



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

14.06.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår», for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vurdering av Lynparza

Hva er Lynparza?

Lynparza er et legemiddel til adjuvant behandling av brystkreft. En adjuvant behandling gis i tillegg etter standard kreftbehandling for å redusere risikoen for å få tilbakefall. Lynparza inneholder virkestoffet olaparib som hemmer et enzym kalt PARP, som er nødvendig for reparasjon av DNA-skade. Kreftceller er utsatt for mye DNA-skade og ved å hemme PARP-enzymet hemmes reparasjonen av DNA, og kreftcellene vil dø.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er brystkreft? Du kan lese om brystkreft [her](#).

Lynparza gis som tabletter to ganger daglig i maksimalt ett år, enten alene eller sammen med endokrin behandling til pasienter med hormonsensitiv brystkreft. Det er i dag ingen godkjent adjuvant behandling spesielt rettet mot pasienter med genfeil i BRCA1/2-genet. Standardbehandling er observasjon for om lag halvparten av de aktuelle pasientene og cellegift for den andre halvparten.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Overlevelsen ved brystkreft har blitt gradvis bedre, til dels fordi brystkreft-diagnosen stilles i et tidligere stadium der utsikten til vellykket behandling er god. Om lag 90 % av alle tilfellene av brystkreft oppdages i et tidlig stadium (stadium I-III) der kreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen. Noen pasienter har større risiko for tilbakefall av sykdommen, det gjelder spesielt pasienter med stor tumor og lokal spredning til flere nærliggende lymfeknuter ved diagnose. Disse pasientene kan ha behov for adjuvant behandling for å redusere risikoen for at kreften kommer tilbake og sprer seg til andre deler av kroppen. Medfødt BRCA-mutasjon gir høyere risiko for å utvikle bryst- eller eggstokkreft, pasienter med BRCA-mutasjon får ofte en mer aggressiv form for brystkreft og de er ofte yngre når de får diagnosen enn andre brystkreftpasienter.

Hvem kan få behandling med Lynparza?

Lynparza er godkjent for behandling av pasienter med en BRCA1/2-mutasjon som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall av sykdommen. Pasientene kan få behandling med Lynparza etter å ha fått behandling med kurativ intensjon og de må ha mottatt cellegift enten før eller etter kirurgi. Lynparza til adjuvant behandling av brystkreft er aktuelt for om lag 30-40 pasienter i året.

Hvilken nytte har Lynparza?

Kreftceller er utsatt for mye DNA skade og både BRCA1, BRCA2 og PARP er proteiner som er viktige for reparasjon av skadet DNA. Pasienter med mutasjon i BRCA1- eller BRCA2-genet vil kunne respondere godt på behandling med Lynparza siden hverken BRCA1/2 eller PARP vil kunne fungere som vanlig. Kreftcellene vil dermed ikke kunne reparere DNA-skader, noe som stopper den ukontrollerte celledelingen og fører til at kreftcellene dør.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved adjuvant behandling med Lynparza av tidlig brystkreft er undersøkt i den kliniske studien OlympiA. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Lynparza eller med placebo (juksemedisin), med samtidig bruk av endokrin behandling til pasienter med hormonreseptor-positiv sykdom. Etter 3-4 år så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som

hadde fått tilbakefall av sykdommen, hvor mange som hadde fått fjernspredning og hvor mange som fortsatt var i live. Etter 4 år hadde ca. 15 % av pasientene som fikk Lynparza og ca. 23 % av pasientene som fikk juksemedisin hatt et tilbakefall og de fleste av tilbakefallene inkluderte fjernspredning (ca. 12 % for Lynparza og ca. 20 % for juksemedisin). De fleste pasientene i studien var fortsatt i live etter 4 år, det var kun ca. 10 % av pasientene i studien som hadde dødd og dette gjør det vanskelig å si noe sikkert om Lynparza gir økt overlevelse over tid.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket vurderer at OlympiA-studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er av god kvalitet og at det er en styrke at det er gjennomført en stor, dobbeltblindet, kontrollert studie. Studien viser at pasienter som behandles med Lynparza har færre tilbakefall (både lokalt og fjernspredning) i tidsrommet som er studert (3,5 år), men Legemiddelverket mener at det er stor usikkerhet knyttet til hvor stor nytte behandlingen med Lynparza vil ha for norske pasienter over tid. Brystkreftpasienter som får diagnosen før sykdommen har spredt seg til andre deler av kroppen lever stadig lenger og etter 15 år er om lag 80 % i live. En oppfølgingstid på 3,5 år er relativt sett svært kort for å kunne si noe om pasientene lever lenger etter adjuvant behandling med Lynparza. For om lag halvparten av pasientene som er aktuelle for behandling med Lynparza i Norge, dvs. pasienter som ikke har god nok respons på cellegift før operasjon, er dagens standardbehandling adjuvant behandling med cellegift etter operasjon. I OlympiA-studien fikk disse pasientene juksemedisin og Legemiddelverket kan derfor ikke si noe sikkert om hvordan Lynparza virker for disse pasientene sammenlignet med dagens standardbehandling.

Hva koster Lynparza?

Det koster om lag 48 000 kroner (maksimal utsalgspris fra apotek, ikke inkludert mva.) for en måneds legemiddelbehandling med Lynparza. Dette tilsvarer om lag 579 000 kroner dersom pasienten behandles i et helt år. Fordi ikke alle pasienter vil stå på behandlingen i et helt år har Legemiddelverket beregnet at totalkostnaden for en gjennomsnittspasient vil være om lag 493 000 NOK.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Lynparza har lavere risiko for tilbakefall enn pasienter som får juksemedisin. Denne effekten kan sees i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om langtidseffekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Lynparza og kostnad og effekt av det som anses å være dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»¹ ved behandling med Lynparza sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandling med Lynparza og det mangler data på hvordan Lynparza virker sammenlignet med cellegift. Dette vil gi usikkerhet i beregningene av hvor mange «gode leveår» en pasient eventuelt vinner ved behandling med Lynparza sammenlignet med dagens behandling. Lynparza er allerede innført til behandling av kreftpasienter i Norge og dette er en indikasjonsutvidelse

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

som gjelder for en forholdsvis liten gruppe pasienter. Basert på en samlet vurdering av usikkerheten, at dette er en indikasjonsutvidelse for en relativt liten gruppe og at Legemiddelverket for tiden har kapasitetsutfordringer har Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke beregnet et anslag på forholdet mellom nytte og kostnad.

Hvem avgjør om Lynparza skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

Oppsummering

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lynparza (olaparib). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lynparza i henhold til ID2021_112: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi*. Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det er stor usikkerhet knyttet til å etablere et troverdig anslag på inkrementell nytte over tid da data fra studien som informerer den helseøkonomiske modellen er svært umodne.

Legemiddelverket har ikke estimert kostnadseffektiviteten av olaparib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Lynparza som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten av Lynparza ved behandling av tidlig brystkreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

HER2-negativ, BRCA-mutert tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner (i tillegg får om lag 30 menn brystkreft hvert år i Norge) og den rammer hovedsakelig personer over 50 år. De fleste tilfeller av brystkreft oppdages i et tidlig stadium, der behandling har kurativ hensikt og utsikten til vellykket behandling er god. Risiko for tilbakefall øker med økende tumorstørrelse, ved involvering av lymfeknuter og med økende antall affiserte lymfeknuter. Pasienter med høy risiko for tilbakefall kan ha behov for mer behandling for å hindre tilbakefall og spredning av sykdommen. En medfødt BRCA-mutasjon gir høyere risiko for å utvikle brystkreft: BRCA-muterte pasienter får ofte en mer aggressiv form for brystkreft og de er ofte yngre når de får diagnosen enn andre brystkreftpasienter. HER2-negativ brystkreft kan være hormonreseptor-positiv eller negativ, da såkalt trippel-negativ brystkreft (TNBK). Blant BRCA1/2-muterte pasienter har 75-80 % TNBK, mens resten har HER2-negativ hormonreseptor-positiv sykdom.

Pasientgrunnlag i Norge

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 30-40 pasienter med BRCA-mutert tidlig brystkreft vil være aktuelle for behandling med olaparib hvert år i Norge.

Behandling av HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis

Dagens behandling for disse pasientene er endokrin behandling for hormonreseptor-positive pasienter, kun observasjon for TNBK-pasienter som har blitt behandlet adjuvant eller som har komplett respons på neoadjuvant behandling, og kapecitabin for TNBK-pasienter som ikke har hatt komplett respons på neoadjuvant behandling.

Alvorlighet og prognosetap

Kvinner med arvelig BRCA-mutasjon har en betydelig økt risiko for å utvikle brystkreft. I tillegg er de som gruppe vesentlig yngre ved diagnose og de får i hovedsak en mer aggressiv form for brystkreft med færre behandlingsalternativer enn pasientpopulasjonen med brystkreft for øvrig. Det finnes ikke tall fra norsk klinisk praksis for gjennomsnittsalderen til aktuelle pasienter. Internasjonale data basert på større pasientpopulasjoner viser en gjennomsnittsalder for BRCA1-muterte brystkreft-pasienter på 43 år, tilsvarende tall for BRCA2-muterte pasienter er 47 år.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-nytte analysen grunnet usikkerhet i estimatene for den relative nytten av olaparib over tid, og det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket vurderer imidlertid at BRCA-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall er en alvorlig sykdom. Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) publiserte nylig en helseøkonomisk analyse av adjuvant behandling med olaparib til HER2-negativ BRCA-mutert brystkreft (1). CADTH har beregnet at gjenværende leveår for aktuelle pasienter med dagens behandling (kun observasjon) er om lag 22 og 17 år for pasienter med hhv. TNBK og HR-positiv sykdom (diskonterte tall, diskonteringsrate på 1,5 %).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av adjuvant behandling med olaparib for pasienter med BRCA1/2-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter (neo)adjuvant kjemoterapi ble undersøkt i OlympiA-studien. OlympiA er en stor, dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase III-studie som belyser effekten av adjuvant behandling med olaparib sammenlignet med placebo (observasjon), alene eller i kombinasjon med endokrin behandling. Ved siste datakutt er median oppfølgingstid fra studien på 3,5 år.

