971 kr	12	43
Removing treatment covariate (0)- *	455 211 kr	1.10	414 560 kr	5	43
Choosing alternative parametric models for OS					
Lognormal distribution (treatment covariate -0.34)	460 229 kr	1.27	363 358 kr	33	43
Weibull distribution (treatment covariate -0.34)	508 365 kr	2.52	201 476 kr	20	43
Generalized gamma distribution (treatment covariate -0.34)	476 767 kr	1.69	282 934 kr	28	43

*- ingen effekt på OS- ekstrem scenario

Sammendrag av effektvurdering

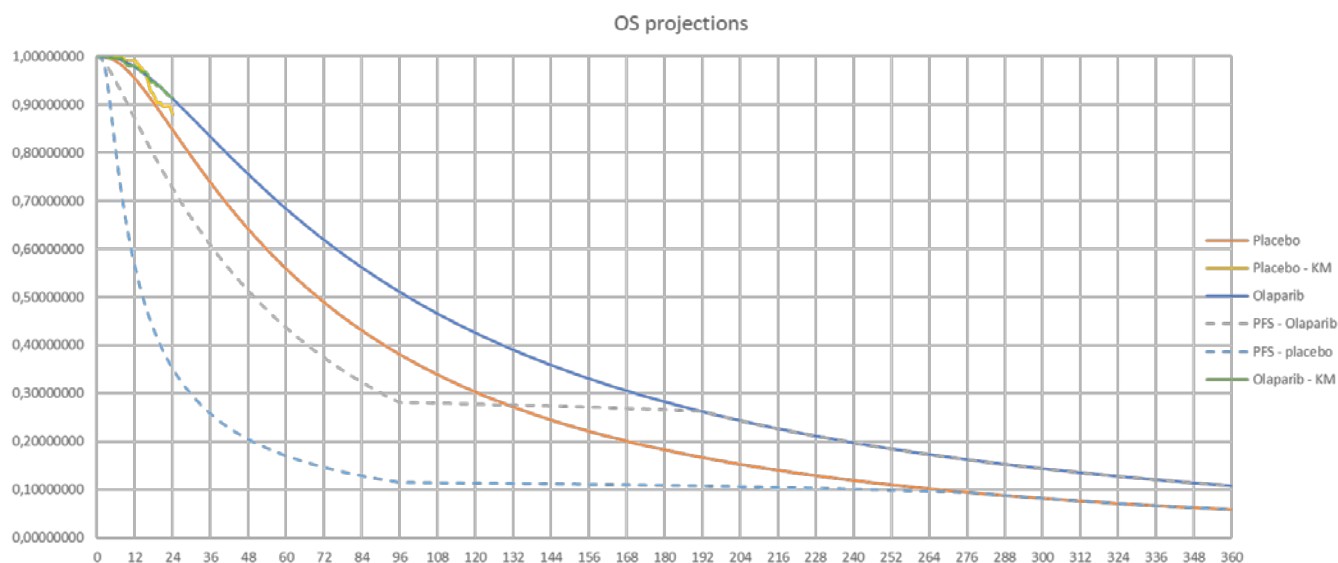
De viktigste begrensningene og usikkerhetene om effektdataene som brukes i CUA-modellen er:

- OS data er umodne. På tidspunktet for DCO (17. mai 2018) var 70,4 % av pasientene i olaparib-armen og 69,5% av pasientene i placeboarmen i live.
- Til tross for umodenhet i dataene ble OS for olaparib ekstrapolert over tidshorizonten. De langsiktige anslagene kunne ikke valideres eksternt.
- OS data for placeboarmen ble ikke brukt i modellen. I stedet ble olaparibs behandlingseffekt fra PFS2 i SOLO1 brukt som surrogat for en behandlingseffekt i OS.
- PFS2 brukes som surrogat for OS og korrelasjonen er ikke validert. AstraZeneca rettfærdiggjorde surrogatet basert på median TSST og OS gevinsten av olaparib i en studie som inkluderte pasienter f.o.m andre linje (Study 19). Dette anses som en forenkling. Det er problematisk å begrunne et surrogat basert på en studie i senere behandlingslinjer.
- På grunn av tilgjengeligheten av PARP-hemmere i de senere behandlingslinjene, fortynnes effekten av olaparib i 1. linje med hver påfølgende behandlingslinje. Siden pasientene i SOLO1-studien i gjennomsnitt hadde 3 påfølgende behandlingslinjer, er det usannsynlig at effekten på PFS2 ville representere OS effekten. Legemiddelverket mener at bruken av PFS2 som surrogat for OS i SOLO1 er optimistisk. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at effekten av olaparib i første linje vil avta med tiden, og at det trolig ikke vil være en stor forskjell i overlevelse mellom behandlingsarmene etter 15 år, men uttaler at dette er vanskelig å bedømme på nåværende tidspunkt.
- AstraZeneca valgte *piecewise* modeller for å ekstrapolere PFS og OS. Tidspunktene for overgang fra KM data til parametrisk hale er imidlertid ikke godt begrunnet/dokumentert.
- Det er en stor usikkerhet rundt overlevelseskurvenes form over tidshorizonten. Det er noe støtte i litteraturen som tyder på stabilisering av PFS-kurvene, men ikke OS. Ved å begrense OS med PFS-kurver oppnås en urealistisk økning i OS-gevinsten over tid.

Legemiddelverket valgte følgende forutsetninger i sin hovedanalyse (Figur 13):

- Det er endret fra *piecewise* modeller (tilpasset KM data fra 24 måneder) til fullparametriske kurver.
- For PFS er ekstrapoleringen endret fra lognormal til generalisert gamma.
- Generell populasjonsdødelighet justert med en høyere risiko for hendelse på 1,26 for BRCAm populasjonen er akseptert, men denne er anvendt etter 8 år og endret fra 10 år.
- For OS:
 - Behandlingseffekt i placebo-armen er basert på lognormal distribusjon for PFS2 i SOLO1, endret fra loglogistisk distribusjon.
 - OS ekstrapolering av olaparib-armen basert på lognormal distribusjon.
- PFS –kurven er begrenset av OS i stedet for motsatt. En slik tilnærming gjør det mulig for OS-kurvene å konvergere over tid, se figur 14, snarere enn å urealistisk divergere som AstraZeneca valgte (Figur 11). Denne tilnærmingen er avhengig av ekstrapolering av OS basert på lognormal som forutsetter redusert hasard rate over tid. I den forstand ligner det AstraZenecas tilnærming ved å anvende generell populasjonsdødelighet økt med en faktor 1,26.

Figuren nedenfor er en visuell presentasjon av Legemiddelverkets foretrukne effektframskrivning. Legemiddelverkets scenario er et resultat av at Legemiddelverket har eliminert usannsynlige kurver som var foreslått av AstraZeneca. Den innleverte modellen har strukturelle begrensninger som gjør at måten OS blir modellert på hindrer et fullt visuelt og klinisk samsvar mellom PFS og OS kurvene. Legemiddelverkets valgte scenario med disse begrensningene, er likevel nærmere det Legemiddelverket mener er troverdige estimater enn det AstraZeneca valgte i sitt basecase.



Figur 13 Legemiddelverkets foretrukne effektparametere

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bruk av olaparib som vedlikeholdsbehandling gir økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med ingen aktiv legemiddelbehandling, det vil si placebo eller «vent og se» -regimet. I preparatomtalen oppgis det at bivirkninger forbundet med olaparib monoterapi vanligvis er av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE grad 1 eller 2), og som regel ikke krever seponering av behandlingen. De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk olaparib som monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet/fatigue, hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, smerter i øvre del av abdomen, hoste, dyspné, anemi, nøytropeni, trombocytopeni, og leukopeni. Bivirkninger av grad ≥ 3 som forekom hos $> 2\%$ av pasientene var anemi (16%), nøytropeni (6%), fatigue/asteni (6%), leukopeni (3%), trombocytopeni (2%) og oppkast (2%). Bivirkninger som oftest førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjoner var anemi (13,9%), oppkast (7,1%), kvalme (6,6%), fatigue/asteni (6,1%) og nøytropeni (5,8%). Bivirkninger som oftest førte til permanent seponering var anemi (1,3%), kvalme (0,8%) og trombocytopeni (0,5%) (25). Tabellen nedenunder viser en oppsummering av forekomst av bivirkninger i SOLO1-studien og påvirkning på administrasjon av studielegemiddel.

