

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_107

Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

07-04-2020

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 sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av Zejula (niraparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Zejula i henhold til bestilling [ID2019_107](#) Zejula til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GSK.

Bakgrunn

Zejula er et legemiddel til behandling av ovarialkreft hos pasienter med tilbakefall på platinabasert kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av ovarialkreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Denne vurderingen tar bare for seg pasienter som ikke har en mutasjon i BRCA-genet. Om lag 65 pasienter er aktuelle for behandling med Zejula for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Zejula ble i den randomiserte kliniske studien sammenlignet med en vent-og-se strategi, altså oppfølging av pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom uten å gi aktiv behandling. Det er «vent og se» som er aktuelt å erstatte med Zejula i norsk klinisk praksis, og komparator i studien er dermed relevant for norsk klinisk praksis. Studien viste at Zejula forlenget tiden det tok før pasienten fikk progresjon, men det er foreløpig ikke nok data til å si noe sikkert om effekten på totaloverlevelse. GSK har derfor basert sin analyse av totaloverlevelse på data fra Studie 19 for et liknende produkt (Lynparza) hos den samme pasientpopulasjonen. Spesifikt ble totaloverlevelse for rutineovervåking hentet fra Studie 19 mens overlevelsesgevinsten for Zejula ble antatt å være den samme som PFS-gevinsten i NOVA.

Legemiddelverket mener at den relative effektstørrelsen er usikker.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ovarialkreft for denne populasjonen behandlet med rutineovervåking har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser med maksimal AUP uten mva., er merkostnad for Zejula sammenlignet med rutineovervåking:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

990 000 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket mener det er svært stor usikkerhet knyttet til estimatet for helsenytte, siden overlevelsesgevinsten er anslått basert på en sammenheng mellom progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hentet fra en studie for et annet virkestoff.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Zejula ved behandling av ovarialkreft vil være om lag 96 millioner NOK i år fem ved maksimal AUP, dersom Zejula tar hele markedet. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zejula (niraparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av niraparib i henhold til bestilling [ID2019_107](#) Zejula til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GSK.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene som er aktuelle for denne behandlingen er pasienter som har fått respons på sin andre behandling med platinabasert kjemoterapi, etter tilbakefall på førstegangsbehandling. Denne metodevurderingen gjelder pasienter som ikke har en mutasjon i BRCA-genene, og det antas at det dreier seg om omtrent 65 pasienter hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ovarialkreft for denne populasjonen behandlet med rutineovervåking har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter med ovarialkreft som har fått andregangsbehandling med platinabasert kjemoterapi blir i dag overvåket nøye for eventuelle tilbakefall, men får ingen aktiv behandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den kliniske studien (NOVA) viser godt at niraparib forsinker progresjon av ovarialkreft hos de aktuelle pasientene. I den kliniske studien er ikke overlevelsedataene modne nok til at det er mulig å vurdere sammenlignbar overlevelse mellom niraparib og standardbehandling. GSK har derfor sendt inn en analyse som baserer seg på at forholdet mellom PFS og OS er lik for niraparib, noe som betyr at overlevelsesevinsten antas å være den samme som observerte PFS-gevinsten i NOVA. Videre er overlevelsesevinsten for standardbehandling hentet fra en annen studie (Studie 19) for et liknende produkt (Lynparza) hos aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket mener det i utgangspunktet er rimelig å anta at det er omtrent lik effekt mellom niraparib og olaparib, men at en antagelse om at forholdet mellom PFS og OS er likt er vanskelig å validere. Det er også utfordrende å akseptere dette konkrete forholdet mellom PFS og OS på grunn av begrensede bevis fra litteraturen. Samtidig skyldes de umodne OS-dataene at pasientene lever lenge i studien, og ikke på grunn av utfordringer med studiedesignet. Legemiddelverket her ikke kunnet identifisere et bedre estimat, og velger derfor å legge firmaets antagelser til grunn. Vi vil imidlertid påpeke at det er svært stor usikkerhet knyttet til nytten i den innsendte analysen

Sikkerhet

De vanligste bivirkninger er reduksjon i røde og hvite blodceller, høyt blodtrykk, utmattelse, kvalme og oppkast.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det er svært stor usikkerhet knyttet til firmaets estimat for overlevelse.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene

Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til GSK, bortsett fra følgende:

- Ekstrapolering av OS data for rutineovervåkings-armen fra Studie 19 baseres på BRCAwt (wild type) populasjonen i stedet for ITT populasjonen.
- Bruk av like nytteverdier for det samme helsestadiet uavhengig av behandlingsarm.
- Inkludering av nyttetap forbundet med kvalme.
- Oppdaterte maks AUP priser (uten mva).

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maks AUP uten mva, med diskonterte tall, og per pasient

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 178 243	147 169	1 031 074
Totale QALYs	3,25	2,40	0,84
Totale leveår	4,30	3,25	1,06
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 220 599
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			986 474

Merkostnad for niraparib sammenliknet med rutineovervåking ved å bruke legemiddelets maksimal AUP) er:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

970 000 NOK per vunnet leveår.

Ved bruk av tilbudt LIS-pris uten mva er merkostnad for niraparib sammenliknet med rutineovervåking:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

GSK sitt basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Niraparib	Rutineovervåkning	Differanse
Totale kostnader	1 202 345	150 143	1 052 202
Totale QALYs	3,01	2,06	0,95
Totale leveår	3,91	2,85	1,06
Merkostnad per vunnet QALY			1 104 293
Merkostnad per vunnet leveår			988 777

De parameterne som er viktigst for IKER er:

- Legemiddelkostnaden for niraparib (pris)
- Framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Forholdet mellom totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvenser av å innføre behandling med niraparib for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at om lag 65 pasienter årlig vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med niraparib.

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling vil budsjettkonsekvensene være om lag 96 millioner NOK inkl. mva i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER omtrent 1,2 millioner kr/QALY. Legemiddelverket mener det er svært stor usikkerhet knyttet til estimatet for **helsenytte**, siden overlevelsesgevinsten er anslått basert på en sammenheng mellom progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hentet fra en studie for et annet virkestoff.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 OVARIALKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV PLATINAFØLSOM, BRCA-NEGATIV OVARIEKREFT	14
1.4.1 <i>Behandling med niraparib [5]</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON	19
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	34
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	35
4 ØKONOMISK ANALYSE	38
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	38
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	39
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	40

4.2	RESULTATER.....	45
4.2.1	<i>Firmaets basecaseanalyse</i>	45
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	45
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser.....</i>	46
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....</i>	46
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	47
6	OPPSUMMERING	48
	REFERANSER.....	50
	APPENDIKS 1 SENSITIVITETSANALYSE.....	53
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	56
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	59
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	59
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	59
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	60
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	61
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	62
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	66

LOGG

Bestilling:	ID2019_107: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline
Preparat:	Zejula
Virkestoff:	Niraparib
Indikasjon:	Zejula som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.
ATC-nr:	L01XX54
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-04-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-09-2019
Klinikere kontaktet for første gang	20-02-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	22-09-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-02-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-02-2020
Rapport ferdigstilt:	07-04-2020
Saksbehandlingstid:	203 dager hvorav 04 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 199 dager.
Saksutredere:	David Mwaura Bjørn Oddvar Strøm Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Liv Cecilie V. Thomsen LIS ekspertgruppe onkologi

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
BRCA	Brystkreft gen
BRCAm (BRCApos/BRCA+)	Mutasjon i BRCA-genet
BRCAneg (BRCA-)	BRCA-genet uten mutasjonen
BRCAwt	BRCA wild type
ECOG	European cooperative oncology group
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Overall survival, totaloverlevelse
PFS	Progression free survival, progresjonsfri overlevelse
QALY	Quality adjusted life years, kvalitetsjustert leveår
CUA	Cost utility analyse
DCO	Datakutt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
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
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

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket har tidligere vurdert niraparib til pasienter med tilbakefall av BRCA-mutert ovarialkrefte [1], slik at denne rapporten er avgrenset til pasienter uten BRCA-mutasjoner. For denne populasjonen har GSK levert inn en kostnad-effektmodell hvor niraparib sammenlignes med rutineovervåkning.

1.2 OVARIALKREFT

Ovarialkrefte (eggstokk-krefte) er krefte utgått fra cellene i eggstokkene. Betegnelsen ovarialkrefte omfatter også krefte i eggleder og primær peritonealkrefte (krefte i bukhinne). 55 % av svulstene er serøse, dvs. at de er væskedannende. Ovarialkrefte er den mest vanlige gynekologiske krefteformen og den 6. vanligste krefteform blant kvinner i Norge og ca. 450 nye tilfeller oppdages årlig. I Norge steg forekomsten fram mot midten av 1980-tallet, men har etter dette holdt seg nokså stabilt. Ovarialkrefte ses hyppigere hos kvinner som ikke har født eller har født få barn. Mange barnefødsler og p-pillebruk beskytter. En mindre del av ovarialkrefte tilfellene (5-10 %) er arvelige [2], idet man i familier med ovarialkrefte har funnet BRCA1- og BRCA2-genet. BRCA1 og BRCA2 er to gener som er involvert i genreparasjon, og mutasjoner i disse genene øker derfor risikoen for krefte. Kvinner med familiehistorie for bryst eller ovarialkrefte og kjent BRCA-mutasjon har en kumulativ livstids risiko for å utvikle ovarialkrefte på 40-50 % ved BRCA 1 og 20-30 % ved BRCA 2 sammenliknet med 2 % livstidsrisiko i den allmenne befolkningen. Gjennomsnittsalder er 59 år ved diagnostidspunktet. Sykdommen gir lite plager i tidlige stadier og 60-70 prosent av pasientene har langt kommen sykdom med spredning utenfor eggstokkene når diagnosen stilles [3]. Sykdomsstadium ved diagnose og mengden av resttumor etter kirurgi har størst påvirkning på prognosen. Sykdommen er høygradig dersom den er i FIGO¹ stadium III eller IV. Screening av friske kvinner er ikke aktuelt i dag, med unntak av kvinner med arvelig risiko for brystkrefte og eggstokkrefte.

Det var 444 nye tilfeller av ovarialkrefte i 2018 [4].

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Krefte 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 tilbakefall av platinafølsom BRCA-negativ ovarialkrefte. Beregningene er gjort i innsendt modell, men med

¹ The International Federation of Gynecology and Obstetrics

de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV PLATINAFØLSOM, BRCA-NEGATIV OVARIEKREFT

1.4.1 Behandling med niraparib [5]

- Indikasjon

Niraparib er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. Denne metodevurderingen gjelder subgruppen av pasienter med BRCA-negativ sykdom.

- Virkningsmekanisme

Niraparib er en hemmer av poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Studier *in vitro* har vist at niraparib-indusert cytotoxiskitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød. Økt niraparib-indusert cytotoxiskitet ble observert i tumorcellerlinjer med eller uten mangler i *BRCA (Breast Cancer) 1 og 2*-tumorsuppressorgenene. I ortotope xenograft-tumorer fra pasienter med høygradig serøs ovarialkreft dyrket i mus, er niraparib påvist å redusere tumorvekst i BRCA 1 og 2-mutant, BRCA-villtype, men med homolog rekombinasjonsdefekt (HRD), og i tumorer av BRCA-villtype og uten påviselig HRD.

- Dosering

Anbefalt dose er 300 mg daglig (tre 100 mg kapsler) tatt én gang daglig.

Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon.

Dersom pasientene opplever alvorlige bivirkninger, anbefales det som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Hvis bivirkningen vender tilbake, er dosereduksjon anbefalt. Hvis bivirkninger vedvarer etter et avbrudd på 28 dager, anbefales det å seponere niraparib. Hvis bivirkninger ikke er håndterbare med denne strategien med doseavbrudd og -reduksjon, anbefales det å seponere niraparib.

Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger. Anbefalte første dosereduksjon er fra tre kapsler daglig (300 mg) til to kapsler daglig (200 mg). Hvis ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan en andre dosereduksjon fra to kapsler daglig (200 mg) til én kapsel daglig (100 mg) gjøres.

- Bivirkninger

I den pivotale studien ENGOT-OV16 opplevde $\geq 10\%$ av pasientene som fikk niraparib som monoterapi følgende bivirkninger: kvalme, trombocytopeni, fatigue/asteni, anemi, konstipasjon,

brekninger, magesmerter, nøythropeni, insomni, hodepine, nedsatt appetitt, nasofaryngitt, diaré, dyspné, hypertensjon, dyspepsi, ryggmerter, svimmelhet, hoste, urinveisinfeksjon, artralgi, palpitasjoner og dysgeusi.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. 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 paklitaxel (175 mg/m²) gitt som 6 kurer med 3 ukers intervall. 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.

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.

Det gis i dag ikke vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi til disse pasientene med platinafølsom ovarialkreft uten mutasjoner i BRCA-genene (såkalt BRCA villtype eller BRCA-negativ), og i klinisk praksis følger man opp 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.

1.4.3 Komparator

Niraparib monoterapi skal gis som vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi. Ifølge klinikere er ingen vedlikeholdsbehandling (altså rutineovervåking/ «vent og se») det alternativet som i størst grad vil erstattes av niraparib i den aktuelle behandlingslinjen i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med hva GSK har valgt som komparator i sitt basecase.

Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er rutineovervåking.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ble sendt inn for å vise effekt av niraparib i denne populasjonen er den samme som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelsen. Niraparib fikk markedsføringstillatelse i november 2017.