Det primære utfallsmålet i OlympiA-studien var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), med fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse (DDFS) og totaloverlevelse (OS) som sekundære utfallsmål. Effekten av olaparib anses som klinisk relevant med en statistisk signifikant effekt på IDFS, DDFS og OS. Median er ikke nådd for noen av disse tid-til-hendelses endepunktene hverken i intervensjons- eller kontrollarmen. Ved siste datakutt er differansen i andeler pasienter som har hatt et tilbakefall 8,1 % i favør av olaparib, og for fjernmetastatiske tilbakefall er tilsvarende differanse 7,2 % i favør av olaparib. Ettersom fjernmetastatiske tilbakefall sjeldent kan kureres vil denne effektforskjellen med høy sannsynlighet kunne føre til en overlevelsesgevinst over tid. Med kun 10 % av hendelsene nådd er data for OS svært umodne, men det er en signifikant forskjell mellom armene med en HR på 0,68 (95 % KI: 0,47 – 0,97).

Legemiddelverket mener effektdata fra OlympiA er lovende, men at det er en svakhet at data er umodne, med høy grad av sensurering. Dette medfører at estimatene for relativ effekt over tid blir beheftet med høy grad av usikkerhet. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at adjuvant behandling med olaparib gir en overlevelsesgevinst sammenlignet med dagens standardbehandling, men vurderer at den begrensede oppfølgingstiden i studien gir for høy usikkerhet til å etablere et troverdig estimat på relativ effekt over tid.

Budsjettkonsekvenser

Basert på antagelsen om at ca. 30 pasienter er aktuelle for behandling med olaparib årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk olaparib for aktuell pasientpopulasjon vil være på om lag 22 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av

legemidlene i budsjettberegningene. Budsjett med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet av olaparib sammenliknet med observasjon er godt dokumentert i de 3,5 år pasientene har blitt fulgt opp. OlympiA-studien viser at adjuvant behandling med olaparib gir en signifikant reduksjon i både lokale- og fjernmetastatiske tilbakefall og en signifikant økning i overlevelse. Legemiddelverket vurderer imidlertid at estimer på langtidseffekten av olaparib over et livstidsperspektiv blir svært usikre da effektdata fra studien er umodne, med høy grad av sensurering. Dette er problematisk da helsegevinstene forbundet med adjuvante behandlinger i stor grad ligger langt frem i tid slik at hovedandelen (>90 %) av helsegevinsten forbundet med olaparib-behandlingen kommer fra et tidsrom det ikke finnes data på fra studien.

Legemiddelverket mener det er uheldig at TNBK-pasienter uten tilfredsstillende respons på neoadjuvant kjemoterapi ikke får samme behandling i kontrollarmen i studien som i norsk klinisk praksis, dvs. kapecitabin. Legemiddelverket mener likevel dette er å forvente ettersom kapecitabin ikke var i bruk for denne pasientgruppen da studien startet. Basert på tilgjengelig litteratur på feltet, EMAs vurdering og nasjonale og internasjonale retningslinjer vurderer Legemiddelverket at vi kan se til den relative effekten av olaparib sammenlignet med observasjon fra OlympiA-studien, men at det er mulig at den er noe lavere for pasienter i norsk klinisk praksis da det ikke kan utelukkes at kapecitabin kan ha en viss effekt også for BRCA-muterte pasienter. Dette medfører noe usikkerhet i estimer av den relative nytten av olaparib sammenlignet med kapecitabin.

Legemiddelverket vurderer, basert på diskusjonen ovenfor, at det er stor usikkerhet knyttet til å etablere et troverdig anslag på relativ nytte over tid. Dette er en indikasjonsutvidelse som omfatter en relativt liten pasientgruppe og Legemiddelverket har kapasitetsutfordringer, noe som også er vektlagt i beslutningen om å ikke beregne kostnadseffektiviteten av adjuvant olaparib til aktuell indikasjon. Det er imidlertid nylig publisert en metodevurdering i Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) (1). Adjuvant behandling med olaparib har en signifikant effekt på både lokale- og fjernmetastatiske tilbakefall samt på overlevelse for aktuelle pasienter sammenlignet med observasjon. Videre har behandlingen en maksimal behandlingstid på 1 år og det er dermed lite usikkerhet rundt kostnader og budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
VURDERING AV LYNPARZA	3
OPPSUMMERING	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN	15
1.1 Problemstilling.....	15
1.2 BRCA1/2-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall	15
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	17
1.4 Behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi	18
1.4.1 Behandling med olaparib	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	19
1.4.3 Komparator	21
1.4.4 Behandling med kapecitabin	21
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
3 PICO	26
3.1 Pasientpopulasjon.....	26
3.2 Intervensjon.....	28
3.3 Komparator.....	30
3.4 Utfallsmål.....	32
3.4.1 Effekt	32
3.4.2 Bivirkninger.....	36
3.4.3 Helsenytte/helsetap	37

4	ØKONOMISK ANALYSE	40
4.1	Modell, metode og forutsetninger	40
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	42
5.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	42
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	43
5.3	Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialist-helsetjenesten.....	44
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	46
	REFERANSER	49
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	52

Logg

Bestilling:	ID2021_112: olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.
Forslagstiller:	Spesialisthelsetjenesten, UNN
Legemiddelfirma:	AstraZeneca
Preparat:	Lynparza
Virkestoff:	Olaparib
Indikasjon:	Monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.
ATC-nr:	L01XK01
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	02-08-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-11-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21-09-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	14-10-2022
Klinikere kontaktet for første gang	28-11-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	17-11-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	03-11-2022, 21-11-2022, 16-05-2023

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	17-11-2022, 29-11-2022, 09-06-2023
Rapport ferdigstilt:	14.06.2023
Saksbehandlingstid:	265 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 219 dager, hvorav 23 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere(e).
Saksutredere:	Beatriz Luís Ida Jonson
Medisinske fageksperter:	Hanna Elisabet Dillekås, Haukeland universitetssjukehus Trygve Lofterød, Oslo Universitetssykehus
<p>Medisinske fageksperter 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. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
AZ	AstraZeneca
BSA	Kroppsoverflate
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
DDFS	Fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-3L	EuroQol-five dimension-level 3 questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol-five dimension-level 5 questionnaire
ER	Østrogenreseptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	hasardratio
HR+	Hormonreseptor-positiv
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IDFS	Invasiv sykdomsfri overlevelse

IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier
MVA	Merverdiavgift
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Responstrate
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly ADP-ribose polymerase
pCR	Patologisk komplett respons
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Progesteronreseptor
PRO	Pasient-rapportert utfall
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TNBK	Trippel-negativ brystkreft
TTD	Tid til behandlingsslutt

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Hurtig metodevurdering av legemiddelet olaparib (Lynparza). Legemiddelverket fikk i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til ID2021_112: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.*²

AstraZeneca leverte en kostnad per QALY analyse der effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling olaparib sammenlignes med observasjon. Den kliniske dokumentasjonen bygger på OlympiA-studien, en stor dobbeltblindet, placebokontrollert og randomisert fase III-studie.

Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne relativ effekt over tid på en troverdig måte og har ikke estimert kostnadseffektiviteten av olaparib sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon. Vurderingen om å ikke etablere en IKER er basert på flere momenter;

- Oppfølgingstiden i OlympiA-studien er relativt sett kort i og med at dette er en adjuvant behandling og overlevelsedata er svært umodne.
- Det er usikkert i hvilken grad forlenget IDFS vil gi en påfølgende forlengelse i OS.
- Dagens standardbehandling har endret seg de seneste årene for hovedandelen av pasientpopulasjonen (TNBK), og effekten av standardbehandling (kapecitabin) for denne subpopulasjonen er ukjent da den ikke er undersøkt i pivotalstudien OlympiA eller i andre relevante studier.
- Dette er en indikasjonsutvidelse som omfatter en relativt liten pasientgruppe
- Legemiddelverket har kapasitetsutfordringer og det er publisert metodevurderinger i andre land.

Denne metodevurderingen oppsummerer og vurderer effekt og sikkerhet av olaparib og kostnader ved behandling med olaparib sammenlignet med kostnader for observasjon og kapecitabin. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca. Det er ikke gjort noen grundig vurdering av den innleverte kostnad per QALY-analysen og den helseøkonomiske modellen til AstraZeneca.

1.2 BRCA1/2-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Brystkreft er den mest vanlige kreftformen hos kvinner, den utgjør 22% av alle nye kreftdiagnoser hos kvinner. Forekomsten er økende, og brystkreft rammer hovedsakelig personer over 50 år. I 2021 fikk 3991 norske kvinner denne diagnosen. Krefttypen er sjelden hos menn og i 2021 fikk 32 menn diagnosen

² Oppdatert i henhold til endelig indikasjonsordlyd fra EMA

brystkreft. Brystkreft kan ha et svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å spre seg, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen).

De fleste tilfeller av brystkreft oppdages i et tidlig stadium, der behandling har kurativ hensikt og utsikten til vellykket behandling er god. I perioden 2017-2021 var 57,5 % av tilfellene i et lokalisert stadium, 38,4 % i et regionalt stadium og kun 5,5 % hadde fjernspredning ved tidspunktet for diagnose. 15,9 % hadde ukjent stadium ved diagnose. Overlevelsen har bedret seg betydelig over de siste årene, og andelen som levde 5 år etter diagnose var 92,3 % for perioden 2017-2021 (samlet for alle stadier).

Brystkreft kan klassifiseres etter uttrykk av ulike reseptorer som har en innvirkning på prognose og behandlingsoalternativer. Kreftcellene kan miste uttrykket av hormonreseptorer (HR) for østrogen og progesteron og/eller human epidermal vekstfaktorreseptor-2 (HER2). HER2-negativ brystkreft kan være HR-positiv eller negativ for begge de to hormonreseptorene, såkalt trippel-negativ brystkreft (TNBK). Uten HER2-uttrykk vil ikke HER2-rettet behandling ha noen effekt og målrettet behandling som virker ved å blokkere aktiviteten til progesteron/østrogen vil ikke fungere for pasienter med TNBK. Pasienter med TNBK har dermed færre tilgjengelige behandlingsoalternativer enn de med andre typer brystkreft. TNBK er i tillegg en aggressiv form for brystkreft, og den rammer oftere yngre kvinner enn andre typer. TNBK er derfor en mer alvorlig sykdom enn andre typer brystkreft (2).