Tabell 10 Forekomst av bivirkninger og påvirkning av administrasjon i SOLO1-studien

	Antall pasienter (%)	
	Olaparib 300 mg BID (N=260)	Placebo/ «vent og se» (N= 130)
Total forekomst alle bivirkninger	256 (98,5%)	120 (92,3%)
Bivirkninger ≥ grad 3	102 (39,2%)	24 (18,5%)
Alvorlig bivirkning	54 (20,8%)	16 (12,3%)
Bivirkning som ledet til dose-avbrudd	135 (51,9%)	22 (16,9%)
Bivirkning som ledet til dosereduksjon	74 (28,5%)	4 (3,1%)
Bivirkning som ledet til seponering av studielegemiddelet	30 (11,5%)	3 (2,3%)
Bivirkning som ledet til død	0	0

Pasienter med flere hendelser i samme kategori telles bare en gang i den kategorien. Pasienter med hendelser i mer enn én kategori ble talt en gang i hver av disse kategoriene. BID= to ganger daglig. Kilde AstraZeneca.

Innsendt helseøkonomisk modell

Basert på data for forekomst av bivirkninger fra SOLO1-studien estimeres hvilken andel som opplever bivirkninger i begge behandlingsarmene. Bivirkninger av grad 3 og oppover blir inkludert i den økonomiske modellen med den begrunnelse at det er disse bivirkningene som vil være problematisk for pasienten og som vil generere betydelige kostnader for helsevesenet å behandle. Tabell 11 viser oversikt over forekomst og type bivirkning som er inkludert i den økonomiske modellen.

Tabell 11: Bivirkninger inkludert i modellen

Bivirkning	Grad 3 og over, estimert forekomst (%)	
	Olaparib (n=260)	Vent og se (n=130)
Anemi	56 (21,5 %)	2 (1,5 %)
Neutropeni	22 (8,5 %)	6 (4,6 %)
Diaré	8 (3.1 %)	0(0 %)

Det legges i modellen inn kostnader og QALY-tap for bivirkninger se kapittel 3.4.3 og 4.1.2.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er relevante bivirkninger som er dokumentert og inkludert i analysen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Kvalitetsjusterte leveår (QALY) blir brukt som mål på helsenytte i metodevurderingen. AstraZeneca utførte et systematisk litteratursøk etter nyttevekter for pasienter med BRCA-mutasjon og nylig diagnostisert avansert eggstokkrekft etter respons på platinabasert kjemoterapi (vedlikeholdsfasen). Søket gav ifølge AstraZeneca ingen relevante resultater.

I SOLO1-studien ble det målt helserelatert livskvalitet for tilstandene progresjonsfri sykdom (PFS) og ved progrediert sykdom (PD) basert på pasientrapporterte målinger, gjort med EuroQol 5-dimensions (EQ-5D-

5L) spørreskjema. Det ble utført måling av EQ-5D-5L ved baseline, før randomisering, dag 29 og hver 12. uke inntil 24 måneders datakuttet. Om pasienten avsluttet studien i løpet av denne perioden ble det foretatt en måling ved avslutningstidspunktet og senere 30 dager etter siste dose. Generelt ble det ifølge innlevert dokumentasjon ikke observert noen nedgang i livskvalitet for pasientene som mottok olaparib i intervensjonsarmen versus pasientene som var i komparatorarmen («vent og se»).

De innsamlede EQ-5D-5L data ble mappet over til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al. (26). Det er brukt britiske befolkningsbaserte tariffier.

Innsendt helseøkonomisk modell

AstraZeneca har i modellen lagt inn verdier for helsenytte knyttet til helsestilstandene PFS og PD og nytteverdier for nedgang i helsenytte i forbindelse med behandlingsrelaterte bivirkninger. Nyttteverdiene for PFS og PD kommer fra innsamlede livskvalitetsdata i SOLO1-studien. Ettersom det ikke var noen meningsfull forskjell i rapporterte nytteverdiene for pasienter i intervensjonsarmen vs. kontrollarmen, ble det benyttet samme nytteverdi for begge armer i modellen. Tabellen nedenfor viser hvilke verdier for helsenytte i helstilstandene PF og PD som er brukt i modellen.

Tabell 12: Verdier for helserelatert livskvalitet i helstilstandene PFS og PD.

Helstilstand	Nytteverdi	Instrumnt	Tariff
Progresjonsfri sykdom (PFS)	■	EQ-5D-5L*	UK
Progrediert sykdom (PD)	■	EQ-5D-5L*	UK

*Mappet til EQ-5D-3L

Livskvalitetstap som følge av bivirkninger modelleres som en negativ nytteverdi som legges til som en engangsverdi i første syklus av modellen. Verdien som benyttes i modellen beregnes ved bruk av de observerte andelen som opplever bivirkning i SOLO1-studien og nytteverdier fra Nafees et al. 2008 (27) og Swinburn et al. 2010 (28), ganget med estimert varighet av bivirkningen.

Tabell 13: Verdier for nedgang i helserelatert livskvalitet ved behandlingsrelaterte bivirkninger

Bivirkning	Nytteverdi	Kilde	Varighet av hendelse i dager	Kilde
Anemi	-0,119	Swinburn 2010	7	NICE 2016
Neutropeni	-0,090	Nafees 2008	7	NICE 2016
Diaré	-0,047	Nafees 2008	7	Estimert

Det er i modellen inkludert en aldersjustering av nytteverdiene ettersom populasjonen blir eldre i løpet av den modellerte tidshorizonten. Aldersjusteringen er gjort basert på Ara et al. (29).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra SOLO1-studien, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D, metode

for mapping fra 5L til 3L, og bruk av britiske tariffer er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer og anbefalt standard (30).

AstraZeneca har brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i basecase, og Legemiddelverket støtter dette. Aldersjustering er i tråd med Legemiddelverkets anbefalinger.

Når det gjelder de negative nytteverdiene som legges inn for bivirkninger, har Legemiddelverket ikke vurdert disse verdiene nøye, men benytter samme verdier som AstraZeneca har foreslått i sin hovedanalyse. Legemiddelverket har ikke funnet en inngående vurdering og validering av disse nyttevektene nødvendig da de har svært liten påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar de innleverte nyttevektene.

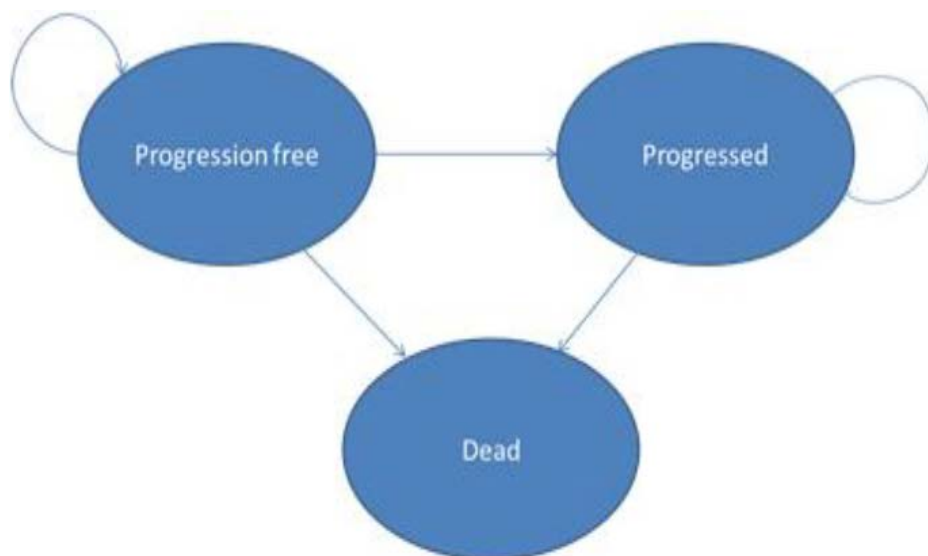
4 ØKONOMISK ANALYSE

For å belyse kostnadseffektiviteten av olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert (FIGO stadium III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft har AstraZeneca levert inn en økonomisk analyse der olaparib sammenlignes med et «vent og se»-regime, det vil si ingen aktiv legemiddelbehandling, men oppfølging og monitorering kombinert med generell støttende og symptomatisk behandling. Analysen er begrenset til pasienter med BRCA-mutert sykdom som har respondert (fullstendig eller delvis) på førstelinje platinabasert kjemoterapi.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innleverte økonomiske analysen er en kostnad-nytte-analyse som er gjort ved hjelp av en tilhørende kohort-modell av typen «partitioned survival», også kalt «area under the curve». Resultatene av analysen presenteres i en kostnader per QALY (kvalitetsjusterte leveår) og LYG (Life years gained). Figuren under gir en forenklet oversikt over modellen.