NOVA (PR-30-5011-C eller ENGOT-OV16) [6] var en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie som sammenlignet vedlikeholdsbehandling med niraparib med placebo hos pasienter med platinafølsom ovarialkreft. Pasienter med og uten BRCA-mutasjoner ble behandlet som to uavhengige kohorter og pasientene ble randomisert uavhengig av hverandre til hver kohort. Den første pasienten ble inkludert i august 2013, og dataene i denne analysen ble hentet ut i mai 2016. Studien pågår fortsatt, og det er ventet en ny analyse i slutten av 2020.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
NOVA (ENGOT-OVA16) [6, 7]	Pasienter med platinafølsom høygradig ovarialkreft med tilbakefall som hadde fått minst 2 platinabaserte kjemoterapikurer, og som hadde var i respons på sin siste kjemoterapikur	Niraparib 300mg daglig	Placebo	Progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tiden fra randomisering til første progresjon eller død, vurdert av en uavhengig komite etter RECIST 1.1 kriteriene.	Tid til første etterfølgende behandling (TFST), Kjemoterapifritt intervall (CFI), Tid til andre etterfølgende behandling (TSST), Pasient rapporterte utfallsmål (PRO) inkludert EQ-5D-5L, PFS2, OS
Studie 19 [8, 9]	Pasienter med platinafølsom høygradig ovarialkreft med tilbakefall som hadde fått minst 2 platinabaserte kjemoterapikurer, og som var i respons på sin siste kjemoterapikur	Olaparib kapsler 400 mg daglig	Placebo	Progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tiden fra randomisering til første progresjon eller død, vurdert av utprøver etter RECIST 1.0-kriteriene. PFS ble ikke fulgt etter uke 60.	Tid til progresjon etter RECIST eller basert på CA125-nivå Sykdomskontrollrate Endring i svulststørrelse etter 12 uker og 24 uker Livskvalitet (FACT og FOSI) OS

Studier som pågår

Det pågår flere studier for bruk av niraparib i andre indikasjoner, blant annet lungekreft, brystkreft og prostatakreft. I tillegg foregår det studier for bruk av niraparib hos pasienter med ovarialkreft som responderer på sin første kjemoterapi, og studier på kombinasjon med immunterapi.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte analysen baserer seg på en undergruppe (BRCA-negative pasienter) fra studien som lå til grunn for innvilget markedsføringstillatelse. Studien er direkte sammenlignende og ingen vedlikeholdsbehandling (tilsvarende «vent og se», jfr. kapittel 1.4) er komparator. NOVA studien var dobbeltblindet, noe som reduserer faren for bias av subjektive endepunkter. Studien hadde uavhengige kohorter for BRCA-positive og BRCA-negative pasienter, og dataene ble vurdert separat. Endepunktene i studien vurderes som relevante og PFS er tilstrekkelige modne til å analysere. Data for OS er så umodne at det er vanskelig å vurdere effekten på OS basert på NOVA-studien. Dette gjør at dataene ikke er tilstrekkelig robuste til å inngå i analysen. Siden fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet har Legemiddelverket valgt å bruke eksterne data fra Studie 19 for olaparib for OS i denne analysen, i påvente av modne OS data fra NOVA. Det er ventet en oppdatert analyse av NOVA-studien i slutten av 2020, og denne analysen vil kunne gi bedre estimater for vurdering av overlevelse.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Niraparib vil i norsk klinisk praksis bli brukt i henhold til indikasjon, altså hos voksne kvinner med høygradig ovarialkreft som har fått respons på andregangs behandling med platinabasert kjemoterapi, etter å ha hatt progresjon på førstegangs behandling etter mer enn 6 måneder. For denne metodevurderingen er det behandling av pasienter uten mutasjoner i BRCA som er aktuelt.

Pasienter med FIGO-stadium IV, og en del pasienter med FIGO-stadium IIIc, vil i tillegg ha fått bevacizumab i første linje dersom retningslinjene følges [10].

Median alder for alle kvinner med ovarialkreft var i Norge 68 år i 2018, gjennomsnittsalderen var noe lavere [11].

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra den kliniske studien er oppsummert i Tabell 4. Pasientene som er aktuelle for denne metodevurderingen er pasienter uten BRCA-mutasjoner.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Pasientkarakteristika fra NOVA-studien [7]

Characteristic	Germline <i>BRCA</i> Mutation		No Germline <i>BRCA</i> Mutation	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Median age (range) — yr	57 (36–83)	58 (38–73)	63 (33–84)	61 (34–82)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status — no. (%)				
0	91 (65.9)	48 (73.8)	160 (68.4)	78 (67.2)
1	47 (34.1)	17 (26.2)	74 (31.6)	38 (32.8)
Cancer stage — no. (%)†				
I or II	23 (16.7)	10 (15.4)	22 (9.4)	5 (4.3)
III	95 (68.8)	46 (70.8)	173 (73.9)	86 (74.1)
IV	20 (14.5)	9 (13.8)	38 (16.2)	24 (20.7)
Time to progression after penultimate platinum therapy — no. (%)				
6 to <12 mo	54 (39.1)	26 (40.0)	90 (38.5)	44 (37.9)
≥12 mo	84 (60.9)	39 (60.0)	144 (61.5)	72 (62.1)
Best response to most recent platinum therapy — no. (%)				
Complete	71 (51.4)	33 (50.8)	117 (50.0)	60 (51.7)
Partial	67 (48.6)	32 (49.2)	117 (50.0)	56 (48.3)
Previous bevacizumab use — no. (%)	33 (23.9)	17 (26.2)	62 (26.5)	30 (25.9)
Germline <i>BRCA</i> mutation — no. (%)				
<i>BRCA1</i>	85 (61.6)	43 (66.2)	NA	NA
<i>BRCA2</i>	51 (37.0)	18 (27.7)	NA	NA
<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> rearrangement, or both	9 (6.5)	4 (6.2)	NA	NA
Previous lines of chemotherapy — no. (%)‡				
1	1 (0.7)	0	0	0
2	70 (50.7)	30 (46.2)	155 (66.2)	77 (66.4)
≥3	67 (48.6)	35 (53.8)	79 (33.8)	38 (32.8)

* There were no significant differences between the niraparib group and the placebo group. NA denotes not applicable.

† Staging was performed with the use of the International Federation of Gynecology and Obstetrics system. Among the patients without a germline *BRCA* mutation, data with respect to staging were not available for one patient in the placebo group, and one patient in the niraparib group had stage 0 disease at the time of diagnosis.

‡ Among the patients without a germline *BRCA* mutation, data with respect to previous lines of therapy were not available for one patient in the placebo group.

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

I den innsendte modellen er populasjonen basert på pasientene uten *BRCA*-mutasjoner fra NOVA-studien. Ved modellstart er de *BRCA*-negative pasientene 63 år slik som i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at populasjonen fra NOVA-studien gjenspeiler populasjonen i norsk klinisk praksis på en akseptabel måte. Basert på data fra studien og Kreftregisteret antar Legemiddelverket at en gjennomsnittsalder på 63 år er sannsynlig. Dette er en del lavere enn det som er observert i

Kreftregisteret, men Legemiddelverket antar at pasientene som er friske nok til å tolerere to runder med platinabasert kjemoterapi vil være yngre enn gjennomsnittet.

Legemiddelverket godtar innsendt pasientpopulasjon.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter som skal behandles med niraparib vil bli behandlet som beskrevet i den godkjente preparatomtalen [5]. Dette innebærer en startdose på 300 mg daglig, men at pasientene kan redusere dosen inntil 2 ganger (først til 200 mg daglig, deretter til 100 mg daglig), dersom de opplever uakseptable bivirkninger.

Behandlingen skal seponeres ved uakseptabel toksisitet, inkludert hos pasienter som opplever uakseptable bivirkninger på 100 mg og pasienter hvor bivirkningene ikke går over i løpet av 28 dager, eller ved progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I NOVA-studien startet alle pasientene med 300 mg daglig. Pasienter som fikk uakseptable bivirkninger kunne redusere dosen etter samme skjema som beskrevet i produktomtalen. De fleste pasientene (68,9 %) reduserte dosen på grunn av bivirkninger i løpet av studien. I studien gikk gjennomsnittlig dose per syklus ned de første 5 syklusene, før den nådde et platå. Gjennomsnittlig dosering i hver syklus er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Gjennomsnittlig dosering for hver syklus. Hentet fra innsendt dokumentasjon.

Table 11: Mean dose per day per cycle for non-gBRCAmut

Cycle	Non-gBRCAmut	
	Mean daily dose (mg)	N
1	300.00	231
2	250.72	207
3	227.32	194
4	206.21	177
5+	197.26	912

En amerikansk studie basert på utleveringer fra apotek, fant også en gjennomsnittlig dosering på rundt 200 mg per dag i klinisk praksis [12].

I den kliniske studien fikk pasientene behandling med niraparib i median 9,3 måneder.

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

I den innsendte modellen er doseintensiteten som i Tabell 5. Behandlingsvarighet er fremskrevet basert på observert behandlingens lengde.

Legemiddelverkets vurdering

Doseringen, og reglene for reduksjon av dose i den kliniske studien tilsvarer det som er beskrevet i den godkjente preparatomtalen. Legemiddelverket antar at man i norsk klinisk praksis vil behandle BRCA-negative pasienter i tråd med preparatomtalen til niraparib. Legemiddelverket godtar også doseintensiteten fra studien samt firmaets framskriving av behandlingens lengde - for en nøyere diskusjon av dette, se kapittel 3.4.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft og som ikke har BRCA mutasjon har per i dag ingen standard vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall. Ved platinasensitiv førstegangs residiv har retningslinjer til nå indikert ny platinabasert kjemoterapi etterfulgt av «vent og se»/rutineovervåkning [10].

Legemiddelverkets antar derfor at rutineovervåkning (tilsvarende placebo i den kliniske studien) vil være det mest reelle behandlingsalternativ til vedlikeholdsbehandling med niraparib monoterapi etter avsluttet platinabasert kjemoterapi for residiverende ovarialkreft.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte kliniske studien fikk pasientene placebo, i tillegg til at de ble monitorert med tanke på sykdomsutvikling.

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

I modellen er placeboarmen fra studien benyttet som komparator. Det er ingen spesifikke legemiddelkostnader knyttet til denne behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at pasienter med platinafølsom ovarialkreft uten BRCA-mutasjoner i klinisk praksis ikke vil få aktiv behandling mellom platinakurene, men vil overvåkes for progresjon, og at dette vil tilsvare placeboarmen i studien.

Legemiddelverket godtar modelleringen av komparator.

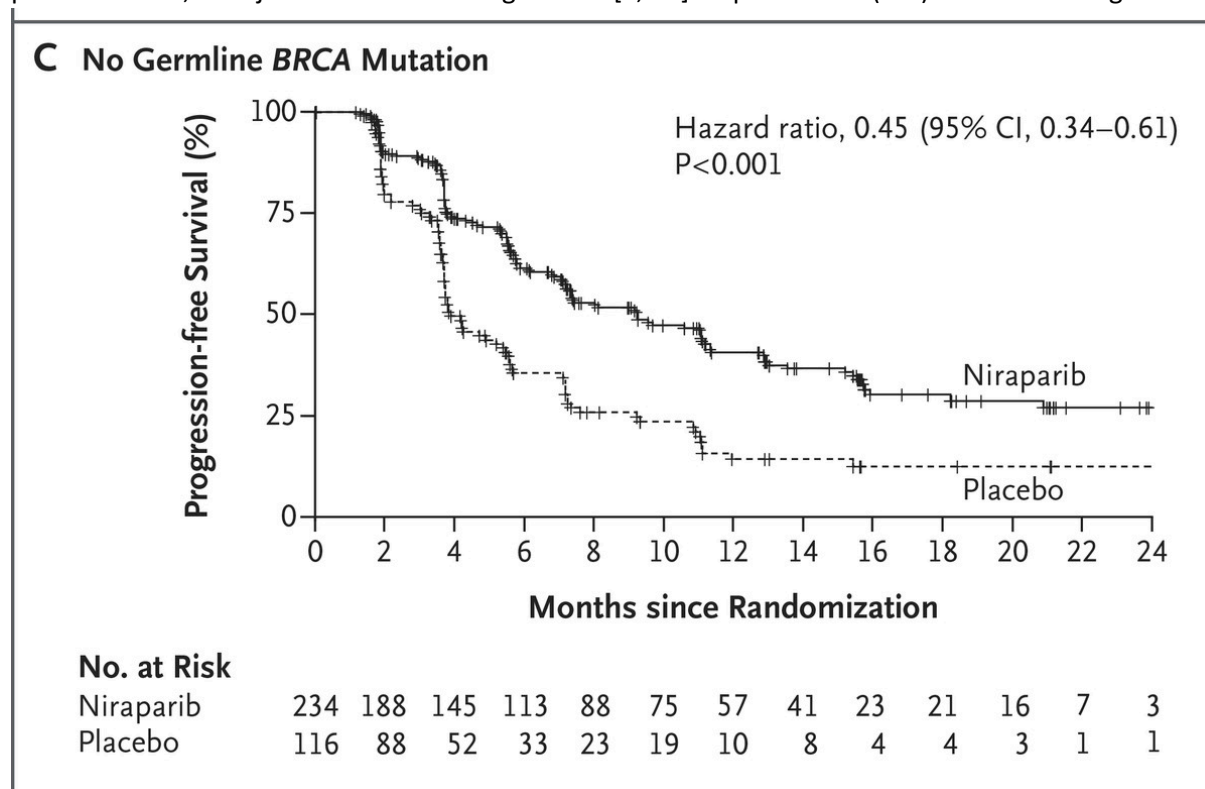
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

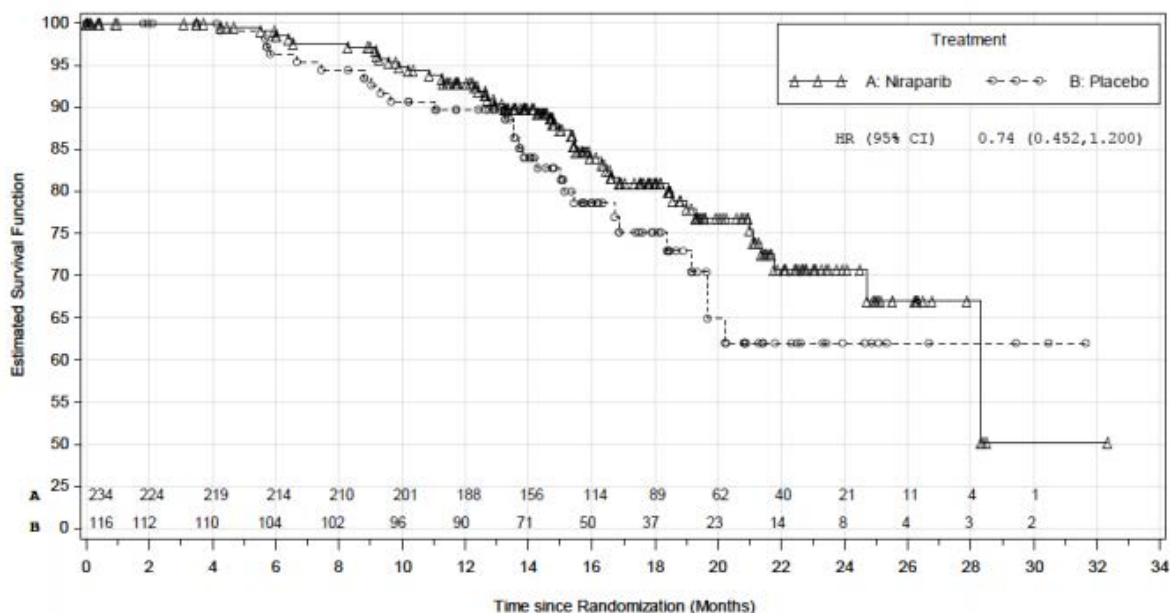
Det primære endepunktet i den kliniske studien var progresjonsfri overlevelse. PFS var i studien definert som tiden fra randomisering til første progresjon eller død, vurdert av en uavhengig komite etter RECIST

v.1.1 kriteriene. Median PFS var 9,3 måneder i niraparibarmen, sammenlignet med 3,9 måneder i placeboarmen, forskjellen var statistisk signifikant [7, 13]. Kaplan-Meier (KM) data er vist i Figur 1.