BRCA1- og BRCA2-genene er de to mest kjente genene når det gjelder arvelig brystkreft og om lag 2-3 % av alle pasienter med brystkreft har en mutasjon i BRCA1 eller BRCA2 (3). Kvinner med arvelig mutasjon i BRCA1 eller BRCA2 har betydelig økt risiko for å utvikle ovarie- og/eller brystkreft. Risikoen for å utvikle brystkreft i løpet av livet er 50-85 % for kvinner med BRCA-mutasjon (4). Til sammenligning er gjennomsnittlig risiko for å utvikle brystkreft i løpet av livet for norske kvinner ca. 10 % (5). I tillegg er BRCA-muterte pasienter yngre ved diagnose, median alder for brystkreft generelt er 62 år mot mellom 44-50 år for kvinner med BRCA-mutasjon (6-9). Blant kvinner med BRCA-mutasjon er også andelen pasienter med trippel-negativ sykdom langt høyere, 75-80 % av alle tilfeller av BRCA-mutert brystkreft er TNBK, mot 20-25 % blant brystkreftpasienter uten BRCA-mutasjon. Resten av den BRCA1/2-muterte brystkreftpopulasjonen har HER2-negativ HR-positiv sykdom. Svært få BRCA-muterte brystkreftpasienter har HER2-positiv sykdom.

Tidlig brystkreft defineres som stadium I-III, hvor sykdommen er lokalisert til brystet, eventuelt til nærliggende lymfeknuter i tillegg og ikke har spredd seg til andre steder i kroppen.

Risiko for tilbakefall øker med økende tumorstørrelse, ved involvering av lymfeknuter og med økende antall affiserte lymfeknuter (10).

Den pivotale studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for olaparib til adjuvant behandling av brystkreft, OlympiA-studien, definerer høyrisiko pasienter slik:

For pasienter som først opereres og så mottar adjuvant kjemoterapi må TNBK pasienter ha minimum tumor på over 2 cm (T2N0³) eller positive lymfeknuter (N1 uavhengig av tumorstørrelse). HR-positiv pasienter må ha minimum fire positive lymfeknuter. For pasienter som mottar neoadjuvant kjemoterapi før operasjon må TNBK pasienter ha resttumor på minst 1 cm eller positive lymfeknuter (ikke komplett

³ TNM-klassifikasjonen er et system som betegner hvor utbredt sykdommen er på det tidspunktet den påvises. Denne klassifiseringen skjer etter regler fastsatt av den internasjonale kreftorganisasjonen (UICC). Les mer [her](#).

respons), mens HR-positive pasienter må ha minimum resttumor og/eller positive lymfeknuter og en CPS&EG⁴ score ≥ 3 .

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at det ikke finnes noen klar definisjon av høyrisiko-pasienter i norsk klinisk praksis, men det gjøres en samlet vurdering av risikonivå som også involverer histologisk grad og proliferasjonsgrad (Ki67). De vurderer allikevel at kriteriene for pasienter som kan defineres som aktuelle for olaparib grunnet høy risiko for tilbakefall, vil være relativt like inkluderingskriteriene i OlympiA (se over).

Basert på innspill fra det medisinske fagmiljøet antar Legemiddelverket at 30-40 pasienter vil være aktuelle for behandling med olaparib årlig i norsk klinisk praksis.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Kvinner med arvelig BRCA-mutasjon har betydelig økt risiko for å utvikle brystkreft. I tillegg er de som gruppe vesentlig yngre ved diagnose og de får i hovedsak en mer aggressiv form for brystkreft med færre behandlingsalternativer enn pasientpopulasjonen med brystkreft forøvrig. Det finnes ikke tall fra norsk klinisk praksis for gjennomsnittsalderen til aktuelle pasienter. Internasjonale data basert på større pasientpopulasjoner viser en gjennomsnittsalder for BRCA1-muterte brystkreft-pasienter på 43 år, tilsvarende tall for BRCA2-muterte pasienter er 47 år.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-nytte analysen grunnet usikkerhet i estimatene for den relative nytten av olaparib over tid, og det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) publiserte nylig en helseøkonomisk analyse av adjuvant behandling med olaparib til HER2-negativ BRCA-mutert brystkreft. CADTH har beregnet at gjenværende leveår for aktuelle pasienter med dagens behandling (kun observasjon) er om lag 22 og 17 år for pasienter med hhv. TNBK og HR-positiv sykdom.

⁴ CPS – clinical-pathologic staging system og EG - oestrogen-receptor status (E) and grade (G). CPS&EG-score er en samlet prognostisk score for klinisk stadium, histologisk grad og tumormarkører.

1.4 Behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi

1.4.1 Behandling med olaparib

- *Indikasjon*
Monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. Olaparib er i tillegg indisert til behandling av avansert brystkreft, gynekologisk kreft, bukspyttkjertelkreft og prostatakreft.
- *Virkningsmekanisme*
Olaparib er en poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) hemmer. PARP-enzymene er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkeltrådbrudd, og hemming av reparasjon fører til høy grad av genomisk ustabilitet. I kreftceller, som allerede har en høy DNA-skadebelastning sammenlignet med friske celler, fører genomisk ustabilitet på et uakseptabelt nivå til at cellene dør.
- *Dosering*
Anbefalt dose av olaparib er 300 mg (to tabletter à 150 mg) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Tablett à 100 mg er tilgjengelig for dosereduksjon. Det anbefales at pasientene behandles i opptil 1 år, alternativt til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet dersom det inntreffer først.
- *Bivirkninger*
Sikkerhetsprofilen til olaparib har vært forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE grad 1 eller 2), og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De vanligste bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk olaparib som monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, fatigue, anemi, oppkast, diaré, nedsatt appetitt, hodepine, nøytropeni, hoste, dysgeusi, leukopeni, svimmelhet, dyspné og dyspepsi. Bivirkninger av grad ≥ 3 som forekom hos $> 2\%$ av pasientene var anemi (15%), nøytropeni (5%), fatigue/asteni (4,2%), leukopeni (2,5%) og trombocytopeni (2,1%). Bivirkninger som oftest førte til doseavbrudd og/eller reduksjoner ved monoterapi var anemi (16%), kvalme (7%), oppkast (6%), fatigue/asteni (6%) og nøytropeni (6%). Bivirkninger som oftest førte til permanent seponering var anemi (1,8%), kvalme (1,0%), fatigue/asteni (0,9%), trombocytopeni (0,7%), nøytropeni (0,6%) og oppkast (0,5%).

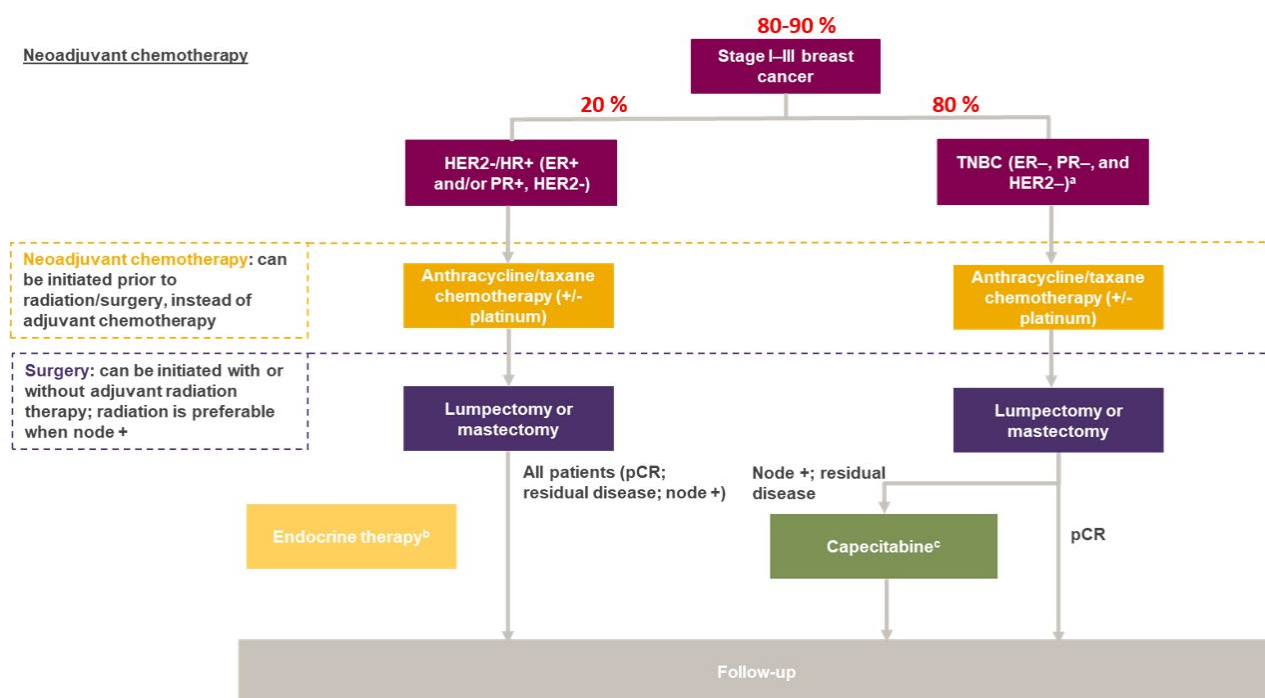
For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for Lynparza [\(11\)](#).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

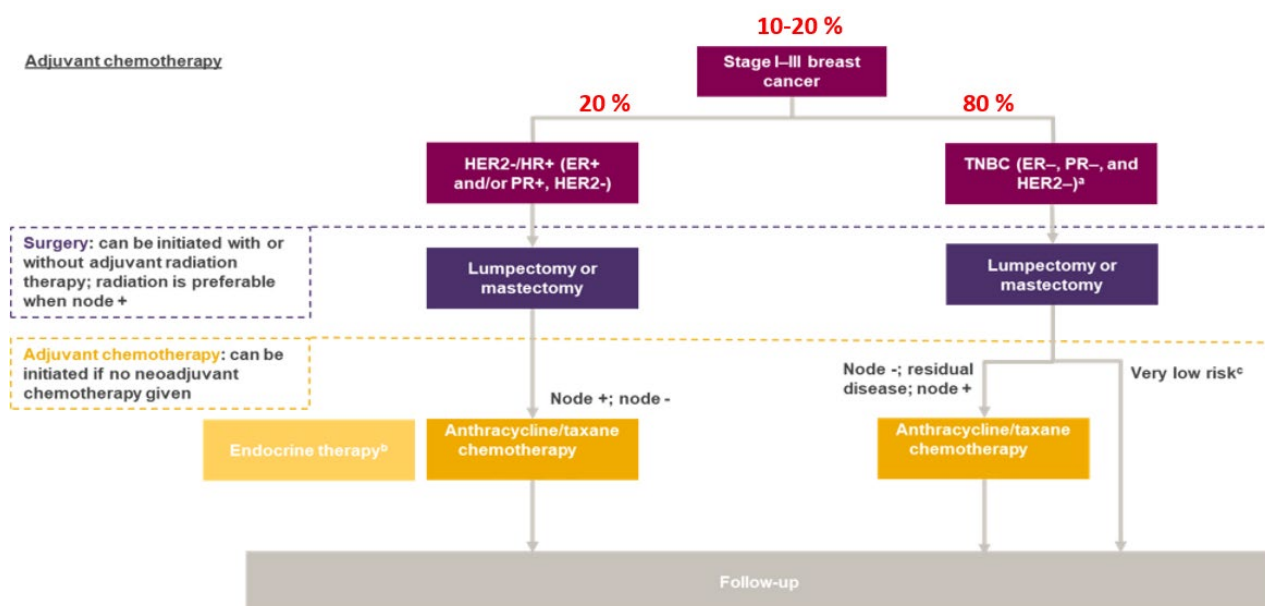
Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av pasienter med brystkreft sist oppdatert i mars 2022 (10).