Figur 14 Enkel oversikt av den helseøkonomiske modellen

Modellen har tre gjensidig ekskluderende helsetilstander;

- PFS (progresjonsfri sykdom)- pasienten er i en stabil sykdomsfase og uten sykdomsprogresjon. Det forutsettes at det er i denne helsetilstanden pasientene i intervensjonsarmen får olaparib som vedlikeholdsbehandling etter komplett eller delvis respons på førstelinje behandling med platinabasert kjemoterapi.
- PD (progrediert sykdom)- pasientene i denne helsetilstanden har progrediert i sin sykdom etter primærbehandling (førstelinje og i tillegg vedlikehold for intervensjonsarmen). Pasientene i denne

tilstanden vil motta etterfølgende linjer av behandling for sin sykdom, fortrinnsvis andre- og tredjelinje kjemoterapi og PARP-hemmer. Pasientene forblir i denne helsetilstanden til de dør.

- Død- en absorberende helsetilstand. Alle pasientene i modellen vil ende opp i denne helsetilstanden i løpet av modellforløpet.

Pasientene må oppholde seg i en av de tre helsetilstandene til enhver tid og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme helsetilstand eller forflytte seg til en av de to andre helsetilstandene. Mulige overganger mellom de forskjellige helsetilstandene er representert ved piler i figuren. Andelen pasienter som befinner seg i de ulike stadiene beregnes basert på de kumulative sannsynlighetene (ekstrapolert) for å være progresjonsfri eller i live igjennom hele modellens forløp. Følgende ligninger blir benyttet:

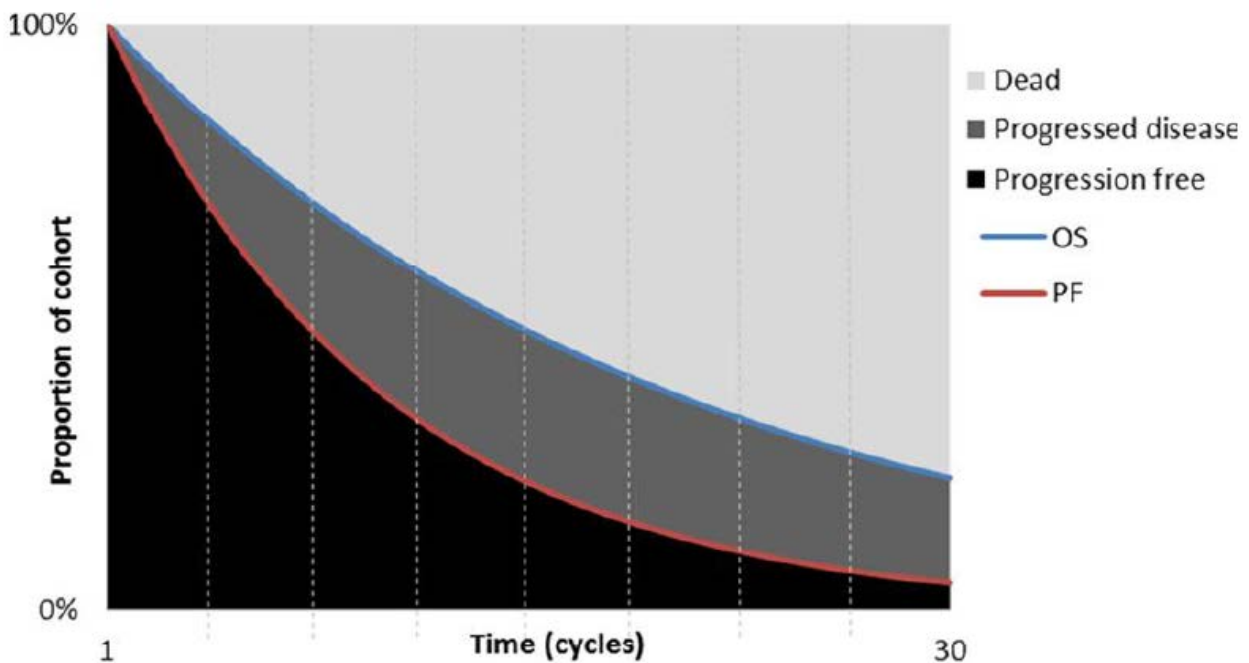
$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

Der P er sannsynlighet, OS er total overlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse.

Tabell 14 Illustrasjon av beregningene for andelen pasienter i de ulike helsetilstandene i modellen



Alle pasientene i modellen starter i helsetilstanden PFS, med en startalder på 53,5 år basert på gjennomsnittsalderen i SOLO1-studien. Kohortens status i forhold til progresjonsfrihet og progresjon av

sykdommen, modelleres basert på det primære endepunktet i SOLO1-studien som var PFS. OS data fra SOLO1-studien var imidlertid umodne ved siste datakutt (etter en median oppfølgingstid på 41 måneder) og det ble antatt at OS –data var påvirket av etterfølgende bruk av PARP-hemmer. Det ble derfor benyttet en alternativ teknikk basert på det sekundære endepunktet PFS2, for å modellere OS for kohorten, se kapittel 3.4.1. Hver syklus i modellen er på en måned (30,44 dager). Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes delvis til hver helsetilstand og delvis til hver behandlingsarm i modellen. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorisonten.

Legemiddelverkets vurdering

Partitioned survival (Part-SA) modellen som er levert er en vanlig tilnærming innen onkologi, særlig for avansert og metastatisk sykdom, for å estimere behandlingseffekter fra klinisk studier. Modellen tar hensyn til effekten av behandling på overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og på behandlingsrelaterte bivirkninger. Part-SA modeller er beskrevet i detalj i litteraturen (31).

I denne metodevurderingen vil Part-SA modellen gi et noe forenklet bilde av den kliniske virkeligheten der pasientene får flere linjer behandling og kanskje har flere perioder der sykdommen ikke aktivt progredierer. Part-SA modellen viser ikke disse ulike fasene i progresjon av sykdommen. Likevel er det viktig at modellen er enkel og oversiktlig, og det oppnås ved å velge en Part-SA modell.

Ettersom studiedata kun inneholder en viss mengde informasjon om PFS og OS må man ekstrapolere disse dataene for å kunne forutsi effekten av behandlingen utover studieperioden. I vårt tilfelle er det relevant å ekstrapolere til pasientens levetid og som beskrevet får pasientene gjennomsnittlig 2 – 3 etterfølgende behandlingslinjer i løpet av levetiden. Legemiddelverket er enig i at OS data fra SOLO1-studien er umodne ved siste datakutt, og ettersom pasientene får flere linjer av behandling etter hverandre, er det også uklart hvilken effekt på OS som skyldes den aktuelle behandlingen som her vurderes, og hvilken effekt som kommer fra etterfølgende behandling med blant annet PARP-hemmer. Se kapittel 3.4.1 for utdyping av disse forholdene.

Det er stor usikkerhet knyttet til kvantifiseringen av effekten olaparib har på total overlevelsen (OS). I sum mener Legemiddelverket likevel at den valgte modellen Part –SA er en relevant måte å modellere den aktuelle sykdommen og bruk av olaparib som vedlikeholdsbehandling på. Videre er det mulig å utforske alternative scenario for OS-effekt i sensitivitetsanalyser som dermed kan belyse betydningen av denne usikkerheten under ulike forhold, dette er også gjort i kapittel 3.4.1 og i kapittel 4.2.3. Legemiddelverket har derfor valgt å gå videre med den innleverte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Basecaset til AstraZeneca er gjort i et helsetjenesteperspektiv hvor indirekte kostnader ikke er inkludert. Det er heller ikke tatt med direkte kostnader knyttet til pasientens tap av fritid i forbindelse med behandlingen da disse kostnadene er så små og AstraZeneca forventer ikke at de vil påvirke resultatet av den økonomiske analysen.

Diskonteringsrate årlig er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG.

Tidshorizonten er satt til 50 år.

Modellen benytter en sykluslengde på ca. 1 måned.

Legemiddelverkets vurdering

Diskonteringen og modelleringen av helsetjenesteperspektivet er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket beholder diskonteringen og helsetjenesteperspektivet uendret i sitt hovedscenario.