Figur 1 Kaplan-Meier plot av progresjonsfri overlevelse i NOVA-studien, Vurdert av en uavhengig komité [7].

Ved data «cut off» for primær analyse for PFS, som er det som ligger til grunn for helseøkonomiske analysen, var 44 av 234 (19 %) pasienter i niraparibarmen og 27 av 116 (23 %) pasientene i placeboarmen døde, f. KM plottet er vist i Figur 2.



Figur 2 Totaloverlevelse hos pasienter uten BRCA-mutasjoner fra NOVA-studien. Merk at y-aksen ikke er lineær [13].

Innsendt helseøkonomisk modell

GSK har sendt inn en «partitioned survival» modell der modellering av PFS, OS og tid til opphør av vedlikeholdsbehandling med niraparib (TTD) ble framskrevet over tidshorizonten. Framskrivning av PFS og TTD var basert på PFS og TTD KM data per behandlingsarm fra NOVA for ikke-BRCA-muterte pasienter. TTD ble ekstrapolert uavhengig av PFS. Totaloverlevelse (OS) for rutineovervåkning ble hentet fra ITT-populasjon i Studie 19 (en studie gjort med PARP-hemmeren olaparib), mens behandlingseffekten av niraparib på OS var basert på PFS gevinsten fra NOVA. Korrelasjonen mellom PFS og OS ble etablert basert på data for BRCA-negative pasienter fra studie 19.

Hvor mye av PFS fordelingen fra NOVA blir overført til OS fordelingen påvirker i stor grad den relative effekten av niraparib sammenlignet med rutineovervåkning, og dermed kostnadseffektiviteten av niraparib. GSK har valgt et 1:1-forhold i sin basecase, altså at 1 måneds PFS-gevinst gir 1 måneds OS-gevinst.

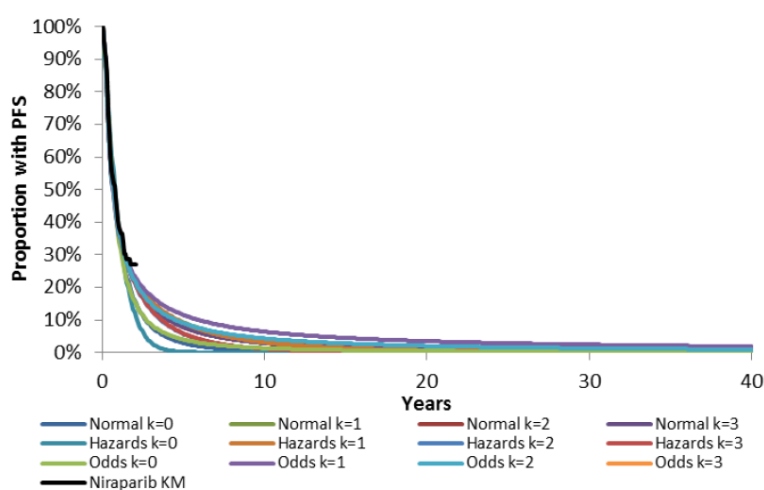
PFS ekstrapolering

PFS KM data fra niraparibarmen og vent og se-armen ble hentet fra NOVA (ikke-gBRCAmut). Standard parametriske funksjoner og 12 splinefunksjoner ble tilpasset KM data slik at effekten kunne ekstrapoleres utover NOVAs oppfølgingstid.

Den mest passende fordelingen for begge behandlingsarmene ble valgt ved å ta i betraktning klinisk plausibilitet, statistisk passform (Akaike informasjonskriterium [AIC]) og visuell inspeksjon. Klinisk plausibilitet ble vurdert basert på andelen pasienter som var progresjonsfri etter 5 og 10 år.

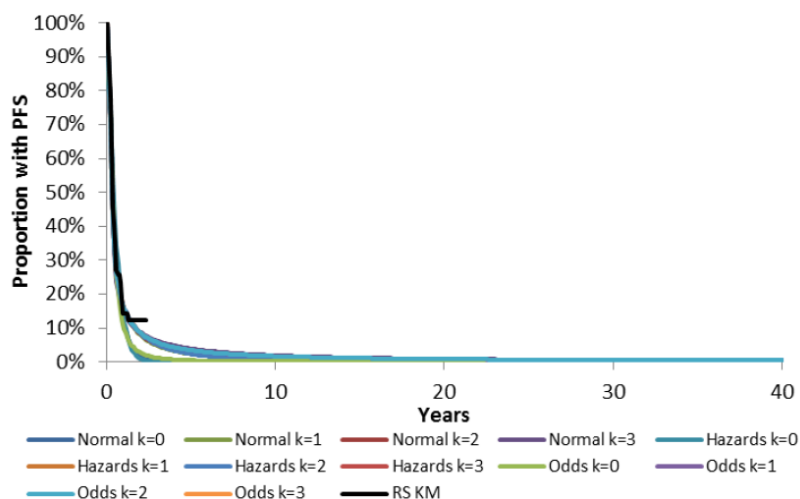
Splinefunksjoner ble i GSKs analyse ansett som mer passende enn standard parametriske funksjoner. Følgende 12 fleksible spline-modeller ble tilpasset pasientnivådata for PFS fra NOVA: Hasarder, knuter (k) = 0, 1, 2, 3; Odds, k = 0, 1, 2, 3; og Normal k = 0, 1, 2, 3 [14].

Splinefunksjon (Normal, k = 3) hadde den laveste totale AIC-summen for niraparib- og rutineovervåknings-armene. Imidlertid ble andelen av niraparib pasienter som var levende og progresjonsfri etter 5 år (7,99%) vurdert som for lav i forhold til kliniske data som var tilgjengelig fra Studie 19 etter 5 år; nemlig 14% [15]. Splinefunksjon (Normal, k = 1) hadde den nest laveste totale AIC-poengsummen for niraparib- og rutineovervåknings-armene. Andelen niraparib pasienter som er i live og uten progresjon for Normal k = 1 splinekurve var 9,38% etter 5 år og 3,98% etter 10 år. Disse anslagene er mer i tråd med resultatene for olaparib fra Studie 19. Figur 3 og Figur 4 viser passformen av en splinefunksjon (Normal, k =1) til KM data for niraparib og RT. Ifølge klinikerne som GSK har kontaktet, er det ingen grunn til å anta at niraparib ville være mindre effektivt enn olaparib i klinisk praksis, og derfor ble spline Normal k = 1 kurve modellert som GSK sitt basecase. Ved å bruke denne funksjonen ble gjennomsnittlig PFS beregnet til henholdsvis 2,06 og 0,83 år for niraparib og rutineovervåkning, basert på området under kurven (AUC) ved bruk av trapesregelen. Gjennomsnittlig forskjell i PFS var 1,32 år.



Abbreviation: k – knotts; KM- Kaplan-Meier; PFS – progression-free survival

Figur 3 Fleksible distribusjoner og KM for niraparib PFS, ikke-gBRCAmut populasjon



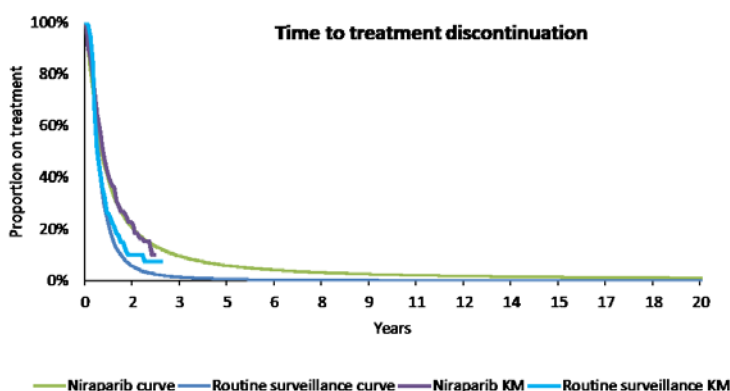
Abbreviation: k – knotts; KM- Kaplan-Meier; PFS – progression-free survival

Figur 4 Fleksible distribusjoner og KM for rutineovervåknings PFS, ikke-gBRCAmut populasjon.

Tid på vedlikeholdsbehandling

For å ekstrapolere TTD over en levetidshorison og oppnå gjennomsnittlig tid på vedlikeholdsbehandling (TOMT) for hver behandling, ble seks standard parametriske fordelinger montert til KM data fra hver behandlingsarm.

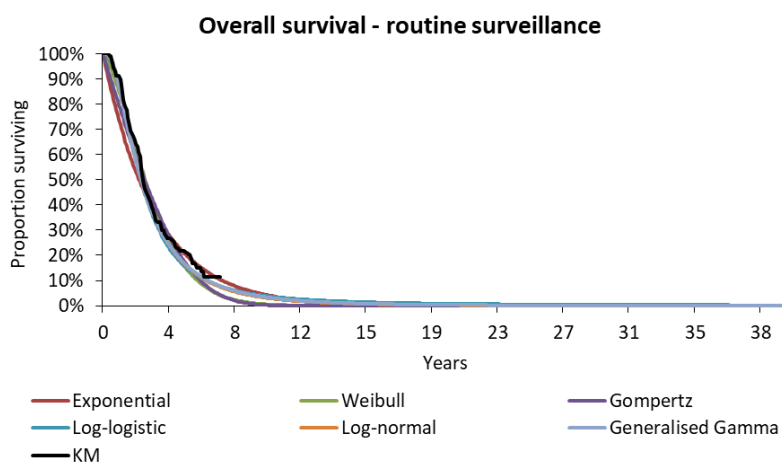
Gompertz- og log logistisk-fordelingen hadde den beste matematiske passformen for henholdsvis niraparib og vent og se. For å unngå å bruke forskjellige funksjoner for de ulike behandlingsarmen ble de totale AIC- og BIC-poengsummene brukt til å informere valg av kurve. Log logistisk-distribusjonen ga best passform og ble valgt i basecase (Figur 5). TTD ble satt til null etter 20 år for å sikre at ingen pasienter fikk vedlikeholdsbehandling utover dette tidspunktet.



Figur 5 Log logistisk distribusjon med en maksimal behandlinglengde på 20 år for TTD KM data fra NOVA, ikke-gBRCAmut populasjon

OS ekstrapolering

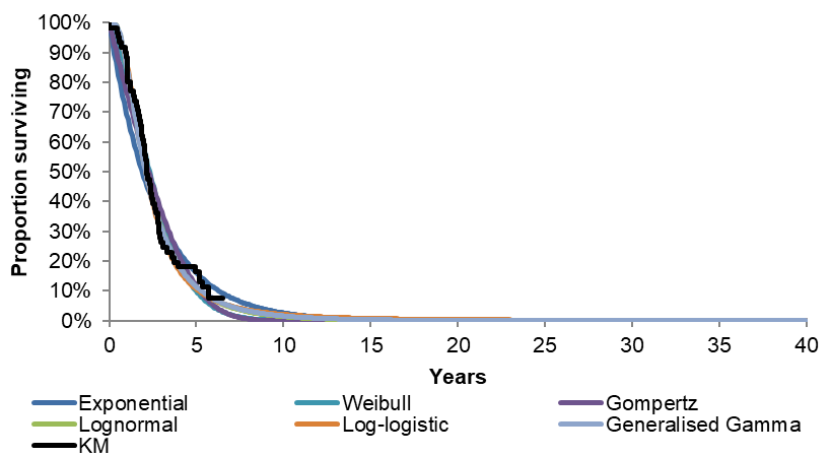
Siden OS data fra NOVA studien var umodne (20% av pasientene døde ved siste datakutt), ble OS KM data for vent og se ITT-populasjonen i Studie 19 digitalisert (basert på [8]), ved hjelp av «GetData Graph Digitizer». For å ekstrapolere OS over en levetidshorison og oppnå gjennomsnittlig OS for vent-og-se-armen ble standard parametriske fordelinger montert til KM data for rutineovervåkingsarmen (Figur 6). Log normal-fordelingen ble valgt basert på den beste visuelle og matematiske passformen.



Figur 6 Parametriske funksjoner tilpasset OS KM data for RS fra Studie 19, ITT populasjon.

Gjennomsnittlig OS for vent og se ble beregnet til 3,02 år basert på ekstrapolering av digitaliserte KM data fra ITT populasjonen i Studie 19 [8].

På forespørsel fra Legemiddelverket sendte GSK parametrisering av KM data for rutineovervåking for BRCAwt-populasjonen (BRCA villtype, en undergruppe av ikke-gBRCAmut populasjonen som dekker de fleste pasientene) fra studie 19 [8]. Log normal-fordelingen ble her valgt av GSK basert på den beste visuelle og matematiske passformen (Figur 7). Gjennomsnittlig OS for rutineovervåking i denne populasjonen ble beregnet til 2,71 år.



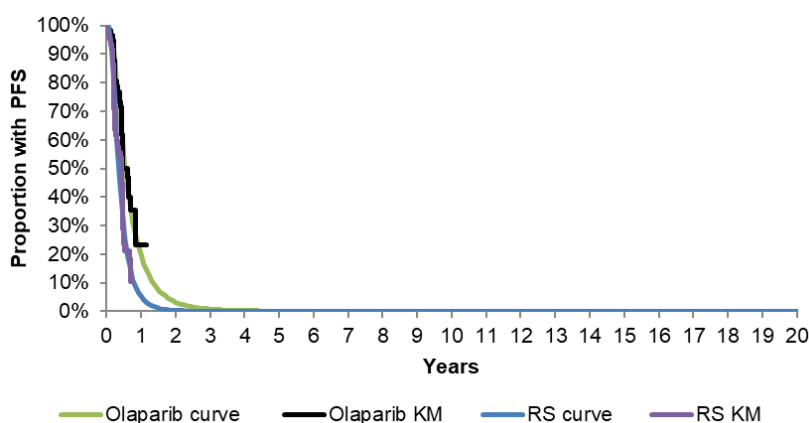
Figur 7 Parametriske funksjoner tilpasset OS KM data for RS fra Studie 19, BRCAwt populasjon.