Brystkreft er en heterogen sykdom og behandlingsløp vil variere avhengig av blant annet tumorstørrelse, spredning til lymfeknuter (type og antall), hormonreseptorstatus, HER2-status, histologisk grad, Ki67-uttrykk (proliferasjonsgrad) og pasientens alder og allmenntilstand.

Figurene under viser behandlingsalgoritmer for HER2-negativ tidlig brystkreft med økt risiko for tilbakefall, sendt inn av AstraZeneca. Figurene er basert på amerikanske (NCCN) og europeiske (ESMO) behandlingsretningslinjer fra 2019 (12, 13). Figur 1 viser behandlingsalgoritme for pasienter som mottar neoadjuvant kjemoterapi (før kirurgi), mens Figur 2 viser behandlingsalgoritme for pasienter som mottar adjuvant kjemoterapi (etter kirurgi). Medisinske fageksperter har gitt innspill på at det for den aktuelle pasientpopulasjonen vil være opp mot 90% av pasientene som vil være behandlet med neoadjuvant kjemoterapi. I utgangspunktet skal *alle* pasienter som faller innenfor «høyrisiko-kategorien» behandles neoadjuvant, men en liten andel av pasientene vil bli karakterisert som høyrisiko først ved kirurgi (at sykdommen var mer alvorlig enn antatt). Andeler av pasienter som tidligere er behandlet enten neoadjuvant (Figur 1) eller adjuvant (Figur 2) slik de fordeler seg på de ulike behandlingsalternativene i norsk klinisk praksis, basert på innspill fra de medisinske fageksperterne, er satt inn i rødt i figurene.



Figur 1 Behandlingsalgoritme for pasienter med HER2-negativ tidlig brystkreft som mottar neoadjuvant behandling (kilde: AstraZeneca)



Figur 2 Behandlingsalgoritme for pasienter med HER2-negativ tidlig brystkreft som mottar adjuvant behandling (kilde: AstraZeneca)

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at klinisk praksis i Norge er å gi post-neoadjuvant kapecitabin til pasienter som etter neoadjuvant kjemoterapi har resttumor over 1 cm eller funn av positiv lymfeknute. De estimerer at dette gjelder for 60-70 % av alle TNBK-pasienter med høy risiko for tilbakefall. De pasientene som har komplett respons på neoadjuvant kjemoterapi (eller resttumor mindre enn 1 cm) vil ikke per i dag motta noen form for adjuvant behandling. TNBK-pasienter som har blitt behandlet adjuvant etter kirurgi vil heller ikke motta noen form for behandling etter adjuvant kjemoterapi. De HR-positive pasientene vil motta endokrin behandling. Et annet legemiddel, abemaciclib (en CDK4/6-hemmer), er også aktuell i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HER2-negativ, HR-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Man vet ikke effekten av abemaciclib sammenlignet med olaparib, da man hverken har sammenlignende studier eller vet effekten av abemaciclib for pasienter med BRCA-mutasjon. Abemaciclib er per nå metodevurdert, men ikke innført i Nye Metoder.

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at vi ikke har tall fra norsk klinisk praksis på andelen HR-positive og trippel-negative blant BRCA1/2-muterte pasienter, men at det ikke er grunn til å tro at dette vil være vesentlig ulikt fordelingen i OlympiA-studien (82 % TNBK vs. 18 % HR⁺) som stemmer med tall fra litteraturen for øvrig (75-90 % TNBK).

1.4.2.1 Testing av BRCA1/2-mutasjoner

Norske medisinske fageksperter har spilt inn at det i dag utføres rutinemessig testing av BRCA-mutasjonsstatus for pasienter med brystkreft. Alle norske pasienter som får diagnosen brystkreft før fylte 60 år, samt alle pasienter med en familiær opphopning av brystkreft og pasienter med bilateral brystkreft blir testet for BRCA-mutasjoner i henhold til norske retningslinjer. De medisinske fageksperterne har vurdert at pasientpopulasjonen som er aktuell for adjuvant behandling med olaparib fanges opp med dagens testrutiner.

1.4.2.2 Plassering av olaparib i behandlingsalgoritmen

Olaparib er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til BRCA1-2-muterte pasienter som har gjennomgått adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi, som har høy risiko for tilbakefall. Dagens behandling for disse pasientene er endokrin behandling for HR-positive pasienter, observasjon for TNBK-pasienter som har blitt behandlet adjuvant eller som har komplett respons på neoadjuvant behandling og kapecitabin for pasienter som ikke har hatt komplett respons på neoadjuvant behandling. Handlingsprogrammet anbefaler adjuvant behandling med olaparib i ett år (ved tilgjengelighet) til følgende pasienter:

- TNBK BRCA1/2-muterte pasienter med N+ eller T2 sykdom dersom primæroperert eller dersom neoadjuvant behandling og restsykdom i bryst eller lymfeknuter. Dersom pasienten også faller innenfor kriteriene for å motta post-neoadjuvant kapecitabin, anbefales olaparib fremfor kapecitabin.
- Hormonreseptor-positive HER2-negative BRCA1/2-muterte pasienter med pN2 eller pN3 lymfeknutestatus dersom primæroperert, eller dersom neoadjuvant behandling ved stadium 2/3 og restsykdom i bryst eller lymfeknuter og CPS+EG score ≥ 3 .

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er observasjon for om lag halvparten av den aktuelle pasientpopulasjonen og kapecitabin for den andre halvparten av populasjonen.

1.4.4 Behandling med kapecitabin

- Indikasjon
Kapecitabin er indisert til avansert brystkreft, men selv om studier indikerer effekt, er kapecitabin ikke indisert til adjuvant behandling av TNBK. Post-neoadjuvant behandling med kapecitabin til pasienter med TNBK med høy risiko for tilbakefall er anbefalt i handlingsprogrammet og bekreftet av medisinske fageksperter.
Andre indikasjoner inkluderer adjuvant behandling av kolonkreft, metastatisk kolorektalkreft og fremskreden ventrikkelkreft.
- Virkningsmekanisme
Kapecitabin er et prodrug til 5-FU og virker som antimetabolitt i DNA-syntesen. Inkorporeringen av 5-FU interfererer med DNA-syntesen og hemmer RNA- og proteinsyntesen, noe som gir ubalansert vekst og celledød. Effekten er tydeligst på de celler som prolifererer hurtigst og metaboliserer 5-FU raskest. Enzymet som gir den endelige omdannelsen til 5-FU, tymidinfosforylase, finnes vanligvis i høyere konsentrasjon i tumorvev enn i normalt vev.
- Dosering
Anbefalt dosering er 1000mg/m² to ganger daglig i 14 dager i hver 21 dagers syklus, totalt 8 sykluser. Anbefalt dosering er hentet fra handlingsprogrammet og bekreftet av medisinske fageksperter.
- Bivirkninger
De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene var gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fot syndrom (palmar plantar erythrodysestesi), kronisk tretthet, asteni, anoreksi,

kardiotoksisitet, forverring av nyrefunksjonen hos de med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for Capecitabine Accord [\(14\)](#).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Lynparza (olaparib) fikk markedsføringstillatelse i Europa 2. august 2022 som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. OlympiA-studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

Resultatene fra OlympiA-studien danner dokumentasjonsgrunnlaget for kostnad per QALY analysen til AstraZeneca (AZ).

AstraZeneca har gjennomført et systematisk litteratursøk etter nyttevekter for de ulike helsestadiene (IDFS, ikke-metastatisk tilbakefall og "tidlig" og "sent" metastatisk tilbakefall), samt nyttetap for bivirkninger, i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjon.

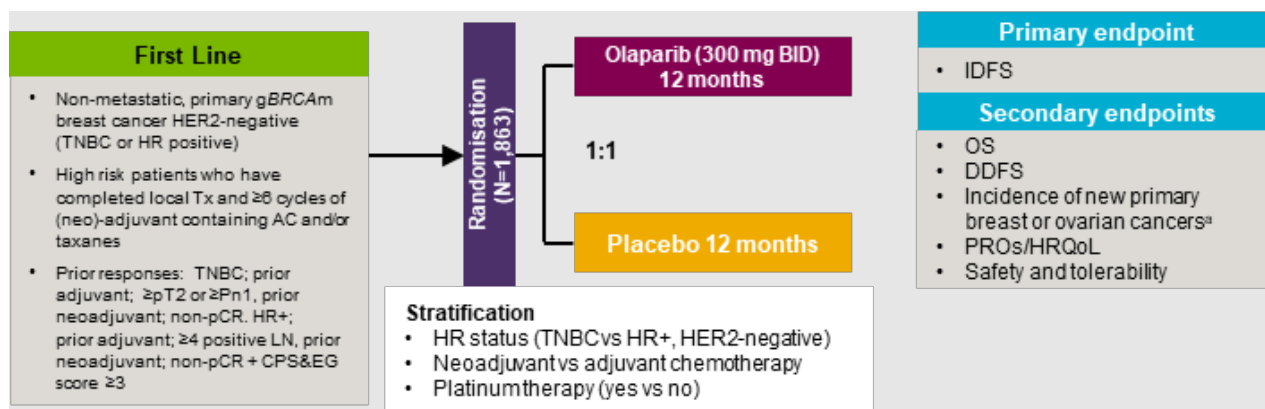
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

I tillegg til data fra den pivotale studien som ligger til grunn for MT, OlympiA, har AstraZeneca inkludert data for overgangssannsynligheten for overgang fra sent metastatisk tilbakefall til død (TP7) fra OlympiAD-studien (15), en CDK4/6 hemmer studie basert på Flatiron databasen (16) og IMpassion130-studien (17). Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det ikke foreligger nok dokumentasjon til å etablere relativ effekt over tid, på grunn av svært umodne data, og har derfor ikke gjort noen grundig vurdering av modellen eller datagrunnlaget som inngår for overgangssannsynligheter og nyttevekter. Legemiddelverket anser derfor kun OlympiA-studien som relevant for denne metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
OlympiA NCT02032823 (18, 19)	Voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjon med tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall som tidligere hadde mottatt (neo)adjuvant kjemoterapi	Olaparib 300 mg to ganger daglig i 12 mnd.	Placebo i 12 mnd. (observasjon)	Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)	Totaloverlevelse (OS) Fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse (DDFS) Livskvalitet (PROs/HRQoL)

OlympiA er en dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, randomisert fase III-studie som inkluderte voksne BRCA1/2-muterte pasienter med tidlig HER2-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall som tidligere var behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi. Totalt 1836 pasienter ble inkludert i perioden fra juni 2014 til mai 2019. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten olaparib (n = 921) eller placebo (n = 915). Pasientene ble stratifisert på hormonreseptor-status (HR-positiv vs. TNBK), hvorvidt de hadde fått neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi (neoadjuvant vs. adjuvant) og hvorvidt de tidligere hadde mottatt behandling med platinum-basert kjemoterapi (ja vs. nei). Pasientene ble behandlet med olaparib eller placebo frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet eller fullført behandling. Behandlingslengde var opptil maksimalt 12 måneder. Figuren under viser studiedesign for OlympiA-studien.