Tidshorizonten på 50 år

Olaparib er tidligere metodevurdert og tatt i bruk i andre linje innenfor denne indikasjonen, det vil si hos pasienter som allerede har opplevd en progresjon/tilbakefall av sin sykdom. I den forrige metodevurderingen av vedlikeholdsbehandling av olaparib var tidshorizonten i den økonomiske modellen begrenset til et intervall på 10 - 15 år. Legemiddelverket mener at det er grunnlag for å bruke en tidshorizont som er betydelig lengre ved modellering av vedlikeholdsbehandling hos nydiagnostiserte, fordi det er observert at andelen pasienter som ikke får tilbakefall av sykdommen tilsynelatende stabiliserer seg rundt 8 – 10 år (Edinburgh Registry), og pasienter som ikke får tilbakefall og som ikke ble diagnostisert med metastatisk sykdom potensielt vil kunne ha en lang overlevelse. Pasienter hvis sykdom har progrediert eller som har fått tilbakefall (og som får behandling i 2. linje slik som i forrige metodevurdering) har imidlertid en annen prognose, og en kortere tidshorizont ble valgt i forrige metodevurdering ut ifra den kunnskapen man hadde om overlevelse etter tilbakefall på det tidspunktet. Legemiddelverket aksepterer derfor den valgte tidshorizonten på 50 år i metodevurdering av vedlikeholdsbehandling hos nydiagnostiserte pasienter. Kortere tidshorizont er utforsket i scenario analyser se kapittel 4.2.3.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

AstraZeneca har i sitt basecase lagt inn kostnader for legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger og kostnader i forbindelse med livets slutt. Kostnadene for oppfølging av sykdommen og død tilknyttes helsetilstandene, mens kostnadene for legemiddelbruk og bivirkninger knyttes til de ulike armene i modellen. For etterfølgende behandling benyttes en kombinasjon der noe knyttes til helsetilstand og noe til behandlingsarm. AstraZeneca har inflasjonsjustert kostnadene der det var nødvendig, og de har benyttet norske klinikere til validering og estimering av kostnader for tilpasning til norsk klinisk praksis.

Legemiddelkostnader

Intervensjonsbehandling

Det beregnes i den økonomiske modellen kostnader for olaparib som vedlikeholdsbehandling basert på det forbruket som ble observert i SOLO1-studien, dvs. det er tatt utgangspunkt i at enkelte av pasientene i studien reduserte dosen, og det er derfor benyttet en gjennomsnittlig dose på 558,8 mg i modellen slik som observert i studien. Videre blir det i beregningen av legemiddelkostnader for vedlikeholdsbehandling i første linje tatt høyde for at enkelte pasienter avsluttet behandlingen før progresjon/2 år på grunn av uakseptabel toksisitet, og at 10 % av pasientene (13 stykker) i intervensjonsarmen fortsatte behandling med olaparib utover 2 år se kapittel 3.2. I modellen benytter AstraZeneca en gjennomsnittlig kostnad for olaparib på 44 906 NOK eks. mva. maks AUP.

Tabell 15 Gjennomsnittlig månedlige dose og kostnad olaparib vedlikeholdsbehandling oppgitt i NOK uten mva., kilde AstraZeneca.

Kostnad per pakke (56 tabletter a 150mg)	Faktisk gjennomsnittlig daglig dose	Kostnad per mg	Doser per måned	Kostnad per måned
22 203,68 NOK	558,8 mg	2,64 NOK	30,44	44 906,06 NOK

Etterfølgende behandling ved progresjon

Etterfølgende behandling defineres i analysen som behandling gitt etter progresjon av sykdommen. Vedlikeholdsbehandling med olaparib i intervensjonsarmen er da avsluttet. I SOLO1-studien var den mest vanlige etterfølgende behandlingen kjemoterapi (både med og uten platina) etterfulgt av PARP-hemmere. AstraZeneca legger til grunn at det ikke vil være noen forskjell i bruk av kjemoterapi mellom behandlingsarmene i analysen, men at bruk av PARP-hemmer i denne linjen vil være ulik for de to armene. Dette er basert på data fra SOLO2-studien og Study 19 (8, 24) der bruk av ulik kjemoterapi var sammenlignbar i begge armer og hadde liten effekt på analyseresultatene. Modelleringen av etterfølgende kjemoterapi er derfor forenklet til en engangskostnad, lik i begge armer, som tillegges når pasienten progredierer. AstraZeneca har laget et gjennomsnitt av kostnader for kjemoterapi med og uten platina, inkludert administrasjonskostnader. Ettersom hver pasient i modellen får gjennomsnittlig tre linjer etterfølgende behandlinger ganges gjennomsnittskostnadene med 3. Kostnadene for etterfølgende behandling med kjemoterapi uten platina blir da 133 666 NOK og med platina 54 688 NOK.

Etterfølgende behandling med PARP-hemmer modelleres imidlertid for hver behandlingsarm separat. AstraZeneca bruker data fra SOLO1-studien for andelen av pasientene som hadde progrediert som mottok PARP-hemmer som etterfølgende behandling (alle etterfølgende linjer), henholdsvis 19,6 % i intervensjonsarmen og 51 % i placeboarmen, samt KM-data for tid til første etterfølgende PARP-hemmer for å estimere andelen pasienter som starter opp med slik behandling i hver modell syklus. Den gjennomsnittlige månedlige dosen av PARP-hemmer brukt som etterfølgende behandling hentes også fra SOLO1 data og er på 568 mg. Videre benyttes data fra Study 19 (24) for tid fra randomisering til seponering av PARP-hemmer, for å estimere lengden på den etterfølgende behandlingen med PARP-hemmer. Med utgangspunkt i disse kliniske data fremskriver AstraZeneca bruken av etterfølgende behandling med PARP-hemmer for begge armer i modellens tidshorisont. Ettersom det i dag kun er en PARP-hemmer på markedet i Norge, olaparib, er det denne som blir benyttet også til behandling etter

progresjon i modellen. Gjennomsnittlig månedlig kostnad for etterfølgende PARP inhibitor beregnes til 45 699 NOK eks. mva.

Legemiddelverkets vurdering

Olaparib selges kun i hele pakninger på 56 tabletter, og det er i AstraZenecas basecase ikke regnet inn svinn i legemiddelkostnader. I henhold til preparatomtalen skal Lynparza tabletter svelges hele og ikke tygges, knuses, løses opp eller deles. Legemiddelverket har regnet med effekten av svinn, det vil si beregnet legemiddelkostnadene basert på hele pakker som hentes ut av apoteket. Av disse hele pakkene vil deler av pakkene ikke bli brukt på grunn av dosereduksjon eller avslutning av behandling, men allikevel er pakkene hentet ut av apotek og betalt for. Ettersom olaparib tabletter i Norge er markedsført i 100 mg tabletter og 150 mg tabletter til samme pris, vil det i praksis si at det hovedsakelig er pasienter som reduserer til under 400 mg daglig som vil kunne hente ut en pakke mindre med jevne mellomrom. Dette utgjør ca. mellom 6 – 15 % av pasientene, se tabellen under.

Tabell 16 Gjennomsnittlig total daglig dose med dosejusteringer (7).

Gjennomsnittlig total daglig dose (Mg)	Andel (%) av pasientene delt i tidsintervaller				
	Opptil 3 måneder N=260	3-6 måneder N=235	6-9 måneder N=216	9-12 måneder N=204	Over 12 måneder N=193
>500 til ≤600	209 (80,4)	169 (71,9)	144 (66,7)	140 (68,6)	131 (67,9)
>400 til ≤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)

Legemiddelverket har justert for dette ved å la 10 % av pasientene i hver syklus, ekskludert første syklus, hente ut en pakke mindre. Dette ansees som å være konservativt da det mest sannsynlig ikke vil være hver måned disse pasientene kan redusere med en hel pakning. Ved full dose og reduksjon av dosen fra 600 mg daglig til inntil 400 mg daglig vil pasientene måtte hente ut 3 pakker i første syklus da to pakker kun rekker til 28 dager og det er brukt 30,44 dagsdoser i måneden som standard. I de påfølgende månedene må trolig pasienter som får en dose på mellom 600 mg og 400 mg hente ut to pakker, med unntak av hver 6. måned da de må hente ut 3 pakker. Med bakgrunn i dette har legemiddelverket beregnet en månedlig legemiddelkostnad for behandling med olaparib på om lag 46 500 NOK eks. mva. maks AUP. Denne månedskostnaden benyttes i Legemiddelverkets hovedscenario for olaparib vedlikeholdsbehandling både i førstelinje og i andrelinje. Dette er en forenkling da det ikke var tilgjengelig nærmere informasjon på pasientnivå. Legemiddelverket antar likevel at dette er noe nærmere de legemiddelkostnadene som faktisk vil påløpe i norsk klinisk praksis enn de 44 900 NOK som er benyttet i AstraZenecas basecase. Dette øker IKER med om lag 20 000 NOK. Om det ikke justeres for at noen pasienter reduserer dosen, men legges til grunn at alle pasientene bruker 4 tabletter daglig, vil dette øke IKER med ytterligere 10 000 NOK.

Ettersom olaparib er tabletter som kan administreres av pasienten selv, mener Legemiddelverket det er rimelig at det ikke tillegges administrasjonskostnader til legemiddelkostnadene.