PFS: OS forhold

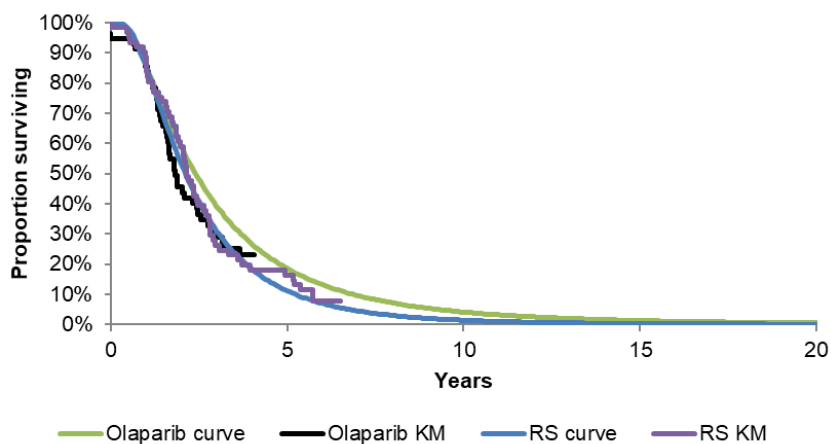
Langsiktige OS anslag for niraparib ble modellert ved å korrelere den absolutte behandlingseffekten av niraparib på BICR-vurdert PFS (målt ved RECIST v1,1) i ikke-BRCAmut populasjonen fra NOVA, til gjennomsnittlig OS ekstrapolert med log normal for vent og se-armen i Studie 19 (ITT populasjon). Den absolutte behandlingseffekten i Studie 19 var basert på en gjennomsnittlig utprøvervurdert PFS fordel (målt ved RECIST v1,0) på 1,23 år som ekstrapolert med splinefunksjonen (Normal, $k = 1$). Det ble antatt et forhold 1: 1 mellom PFS fordel og OS fordel for basecase. Gjennomsnittlig OS for niraparib ble beregnet til 4,25 år ($3,02 + 1 * 1,23$, jfr. at gjennomsnittlig OS for vent og se ble beregnet til 3,02 år basert på ekstrapolering av digitaliserte KM data fra ITT populasjonen i Studie 19).

GSK støttet antagelser for størrelsen på et PFS:OS forhold i NOVA studien med resultatene fra Studie 19. PFS og OS kurver for olaparib og vent og se-armen fra Studie 19 [8] ble digitalisert separat for ITT og BRCAmut populasjonene. Effekten ble deretter ekstrapolert utover studiens oppfølgingstid. Den beregnede ratioen av en gjennomsnittlig OS fordel over PFS fordel var 2,23 (3,40 for begrenset gjennomsnitt, *restricted mean*) for BRCAmut populasjonen og 2,24 (4,63 for begrenset gjennomsnitt) for ITT populasjonen. GSK har derfor hevdet at et 1:2 forhold mellom PFS fordel og OS fordel ville være sannsynlig.

På forespørsel ga GSK en relevant analyse av PFS:OS forhold basert på BRCAwt populasjonen fra Studie 19 [8, 16]. Log normal funksjon ble valgt for PFS og OS ekstrapolering basert på den beste matematiske og visuelle passformen. Imidlertid antyder den lange halen av log normal for PFS at pasienter kan være progresjonsfrie utover 40 år. Etter råd fra en klinisk ekspert ble dette ansett for å være klinisk urealistisk, og derfor ble distribusjonen begrenset til anbefalte 20 år slik at pasienter ikke kunne være progresjonsfri etter 20 år. I tillegg ble en regel anvendt slik at andelen pasienter som er progresjonsfrie ikke kan være større enn andelen pasienter i live på noe tidspunkt. Parametrisering av PFS og OS KM kurver fra BRCAwt populasjonen i Studie 19 er presentert i Figur 8 og Figur 9.



Figur 8 Etablere PFS:OS forhold: PFS KM og log normal distribusjon med 20 års cap for olaparib og vent og se-armen, BRCAwt populasjon fra Studie 19 [16].



Figur 9 Etablere PFS:OS forhold: OS KM og log normal distribusjon for olaparib og RS, BRCAwt-populasjon fra Studie 19 [8].

Det begrenset gjennomsnittet «restricted mean» for OS fra KM data for olaparib og vent-og-se var henholdsvis 2,81 år og 2,56 år i BRCAwt-populasjonen. Det begrensede gjennomsnittet «restricted mean» for PFS fra KM data fra olaparib og vent-og-se armene var henholdsvis 0,62 år og 0,42 år. De resulterende gjennomsnittsforskjellene var henholdsvis 0,25 og 0,19 år for OS og PFS. Ved å bruke disse dataene kan man beregne at gjennomsnittlig OS fordel er 1,29 (0,25 / 0,19) ganger gjennomsnittlig PFS fordel (begrenset gjennomsnitt basert på KM-data(Tabell 6).

Tabell 6 PFS:OS forhold basert på gjennomsnittlig OS og PFS forskjell mellom armer (dvs. fordel) fra Studie 19, BRCAwt populasjon

	Routine surveillance	Olaparib	Difference	Mean OS difference / Mean PFS difference
Kaplan Meier data				
Restricted mean PFS	0.42	0.62	0.19	1.29
Restricted mean OS	2.56	2.81	0.25	
Lognormal fitted parametric distribution				
Mean PFS	0.44	0.70	0.26	2.44
Mean OS	2.71	3.36	0.64	

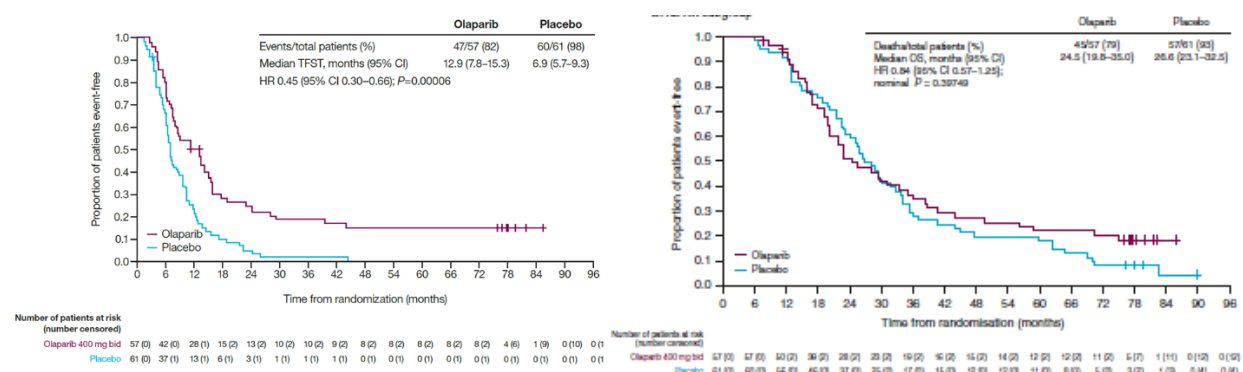
Legemiddelverkets vurdering

Sammenligning av Studie 19 og NOVA

GSK bruker resultatene fra Studie 19 for å validere langsiktige PFS ekstrapolasjoner for niraparib i den økonomiske modellen. Vent-og-se data fra Studie 19 basert på ITT populasjonen brukes også direkte i modellen som en erstatning for vent-og-se OS data fra NOVA.

Studie 19 var en fase II randomisert, dobbeltblind multisenterstudie for å vurdere effekten av olaparib (400 mg to ganger daglig) i behandlingen av pasienter med platinasensitiv eggstokkreft med høy grad med tilbakefall etter behandling med to eller flere platinaholdige kurer. Olaparib er, som niraparib, en PARP-hemmer.

I den nyeste publikasjonen av Studie 19 ble resultater for tid til første påfølgende behandling (TFST, 87% modne data, median oppfølging 77,4 måneder, ITT) og OS (79% modne data (210 dødsfall fra 265 pasienter, ITT), med en median oppfølging på 78,0 måneder) for BRCAwt populasjonen presentert [9]. Siden ingen tumorvurderinger ble utført i Studie 19 etter primær DCO (30. juni 2010), mente GSK at TFST representerer et rimelig langtids surrogat for PFS, som ble analysert med en median på 5,6 måneders oppfølging. Resultatene for TFST og OS for BRCAwt befolkningen er presentert Figur 10. TFST (betraktet som et surrogat for PFS av forfatterne), venstre, og OS for olaparib og RT fra Studie 19, høyre, BRCAwt populasjon, datakutt 8. mai 2016



Figur 10 TFST (betraktet som et surrogat for PFS av forfatterne), venstre, og OS for olaparib og rutineovervåking fra Studie 19, høyre, BRCAwt populasjon, datakutt 8. mai 2016 [9]

Likheten av studiedesign i Studie 19 og NOVA har tidligere vært evaluert av Legemiddelverket for pasienter med mutasjoner i BRCA-genet [1]. Legemiddelverket mente at det er noen viktige forskjeller i PFS definisjonen og vurderingstiden, men at de ikke har identifisert noen klar retning i skjevheten mellom studiene. I NOVA ble PFS vurdert av en uavhengig komité og alle radiologiske og kliniske progresjonshendelser, bestemt av RECIST v1.1 og kliniske kriterier, dvs. økning i CA-125 med bekreftet respons ved annen test, f.eks. ultralyd eller kliniske symptomer, og dødsfall ble inkludert. I Studie 19 ble PFS vurdert av utprøver etter RECIST 1.0-kriterier og bare radiologiske hendelser og død ble vurdert. Vurderingsintervallene var lengre i Studie 19 (24-ukers intervaller etter uke 60) enn i NOVA (12-ukers intervall etter uke 56).

AstraZeneca, produsenten av olaparib, har publisert en indirekte behandlingsammenligning (ITC) av olaparib versus niraparib hos pasienter med platinasensitiv, tilbakefall, ikke-kimbane BRCA-mutert (gBRCAm) eggstokkreft [17]. Pasientegenskaper ved inkludering var generelt sammenlignbare på tvers av

studiene, bortsett fra forskjeller i andelen pasienter med ECOG PS 0 eller 1 (Tabell 7). Denne indirekte sammenligningen viste ingen signifikant forskjell i PFS eller TFST mellom olaparib og niraparib kapsler som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med ikke-BRCAMut, etter respons til cellegift.

Tabell 7 Demografiske egenskaper hos pasienter med ikke-gBRCAMut inkludert i NOVA og Studie19.

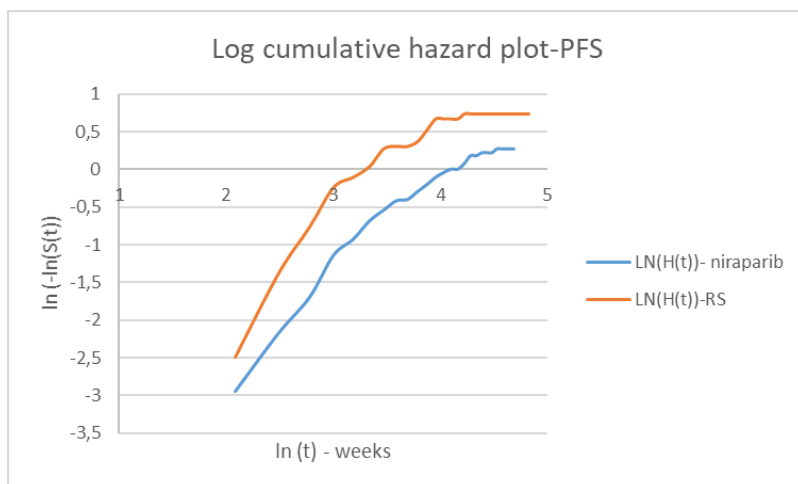
Characteristics	NOVA		Study 19	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo
N	234	116	50	64
Median age (yrs)	63	61	60.5	62
ECOG performance status, n (%)				
0	160 (68.4)	78 (67.2)	41 (82)	48 (75)
1	74 (31.6)	38 (32.8)	8 (16)	14 (21.9)
Platinum sensitive, n (%)				
Partial	90 (38.5)	44 (37.9)	18 (36)	23 (35.9)
Full	144 (61.5)	72 (62.1)	32 (64)	41 (64.1)
Best response to most recent previous therapy, n (%)				
Complete	117 (50)	60 (51.7)	17 (34)	30 (46.9)
Partial	117 (50)	56 (48.3)	33 (66)	34 (53.1)
Previous lines of chemotherapy, n (%)				
2	155 (66.2)	77 (66.4)	26 (52)*	35 (54.7)*
>3	79 (33.8)	38 (32.8)	24 (48)	29 (45.3)

N, number of evaluable patients; n, number of patients with outcome; yrs, years
The pink colour indicates differences in trial population across the two trials.
*Proportion of patients with <3 previous lines of chemotherapy.

Legemiddelverket mener at det bør benyttes data fra studier på aktuelt virkestoff når det gjelder måling av effekt samt ekstrapolering. Gitt diskusjonen over og i kapitel 6 om likheten i virkemekanismen, studieutforming, pasientkarakteristika og ITC resultatene, velger Legemiddelverket å akseptere likevel bruk av langtidsdata fra studie 19 i modellen.

PFS ekstrapolering

GSK har inkludert et utvalg av syv standard parametriske funksjoner og 12 splinefunksjoner for ekstrapolering av PFS i den helseøkonomiske modellen. Bruken av splinefunksjoner kan være berettiget hvis log kumulativ hasard plottet vs. logaritmen av tid ikke viser en rett linje. Legemiddelverket har transformert KM overlevelsedata fra NOVA og inspisert linearitet av kurvene. Som Figur 11 viser er kurvene ikke rette, og bruken av splinefunksjoner kan være berettiget.



Figur 11 Log kumulativ hasard plot av PFS KM data fra NOVA.

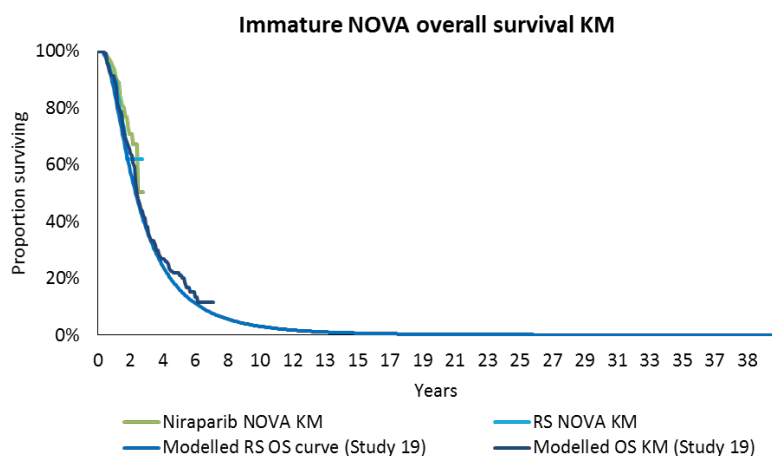
GSK valgte en splinefunksjon med 1 knute i normal skala for basecase. Legemiddelverket er enig i at anvendelsen av denne splinefunksjonen på PFS KM data ga en god matematisk passform og de langsiktige anslagene var klinisk sannsynlige.