Figur 3 OlympiA studiedesign (AZ, innsendt dokumentasjon)

I OlympiA-studien ble tidlig brystkreft definert som enhver invasiv brystkreft som ikke er metastatisk (stadium I-III) og pasienter med høy risiko for tilbakefall ble definert som:

- For pasienter som mottok adjuvant kjemoterapi:
 - TNBK-pasienter som hadde spredning til axillære lymfeknuter (≥pN1, uavhengig av tumorstørrelse) eller med en primærtumor > 2 cm (≥pT2, uavhengig av spredning til lymfeknuter)
 - HR-positiv/HER2-negativ pasienter måtte ha spredning til minimum 4 lymfeknuter (patologisk bekreftede positive lymfeknuter)
- For pasienter som mottok neoadjuvant kjemoterapi:
 - TNBK-pasienter måtte ha residualtumor og/eller positive lymfeknuter etter neoadjuvant behandling (ikke komplett respons (pCR))
 - HR-positiv/HER2-negativ pasienter måtte ha residualtumor og/eller positive lymfeknuter etter neoadjuvant behandling (ikke pCR) og en CPS&EG score ≥3.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener det er en styrke at det er gjennomført en stor, dobbeltblindet, randomisert fase III-studie. Det primære utfallsmålet i OlympiA-studien er invasiv sykdomsfri overlevelse, IDFS. IDFS er et etablert endepunkt i studier av adjuvant behandling for tidlig brystkreft, men i hvilken grad en behandlingsindusert forlengelse av IDFS vil medføre en påfølgende økning i OS er ikke godt etablert. Det er ikke kjent om IDFS er et «sant» surrogatendepunkt for OS ved behandling med olaparib hos pasienter

med HER2- negativ brystkreft. Det vil si at for HER2-negativ brystkreft er det ikke gitt at en adjuvant behandling som forlenger IDFS vil gi lenger overlevelse, eller på den andre siden at IDFS fanger opp effekten den adjuvante behandlingen har på overlevelse. I en helseøkonomisk vurdering i et livstidsperspektiv vil gevinsten på totaloverlevelse og pasientens livskvalitet ha stor betydning. Det er også mulig at IDFS er et relevant endepunkt i seg selv, ved at pasienten opplever økt livskvalitet ved å ha mer tid før tilbakefall av sykdommen, men det mangler data for å kunne trekke en slik konklusjon med sikkerhet. I OlympiA-studien var imidlertid majoriteten av tilbakefallene fjernmetastatiske (det var kun ca. 25 % av IDFS hendelsene som var lokalisert til brystet), noe som støtter oppunder antagelsen om at forlenget IDFS kan ha positiv effekt på OS, ettersom fjernmetastaser sjeldent kan kureres.

Legemiddelverket vurderer at OlympiA-studien er godt egnet til å etablere relativ effekt av olaparib sammenlignet med dagens standardbehandling for pasienter med HR-positiv sykdom, TNBK-pasienter som har mottatt adjuvant kjemoterapi og TNBK-pasienter med komplett respons på neoadjuvant kjemoterapi. For TNBK-pasienter med utilfredsstillende effekt av neoadjuvant behandling, er den relative effekten sammenlignet med standardbehandling noe mer usikker (se diskusjon i Kap. 3.3). Videre mener Legemiddelverket at IDFS kan være et relevant utfallsmål for metodevurderingen, men vurderer at ved en median oppfølgingstid på 3,5 år er data fra OlympiA-studien for umodne til å kunne etablere relativ effekt over en lengre tidshorison. Det er kun 18,6 og 10,0 % av hendelsene som er nådd for hhv. IDFS og OS ved siste datakutt og det er høy grad av sensurering gjennom hele oppfølgingstiden, noe som medfører betydelig usikkerhet i estimering av langtidseffekten av olaparib.

Samlet sett vurderer Legemiddelverket at det i denne saken er for stor grad av usikkerhet til å beregne et troverdig estimat på relativ effekt av olaparib over tid sammenlignet med dagens behandling for pasienter med BRCA-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter behandling med (neo)adjuvant kjemoterapi. Andre forhold som også er vektlagt i beslutningen om å ikke beregne kostnadseffektiviteten er at adjuvant behandling med olaparib til aktuell indikasjon er en indikasjonsutvidelse som omfatter en relativt liten pasientgruppe, Legemiddelverket har kapasitetsutfordringer og det er publisert metodevurderinger i andre land.

Studier som pågår

OlympiA-studien er pågående og er estimert avsluttet i 2029. Ifølge AstraZeneca er det ingen andre pågående registreringsstudier med olaparib innen aktuell indikasjon.

3 PICO⁵

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Godkjent indikasjon for olaparib er som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Det finnes ikke tall fra norsk klinisk praksis for gjennomsnittsalderen til aktuelle pasienter. En norsk studie fra 2016 beregnet gjennomsnittsalder for brystkreftpasienter med BRCA-mutasjon på 50,6 år (7). Denne beregningen er imidlertid basert på kun 7 pasienter og standardavviket er på 15,8 år. Internasjonale data basert på større pasientpopulasjoner viser en gjennomsnittsalder for BRCA1-muterte brystkreft-pasienter på 43 år, tilsvarende tall for BRCA2-muterte pasienter er 47 år.

Det finnes heller ikke norske tall for fordelingen mellom subtypene HER2-negativ HR-positiv og TNBK blant BRCA-muterte pasienter, og medisinske fageksperter mener vi kan se til fordelingen i OlympiA-studien (80 % TNBK) som de for øvrig mener reflekterer internasjonale data.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabellen under viser pasientkarakteristika for OlympiA-studien.

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2 Pasientkarakteristika fra OlympiA (Kilde: innsendt dokumentasjon, AstraZeneca)

Patient Characteristics			Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)	Clinical AJCC Stage, n (%)		
Age (years)^a					IA	103 (11.2)	85 (9.3)
Mean (SD)	43.0 (9.82)	43.6 (10.12)	IB	0	0		
Median ⁵	42.0 (22–77)	43.0 (24–78)	IIA	329 (35.7)	333 (36.4)		
Sex, n (%)					IIB	190 (20.6)	195 (21.3)
Female	919 (99.8)	911 (99.6)	IIIA	128 (13.9)	112 (12.2)		
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	IIIB	28 (3.0)	30 (3.3)		
Race, n (%)					IIIC	42 (4.6)	56 (6.1)
White	626 (68.0)	599 (65.5)	IV	0	0		
Asian	259 (28.1)	272 (29.7)	Missing	101 (11.0)	104 (11.4)		
Black or African American	19 (2.1)	29 (3.2)	HR status, n (%)				
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	0	TNBC	753 (81.8)	758 (82.8)		
American Indian or Alaska native	3 (0.3)	1 (0.1)	ER and/or PR-positive, HER2-negative	168 (18.2)	157 (17.2)		
Other	3 (0.3)	6 (0.7)	Prior chemotherapy				
Missing	10 (1.1)	8 (0.9)	Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)		
ECOG Performance Status, n (%)					Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)
0	824 (89.5)	804 (87.9)	Prior therapy in the neoadjuvant/adjuvant setting				
1	97 (10.5)	111 (12.1)	Anthracycline and <u>taxane</u> regimen	871 (94.6)	849 (92.8)		
≥2	0	0	Anthracycline regimen (without <u>taxane</u>)	7 (0.8)	13 (1.4)		
Missing	0	0	<u>Taxane</u> regimen (without anthracycline)	43 (4.7)	52 (5.7)		
BRCA status, n (%)					Missing	0	1 (0.1)
BRCA1 mutated	656 (71.2)	669 (73.1)	Prior breast cancer surgery, n (%)				
BRCA2 mutated	260 (28.2)	238 (26.0)	Non-conservative surgery	698 (75.8)	673 (73.6)		
BRCA1 and BRCA2 mutated	2 (0.2)	5 (0.5)	Conservative surgery	223 (24.2)	240 (26.2)		
					Unknown	0	0 (0.2)

Gjennomsnittsalderen for pasientene i OlympiA var 43 år, det var ca. 70 % som hadde en BRCA-1 mutasjon og 30 % som hadde en BRCA-2 mutasjon. Om lag 50 % av pasientene hadde mottatt neoadjuvant kjemoterapi før inklusjon i studien, og 50 % hadde mottatt adjuvant kjemoterapi, 26,5 % hadde mottatt platina-basert kjemoterapi. Det var 82 % av pasientene som hadde TNBC og 18 % hadde HR-positiv sykdom.

Legemiddelverkets vurdering

Norske medisinske fageksperter bekrefter at pasientene i OlympiA-studien er representative for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har fått innspill fra det kliniske miljøet på at aktuelle pasienter i mye større grad vil være behandlet neoadjuvant. I OlympiA er fordelingen 50/50 mellom adjuvant og neoadjuvant behandling før inklusjon i studien, mens medisinske fageksperter har spilt inn at norsk klinisk praksis er å

behandle høyrisiko-pasienter neoadjuvant. Det vil kun være en liten andel pasienter som vil være aktuelle for behandling med olaparib etter adjuvant behandling (ca. 10-20 %). Dette har trolig liten innvirkning på effekten av olaparib sammenliknet med observasjon; subgruppeanalyser som sammenligner effekten av olaparib etter adjuvant eller neoadjuvant behandling viser tilnærmet lik effekt av olaparib sammenliknet med observasjon for IDFS.