Når det gjelder bruk av olaparib og samsvar mellom innlevert dokumentasjon og norsk klinisk praksis, er det flere usikkerhetsmomenter som kan påvirke IKER. Det er stor usikkerhet knyttet til andel som vil få re-behandling med PARP-hemmer i andre linje samt andelen pasienter som vil avslutte vedlikeholdsbehandlingen etter 2 år. Legemiddelverket har sett på usikkerheten i disse parameterne i kapittel 4.2.3 Sensitivitets og scenario analyser.

Selv om det vil være større utgifter knyttet til innføring av denne behandlingen i første linje sammenlignet med andre linje, grunnet økt pasientantall og lengre behandlingstid, så vil også PFS gevinsten øke. I første linje studien SOLO1 var median PFS gevinst minst 26 mnd, sammenlignet med om lag 14 mnd i andre linje studien SOLO2 (7, 8). Dersom risiko for tilbakefall stabiliserer seg etter 8-10 år, vil andelen langtidsoverlevende potensielt være høyere ved behandling i første linje sammenlignet med andre linje.

Bivirkninger

AstraZeneca har inkludert kostnader for håndtering av behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller høyere i modellen med en begrunnelse at det er disse bivirkningene som vil generere kostnader, fortrinnsvis i form av sykehusinnleggelse. Det beregnes ulik kostnad for dette i intervensjonsarmen og placeboarmen basert på observerte forekomster i SOLO1-studien. Kostnadene modelleres som engangskostnad på henholdsvis 3 200 NOK i intervensjonsarmen og drøyt 600 NOK i placeboarmen. Begge kostnader påløper i starten av første syklus.

Tabell 17 Bivirkninger i modellen for intervensjonsbehandlingen

Bivirkninger	Enhetskostnad (NOK inflasjonsjustert)	Kilde	Forekomst SOLO1 intervensjonsarm	Forekomst i SOLO1 placeboarm
Anemi	10 810	Moller 2011	21,5 %	1,5 %
Neutropeni	9 582,15	Moller 2011	8,5 %	4,6 %
Diaré	1 990,32	Moller 2011	3,1 %	0 %

Legemiddelverkets vurdering:

Kostnadene for bivirkninger har svært liten påvirkning på resultatet av analysen, de er derfor ikke validert inngående av legemiddelverket. Det er gjort enkel sensitivitetsanalyse av parameteren, se kapittel 4.2.3, Måten det er modellert på i innlevert dokumentasjon fra AstraZeneca, med en engangskostnad, er benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Kostnader for oppfølging av sykdommen

AstraZeneca har for disse kostnadene inkludert både monitorering av sykdommen og annen oppfølging av pasienten. Kostnadene knyttes til helsetilstandene. For pasienter som er i PF (progresjonsfri) tilstand påløper oppfølgingskostnadene i inntil 5 år, om pasienten fremdeles er i PF-tilstand etter 5 år stopper oppfølgingen i spesialisthelsetjenesten på dette tidspunktet. Oppfølgingskostnadene antas å være like i

begge armer i modellen uansett type legemiddelbehandling pasienten mottar, men varierer altså med helsetilstanden pasienten oppholder seg i.

Tabell 18 Oppfølgingskostnader progresjonsfri helsetilstand (PF)

Type ressurs	Månedlig forbruk (antall)	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Konsultasjon onkolog	0,42	702	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Blodtelling	0,38	88	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Metabolsk panel	0,38	226	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Serum CA125 nivå	0,42	98	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
CT	0,05	2099	Kunnskapssenteret (no 23-2007). CT cost (2006) Table 9, page 35. Inflated to 2018 price level by using CPI of 1.287
MR mage/bekken	0,05	1609	Melberg H O, Bringedal B. Hva tror legene en MRI undersökelse koster i 2006? Tidsskriftet for den norske legeförening 2010. Inflated to 2018 price value by using CPI of 1.287
Transvaginal ultralyd	0,33	299	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Total månedlig kostnad		716	

Tabell 19 Oppfølgingskostnader ved progrediert helsetilstand (PD)

Type ressurs	Månedlig forbruk (antall)	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Konsultasjon onkolog	1,08	702	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Blodtelling	1,08	88	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Metabolsk panel	1,08	226	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
Serum CA125 nivå	1,08	98	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeförening
CT	0,42	2099	Kunnskapssenteret (no 23-2007). CT cost (2006) Table 9, page 35. Inflated to 2018 price level by using CPI of 1.287
MR mage/bekken	0,17	1609	Melberg H O, Bringedal B. Hva tror legene en MRI undersökelse koster i 2006? Tidsskriftet for den norske legeförening 2010.

			Inflated to 2018 price value by using CPI of 1.287
Transvaginal ultralyd	0,75	299	Normaltariff for avtalespesialister 2018-2019, Den norske legeforening
Total månedlig kostnad		2530	

Legemiddelverkets vurdering:

Oppfølgingskostnadene synes å være i samsvar med Nasjonalt handlingsprogram (4). Kostnadene er ikke vurdert og validert inngående da de har mindre påvirkning på resultatet av analysen.

Kostnader i forbindelse med livets slutt

I modellen er det beregnet kostnader i livets slutfase (død) som en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død. AstraZeneca har estimert ressursforbruket ved død med utgangspunkt i antagelser fra norske klinikere samt en artikkel fra Nieder et al fra 2012 (32) som omhandler ressursforbruket ved død i forbindelse med lungekreft i Norge. Det antas at 50 % av pasientene dør på sykehus etter 20 dagers innleggelse (palliativ omsorg). Kostnad per døgn i sykehus for palliativ omsorg tas fra SAMDATA og er satt til 10 249 NOK per døgn. Dette tilsvarer en modellert kostnad i livets slutfase på 204 983 NOK. I modellen legges denne kostnaden inn for 50 % av pasientene som entrer helsetilstanden død, da det forutsettes at ikke alle pasientene dør i sykehus.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket mener det er en rimelig og vanlig forenkling å legge kostnader ved livets slutt inn som en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død i modellen. Erfaringsmessig er utgangskostnaden på 204 983 større enn det som vanligvis benyttes for denne kostnaden i en norsk metodevurdering, men i og med at den kun tillegges halvparten av pasientene blir det en gjennomsnittlig kostnad som ligner andre tidligere metodevurderinger. Videre påvirker denne kostnaden resultatene av analysen minimalt, og Legemiddelverket har dermed ikke funnet det nødvendig å gjøre grundige vurderingene av antagelsene som ligger til grunn.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecase-analyse

Tabell 20: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP pris oppgitt i NOK uten mva., per pasient. Diskonterte tall.

	Olaparib	«Vent og se»	Differanse
Totale kostnader	1 276 740	791 016	485 724
Totale QALYs	7,39	5,47	1,92
Totale leveår	9,60	7,18	2,42
Merkostnad per vunnet QALY			253 071
Merkostnad per vunnet leveår			200 301

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til AstraZeneca, bortsett fra følgende:

- Det er endret fra *piecewise* modeller (tilpasset KM data fra 24 måneder) til fullparametriske kurver, se kapittel 3.4.1.
- For PFS er ekstrapoleringen endret fra lognormal til generalisert gamma, se kapittel 3.4.1.
- Generell populasjonsdødelighet justert med en høyere risiko for hendelse på 1,26 for den BRCAm populasjonen er akseptert, men denne er anvendt etter 8 år og endret fra 10 år, se kapittel 3.4.1.
- For OS:
 - Behandlingseffekt i placebo-armen er basert på lognormal distribusjon for PFS2 i SOLO1, endret fra loglogistisk distribusjon, se kapittel 3.4.1.
 - OS ekstrapolering av olaparib-armen basert på lognormal distribusjon, se kapittel 3.4.1.
- PFS kurven er begrenset av OS-kurven i stedet for motsatt. En slik tilnærming gjør det mulig for OS-kurver å konvergere over tid, kapittel 3.4.1, snarere enn å urealistisk divergere som foreslått av AstraZeneca (Figur 11).
- Månedlige legemiddelkostnader for bruk av olaparib er beregnet med svinn og forenklet til å være den samme i første og andre linje, se kapittel 4.1.2.

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 21: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP pris oppgitt i NOK uten mva., per pasient. Diskonterte tall.

	Olaparib	«Vent og se»	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 344 171	789 370	554 802
Totale QALYs	6,64	5,25	1,39
Totale leveår	8,58	6,86	1,72
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			399 223
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			321 813

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Det er to hovedkilder til usikkerhet i modellen: selve modellstrukturen og i tillegg parameterne som inngår i modellen hvor det er vanskelig å estimere og validere plausible verdier fordi det mangler kliniske data. Dette gjelder spesielt for de effektparameterne som modellerer langtids-OS og framskrivningen av denne effekten. Legemiddelkostnaden har også en påvirkning, og usikkerhet knyttet til lengden på behandlingen medfører at det er usikkerhet knyttet til størrelsen på den totale legemiddelkostnaden for olaparib i norsk klinisk praksis.