TTD ekstrapolering

GSK valgte log logistisk for begge behandlingsarmer på grunn av den beste totale AIC- og BIC-matematiske passformen. Fordelingen passer niraparibarmen godt, men undervurderer KM kurven for vent-og-se-armen. Ingen av de resterende 5 standard parametriske funksjonene gir bedre passform. GSK har ikke gitt et bredere utvalg av parametriske kurver for TTD, men siden det ikke påløper egne legemiddelkostnader i vent-og-se-armen, vil ikke denne parameteren påvirke resultatene i stor grad. Legemiddelverket godtar valget av log logistisk for begge behandlingsarmer.

OS ekstrapolering

Legemiddelverket er enig i at OS data fra NOVA var for umodne og oppfølgingstiden var for kort til å kunne brukes til langsiktige anslag av effekt. Gitt likheten av studiedesign i Studie 19 og NOVA, samt pasientkarakteristika og objektiviteten til OS endepunktet, godtar Legemiddelverket bruken av OS data fra vent-og-se-armen i Studie 19 i modellen som om de var hentet fra NOVA. Figur 12 viser at selv om OS kurven for rutineovervåking fra NOVA er umoden, følger den i stor grad formen på rutineovervåking KM kurven fra Studie 19.



Figur 12 Justering av RS OS kurver fra NOVA til Studie 19.

I sitt basecase valgte GSK å bruke OS gjennomsnitt på 3,02 år for RS fra Studie 19 basert på ITT populasjonen. På forespørsel ga GSK parametrisering av OS data fra rutineovervåkingsarmen i Studie 19 basert på BRCAwt populasjonen. Oppdatert gjennomsnittlig OS basert på lognormal parametrisering var 2,71 år. Selv om anvendelsen av BRCAwt-populasjonsdata ikke påvirker modellutfallet i særlig grad, velger Legemiddelverket å bruke gjennomsnittlig OS-verdi fra BRCAwt-populasjonen i modellen, da det er relevant for denne metodevurderingen. Lognormal gir best matematisk passform til OS KM data for vent-og-se, og den visuelle passformen er god.

PFS: OS forhold

GSK antok et forhold på 1:1 mellom PFS og OS fordel av niraparib. I modellen ble den gjennomsnittlige PFS fordelen på 1,23 år påført på gjennomsnittlig OS for rutineovervåkingsarmen som hentet fra Studie 19. Den gjennomsnittlige PFS fordelen på 1,23 var en forskjell mellom gjennomsnittlig niraparib PFS og gjennomsnittlig vent-og-se PFS. GSK hevdet at gitt likheten mellom niraparib og olaparib, et 1:1 forhold er for konservativt for niraparib da PFS: OS fordelingsratio i BRCAwt populasjonen fra Studie 19 var 1:1,29 (begrenset gjennomsnitt), eller til og med 1:2,44 (ekstrapolert gjennomsnitt).

Legemiddelverket vil trekke frem at styrken i korrelasjonen mellom PFS og OS fra Studie 19 ikke er blitt vist. Det er foreløpig ingen støtte fra litteraturen som antyder at PFS fordel skal gjelde OS i den ikke-BRCA muterte populasjonen i et forhold på 1:1. I Studie 19, DCO 30. juni 2010, var PFS HR 0,54 (95% KI 0,34, 0,85) og 0,99 (0,63, 1,55) for OS i ikke-BRCA muterte populasjonen, noe som indikerte at ingen av PFS fordelene konverterte til OS fordel. I den oppdaterte analysen av Studie 19 [9] var HR ved veldig modne (87 %) TFST-data (betraktet av forfatterne som et surrogat for PFS) 0,45 (0,30; 0,66) og 0,84 (0,57, 1,25) for 79% modent OS. Disse oppdaterte dataene viser at svært liten del av TFST fordel konverteres til OS fordel. PFS er ikke analysert etter den primære analysen, og det er 6 år i forskjell mellom siste datakutt for PFS og OS i Studie 19. Denne forskjellen i siste datakutt er en annen begrensning som introduserer stor usikkerhet i PFS: OS ratio parameteren.

Det bemerkes også at modellert gjennomsnittlig OS for niraparib på 3,94 år er større enn gjennomsnittlig OS på 3,36 år modellert for olaparib i BRCAwt befolkningen. Gitt at det ikke er vist at niraparib har bedre effekt enn olaparib i denne populasjonen, mener Legemiddelverket at den modellerte OS fordel for niraparib ikke er konservativ, og når man sammenligner olaparib og niraparib er niraparib-effekten heller noe overestimert.

Oppsummering

Legemiddelverket aksepterer vanligvis ikke eksterne data som en kilde til effektivitet i modellen. Det erkjennes imidlertid at OS data fra NOVA var for umodne til å kunne brukes direkte til ekstrapolering over lang tid. Siden fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet har Legemiddelverket valgt å bruke eksterne data for OS i denne analysen, i påvente av modne OS data fra NOVA. Både niraparib og olaparib er PARP-hemmere, og Studie 19 som undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib sammenlignet med standardbehandling i en tilsvarende indikasjon, er foreløpig det beste tilgjengelige observasjonen av OS fordel for PARP-hemmere. Gitt likheten i virkningsmåten, studieutforming, pasientkarakteristika og ITC resultatene [17], aksepterer Legemiddelverket at langtidsresultater fra Studie 19 kan brukes i modellen for niraparib armen. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konferert støtter også dette.

Legemiddelverket aksepterer bruk av en splinefunksjon (Normal, 1 knot) for PFS ekstrapolering av KM data for begge behandlingsarmer fra NOVA. Tilsvarende aksepteres valget av log logistisk distribusjon med 20 års begrensning av behandlingsslengde TTD. For ekstrapolering av OS foretrekker Legemiddelverket å bruke vent-og-se data fra Studie 19 basert på BRCAwt populasjonen i stedet for ITT populasjonen, dette samsvarer også med hva som er valgt for niraparib armen. Log normal-funksjonen for OS aksepteres.

PFS: OS forholdet er nøkkeldriveren i modellen. GSK hevder at forholdet på 1:1 allerede er konservativt. I motsetning til dette, synes Legemiddelverket det er utfordrende å akseptere dette forholdet på grunn av begrensede bevis fra litteraturen, men kunne ikke identifisere et bedre estimat. Legemiddelverket har derfor lagt 1:1 forholde til grunn, men vil understreke at det er svært stor usikkerhet rundt denne nøkkelparameteren.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Niraparib som vedlikeholdsbehandling gir økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med ingen aktiv legemiddelbehandling – dvs. rutine overvåking. I preparatomtalen oppgis det at de fleste bivirkninger relatert til behandling med niraparib kan håndteres gjennom dosereduksjon eller kortvarig pause/avbrudd i behandling. De vanligste alvorlige bivirkninger grad ≥ 3 rapportert av ≥ 10 % pasienter i begge behandlingsarmer med minst 1% forskjell mellom de armene i NOVA-studien, samt tilsvarende forekomst fra studie 19 vises i tabellen under.

Tabell 8 Insidens av grad ≥ 3 bivirkninger i ≥ 10 % pasienter i begge behandlingsarmer med minst 1% forskjell

Rate (%)	Niraparib arm	Placebo arm	Olaparib [studie 19]
Anaemia	25 %	0 %	5 %
Thrombocytopenia	34 %	1 %	0 %
Neutropenia	20 %	2 %	4 %
Fatigue	8 %	1 %	7 %
Hypertension	8 %	2 %	0 %
Nausea	3 %	1 %	1 %
Vomiting	2 %	1 %	3 %

Innsendt helseøkonomisk modell

GSK mener at de fleste hematologiske bivirkninger som ble rapportert i NOVA-studien kan håndteres gjennom å modifisere dosen fra 300 mg til 200 mg. Det antas også at effekten av behandling med niraparib blir uendret selv da dosen reduseres. En studie av Berek et al. 2018 [18] brukes som kilde for denne antagelsen. I Berek-studien var forekomsten av grad 3 eller grad 4 trombocytopeni 5,9 % blant pasienter som fikk en startdose på 200 mg niraparib sammenlignet med 33,2 % for pasienter som startet med 300 mg.

GSK velger derfor å kun beregne legevisitt som «proxy» for kostnader forbundet bivirkninger med begrunnelsen om at det er ved legevisitt dosejusteringen foretas. Hver legevisitt er beregnet for å være NOK 708,42 basert på data fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabasen (2013) justert til dagens priser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar tilnærmingen GSK har brukt ved å beregne legevisitt som «proxy» for kostnader forbundet med de alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3 bivirkninger).

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helsenyttedata brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på nyttevekter samlet inn fra pasientene i ENGOT-OV16/NOVA studien. EQ-5D-5L data ble samlet inn etter hver 2. syklus i de første 14 syklusene, og deretter etter hver 3. syklus. I tillegg ble en vurdering gjort på det tidspunktet en pasient avsluttet behandling, samt en enkeltvurdering 8 uker (± 2 uker) etter avsluttet behandling - uavhengig av om pasienten hadde mottatt etterfølgende behandling.

Videre ble dataene «mapped» til EQ-5D-3L ved bruk av en algoritme av Van Hout 2012 [19]. Dette var basert på 1 974 individuelle skår for PFS armen (1 442 for niraparib og 532 individer i placeboarmen) samt 360 individuelle skår i progrediert armen (225 for niraparib vs. 135). Tabell 9 under oppsummerer de «mappede» nyttevektene

Tabell 9 Mappede nyttevektene fra ENGOT-OV16/NOVA

State	Utility value (SE, N)
Mapped EQ-5D-3L data from the ENGOT-OV16/NOVA trial	
PFD	0,801 (0,004, N=1974)
PD	0,719 (0,0012, N=360)
Treatment specific mapped EQ-5D-3L utilities from the ENGOT-OV16/NOVA trial	
Niraparib PFD	0,812 (0,004, N=1442)
Niraparib PD	0,728 (0,015, N=225)
Placebo PFD	0,770 (0,008, N=532)
Placebo PD	0,705 (0,019, N=135)

Det ble også utført et systematisk litteratursøk (SLR) i november 2016 med en oppdatering i juni 2017. Det ble indentifisert 3 mulige kilder til nytteverdier, se Tabell 10 under.

Tabell 10 PFS og PD nyttevekter fra SLR og NOVA

Citation	Study / origin of data	PFD	PD	Decrement
Data on file	NOVA	0,831 (SE: 0,01, N=493)	0,799 (SE: 0,01, N=339)	0,032
Wysham 2017	Havrilesky (2009)	PF on B+CT: 0,61 (0,24 SD)	PD on B+CT: 0,47 (0,34 SD)	0,140
		PF on CT: 0,50 (0,34 SD)	PD on CT: 0,40 (0,33 SD)	0,100
NICE 2017b	Study 19	0,769*	0,718**	0,051
Fisher 2013, NICE 2017d	OVA-301	0,718	0,649	0,069

Abbreviations: B, bevacizumab; CT, chemotherapy; PD, progressed disease; PFD, progression-free disease; SE, standard error; SD, standard deviation.

*Reported as PF disease – ongoing maintenance; **Reported as FST; SE, standard error.

Nyttetap forbundet med bivirkninger ble innhentet direkte fra ENGOT-OV16/NOVA og er basert på en «Random effects» modell derivert gjennom gjentatte regresjons-målinger og analyse av EQ-5D-data på pasientnivå. GSK har valgt å ikke inkludere nyttetap for alle grad ≥ 3 bivirkninger som ble rapportert av ≥ 10 % pasienter i ENGOT-OV16/NOVA med begrunnelsen om at kun anemi, kvalme og høyt blodtrykk var statistikk signifikante i regresjonsanalysene. I tillegg er det kun kvalme som er forbundet med noe nyttetap i GSKs analysen, se Tabell 11 under.

Tabell 11 Nyttetap knyttet til grad ≥ 3 bivirkninger fra ENGOT-OV16/NOVA

Event	Mapped EQ-5D-3L	
	Estimate (SE)	P-value
Nausea	-0,045 (0,015)	0,002
Anaemia	-0,063 (0,014)	0,000
Hypertension	-0,035 (0,016)	0,028

Innsendt helseøkonomisk modell

GSK har valgt å bruke behandlingsspesifikke nytteverdier i sitt basecase for både PF og PD helsestadier, noe som gir høyere nyttevekter i niraparib-armen sammenliknet med placeboarmen for samme helsestadium, for eksempel er nytteverdiene for PF helsestadiet henholdsvis 0,81 for niraparib-armen vs. 0,77 for rutine overvåking.

GSK har også valgt å utelate nyttetap som følge av bivirkninger fra sin basecase med argumentasjon om at å inkludere nyttetap vil gi høyere nytteverdier for rutine overvåking vs. niraparib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar som regel ikke differensierte nytteverdier for samme helsetilstand. Dette er fordi Legemiddelverket mener at opplevd livskvalitet er den samme for pasienter som har, for eksempel, progresjonsfri sykdom uavhengig av behandlingsarm. Legemiddelverket velger derfor å bruke samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i sitt basecase. Dette betyr at nytteverdier for stadiene PF og PD er henholdsvis 0,801 og 0,719 uavhengig av behandlingsarmen.

Videre velger Legemiddelverket å inkludere nyttetap forbundet med bivirkninger i Legemiddelverkets basecase analyse. Legemiddelverket mener at dette gjenspeiler den forventet kliniske realiteten der aktiv behandling generer bivirkninger mens ingen behandling (rutine overvåking) ikke forventes å generere dette.

Legemiddelverket endrer nyttevektene brukt i GSK sitt basecase og velger å inkludere nyttetap forbundet med kvalme i analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

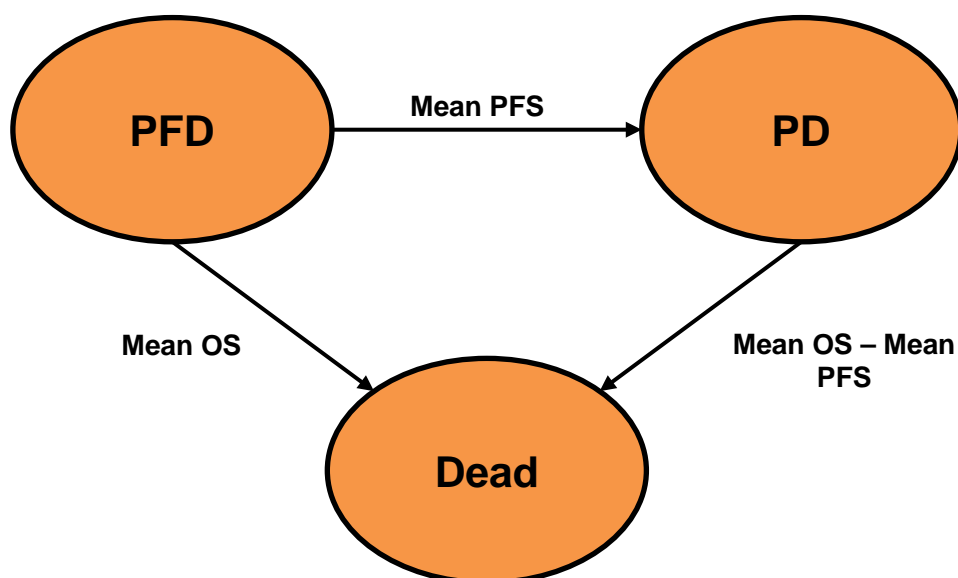
I den økonomiske analysen sammenlignes niraparib med rutineovervåking i vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter uten BRCA-mutasjoner med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

GSK har sendt inn en CUA-analyse som sammenligner niraparib med rutineovervåking ved hjelp av en «partitioned survival model. Den valgte modellen baserer seg på modelleringsmetoden vurdert av NICE - Multiple Technology Appraisal (MTA) for behandling av eggstokkreft (TA91) [20]. Ved denne metoden blir gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) estimert gjennom å karakterisere de kliniske gevinstene (effekt og nytte) ved hver behandling, i stedet for å modellere overganger mellom helsetilstandene PFD, PD og Død. Det er derfor ikke brukt noen sykluser og halvsykluskorreksjon.