Medisinske fageksperter har også gitt innspill om at det vil være flere pasienter i norsk klinisk praksis som har hatt brystbevarende kirurgi sammenliknet med i OlympiA-studien, det er ikke sannsynlig at dette vil ha en innvirkning på effekten av olaparib for den aktuelle norske pasientpopulasjonen.

Videre har de medisinske fagekspertene gitt innspill om at gjennomsnittsalderen antakelig vil ligge litt høyere for aktuelle norske pasienter enn den var i OlympiA-studien. Det finnes ikke data fra norsk klinisk praksis som kan belyse gjennomsnittsalderen for de aktuelle pasientene da det ikke finnes egne data på BRCA-muterte pasienter. Basert på en norsk studie og internasjonale studier anslår norske medisinske fageksperter at gjennomsnittsalderen på aktuelle pasienter vil ligge mellom 44-50 år (6-9).

3.2 Intervensjon

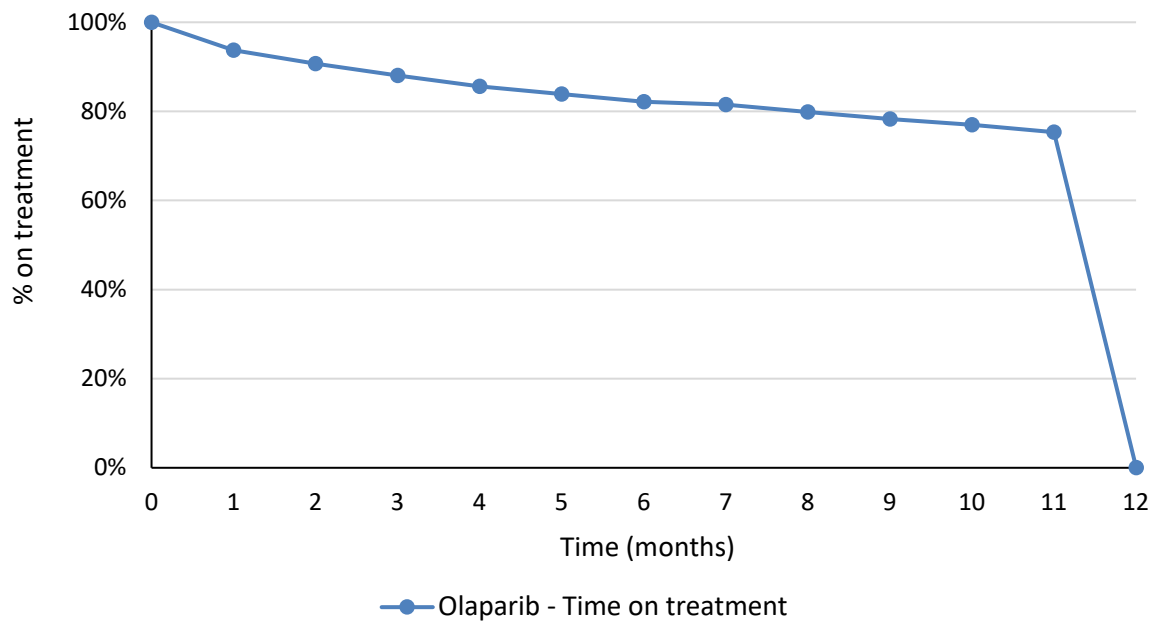
Norsk klinisk praksis

Det antas at olaparib vil bli brukt i henhold til indikasjon og godkjent preparatomtale frem til progresjon, uakseptabel toksisitet eller fullført behandling (inntil ett år).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I OlympiA fikk pasientene i olaparib-armen 300 mg olaparib to ganger daglig. Pasientene sto på behandling frem til tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet i inntil 12 mnd.

Figuren under viser observert behandlingstid for olaparib-armen fra OlympiA-studien, andelen pasienter som mottok olaparib ble satt til null ved 12 mnd.



Figur 4 Observert behandlingstid (kuttet etter 12 mnd.) for olaparib-armen i OlympiA (kilde: innsendt dokumentasjon)

I OlympiA-studien fullførte de fleste pasientene behandlingen på ett år, median tid fra første til siste dose var 364 dager. Totalt 73,2 % av pasientene i olaparib-armen fullførte behandlingen, den vanligste årsaken til tidlig avslutning av behandling var bivirkninger (10,6 %).

Legemiddelverkets vurdering

Det var mellom 40-50 % av pasientene i olaparib-armen som fortsatt sto på behandling etter 12 måneder. Dette antas å gjelde pasienter som grunnet bivirkninger har hatt behandlingspause(r) underveis, som dermed til sammen ikke ble behandlet i mer enn ca. ett år, etter 13 mnd. var det kun 1,6 % som fortsatt sto på behandling.

Norske medisinske fageksperter har bekreftet at pasienter ikke vil bli behandlet ut over ett år i norsk klinisk praksis.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Behandling av BRCA-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi avhenger av tidligere behandling og hvorvidt tumorcellene uttrykker hormonreseptor eller ikke. HR-positive pasienter vil bli tilbudt endokrin adjuvant behandling uavhengig av hvorvidt de tidligere har blitt behandlet neoadjuvant eller adjuvant. For TNBK-pasienter vil dagens behandling avhenge av hvorvidt pasienten tidligere har blitt behandlet neoadjuvant eller adjuvant, samt hvor godt de har respondert på tidligere behandling. TNBK-pasienter som har blitt behandlet med neoadjuvant kjemoterapi og som har komplett respons på behandling vil ikke motta videre behandling, og komparator for disse er observasjon. Det samme gjelder for TNBK-pasienter som tidligere har blitt behandlet med adjuvant kjemoterapi. Hovedandelen av høyrisiko TNBK-pasienter vil derimot ikke ha komplett respons på neoadjuvant kjemoterapi og disse pasientene behandles i norsk klinisk praksis med adjuvant kapecitabin i 6 måneder. Det vil si at det i praksis er om lag halvparten av den aktuelle pasientpopulasjonen som har observasjon som komparator, mens det for den andre halvparten vil være kapecitabin som er riktig komparator.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I OlympiA-studien ble adjuvant behandling med olaparib sammenlignet med placebo (observasjon).

Legemiddelverkets vurdering

For pasienter med HR-positiv sykdom og TNBK-pasienter med god respons på neoadjuvant behandling, samt TNBK-pasienter som har blitt behandlet med adjuvant kjemoterapi, samsvarer komparator i OlympiA-studien (observasjon) med norsk klinisk praksis. I etterkant av inklusjon i OlympiA-studien har standard praksis for behandling av TNBK-pasienter med utilfredsstillende respons på neoadjuvant behandling endret seg.

Behandling med kapecitabin hos TNBK pasienter med utilfredsstillende respons på neoadjuvant behandling

I de europeiske retningslinjene fra 2019 er det anbefalt å vurdere kapecitabin til disse pasientene fremfor kun observasjon (13). Denne anbefalingen ble gjort basert på resultater fra CREATE-X-studien som viste gevinst av adjuvant kapecitabin fremfor observasjon for TNBK-pasienter (ikke selektert på BRCA-mutasjoner) med utilfredsstillende respons på neoadjuvant kjemoterapi, der gevinsten var av lignende størrelsesorden som den observert for adjuvant olaparib i OlympiA (20). Norske medisinske fageksperter bekrefter at dette er standard praksis også i Norge og behandlingen er beskrevet i handlingsprogrammet (10). Resultatene fra CREATE-X kom først i 2017 og ble ikke anbefalt som standard praksis før i 2019, etter at inklusjon i OlympiA-studien var avsluttet. Legemiddelverket mener det derfor er å forvente at kapecitabin ikke ble benyttet som komparator i studien. Det gjør det imidlertid vanskelig å etablere relativ effekt av olaparib sammenlignet med dagens standardbehandling for denne delen av pasientpopulasjonen. En indirekte sammenligning mot kapecitabin er ikke mulig da det ikke finnes data på effekten av kapecitabin for pasienter med BRCA-mutasjon.

Det finnes noe evidens for at det er en forskjell i effekt av kapecitabin for BRCA-muterte TNBK-pasienter sammenlignet med TNBK-pasienter uten en slik mutasjon. I en nylig publisert studie av Boo et al. (21) så de på effekten av å legge kapecitabin til standard adjuvant kjemoterapi for pasienter med såkalt «BRCA1-

like» TNBK versus «non-BRCA1-like» TNBK for pasienter fra FinXX-studien (22). Studien antyder vesentlig dårligere effekt for pasientene med «BRCA1-like» tumorer sammenlignet med «non-BRCA1-like». Overførbarheten av disse resultatene til aktuell pasientpopulasjon er usikker da det er usikkert hvor god sammenhengen mellom faktisk BRCA-mutert brystkreft og «BRCA1-like» brystkreft er. Samtidig er studiebehandlingen en annen enn i norsk klinisk praksis; i FinXX studien ble kapecitabin gitt som en del av et adjuvant kjemoterapiregime, ikke som post-neoadjuvant behandling.

En annen studie, CIBOMA-studien (23), fant ingen signifikant DFS-gevinst ved å legge til kapecitabin etter (neo)adjuvant kjemoterapi for TNBK-pasienter. Pasientpopulasjonen i denne studien er noe ulik pasientpopulasjonen i CREATE-X, med pasienter med noe lavere risiko for tilbakefall i CIBOMA. Også i CIBOMA-studien så man ulik effekt for ulike subgrupper. I denne studien sammenlignet de pasienter med såkalt «basal» fenotype, med «non-basal» fenotype og fant at det kun var pasientene med «non-basal» fenotype som hadde en signifikant effekt av å legge til kapecitabin post-neoadjuvant. De to subtypene «BRCA1-like» og «basal» er begge assosiert med fenotypen til BRCA1-mutert kreft, og det er disse som i studier har vist signifikant dårligere effekt av kapecitabin sammenlignet med subtypene som ikke ligner BRCA1-mutert kreft. Ingen av disse studiene viser effekten av kapecitabin direkte for pasienter med en BRCA1/2-mutasjon, men de kan støtte opp under at effekten av kapecitabin er vesentlig dårligere for BRCA-muterte TNBK-pasienter sammenlignet med TNBK-pasienter uten en slik mutasjon.