Om en antar at det ikke er noen forskjell i overlevelse for pasienter som får olaparib i første linje og de som får det i andre linje etter f.eks. 10 år, skulle modellen vært stoppet når det ikke lengre var forskjell

mellom armene. Det har stor påvirkning på IKER om man setter ned tidshorizonten. Se drøfting av dette i kap. 4.1.1.

Legemiddelverket har laget alternative scenarier ved å endre variabler enkeltvis for å utforske usikkerheten. Se tabellen under.

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario	IKER (NOK)
	Legemiddelverkets hovedanalyse	Se kapittel 4.2.2.	-	399 223
1	Behandlingslengde (TTD)	Data fra SOLO1; 62 % av pasientene får behandling frem til 2 år, 10 % fortsetter lengre enn 2 år.	Endring av andelen som fortsetter utover 2 år. Modellert som en flat andel frem til 4,25 år	
			0%	350 603
			15 %	472 445
			25%	553 673
			50%	756 742
2	Bivirkninger	Som AstraZenecas base case: engangskostnad på 3200 NOK og disutility på -0,0006	Øke andelen (insidensen) som opplever bivirkninger med 50 % begge armer	400 237
			Minke andelen (insidensen) som opplever bivirkninger med 50 % begge armer	398 209
3	Kostnader for oppfølging og monitorering	PFD=716 NOK	Doble kostnadene i PD og PFD	383 452
		PD= 2530 NOK	Redusere kostnadene med 50% PD og PFD	412 117
4	OS/PFS parametrisering	OS=Lognormal PFS=Generalized Gamma	OS= Log normal PFS= Lognormal*	356 704
			PFS= Generalized Gamma OS=Log logistisk*	419 316
			PFS=Log normal* OS= Log logistisk*	386 338
5	Tidshorizont i modellen	50 år	10 år	843 219
			20 år	479 395
			40 år	400 177

*= AstraZenecas base case

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for olaparib sammenlignet med «vent og se -regimet»:

400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser i maks AUP eks. mva.

██████ NOK eks mva. per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt (LIS-pris) for olaparib.

320 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser i maks AUP eks mva., og ██████ NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser i LIS AUP eks mva.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1 – 5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 39,6 mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom man tar høyde for at behandling i 1. linje vil erstatte behandling i 2. linje, blir de årlige budsjettkonsekvensene om lag 16 millioner NOK maks AUP inkl. mva. Tilsvarende beregninger med bruk av LIS-pris inkl. mva. om [REDACTED] (uten fratrekk for andre linje) og [REDACTED] (med fratrekk for andre linje). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON OG OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lynparza (olaparib) i henhold til bestilling [ID2018_121](#). Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for olaparib ved aktuell indikasjon; olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Olaparib er tidligere innført og tatt i bruk i norsk klinisk praksis som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med *tilbakefall* av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft. Denne metodevurderingen omhandler samme pasientgruppe, men gjelder nylig diagnostiserte pasienter, det vil si vedlikeholdsbehandling i første linje.

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er kirurgi etterfulgt av platinabasert kjemoterapi. De fleste pasientene mottar i dag ingen vedlikeholdsbehandling i første linje, man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vente og se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Selv om noen pasienter med høy risiko for tilbakefall i dag mottar vedlikeholdsbehandling med VEGF-hemmeren bevacizumab i første linje, vil det være ingen vedlikeholdsbehandling (vent og se) som erstattes med olaparib for de fleste pasientene. Platinabasert kjemoterapi er også aktuelt i 2. linje hos de pasientene som får tilbakefall/progresjon av sin sykdom. Olaparib er i dag i bruk som vedlikeholdsbehandling f.o.m andre linje hos platinasensitive pasienter.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

SOLO1-studien er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter fase III studie hvor effekt og sikkerhet ved å legge til olaparib etter avsluttet platinabasert kjemoterapi i første linje hos responderende pasienter ble undersøkt. Sammenligningsgrunnlaget var «vent og se», dvs. ingen vedlikeholdsbehandling. Komparator og populasjonen i SOLO1-studien vurderes som relevant for norske forhold, og det vurderes at overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis er tilstrekkelig god.

SOLO1-studien viser en klinisk og statistisk signifikant økning av median utprøvert PFS på ≥ 26 mnd.; median PFS var enda ikke nådd for olaparib-armen, mens den var 13,8 mnd. for placeboarmen etter en oppfølgingstid på om lag 41 mnd. HR var 0,30 (95% KI 0,23 – 0,41; $P < 0,001$). Heller ikke median PFS2 (tid fra randomisering til neste progresjon) var nådd for olaparib-armen ved siste datakutt, mens den var 41,9 mnd. for placeboarmen. HR for PFS2 var 0,50 (95% KI 0,35 – 0,72; $P < 0,001$). PFS2 forskjellen var statistisk signifikant. Data for totaloverlevelse (OS) var fremdeles umodne, og det er ikke vist OS-

forskjeller mellom de to behandlingsarmene. Ettersom ikke alle pasientene hadde hatt en PFS eller OS hendelse ved siste datakutt, har Legemiddelverket har framskrevet effekten i et livstidsperspektiv.

AstraZeneca mener at det ut fra effektresultatene er plausibelt å anta at man frem i tid vil se en overlevelsesgevinst for pasienter som mottar vedlikeholdsbehandling med olaparib, sammenlignet med pasienter som ikke mottar slik vedlikeholdsbehandling. Legemiddelverket er enige i at det er grunnlag for å gjøre en slik antagelse, men mener det er vanskelig å angi en størrelse på en slik OS-gevinst.

AstraZeneca har antatt et kvantitativt estimat for forholdet mellom PFS2 og OS, og har beregnet et tap av OS for placeboarmen sammenlignet med olaparib-armen i SOLO1-studien, basert på observasjoner fra en BRCA-mutert populasjon som hadde hatt tilbakefall i studien Study 19. Legemiddelverket mener at det observerte forholdet mellom PFS2 og OS i Study 19 ikke nødvendigvis kan overføres til førstelinjestudien SOLO1.

I den helseøkonomiske modellen er OS-behandlingseffekt i placebo-armen modellert med utgangspunkt i olaparib-armen, men med en negativ OS-gevinst sammenlignet med denne. Olaparib-armen ligger låst og det er bare mulig å endre placebo-armens plassering i forhold til olaparib-armen. Vanligvis blir behandlingseffekten brukt på komparatorarmen (f.eks. placebo) separat, noe som gir bedre fleksibilitet ved valg av den mest passende ekstrapolasjonen når effekt antas fram i tid. Dette er en stor modellteknisk begrensning, og som en konsekvens førte noen undersøkte behandlingseffekter til usannsynlige placebo-ekstrapoleringer. På grunn av den modelltekniske begrensningen og i mangel på et annet estimat for OS-effekt valgte Legemiddelverket å beholde Astrazenecas estimat i sin hovedanalyse. Modellen tillot i liten grad utforskning av andre plausible scenarier, og langtidseffekt på OS er svært usikker samtidig som Legemiddelverket ikke har hatt en reell mulighet til å undersøke hvordan andre estimater for behandlingseffekt påvirker IKER. Legemiddelverket har under tvil godtatt modellert behandlingseffekt i denne konkrete saken, og vil ikke nødvendigvis akseptere en tilsvarende modellering i andre saker.

For PFS antok AstraZeneca i sitt basecase at etter 10 år (et 10-års landmark) hadde pasienter som ikke har hatt tilbakefall innen dette tidspunktet samme risiko for hendelse (død) som den totale populasjonen av BRCA-muterte personer uavhengig av om de tidligere har hatt kreft. Registerdata for en populasjon av kvinner med høygradig (FIGO stadium III og IV), serøse ovariekreft støtter en slik antagelse om endret risiko for tilbakefall, men Legemiddelverket har i sin analyse satt landmark ved 8 år ettersom det ser ut som om risikoen stabiliserer seg ved dette tidspunktet. Legemiddelverket har videre antatt i sin analyse at kurvene for OS vil overstyre PFS kurvene der hvor disse møter hverandre, ettersom populasjonen av pasienter med BRCA-mutert ovariekreft har en høyere dødelighet enn den totale populasjonen av personer med BRCA-mutasjoner som også inkluderer personer som ikke har hatt kreft. Dette skyldes senskader og komorbiditeter forbundet med en kreftdiagnose.