Pasientkohorten starter i tilstanden progresjonsfri sykdom (PF) og kan deretter bevege seg over i stadiene som er vist i modellskissen i Figur 13 basert på behandlingsspesifikk gjennomsnittlige PF-tid, PD-tid og OS-tid. De øvrige stadiene i modellen er progrediert sykdom (PD) og død.



Figur 13 Modellskisse (kilde-GSK)

Gjennomsnittlig OS-gevinst beregnes basert på resultater fra Studie 19 i rutineovervåkings-armen, og en ekstrapolering av PF-resultater i ENGOT-OV16/NOVA for niraparib-armen (se kapittel 2).

Til helsetilstandene PF og PD er det knyttet kostnader og nytteverdier (forventet helserelatert livskvalitet) basert på gjennomsnittlig tid brukt i de helsetilstandene. PF-stadiet fanger opp kostnadene og konsekvensene forbundet med vedlikeholdsbehandling, monitorering, samt bivirkninger, mens PD-stadiet fanger opp kostnadene og konsekvensene forbundet med påfølgende kjemoterapi, monitorering samt terminal pleie.

Nytteverdiene brukt for tilstandene PF og PD er nærmere beskrevet i kapittel 3.4.3.

Ved overgang til stadiet død er det modellert en engangskostnad knyttet til terminal pleie og behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Innlevert modell er av typen «3-state decision analytic model» (beslutningsanalysemodell), og er brukt i en lignende metodevurdering utført av NICE for en tilsvarende pasientpopulasjon [20]. Modellen bruker et estimat for gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for hver behandling, i stedet for å modellere overganger mellom helsetilstandene. Kostnadene og kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for hver behandling er dermed akkumulert basert på gjennomsnittlig tid brukt i de progresjonsfrie og progredierte helsetilstandene.

Modeller av typen «Partitioned survival» er den vanligste modell-tilnærmingen som brukes innen onkologi, særlig for avansert og metastatisk sykdom når det gjelder estimering av behandlingseffekt fra kliniske studier. Dette er fordi de er enkle og oversiktlige, samt at de er godt beskrevet i litteraturen [21]. Hovedutfordring med «partitioned survival» modeller er at forenklingen av den kliniske virkeligheten gjør det vanskelig å modellere pasientenes opplevelse av sykdommen, for eksempel hvis det er flere perioder der sykdommen ikke aktivt progredierer.

Legemiddelverket godtar den valgte strukturen selv om bruken av et estimat for gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for hver behandling, i stedet for å modellere overganger mellom helsetilstandene, ikke er så omfattende brukt innen onkologi enda. Dette er fordi modellen er tilstrekkelig godt egnet for å kunne belyse kostnadseffektiviteten av niraparib sammenlignet med rutineovervåking, samt at hoveddriveren i modellen og det som har størst påvirkning på usikkerheten i resultatene, er kvantifiseringen av den behandlingseffekten niraparib har på totaloverlevelse, og ikke modellstrukturen som sådan.

Legemiddelverket velger basert på dette å godta innlevert modell.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Det er kun kostnader direkte knyttet til sykdommen som er inkludert. Modellen har en livtidshorisont på 20 år, noe som betyr at alle helsegevinster og kostnader forventes å ha tilkommet i løpet av 20 år. Både kostnader og helsenytt diskonteres med 4 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv der kun kostnader direkte knyttet til sykdommen er tatt med, i tråd med Legemiddelverkets anbefaling. Diskonteringen følger Legemiddelverkets retningslinjer og

godtas som den er. Legemiddelverket mener at valgt tidshorisont er lang nok til å kunne fange alle relevante helseeffekter og godtar den som den er.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Behandlingskostnader som inngår i den helseøkonomiske analysen består av kostnader forbundet med legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger og kostnader ved livets slutfase. GSK har validert kostnadene opp mot en metodevurdering gjort av NICE (TA381) [22] og norske kliniske eksperter.

Kostnadsanslagene er videre inflasjonsjustert til 2019-priser basert på inflasjonsindekser fra Statistisk sentralbyrå (SSB) [23].

Legemiddelkostnader

Det beregnes kostnader for niraparib som vedlikeholdsbehandling basert på forbruk observert i NOVA studien. Studiedata viser at pasientene fikk en gjennomsnittlig startdose på 300 mg per dag (3 x 100 mg kapsler) den første behandlingssyklusen. Deretter ble dosen, blant annet grunnet bivirkninger/toleranse, redusert hver syklus til den nådde et platå ved syklus 5. Gjennomsnittlig dose tar også høyde for at noen pasienter avsluttet behandling før progresjon. Tabell 12 viser gjennomsnittlig dose brukt i analysen i de forskjellige behandlingssyklusene.

Tabell 12 Gjennomsnittlig niraparib doser brukt i GSKs baseline

	Regimen cycle length	Mean daily dose (mg)	Dose per cycle (mg)	N
Niraparib cycle 1	28	300	8400	231
Niraparib cycle 2	28	250,7	7020	207
Niraparib cycle 3	28	227,3	6365	194
Niraparib cycle 4	28	206,2	5774	177
Niraparib cycle 5+	28	197,3	5523	912

En legemiddelkostnad på NOK 1 024,34 per niraparib kapsel a 100 mg er brukt i basecase til GSK. Total legemiddelkostnad ble beregnet basert på den estimerte behandlingsslengden for niraparib.

Det antas ikke svinn og ingen administrasjonskostnader, ettersom dette er kapsler som pasientene selv administrerer og fordi det er mulig å fortsatt bruke allerede kjøpte pakninger av niraparib ved dosereduksjon.

Det beregnes ingen legemiddelkostnader i komparatorarmen (rutineovervåking).

Tabell 13 Totale Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Legemiddelkostnader	Niraparib	Rutineovervåking
Cycle 1	86 043,84	0,00
Cycle 2	71 911,04	0,00
Cycle 3	65 198,17	0,00
Cycle 4	59 145,01	0,00
Cycle 5+	56 576,34	0,00

Sykdomshåndtering/oppfølging og monitorering

Kostnader forbundet med oppfølging og monitorering er i GSK sitt basecase presentert for både PF og PD helsestadier, og delt opp i syklus 1 og syklus ≥ 2 . Disse kostnadene inkluderer kostnader og ressursbruk forbundet med poliklinisk besøk hos onkolog, CT-skann og blodprøver. Oppfølgingskostnader for niraparib vs. rutineovervåking antas å være like i begge armer, men varierer altså basert på pasientens helsetilstand, samt ekstra blodprøver tatt i forbindelse med niraparib behandling den første måneden (basert på niraparib preparatomtale). Enhetskostnadene er ifølge GSK hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase og deretter inflasjonsjustert til 2019 priser.

Tabell 14 Ressursbruken per helsetilstand og enhetskostnader forbundet med oppfølgingen

Ressursbruk	Enhets kostnad	PFD				PD	
		Ressursbruk syklus 1		Ressursbruk syklus 2+		Ressursbruk alle sykluser	
		Niraparib	Rutineovervåking	Niraparib	Rutineovervåking	Niraparib	Rutineovervåking
Outpatient visit (onkolog)	711,85	1	1	0,17	0,17	0,17	0,17
CT scan	711,85	0	0	0,17	0,17	0	0
Blood test	711,85	4	1	1	1	0	0

Bivirkningskostnader

De inkluderte bivirkningene som ligger til grunn for kostnadsberegningen er basert på observert forekomst av grad ≥ 3 bivirkninger rapportert hos ≥ 10 % av pasientene i begge behandlingsarmene i ENGOT-OV16/NOVA-studien, eller forekomst der det var minst 1% forskjell mellom niraparib og placebo armene.

De fleste bivirkningene som ble observert i studien er asymptomatiske og fører sjelden til sykehusinnleggelse eller andre kostbare intervensjoner ifølge kliniske eksperter som GSK har vært i kontakt med. I tillegg mener GSK at disse bivirkningene vil bli håndtert gjennom dosejustering av niraparib, noe som betyr at hver av disse bivirkningene vil kun føre til ett legebesøk hvor dosejusteringer vil bli gjort. Kostnaden forbundet med legebesøk anslås til å være NOK 708,42 og er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase samt justert for 2019 priser.

Tabell 15 Kostnader ved hver legevisitt for å håndtere bivirkningene

Adverse event	Treatment cost
Anaemia	708,42
Thrombocytopenia	708,42
Neutropenia	708,42
Fatigue	708,42
Hypertension	708,42
Nausea [708,42
Vomiting	708,42

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling i modellen defineres som behandling gitt etter sykdomsprogresjon dvs. at vedlikeholdsbehandling med niraparib er avsluttet. Etterfølgende behandling med kjemoterapi baserer seg på de umodne dataene fra ENGOT-OV16/NOVA studien for kjemoterapi regimene som ble administrert til > 3% av pasientene i begge behandlingsarmene. GSK tar utgangspunkt i kjemoterapiene som er godkjent for bruk i Europa, mens doseringen for hver av disse regimene er basert på mange forskjellige kilder [24-29]. Gjennomsnittlig kostnad per syklus er deretter beregnet basert på største tablett/kapsel/ hetteglass samt alle de tilgjengelige formuleringer med tilhørende kostnader. Mindre pakningsstørrelser brukes deretter i henhold til gjennomsnittlig dose per syklus.

Det antas svinn ved å avrunde doseringen/pakningsstørrelsen til nærmeste hele tablett, kapsel eller hetteglass.

Videre beregnes det gjennomsnittlig etterfølgende kjemoterapikostnad per syklus. Hver syklus representerer 28 dager og syklusene beregnes for syklus 1 til 3, syklus 3 til 4, syklus 4 til 5, syklus 5 til 6 osv. Kostnadene for etterfølgende behandling er større i niraparib-armen på grunn av et større antall pasienter som får påfølgende kjemoterapi sammenlignet med placeboarmen i ENGOT-OV16/NOVA studien – se Tabell 16.

GSK har valgt å benytte IV-basert kjemoterapi regimer i etterfølgende behandling (94 % i niraparibarmen vs. 93 % i rutineovervåkingsarmen). Administrasjonskostnader forbundet med infusjon ble da estimert til om lag 1 349,37 kroner basert på Legemiddelverkets prisdatabasen.

Tabell 16 Gjennomsnittlig kjemoterapi kostnader per syklus i etterfølgende behandling (PD-armen)

Total cost on subsequent chemotherapy	Niraparib	Routine surveillance
Cycle 1-3	17 321,86	14 128,93
Cycles 4	15 876,29	14 128,93
Cycles 5	15 876,29	14 128,93

Kostnader forbundet med livets slutt

Kostnader i livets slutfase er ifølge GSK basert på kostnaden benyttet i Legemiddelverkets metodevurdering av olaparib der 50 % av pasientene ble estimert å bruke 13,9 dager i palliativ behandling

[30]. GSK beregner en palliativ behandlingskostnad per dag på NOK 9 709 basert på olaparib metodevurderingen og en inflasjonsjustering til 2019 priser.

Samlede kostnader

De totale kostnadene for hver behandlingsarm i GSK sitt basecase presenteres i Tabell 17.

Tabell 17 Samlede diskonterte kostnader for hver behandlingsarm i GSK sitt basecase (maks AUP, eks mva)

Item	Discounted			
	Niraparib		Routine surveillance	
	PFD	PD	PFD	PD
Drug acquisition	1 025 031,81	83 112,91	-	70 128,78
Drug administration	-	6 291,08	-	6 236,18
Monitoring	27 007,33	2 982,46	10 568,49	3 129,49
Management of adverse events	707,35	-	47,42	-
Terminal care	-	57 212,13	-	60 032,65
Total costs	1 052 746,49	149 598,58	10 615,91	139 527,10

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnader

GSK har valgt å ikke beregne svinn for legemiddelkostnader forbundet med legemidlet niraparib. I henhold til preparatomtalen skal kapslene svelges hele, dvs. ikke deles. Dosering er 3 x 100 mg kapsler én gang daglig, tilsvarende en total døgndose på 300 mg. Dosereduksjon er beskrevet i kapittel 1.4.1. Legemiddelverket mener at legemiddelkostnadene bør baseres på hele pakninger som hentes fra apotek. Dette gjelder også når dosereduksjoner (grunnet bivirkninger) er tatt i betraktning.

Legemiddelverket har derfor sjekket effekten av svinn med utgangspunkt i gjennomsnitts doseringsregime presentert i Tabell 12. Dette er gjort ved å opp/ned-justere gjennomsnittsdosering per syklus til samsværende hele pakninger, for eksempel 250 mg daglig dose justeres opp til 300 mg (3 pakker med 100 mg kapsler).

Inkludering av svinn i Legemiddelverkets hovedanalyse øker IKER med ca. 50 000 (maks AUP).

Siden inkludering av svinn har liten effekt på IKER, samt at doseringen brukt i analysen er basert på gjennomsnittlig dosering, velger Legemiddelverket å godta GSK sitt tilnærming (beregning av legemiddelkostnader uten svinn) men velger også å presentere effekten av svinn i sensitivitets analysene – se Appendiks 1 Sensitivitetsanalyse.

Sykdomshåndtering/oppfølging og monitorering

Ettersom niraparib er kapsler som administreres oralt, godtar Legemiddelverket at det ikke tillegges ekstra kostnader ved administrasjon til legemiddelkostnadene.

Kostnader forbundet med oppfølging og monitorering er i GSKs sitt basecase presentert for både PF og PD helsestadier, og fordelt ved syklus 1 og syklus 2+. Disse kostnadene for niraparib vs. rutineovervåking

antas å være like i begge armer, men varierer altså basert på hvilken helsetilstand pasienten er i. Det er også lagt inn en ekstra blodprøve den første måneden i niraparib-armen i henhold til anbefalingen i preparatomtalen. Legemiddelverket godtar oppfølgings og monitoreringskostnadene og måten dette modelleres i analysen.