Både europeiske retningslinjer og det norske handlingsprogrammet anbefaler å gi olaparib fremfor kapecitabin til pasienter med BRCA-mutasjon. En medisinsk fagekspert bekrefter at dette skyldes både at bivirkningsprofilen til olaparib er mer gunstig og at det er sannsynlig at for BRCA-mutert kreft vil effekten av olaparib være bedre enn kapecitabin på grunnlag av såkalt syntetisk letalitet. Syntetisk letalitet er et fenomen der kombinasjonen av to defekter, som hver for seg ikke er nok til å drepe en celle, sammen gir celledød. Dette fenomenet gjelder for BRCA-mutasjon og PARP-hemmere fordi både BRCA-mutasjon og hemming av PARP vil gi en opphopning av dobbeltrådbrudd i DNA og samtidig føre til manglende reparasjon av disse. Behandling med kapecitabin fører til en annen type DNA skade som kan repareres uavhengig av BRCA. Det er derfor grunn til å tro at effekten av adjuvant olaparib vil være bedre enn effekten av adjuvant kapecitabin for pasienter med BRCA-mutasjon, men det er ikke mulig å tallfeste størrelsen på en slik effektfordel med det som er tilgjengelig per i dag av kliniske studier. EMA har i sin vurdering (EPAR) ikke problematisert bruken av adjuvant kapecitabin for relevant pasientpopulasjon nevneverdig og mener observasjon er akseptabel komparator for aktuell indikasjon (24).

Legemiddelverkets totalvurdering basert på dette er at vi kan se til den relative effekten av olaparib sammenlignet med observasjon fra OlympiA-studien, men at det er mulig at den er noe lavere for pasienter i norsk klinisk praksis da det ikke kan utelukkes at kapecitabin kan ha en viss effekt også for BRCA-muterte pasienter.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært utfallsmål:

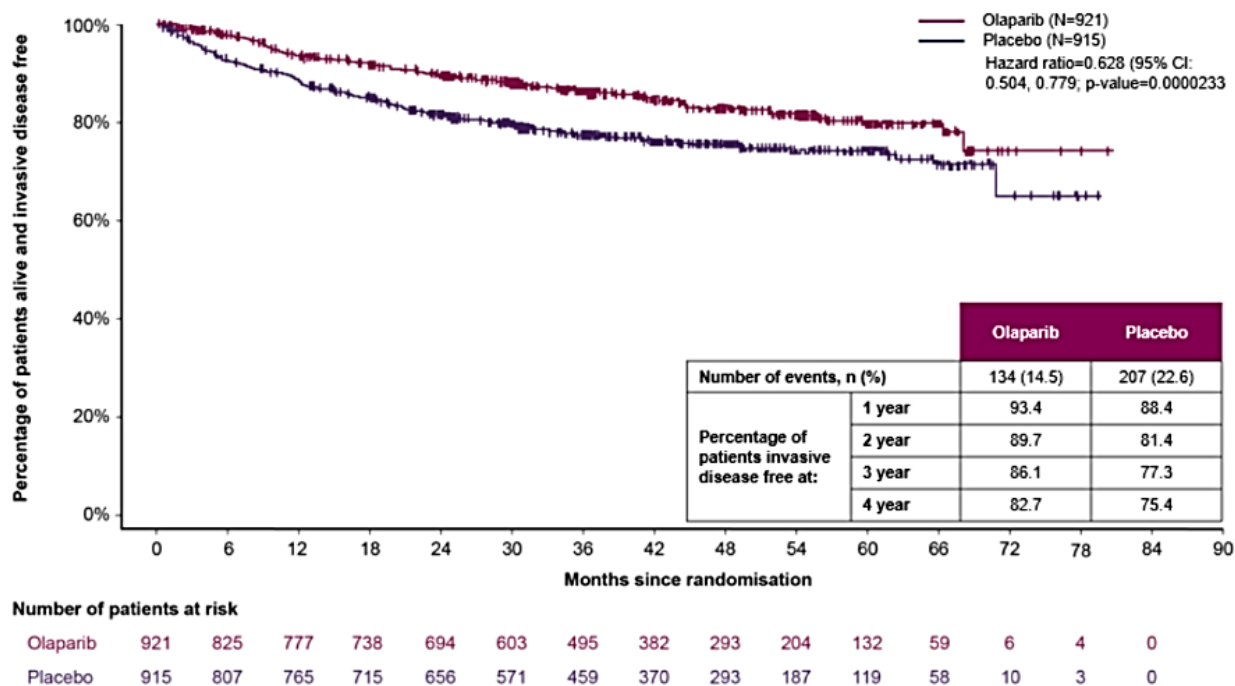
Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)

Det primære endepunktet i OlympiA-studien, IDFS, var definert som tid fra randomisering til første forekomst av en av følgende hendelser:

- Tilbakefall av invasiv ipsilateral brysttumor
- Lokalt eller regionalt tilbakefall av invasiv brystkreft
- Fjernmetastatisk tilbakefall
- Tilbakefall av invasiv kontralateral brystkreft
- Sekundær invasiv kreftsykdom
- Død (uansett årsak)

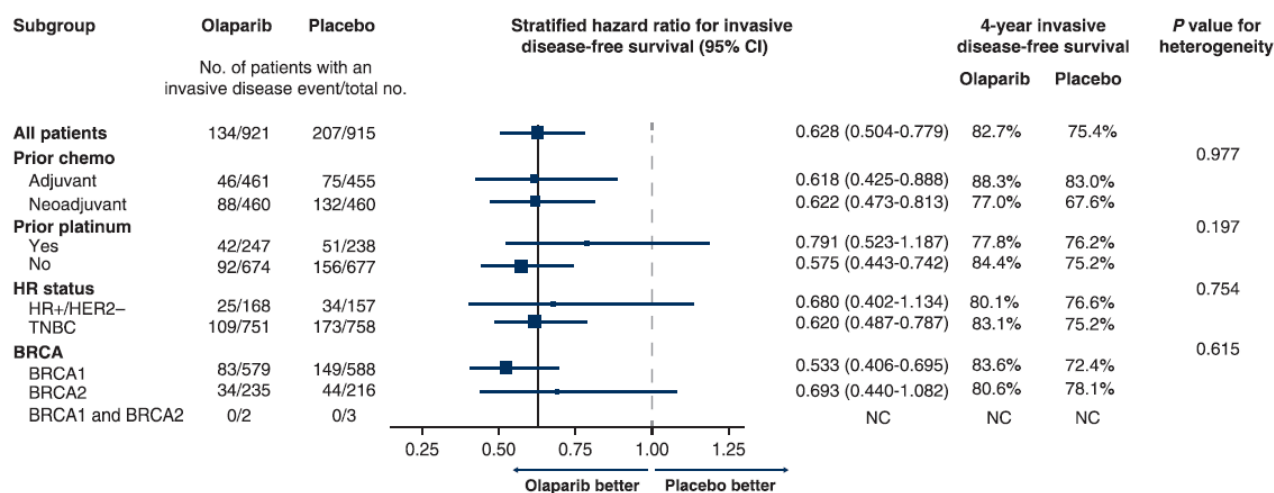
Ved datakutt 12. juli 2021 hadde 18,6 % av pasientene i OlympiA-studien hatt en IDFS hendelse, etter en median oppfølgingstid på 3,5 år for ITT populasjonen (3,6 år for TNBK-kohorten og 3,4 år for HR+-kohorten). Det var en høyere andel pasienter som hadde en IDFS hendelse i placebo-armen sammenlignet med olaparib-armen (14,5 % og 22,6 % for hhv. olaparib og placebo), med en hasardratio (HR) på 0,63 (95 % KI: 0,50 – 0,78). IDFS ved 4 år var 82,7 % i olaparib-armen og 75,4 % i placebo-armen.

Figur 5 viser KM-kurver for IDFS med andeler pasienter i IDFS ved 1-4 år. Pasienter som var i live og ikke hadde hatt tilbakefall ble sensurert ved siste kjente sykdomsfrie tidspunkt i analysen.



Figur 5 Invasiv sykdomsfri overlevelse for ITT populasjonen fra OlympiA, datakutt 12. juli 2021 (kilde: AstraZeneca)

Figuren under viser effekten av olaparib sammenlignet med placebo på IDFS for ulike subgrupper i OlympiA-studien.



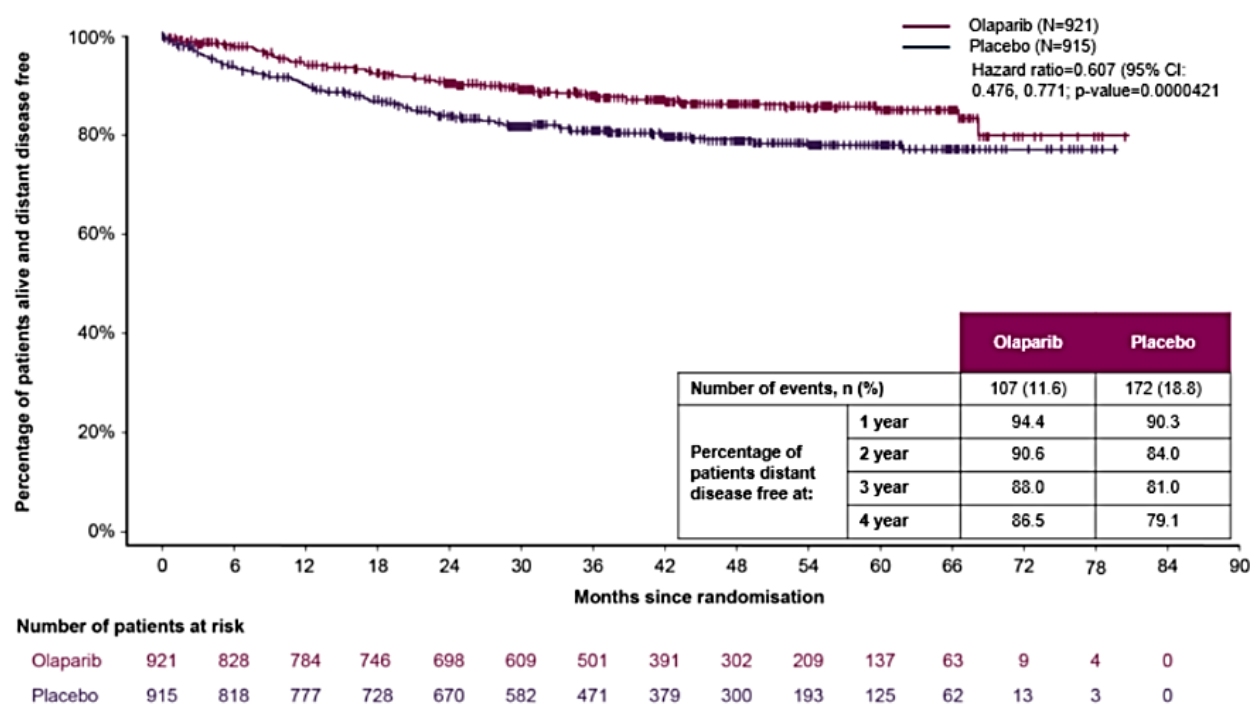
Figur 6 Forest plot med subgruppeanalyser av IDFS fra OlympiA (18)