Ved å anta at risikoen for tilbakefall eller død endres ved 8 år, modelleres en betydelig PFS gevinst i Legemiddelverkets analyse, og dette påvirker IKER positivt i betydelig grad.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at man i norsk praksis vil behandle med olaparib i 1. linje iht. til godkjent preparatomtale og at utgifter til behandling fra SOLO1 dermed kan overføres til norske forhold. I

studien hadde nærmere 90 % av pasientene avsluttet behandling ved 2 år, bl.a. grunnet progresjon/tilbakefall eller at det ikke var radiologiske tegn til sykdom etter 2 års behandling. Dersom man i Norge velger å behandle pasienter uten tegn til radiologisk sykdom lengre enn 2 år, vil legemiddelutgiftene og IKER øke. Legemiddelverket har videre antatt at man vil gi olaparib som monoterapi i én behandlingslinje. Effekt og kostnadseffektivitet ved re-behandling med PARP-hemmere er ikke kjent per i dag. Dersom olaparib innføres som vedlikeholdsbehandling i første linje antar Legemiddelverket derfor at dette vil erstatte (og ikke komme i tillegg til) dagens behandling med olaparib i andre linje.

Noen pasienter med høy risiko for tilbakefall mottar i dag vedlikeholdsbehandling med VEGF-hemmeren bevacizumab i første linje, men det vil for de fleste pasientene være ingen vedlikeholdsbehandling (vent og se) som erstattes med olaparib. For de pasientene som er aktuelle for olaparib, men som i dag behandles med bevacizumab, antar Legemiddelverket at olaparib vil erstatte (og ikke komme i tillegg til) bevacizumab, ettersom godkjent indikasjon for olaparib gjelder monoterapi. Ettersom Legemiddelverket har antatt at de fleste pasientene ikke mottar vedlikeholdsbehandling i dag, har ikke kostnadseffektivitet av olaparib sammenlignet med bevacizumab blitt undersøkt.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Utgifter til legemiddelbehandling utgjør en betydelig del i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at man vil gi vedlikeholdsbehandling med olaparib monoterapi iht. godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis, og at vedlikeholdsbehandling i første linje vil erstatte behandling i andre linje.

En samlet vurdering av nytte og ressursbruk gir en IKER på 400 000 NOK basert på maks AUP eks.mva.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling (kirurgi og platinabasert kjemoterapi etterfulgt av ingen vedlikeholdsbehandling/«vent og se») tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17- 18 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til metodevurderingen av olaparib, deriblant størrelsen av OS-effekt ved framskriving, behandlingens lengde og -utgifter, samt at metodevurderingen ikke kan regnes som relevant dersom bevacizumab er den behandlingen som i størst grad erstattes i klinisk praksis. Med utgangspunkt i at man vil behandle med olaparib iht til preparatomtale, er det størrelsen av OS-effekt og de modelltekniske begrensningene knyttet til denne som bidrar med den største usikkerheten i analysen. På grunn av modellens strukturelle begrensninger ved modellering av OS oppnås ikke et fullt visuelt og klinisk samsvar mellom PFS- og OS-kurvene.

Bruk av olaparib vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall er tidligere vurdert kostnadseffektiv av Legemiddelverket, men her var det slik som nå gjort en vurdering basert på umodne OS data. Selv om det vil være større utgifter knyttet til innføring av denne behandlingen i første linje sammenlignet med senere linjer, grunnet et høyere pasientantall og en lengre behandlingstid, så vil også nytten være høyere fordi

PFS gevinsten er bedre. I førstelinjestudien SOLO1 var median PFS gevinst minst 26 mnd., sammenlignet med om lag 14 mnd. i studien SOLO2 der behandling med olaparib ble undersøkt i senere linjer. Dersom risiko for tilbakefall flater ut etter 8 – 10 år slik som både Legemiddelverket og AstraZeneca antar, så vil andelen langtidsoverlevende potensielt være høyere ved behandling i første linje sammenlignet med senere linjer.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Det er tatt utgangspunkt i at om lag 31 nye pasienter årlig er aktuelle for behandling med olaparib som vedlikeholdsbehandling etter første linje platinabasert kjemoterapi. Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med olaparib som vedlikeholdsbehandling i første linje vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 39,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Dersom man tar høyde for at behandling i første linje vil erstatte behandling i andre linje, blir de årlige budsjettkonsekvensene om lag 16 millioner NOK maks AUP inkl. mva.

Tilsvarende beregninger med bruk av LIS-pris inkl. mva om [REDACTED] (uten fratrukk for andre linje) og [REDACTED] (med fratrukk for andre linje). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Overordnede bemerkninger:

Det er flere forhold rundt bruk og administrering av olaparib som vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten men som ikke vurdert i denne metodevurderingen. Dette gjelder særskilt bruk av olaparib i kombinasjon med bevacizumab som vedlikeholdsbehandling, og gjentatt bruk av olaparib som vedlikeholdsbehandling i flere linjer. Legemiddelverket legger i denne metodevurderingen til grunn, basert på dagens tilgjengelige kliniske data og informasjon fra norske klinikere, at ved en eventuell innføring av olaparib monoterapi til vedlikeholdsbehandling i første linje, vil det i svært liten grad forekomme kombinasjonsbehandling eller re-behandling med PARP-hemmere. Det er imidlertid noe som kan tenkes å innføres på sikt, det er blant annet pågående studier og noe erfaring med dette også i norsk klinisk praksis.

Det bør gjøres nye metodevurderinger av vedlikeholdsbehandling med olaparib dersom man ønsker å etablere bruk av den nevnte kombinasjonsbehandlingen eller re-behandling med PARP-hemmer i flere linjer i norsk klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 10-03-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Anette Grøvan
Ania Urbaniak
Heidi-Mirelle Eriksen
Reidun Os Husteli
saksutredere

REFERANSER

1. Legemiddelverk S. Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft 2015 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lynparza%20oppdatert%20notat%20+%20rapport.pdf>].
2. Kreftlex. Kreft i eggstokk og eggleder [Available from: <https://kreftlex.no/Gyn-eggstokk-og-egglederkreft>].
3. Oncolex. Eggstokk- og egglederkreft: Oslo universitetssykehus HF; 2014 [updated 17.07.2014. Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft: Helsedirektoratet; 2016 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft/>].
5. EMA. Assessment report Lynparza. Procedure No EMEA/H/C/003726/II/00232019.
6. EMA. Preparatomtale for Lynparza. 2019.
7. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. 2018;379(26):2495-505.
8. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, 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. 2017;18(9):1274-84.
9. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. Årsrapport 2018/2019.
10. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian Cancer. 2019.
11. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, et al. Long-Term Ovarian Cancer Survival Associated With Mutation in BRCA1 or BRCA2. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(2):141-8.
12. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. Obstet Gynecol. 2015;126(3):491-7.
13. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, Capocaccia R, Serraino D, Caldarella A, et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. Ann Oncol. 2014;25(11):2251-60.
14. Dao F, Schlappe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2016;141(2):260-3.
15. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2018;148(1):204-12.
16. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struwing JP, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One. 2009;4(3):e4812.

17. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, 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.* 2018;24(4):777-83.
18. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1346-52.
19. Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA.* 2011;306(14):1557-65.
20. Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, Cunningham JM, Fridley BL, Larson MC, et al. Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(3):652-7.
21. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):21-4.
22. Paoletti X. et al. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA netw open.* 2020.
23. EMA. Lynparza assessment report, 2nd line.; 2014.
24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. 2012;366(15):1382-92.
25. Legemiddelverk S. Preparatomtale Lynparza. 2014. 2014 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_no.pdf.
26. Van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. 2012;15(5):708-15.
27. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins JJH, outcomes qol. Health state utilities for non small cell lung cancer. 2008;6(1):84.
28. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MPJ, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. 2010;26(5):1091-6.
29. Ara R, Brazier JE, V. H. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. 2010;13(5):509-18.
30. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>.
31. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares MJS, UK. NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017.
32. Nieder C, TOLLALI T, Norum J, Pawinski A, Bremnes RMJ. A population-based study of the pattern of terminal care and hospital death in patients with non-small cell lung cancer. 2012;32(1):189-94.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med «vent og se»-regimet.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i stadium:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er registerdata, studiedata og informasjon fra kliniske eksperter. I aktuell metodevurdering er alder ved behandlingsstart estimert til 53 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁶ og Burström et al (2001)⁷. Tabell 23 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁷ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Tabell 22: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	53
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	24,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert)	P_A	7,0
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	17,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17-18 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁸.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 23: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A. 1.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene presenteres kun for legemiddelkostnadene. Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten som inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, utover legemiddelkostnadene er vist i innlevert dokumentasjon å være svært små, og vil ikke ha betydning for utfallet av analysen. Legemiddelverket har derfor som en forenkling ikke sett nærmere på disse kostnadene i budsjettberegningene.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med olaparib (Lynparza) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med vent og se-regimet (placebo) i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der olaparib (Lynparza) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

Firmaet anslår at det er ca. 35 nye pasienter i Norge hvert år som er aktuelle for å motta olaparib som vedlikeholdsbehandling i første linje, når man ser isolert på antallet som faller inn under indikasjonsteksten, se kapittel 1.2. Antallet har vært stabilt i lengre tid, og det forventes ingen stor økning i dette tallet. På grunn av den generelle befolkningsveksten økes antallet med 0,006 % årlig. Firmaet har regnet med at 90 % av de aktuelle pasientene vil motta behandling.