Bivirkningskostnader

GSK mener at de fleste bivirkningene assosiert med niraparib behandling er asymptomatiske og fører sjelden til sykehusinnleggelse eller andre intervensjoner. I tillegg mener GSK at alvorlige bivirkninger håndteres gjennom dosejustering av niraparib, noe som betyr at hver av disse bivirkningene vil kun føre til ett legebesøk hvor dosejusteringer ville bli gjort.

Legemiddelverket godtar disse kostnadene og måten de er modellert på i analysen uten å validere dem, og benytter disse kostnadene også i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er fordi bivirkningskostnadene har svært liten påvirkning på resultatene av Legemiddelverkets analyse.

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling med kjemoterapi brukt i GSK sitt basecase baserer seg på etterfølgende behandling observert i NOVA studien. Imidlertid er disse dataene for kjemoterapi regimene som ble administrert i > 3% av pasientene i begge behandlingsarmene basert på umodne data.

GSK tar utgangspunkt i kjemoterapiene som er godkjent for bruk i Europa og velger å benytte IV-basert kjemoterapi regimer (94 % i niraparibarmen vs. 93 % i rutineovervåkingsarmen). Doseringen for hver av disse regimene er basert på mange forskjellige kilder [24-29]. I tillegg antas det svinn ved å avrunde doseringen/pakningsstørrelsen til nærmeste hele tablett, kapsel eller hetteglass.

I GSK sitt basecase er beregnede kostnader for etterfølgende behandling større i niraparib-armen sammenliknet med rutineovervåkingsarmen. Dette er fordi et større antall pasienter i intervensjonsarmen får påfølgende kjemoterapi sammenlignet med placeboarmen i NOVA studien siden flere pasienter er progresjonsfrie lenge nok til å regnes som platinafølsomme.

Legemiddelverket mener at det er en svakhet at antagelsene brukt for etterfølgende behandling er basert på umodne data samt at kjemoterapiene og doseringene brukt ikke er hentet direkte fra norsk klinisk praksis. Legemiddelverket velger allikevel å godta innleverte dataene da de ikke har stor påvirkning på resultatene. Legemiddelverket bruker de samme antagelsene i egen basecase, men presiserer at disse ikke er validerte.

GSK har også estimert at administrasjonskostnader forbundet med infusjon er om lag 1 349 kroner. Legemiddelverket godtar dette og bruker samme estimat i eget basecase.

Kostnader forbundet med livets slutt

I modellen er det beregnet en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død. Legemiddelverket mener at dette er en rimelig og vanlig forenkling for å kunne modellere kostnader ved livets slutfase, og mener videre at disse kostnadene burde vært like for hver behandlingsarm. Dette er i GSK sitt basecase modellert som henholdsvis NOK 57 212 i niraparib-armen vs. NOK 60 032 i rutineovervåkingsarmen.

Beregnet kostnaden ved livets slutfase påvirker resultatene i veldig liten grad og Legemiddelverket velger dermed å ikke gjøre en grundig vurdering av antagelsene som ligger til grunn. Legemiddelverket godtar og bruker beregnet kostnad i egen basecase.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

Tabell 18: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP uten mva.

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader	1 202 345	150 143	1 052 202
Totale QALYs	3,01	2,06	0,95
Totale leveår	3,91	2,85	1,06
Merkostnad per vunnet QALY			1 104 293
Merkostnad per vunnet leveår			988 777

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i GSK sitt basecase bortsett fra følgende:

- Ekstrapolering av OS data for rutineovervåkings-armen fra Studie 19 basert på BRCAwt populasjonen i stedet for ITT populasjonen.
- Bruk av like nytteverdier for samme helsestadiet uansett behandlingsarm (PF = 0,801: PD = 0,719).
- Inkludering av nyttetap forbundet med kvalme.
- Oppdaterte maks AUP priser (uten mva).
- LIS priser for resultatene som presenteres med LIS AUP (uten mva).

Tabell 19: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår (maks AUP og uten mva) per pasient. Diskonterte tall

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 178 243	147 169	1 031 074
Totale QALYs	3,25	2,40	0,84
Totale leveår	4,30	3,25	1,06
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 220 599
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			986 474

Tabell 20 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (LIS AUP og uten mva) per pasient. Diskonterte tall

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader (NOK)	■	■	■
Totale QALYs	3,25	2,40	0,84
Totale leveår	4,30	3,25	1,06
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			■
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			■

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere har størst betydning for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for niraparib (pris)
- Framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Forholdet mellom totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

For flere detaljer se - Appendiks 1 Sensitivitetsanalyse

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for niraparib sammenlignet med rutineovervåking:

1 220 599 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva).

986 474 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva).

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser uten mva.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser uten 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 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. Legemiddelverket har også valgt å presentere budsjettvirkningene basert på to scenarier for forventet antall pasienter som får behandling med niraparib dersom legemidlet besluttes å tas i bruk;

- Et scenario med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag
- Et scenario der niraparib tar hele markedet og blir standard behandling for aktuelle pasientpopulasjon

For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelsene ovenfor har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dette blir ca. 96 millioner NOK inkl. mva i scenariet der niraparib tar hele markedet og blir standard behandling.

Når LIS prisene brukes (LIS AUP, inkl. mva) er budsjettvirkningene henholdsvis [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sitt antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der niraparib tar hele markedet. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Den randomiserte kliniske studien NOVA viser at PARP-hemmeren niraparib forsinker progresjon av ovarialkreft hos kvinner som har hatt effekt av platinabasert kjemoterapi tidligere og som er i respons på sin andre kjemoterapibehandling. I den kliniske studien er ikke overlevelsedataene modne nok til at det er mulig å vurdere sammenlignbar overlevelse mellom niraparib og standardbehandling. GSK har derfor sendt inn en analyse som baserer seg på at forholdet mellom PFS og OS er lik for niraparib, noe som betyr at overlevelsesevinsten antas å være den samme som observerte PFS-gevinsten i NOVA. Videre er overlevelsesevinsten for standardbehandling hentet fra en annen studie (Studie 19) for et liknende produkt (Lynparza (olaparib)) hos aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener det i utgangspunktet er rimelig å anta at det er omtrent lik effekt mellom niraparib og olaparib, men at en antagelse om at forholdet mellom PFS og OS er likt er vanskelig å validere. Det er også utfordrende å akseptere dette konkrete forholdet mellom PFS og OS på grunn av begrensede bevis fra litteraturen. Legemiddelverket har ikke kunnet identifisere et bedre estimat, og velger derfor å legge firmaets antagelser til grunn. Vi vil imidlertid påpeke at det er svært stor usikkerhet knyttet til nytten i den innsendte analysen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Utgifter forbundet med legemiddelbehandling med niraparib utgjør en betydelig del i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har godtatt det meste av antagelsene GSK har brukt i modellering av ressursbruken fordi det tas utgangspunkt i at vedlikeholdsbehandling med niraparib i norsk klinisk praksis vil være iht. godkjent preparatomtale.

En samlet vurdering av nytte og ressursbruk gir en IKER på 1,2 millioner NOK basert på maks AUP eks. mva. Tilsvarende beregning med LIS priser (AUP eks. mva.) gir en IKER på om lag [REDACTED].

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Alvorligheten vil være avhengig av forventet gjenværende gode leveår for mennesker ved samme alder, men uten sykdommen, og av prognosen til pasientene med sykdommen som i dag ikke mottar vedlikeholdsbehandling etter respons på platinabasert kjemoterapi. Legemiddelverket har, basert på innsendt dokumentasjon, vurdert at pasientene i gjennomsnitt kommer til å være omtrent 63 år ved behandlingsstart, og at pasientene som får dagens standardbehandling kan forvente omtrent 2 gode leveår. Dette gir et prognosetap med omtrent 15 gode leveår.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den viktigste usikkerheten i Legemiddelverkets analyser er knyttet til sammenhengen mellom PFS-gevinst og OS-gevinst. Denne sammenhengen er basert på antagelser og data fra kliniske studier med olaparib, en annen PARP-hemmer. Legemiddelverket mener at, selv om det er rimelig å anta at det er et forhold mellom PFS og OS, så er det svært krevende å validere den kvantitative størrelsen på en gevinst basert på data fra et legemiddel med samme virkemekanisme. Samtidig er det problematisk at effektestimater for niraparib er estimert til å være bedre enn det som ble observert for olaparib, når en indirekte

sammenligninger tyder på at legemidlene har likeverdig effekt. Dette gjør at det er svært stor usikkerhet knyttet til den relative OS-effekten av behandlingen, og siden OS er veldig viktig for kost-nytte forholdet, er det også svært stor usikkerhet rundt kost-effekt forholdet i vår analyse.

Usikkerheten oppstår i stor grad fordi pasientene lever nokså lenge i studien, og ikke på grunn av svakheter i studiedesignet. OS data er umodne ved tilgjengelig DCO. Legemiddelverket har derfor valgt å godta firmaets tilnærming, siden de foreløpig dataene tyder på at pasientene vil få en gevinst ved behandlingen. Det er planlagt en ny analyse av overlevelse når det er tilstrekkelig mange dødsfall til å gjøre meningsfulle statistiske analyser. Når dette inntreffer er foreløpig usikkert, men GSK har antydning at dette vil skje mot slutten av 2020.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: legemiddelverket tar utgangspunkt i at om lag 65 pasienter årlig vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med niraparib. Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling blir dette 96 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

I en tilsvarende beregning med bruk av LIS priser (AUP inkl. mva.) blir budsjettvirkningene henholdsvis [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sin antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der niraparib tar hele markedet.

Oppsummert:

Basert på estimatene over mener Legemiddelverket at merkostnaden per vunnet QALY er omtrent 1,2 millioner kroner ved maksimal AUP (eks mva). Pasientpopulasjonen taper i gjennomsnitt omtrent 15 QALY, sammenlignet med mennesker som ikke har sykdommen. Budsjettvirkningene av å ta i bruk niraparib for helseforetakene i et stabilt marked vil trolig være mellom 48 og 96 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) avhengig av i hvilken grad vedlikeholdsbehandling med niraparib erstatter ingen aktiv vedlikeholdsbehandling. Tilsvarende beregning med bruk av LIS priser inkl. mva vil være omlag [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sitt antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der niraparib tar hele markedet. Siden dataene for overlevelse fra den kliniske studien er svært umodne er det svært stort usikkerhet knyttet til estimatene for kostnadseffektivitet.

Statens legemiddelverk, 07-04-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

David Mwaura
Bjørn Oddvar Strøm
Ania Urbaniak

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk, *Niraparib (Zejula) for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy*. 2019.
2. Ramus, S.J., et al., *Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. *Hum Mutat*, 2012. **33**(4): p. 690-702.
3. Oncolex. *Eggstokk- og egglederkreft*. 2019 [17.07.2014 12.09.2019]; Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>.
4. Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2019; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
5. Statens Legemiddelverk. *Produktomtale - Zejula*. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_no.pdf.
6. European Medicines Agency. *Summary of Product characteristics - Zejula*. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf.
7. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(22): p. 2154-2164.
8. Ledermann, J.A., et al., *Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(11): p. 1579-1589.
9. Friedlander, M., et al., *Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy*. *Br J Cancer*, 2018. **119**(9): p. 1075-1085.
10. Helsedirektoratet. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft*. 2016 [12.09.2019]; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft/>.
11. Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft, *Årsrapport 2018*. 2019: Kreftregisteret.
12. Parpos, P. and M. Bala, *Comparison Of Dose Intensity In Clinical Trial And Real World Settings For Niraparib*. *Value in Health*, 2018. **21**: p. S44.
13. (CHMP), C.f.M.P.f.H.U., *Zejula assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004249/0000*. 2017.
14. Royston, P. and M.K. Parmar, *Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects*. *Stat Med*, 2002. **21**(15): p. 2175-97.

15. Gourley, C., et al., *Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC)*. 2017. **35**(15_suppl): p. 5533-5533.
16. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. 852-61.
17. Sackeyfio, A.W., et al., *Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors, olaparib 300 mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg tablets BID as maintenance treatment in BRCA -mutated (BRCA m) platinum-sensitive relapsed ovarian*. *Gynecologic Oncology*, 2018. **149**: p. 43-44.
18. Berek, J., et al., *Safety and dose modification for patients receiving niraparib*. 2018. **29**(8): p. 1784-1792.
19. Van Hout, B., et al., *Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets*. 2012. **15**(5): p. 708-715.
20. NICE, *Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer (TA91)*. 2005.
21. Woods, B., et al., *NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review*. 2017.
22. NICE, *Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy (TA381)*. 2015.
23. sentralbyrå, S., *Consumer price index*. 2019.
24. Ferrandina, G., et al., *Metronomic oral cyclophosphamide (MOC) in the salvage therapy of heavily treated recurrent ovarian cancer patients: a retrospective, multicenter study*. 2014. **14**(1): p. 947.
25. Katsumata, N.J.B.j.o.c., *Docetaxel: an alternative taxane in ovarian cancer*. 2003. **89**(3): p. S9.
26. Miller, D.S., et al., *Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group*. 2009. **27**(16): p. 2686.
27. Regimens, T.V.C., *Gynaecological Cancer*. 2015.
28. Vici, P., et al., *Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) as salvage treatment in pretreated epithelial ovarian cancer patients*. 2013. **32**(1): p. 49.
29. Williams, C., et al., *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer*. 2010(3).
30. Legemiddelverk, S., *Hurtig metodevurdering av Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft*. . 2015.
31. Banerjee, S. and S. Kaye, *PARP inhibitors in BRCA gene-mutated ovarian cancer and beyond*. *Current oncology reports*, 2011. **13**(6): p. 442-449.
32. samverkan, R.c.i., *Nasjonellt vårdprogram Äggstockscancer*. 2015, Regionala cancercentrum i samverkan.
33. Tan, D.S., et al., *"BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer*

associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(34): p. 5530-5536.

34. Engholm, G., et al., *NORDCAN—a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research.* Acta oncologica, 2010. **49**(5): p. 725-736.
35. Dann, R.B., et al., *BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer.* Gynecologic oncology, 2012. **125**(3): p. 677-682.

APPENDIKS 1 SENSITIVITETSANALYSE

Framskrivning av PFS:

Modellen er svært avhengig av PFS, siden det i analysen antas en direkte korrelasjon mellom PFS og OS. Som vi kan se av tabellen under er det nokså store forskjeller mellom de ulike ekstrapoleringene i modellen, selv om data for PFS er nokså modne. Forskjellen er i hovedsak knyttet til ulike effekt, noe som er som forventet gitt at PFS er en av de mest sentrale parameterne for effekt.

Tabell 21 Framskrivning av PFS

	Knots	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
Ekspontiell	NA	kr 1 025 009	0,39	kr 2 634 916	116 %
Weibull	NA	kr 1 024 185	0,33	kr 3 124 201	156 %
Gompertz	NA	kr 1 024 654	0,36	kr 2 820 849	131 %
Log-logistisk	NA	kr 1 027 054	0,54	kr 1 904 413	56 %
Log-normal	NA	kr 1 026 109	0,47	kr 2 185 218	79 %
Generalisert gamma	NA	kr 1 030 726	0,83	kr 1 238 634	1 %
Normal	0	kr 1 026 130	0,48	kr 2 139 522	75 %
Normal	1	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0 %
Normal	2	kr 1 028 450	0,65	kr 1 581 597	30 %
Normal	3	kr 1 026 403	0,50	kr 2 045 157	68 %
Odds	0	kr 1 027 478	0,57	kr 1 800 669	48 %
Odds	1	kr 1 035 450	1,18	kr 876 247	-28 %
Odds	2	kr 1 030 242	0,79	kr 1 303 902	7 %
Odds	3	kr 1 028 499	0,66	kr 1 548 812	27 %
Hazard	0	kr 1 024 186	0,33	kr 3 123 516	156 %
Hazard	1	kr 1 029 208	0,71	kr 1 458 355	19 %
Hazard	2	kr 1 025 937	0,46	kr 2 222 942	82 %
Hazard	3	kr 1 025 316	0,42	kr 2 461 594	102 %

Forholdet mellom OS og PFS

Firmaet har, som diskutert over, antatt at PFS-gevinsten vil tilsvare en like stor OS-gevinst. Legemiddelverket har godtatt dette i sin analyse, men synes det er viktig å vise usikkerheten i den antagelse. Effekten av å anta ulike ratioer er vist under, som vi kan se endrer IKER seg nesten med det inverse av ratioen (altså at en ratio på 2 gir en halvering av IKER).

Tabell 22 Forholdet mellom OS og PFS

OS:PFS	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	ICER	Endring
0,6	kr 1 031 530	0,55	kr 1 881 383	54 %
0,8	kr 1 031 301	0,70	kr 1 479 164	21 %
1	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0 %
1,25	kr 1 030 793	1,03	kr 1 003 568	-18 %
1,5	kr 1 030 515	1,21	kr 853 536	-30 %
2	kr 1 029 970	1,56	kr 659 667	-46 %
2,5	kr 1 029 438	1,91	kr 539 840	-56 %
3	kr 1 028 918	2,24	kr 458 459	-62 %

Ekstrapolering av OS.

OS ble ekstrapolert basert på data for olaparib (i vent-og-se-armen). Som vi ser under spiller valg av ekstrapolering liten rolle for resultatet i denne analysen.

Tabell 23 Ekstrapolering av OS

	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
Ekspontiell	kr 1 031 053	0,86	kr 1 201 574	0,0 %
Weibull	kr 1 031 045	0,86	kr 1 193 767	-0,6 %
Gompertz	kr 1 031 042	0,87	kr 1 191 799	-0,8 %
Log-logistisk	kr 1 031 059	0,85	kr 1 206 608	0,4 %
Log-normal	kr 1 031 053	0,86	kr 1 201 206	0,0 %
Generalisert gamma	kr 1 031 054	0,86	kr 1 202 535	0,1 %

Behandlingslengde

Legemiddelverket og GSK har valgt å ekstrapolere behandlingstid utover observert behandlingstid. Effekten av de ulike parametriseringsvalgene vises under. Dette har kun effekt på kostnadene.

Tabell 24 Behandlingslengde

Fordeling	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
Ekspontiell	kr 684 107	0,84	kr 809 856	-34 %
Weibull	kr 694 754	0,84	kr 822 459	-33 %
Gompertz	kr 835 245	0,84	kr 988 775	-19 %
Log-logistisk	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0 %
Log-normal	kr 1 017 027	0,84	kr 1 203 970	-1 %

Doseintensitet:

I analysen er det lagt inn at pasientene bruker like mye legemiddel som i den kliniske studien, og reduserer dosen like ofte. Legemiddelverket mener dette er en god tilnærming, men velger likevel å se effekten dersom dosen holdes på godkjent startdose i 3 måneder, eller gjennom hele behandlingsløpet. I tillegg ser vi også på effekten av å starte på 200 mg daglig. Siden andre doser ikke er studert, er det usikkert om antagelsen om lik effekt, som ligger til grunn for denne følsomhetsanalysen er akseptabel. Som vi kan se er det nokså liten effekt, med mindre man antar at pasientene bruker maksimal dose gjennom hele behandlingsforløpet, noe som ikke er realistisk.

Tabell 25 Doseintensitet

Dosering	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
300 mg hele tiden	kr 1 471 085	0,84	kr 1 741 491	42,7 %
Som i studien	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0,0 %
300 mg første 3 sykler	kr 1 073 540	0,84	kr 1 270 872	4,1 %
200 mg hele tiden	kr 989 585	0,84	kr 1 171 510	-4,0 %

Livkvalitetsvekter

Det var mulig å velge like livkvalitetsvekter for begge armene, og for hver av armene separat. Det var også mulig å gjøre analysene med og uten bivirkninger. Effekten av bivirkninger var liten, mens effekten av armspesifikke vekter var noe større.

Tabell 26 Livkvalitetsvekter

	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
Armspesifikke vekter	kr 1 031 074	0,95	kr 1 087 350	-10,9 %
Uten bivirkninger	kr 1 031 074	0,85	kr 1 218 342	-0,2 %
Med bivirkninger	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0,0 %

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standard behandling som er rutineovervåking.

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 trinn:

- 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 beregnet fra krefregister data for å kunne gjenspeile den aktuelle populasjon i Norge best mulig.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. 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)⁴ og Burstrøm et al (2001)⁵. Tabell 28 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 (rutineovervåking) i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den innsendte helseøkonomiske analysen har tilstanden i PF (progresjonsfri) livskvalitetsvekt 0,801 for en gjennomsnittlig 63 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 63-åring lavere – den er 0,80 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,801/0,80.

- 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).

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ 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.

⁵ 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.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskonterte)	QALY_{SA}	17,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskonterte) (prognose)	P_A	2,24
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskonterte) (prognose) – justert.	P^*_A	2,24
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,96

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 28 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)⁶.

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 aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁶ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 28: 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 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette fordi Legemiddelverket mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor betydning budsjettmessig.

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

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil være rundt 65 pasienter årlig som får behandling for platinafølsom BRCA-negativ ovarialkreft. Antallet har vært stabilt i lengre tid, og det forventes ingen stor økning i dette tallet. Kilder for pasientanslaget er hentet blant annet fra et Nordisk kreftdatabase som heter NORDCAN og «Svensk Omsorgsplan for Eggstokkene» [31-33]. Tabell 29 viser antagelsene som GSK har gjort samt kildene de er basert på.

Tabell 29 Pasient anslag (kilde: GSK)

Antagelser		Kilder
Number of diagnosed ovarian cancer patients	486	Nordcan [34]
Percentage with stage II-IV high grade serous carcinoma	70 %	Äggstockscancer, Nationellt vårdprogram [32]
Percentage respond to platinum based chemotherapy 1L	52 %	Tan et al. 2008 [33]
Percentage respond to platinum based chemotherapy 2L	59 %	Tan et al. 2008 [33]
Percentage gBRCA	38 %	Dann et al. 2012 [35]
Percentage non-gBRCA	62 %	
Total number of eligible non-gBRCA	65	
Total number of eligible gBRCA	40	

GSK anslår følgende fordelingen av markedsandeler for situasjonen der Zejula besluttes å tas i bruk; År 1 = 5%, År 2 = 20 %, År 3 = 30 %, År 4 = 40 og År 5 = 50 %.

Legemiddelverket godtar anslaget på 65 aktuelle pasienter årlig, men mener derimot at det er grunn til å anta at en større andel pasienter vil få behandling med Zejula enn markedsfordelingen GSK legger til grunn. Dette er til dels fordi aktuelle pasientpopulasjon ikke får noen annen aktiv legemiddelbehandling i dag, noe som betyr at det er ingen direkte fortregning av annen behandling (konkurranse for markedsandeler). Legemiddelverket velger derfor å presentere to scenarier for forventet antall pasienter som får behandling med Zejula dersom legemidlet besluttes å tas i bruk;

- Et scenario med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag

- Et scenario der Zejula tar hele markedet og blir standard behandling for aktuelle pasientpopulasjon

Legemiddelkostnadene er oppdatert til dagens gjeldende priser per mars 2020 (maks AUP inkl. mva).

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Zejula (niraparib) samt antall pasienter som forventes å fortsette med rutineovervåking i de første fem årene, presenteres i Tabell 30. Dette gjelder for situasjonen der Zejula (niraparib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 31.

Tabell 30 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zejula og rutineovervåking den neste femårs-perioden – dersom Zejula tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib) – Scenario 1	3	13	19	26	32
Rutineovervåking – Scenario 1	61	52	45	39	32
Zejula (niraparib) – Scenario 2	65	65	65	65	65
Rutineovervåking – Scenario 2	0	0	0	0	0

Tabell 31 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zejula og rutineovervåking den neste femårs-perioden – dersom Zejula IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib) – Scenario 1 & 2	0	0	0	0	0
Rutineovervåking – Scenario 1 & 2	65	65	65	65	65

Legemiddelverket godtar GSK sitt anslag på antall pasienter (65 pasienter) som er aktuelle for behandling med Zejula per år. Legemiddelverket er usikker på markedsfordelingen som GSK har valgt og velger dermed å presentere de to scenarier nevnt over.

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket velger å hente legemiddelutgifter per pasient per år de første 5 årene fra Legemiddelverkets hovedanalysen (Zejula armen og komparatorarmen) – se 4.2.2. Dette betyr at behandlingsslengden og doseringen brukt i modellen brukes også i budsjettberegningene.

Tabell 32 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom zejula blir tatt i bruk (maks AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib)	1 550 427	1 550 427	1 550 427	1 550 427	1 550 427
Rutine overvåking	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 33 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning – Scenario 1	4 765 365	19 061 460	28 592 190	38 122 920	47 653 650
Budsjettvirkning – Scenario 2	95 732 229	95 732 229	95 732 229	95 732 229	95 732 229

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dette blir 96 millioner NOK inkl. mva i scenariet der Zejula tar hele markedet og blir standard behandling. Når LIS prisene brukes (LIS AUP, inkl. mva) er budsjettvirkningene henholdsvis [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sitt antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der Zejula tar hele markedet. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 4: 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 legemiddel økonomisk 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.

Legemiddel økonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

IKER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. IKER 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 IKER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for IKER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). IKER 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 IKER 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 IKER 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)

GSK mener overordnet at rapporten er grundig og i all hovedsak balansert. Vi finner de fleste justeringene godt begrunnet. Vi har også satt pris på god dialog med saksbehandlerne. Vi har noen kommentarer som vi utdyper nedenfor.

Det er usikkerhet, men rapporten overdriver betydningen av det for beslutningstager I opprinnelig analyse fra Tesaro ble det benyttet en OS: PFS på 2:1, da korrelasjon basert på ekstrapolering ga et forholdstall på 2,44. Etter GSKs samtale med Legemiddelverket ble dette justert til 1:1 i oppdatert analyse.

GSK slutter seg til at forholdet mellom OS og PFS er av stor betydning for kost-nyttebrøken og beheftet med usikkerhet.

Vi vil imidlertid understreke at usikkerheten i OS: PFS går begge veier; tallet kan være både større og mindre enn «1». GSK mener at dersom «1» er den verdien Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, synes vi det er veldig underlig at denne samme verdien beskrives som ekstremt usikker. I så tilfelle burde Legemiddelverket heller fulgt prinsippene fra samfunnsøkonomisk veileder om å bruke verdier basert på forventningsverdier; «1» er da et vektet snitt av mulige utfall (forventningsverdi) som er både høyere og lavere enn «1». Ved å benytte det vektete snittet av mulige utfall inkluderes usikkerheten direkte i analysen. Når man ikke vet, og usikkerheten går begge veier, er dette en rimelig tilnærming. Slik det er nå brukes det «1» som det tallet Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, men beskrives likevel å være for usikkert til at det egentlig kan brukes.

Probabilistisk kost-nyttebrøk vesentlig lavere enn deterministisk kost-nyttebrøk GSK vil påpeke at modellen også beregner kostnadseffektiviteten som et gjennomsnitt av 1000 modellkjøringer (basert på den probabilistiske sensitivetsanalysen). I helseøkonomisk forstand gir denne kost-nyttebrøken det beste uttrykket for et legemiddels kostnadseffektivitet, fordi det tar innover seg ulike verdier (basert på sannsynlighetsfordelinger) på parametrene i analysen.

Grunnet parameterens sannsynlighetsfordelinger, er *denne* kost-nyttebrøken for Zejula en del lavere enn den mest omtalte deterministiske kost-nyttebrøken (som kun tar utgangspunkt i et spesifikt scenarie). Siden den probabilistiske kost-nyttebrøken er basert på et gjennomsnitt av mange modellkjøringer (tar inn over seg flere scenarier), angir dette på en bedre måte den forventede kostnadseffektiviteten til Zejula. Vi savner mer utførlig omtale av dette, også mtp. beskrivelse av usikkerheten.

Savner bedre begrunnelse for justering av livskvalitetsvekter Legemiddelverkets justering av livskvalitetsvektene har relativt stor betydning for kost-nyttebrøken. De behandlingsspesifikke nyttevektene i den innsendte analysen er «datadrevne» fra Nova. Selv om «intuisjonen» trekker i retning av at like stadier har like vekter uavhengig av behandling, går dataene i dette tilfellet i en annen retning. Det bør foreligge svært gode grunner for å «gå mot» data. Vi mener SLV tar litt for lett på dette i sin henvisning til et ellers forståelig ønske om likebehandling. Betydningen av dette vises også kun appendiks

Fortsatt usikkerhet om beregning av alvorlighet De oppdaterte beregningene til Legemiddelverket innebærer store konsekvenser for betalingsvilligheten. GSK mener det fortsatt er usikkerhet om

beregningen av alvorlighet, særlig knyttet til gjennomsnittlig alder for den aktuelle populasjonen. Kombinasjonen av fortsatt usikkerhet og at beregnet alvorlighet ligger helt i grenseland mellom gruppe 4 og 5, bør fremgå tydeligere av rapporten – særlig siden konsekvensen for betalingsvilligheten av oppdateringen er betydelig.

Fravær av gode alternativer for den aktuelle pasientpopulasjonen Selv om Legemiddelverket i omtale av komparator slutter seg til valget om rutineovervåkning, mener vi rapporten underkommuniserer at det foreløpig ikke eksisterer reelle behandlingsalternativer for den omsøkte pasientgruppen. Dette i motsetning til pasientene med BRCA-mutasjon som i dag har tilgang til tilsvarende behandling.