Disse estimatene støttes av Norske klinikere som legemiddelverket har vært i kontakt med. I Reseptregisteret oppgis det et pasientantall på 51 enkeltpasienter i 2017 og 62 i 2018 som har fått behandling med olaparib. I følge godkjent innført bruk skal dette være pasienter med BRCA-mutasjon som får olaparib i andre linje. Pasienttallet er imidlertid noe høyere enn det som ble estimert i metodevurderingen av denne indikasjonen. Det ble budsjettet med 19 pasienter i det femte budsjettåret i andre linje. Dette kan ha flere årsaker, for eksempel at olaparib benyttes til pasienter også uten BRCA-mutasjon, eller at det benyttes til pasienter med mindre avansert sykdom. Det kan også være tilfelle at olaparib benyttes i en viss grad til pasienter som tilhører andre indikasjoner. Det er vanskelig å fastslå om en slik utglidning av forskrivningen vil forekomme også hvis olaparib blir tatt i bruk i første linje, men det er mulig. De er også mulig at det vil bli benyttet PARP-hemmere i flere linjer selv om dette i følge de klinikerne Legemiddelverket har konferer med, ikke er klinisk praksis i dag. Legemiddelverket velger å benytte de pasientanslagene som estimeres av firma, og valideres av norske klinikere som plausible, i sine

budsjettberegninger. Vi forholder oss da til den godkjente indikasjonen og til den pasientpopulasjonen som er beskrevet i innlevert dokumentasjon. Legemiddelverket mener likevel at det kan være noen flere pasienter som tilkommer ved en eventuell innføring i første linje på samme måte som det har skjedd i andre linje.

Tabell 1: Antall årlige nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza i første linje over den neste femårs-perioden – dersom Lynparza tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib))	31	31	32	32	32
Vent og se-regimet (placebo)	4	4	3	3	4

Tabell 2: Antall årlige nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza i første linje den neste femårs-perioden – dersom Lynparza IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib))	0	0	0	0	0
Vent og se-regimet (placebo)	35	35	35	35	36

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har benyttet en legemiddelkostnad i den økonomiske modellen som baserte seg på faktisk forbruk inkludert svinn, fra SOLO1-studien. Dette gav en månedlig kostnad for olaparib på 58 169 NOK i maks AUP inkl. mva. Det tas utgangspunkt i denne beregningen av den månedlige legemiddelkostnaden også i budsjettberegningene. Det er et stort usikkerhetsmoment i analysen at det ikke er kjent hva som vil bli gjennomsnittlig behandlingstid i Norge. I SOLO1-studien fullførte 62 % av pasientene 24 måneders behandling, og 10 % av pasientene fikk olaparib i mer enn 2 år. Det modelleres en gradvis avslutning av behandlingen for disse 10 % av pasientene, hvorav ca. 5 % får behandling i 4 år. Alle pasientene har sluttet på behandling etter 4,25 år. Om dette er det administrasjonsmønsteret som vil gjenspeiles i norsk klinisk praksis, er usikkert. I den helseøkonomiske analysen beregnes en gjennomsnittlig behandlingstid på 21,3 måneder, median er 24,7. Som en forenkling regner Legemiddelverket i dette budsjettet med en behandlingstid lik gjennomsnittet fra SOLO1-studien. Legemiddelkostnader per pasient blir da om lag 1,3 millioner NOK oppgitt i maks AUP inkl. mva.

Tabell 3: Legemiddelutgifter på kohortnivå– dersom Lynparza blir tatt i bruk i NOK maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	21 639 047	16 770 256			
Lynparza (olaparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		21 639 047	16 770 256		
Lynparza (olaparib) legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			22 337 088	17 705 132	
Lynparza (olaparib) legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				22 337 088	17 705 132
Lynparza (olaparib) legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					22 845 332
Sum	21 639 047	38 409 308	39 107 344	39 648 318	39 648 318

Tabell 4: Legemiddelutgifter – dersom Lynparza IKKE blir tatt i bruk i NOK maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Lynparza (olaparib) legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Lynparza (olaparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Lynparza (olaparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Lynparza (olaparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Sum	0	0	0	0	0

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon i NOK maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) får refusjon	21 639 047	38 409 308	39 107 344	39 648 318	39 648 318
Lynparza (olaparib) ikke refundert	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	21 639 047	38 409 308	39 107 344	39 648 318	39 648 318

AstraZeneca la i sitt budsjett til grunn at hver enkelt pasient hadde en behandlingstid på 19,48 måneder. Budsjettkonsekvensene for legemiddelkostnadene i spesialisthelsetjenesten blir da lavere, se tabell 6.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon, men med kortere behandlingstid opp i NOK maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) får refusjon	22 131 415	35 926 664	36 640 580	37 085 588	37 085 588
Lynparza (olaparib) ikke refundert	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	22 131 415	35 926 664	36 640 580	37 085 588	37 085 588

Legemiddelverket mener dette er konservativt da det baseres på en behandlingstid som er under den gjennomsnittlige behandlingstid som ble observert i SOLO1-studien og brukt i modellen.

Det bør bemerkes at legemiddelbudsjettet som er presentert over ikke inneholder beregninger av hvordan det å eventuelt ta Lynparza (olaparib) i bruk i første linje vil påvirke legemiddelkostnadene i de påfølgende behandlingstilstandene. Når en tar utgangspunkt i at behandlingen nå flyttes en linje fremover og legger til grunn at den ikke vil bli erstattet av noen annen aktiv behandling i andre linje der den benyttes i dag, vil det være betydelige innsparinger i andre linjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover. Ser en på et scenario der legemiddelkostnadene for de 19 pasientene som ble estimert behandlet innenfor godkjent bruk i andre linje trekkes fra i beregningene av legemiddelkostnadene i første linje, blir legemiddelkostnadene som beskrevet i tabellen under. Merk at behandlingstiden i andre linje trolig ikke er helt tilsvarende første linje. Som en forenkling er det regnet med like legemiddelkostnader per pasient i første og andre linje.

Tabell 7. Legemiddelkostnader for vedlikeholdsbehandling med olaparib i første linje fratrukket innsparinger i andre linje i NOK maks AUP inkl. mva:

	År 5
Lynparza (olaparib) får refusjon	39 648 318
Lynparza (olaparib) ikke refundert	0
Kostnader for andre linje vedlikeholdsbehandling med Lynparza (olaparib) til fratrukk (19 pasienter)	23 542 189
Budsjettvirkning av anbefaling	16 107 129

AstraZeneca har per i dag gitt en konfidensiell rabatt på olaparib via LIS. Ved bruk av LIS – legemiddelpriser blir budsjettkonsekvensene ytterligere reduserte.

Tabell 8. Legemiddelkostnader for vedlikeholdsbehandling med olaparib i første linje fratrukket innsparinger i andre linje med gjeldende LIS legemiddelpris per januar 2020 inkl. mva.:

	År 5
Lynparza (olaparib) får refusjon	██████████
Lynparza (olaparib) ikke refundert	0
Kostnader for andre linje vedlikeholdsbehandling med Lynparza (olaparib) til fratrukk (19 pasienter)	██████████
Budsjettvirkning av anbefaling LIS pris	██████████

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) som vedlikeholdsbehandling i første linje vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 39,6 millioner NOK maks AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret. Dersom man tar høyde for at behandling i 1. linje vil erstatte behandling i 2. linje, blir de årlige budsjettkonsekvensene om lag 16 millioner NOK maks AUP inkl. mva. Tilsvarende beregninger med bruk av LIS-pris inkl. mva. om [REDACTED] (uten fratregg for andre linje) og [REDACTED] (med fratregg for andre linje). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler.

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs. at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

AstraZeneca har valgt å ikke lever et vedlegg med egne kommentarer i denne saken