Tabell 3 IDFS for ITT populasjonen fra OlympiA, datakutt 12. juli 2021 (kilde: AstraZeneca)

IDFS	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)
Number of events, n (%)	134 (14.5)	207 (22.6)
Estimate of hazard ratio ^a	0.628	
95% CI for hazard ratio ^{b, c}	(0.504, 0.779)	
Log-rank test: p-value ^d	0.0000233	
Percentage (95% CI) of patients free of invasive disease at:	1 year	93.4% (91.5%, 94.9%)
	2 years	89.7% (87.4%, 91.6%)
	3 years	86.1% (83.5%, 88.3%)
	4 years	82.7% (79.6%, 85.4%)
Median clinical follow-up time (years) (minimum-maximum)	3.5	3.6
Type of IDFS event^f		
Distant CNS recurrence	24 (2.6)	38 (4.2)
Distant excluding CNS recurrence	64 (6.9)	98 (10.7)
Regional (ipsilateral) recurrence	9 (1.0)	18 (2.0)
Local (ipsilateral) recurrence	9 (1.0)	12 (1.3)
Contralateral invasive breast cancer	15 (1.6)	18 (2.0)
New primary cancers	11 (1.2)	23 (2.5)
Deaths without a prior IDFS event	2 (0.2)	0 (0)

Sekundære utfallsmål:**Fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse (DDFS)**

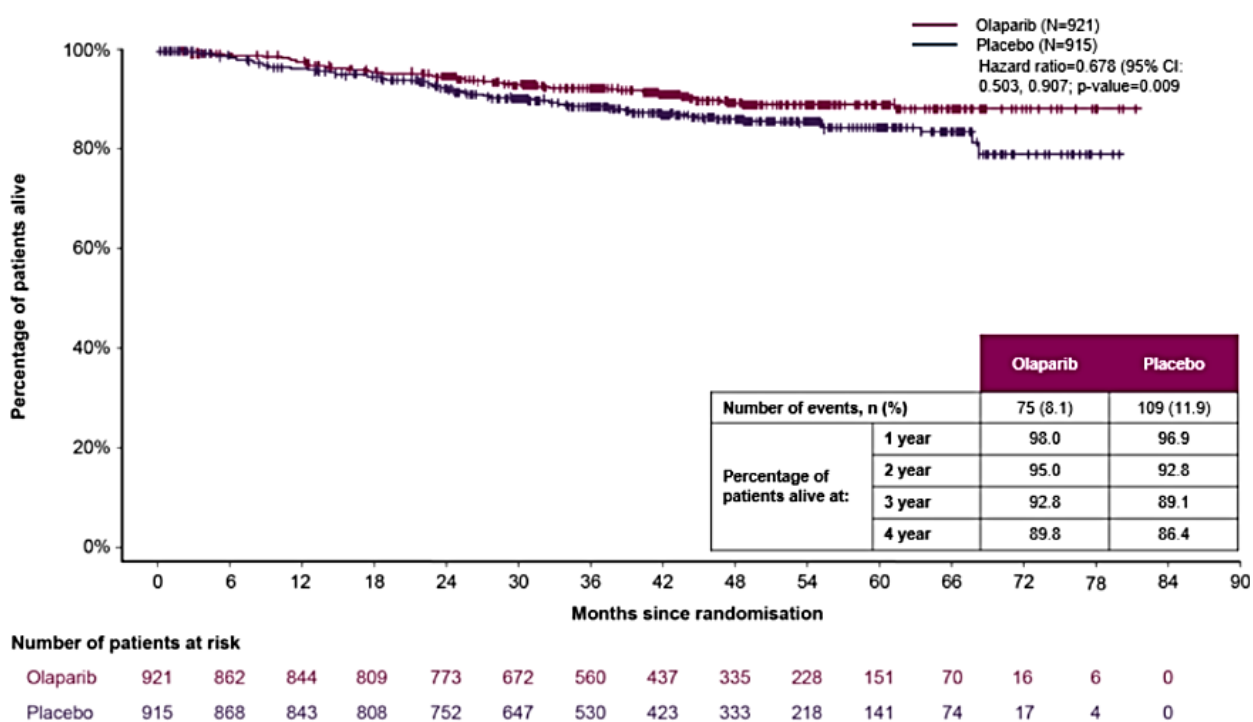
DDFS var definert som tid fra randomisering til fjernmetastatisk tilbakefall eller død. Ved datakutt 12. juli 2021 hadde 15,2 % av pasientene i OlympiA-studien hatt en DDFS hendelse, etter en median oppfølgingstid på 3,5 år. Det var en høyere andel pasienter som hadde en DDFS hendelse i placebo-armen sammenlignet med olaparib-armen (11,6 % og 18,8 % for hhv. olaparib og placebo), med en hasardratio (HR) på 0,61 (95 % KI: 0,48 – 0,77). DDFS ved 4 år var 86,5 % i olaparib-armen og 79,1 % i placebo-armen. Figur 7 viser KM-kurver for DDFS med andeler pasienter i DDFS ved 1-4 år.



Figur 7 Fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse for ITT populasjonen fra OlympiA, datakutt 12. juli 2021 (kilde: AstraZeneca)

Totaloverlevelse (OS)

Ved datakutt 12. juli 2021 var 10,02 % av pasientene i OlympiA-studien døde, etter en median oppfølgingstid på 3,5 år. Det var en høyere andel pasienter som hadde dødd i placebo-armen sammenlignet med olaparib-armen (8,1 % og 11,9 % for hhv. olaparib og placebo), med en HR på 0,68 (95 % KI: 0,47 – 0,97, $p = 0,009$). Andelen pasienter i live ved 4 år var 89,8 % i olaparib-armen og 86,4 % i placebo-armen. Figur 8 viser KM-kurver for OS med andeler pasienter i live ved 1-4 år.



Figur 8 Totaloverlevelse for ITT populasjonen fra OlympiA, datakutt 12. juli 2021 (kilde: AstraZeneca)

Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra OlympiA-studien viser en signifikant reduksjon i risikoen for tilbakefall ved adjuvant behandling med olaparib relativt til placebo (observasjon), med en hasardratio på 0,63 for IDFS. Ved siste datakutt var andelen pasienter som hadde hatt et tilbakefall redusert med 8,1 % (fra 22,6 til 14,5 %) ved behandling med olaparib relativt til observasjon, noe som anses som klinisk relevant. Selv om IDFS ikke er validert som surrogatendepunkt for totaloverlevelse for HER2-negativ brystkreft, kan IDFS være et relevant endepunkt i seg selv. Noe som antydes i tilbakemelding fra medisinske fagekspertene som nevner bivirkninger ved behandling av tilbakefall og den psykisk-emosjonelle påkjenningen av et tilbakefall som viktige faktorer for opplevd livskvalitet hos pasientene. I tillegg var majoriteten av tilbakefallene fjernmetastatiske. Ettersom fjernmetastatiske tilbakefall sjeldent kan kureres, vil en signifikant reduksjon i fjernmetastatiske tilbakefall sannsynligvis kunne overføres til en overlevelsesgevinst. Ved siste datakutt var andelen pasienter som hadde hatt et fjernmetastatisk tilbakefall redusert med 7,2 % (fra 18,8 til 11,6 %) ved behandling med olaparib sammenlignet med observasjon, med en HR på 0,61.

Med kun 10 % av hendelsene nådd er data for OS svært umodne, men det er en signifikant forskjell mellom armene med en HR på 0,68.

Legemiddelverket mener effektdata fra OlympiA er lovende, men at det er usikkerhet knyttet umodne data med høy grad av sensurering. Selv om effekten er god i oppfølgingstiden på 3,5 år vil estimatene for effektstørrelse over tid bli beheftet med høy grad av usikkerhet.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhet ble vurdert for alle pasientene i OlympiA som mottok minst én dose studiebehandling (1815 pasienter, 911 i olaparib-armen og 904 i placebo-armen). Median behandlingstid var 364 dager for olaparib og 365 dager for placebo. Bivirkninger ble rapportert av 91,8 % av pasientene i olaparib-armen og 83,8 % av pasientene i placebo-armen. Bivirkningene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere for 24,5 % av pasientene i olaparib-armen og 11,3 % av pasientene i placebo-armen. Bivirkningene fra OlympiA er listet opp i Tabell 4.

Tabell 4 Bivirkninger med frekvens fra OlympiA for bivirkninger observert hos minst 10 % av pasientene (18)

Adverse Event	Olaparib (N=911)				Placebo (N=904)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3*	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3*
	<i>no. of patients (%)</i>							
Overall	836 (91.8)	211 (23.2)	402 (44.1)	223 (24.5)	758 (83.8)	268 (29.6)	388 (42.9)	102 (11.3)
Nausea	520 (57.1)	391(42.9)	122 (13.4)	7 (0.8)	213 (23.6)	187(20.7)	26 (2.9)	0 (0.0)
Fatigue	367 (40.3)	240(26.3)	111 (12.2)	16 (1.8)	248 (27.4)	188 (20.8)	54 (6.0)	6 (0.7)
Anemia	215 (23.6)	68 (7.5)	68 (7.5)	79 (8.7)	35 (3.9)	19 (2.1)	13 (1.4)	3 (0.3)
Vomiting	206 (22.6)	160 (17.6)	40 (4.4)	6 (0.7)	74 (8.2)	64 (7.1)	10 (1.1)	0 (0.0)
Headache	180 (19.8)	145 (15.9)	33 (3.6)	2 (0.2)	152 (16.8)	120 (13.3)	31 (3.4)	1 (0.1)
Diarrhea	160 (17.6)	125 (13.7)	32 (3.5)	3 (0.3)	124 (13.7)	96 (10.6)	25 (2.8)	3 (0.3)
Neutrophil count decreased	147 (16.1)	36 (4.0)	66 (7.2)	45 (4.9)	59 (6.5)	17 (1.9)	35 (3.9)	7 (0.8)
White blood cell count decreased	144 (15.8)	42 (4.6)	75 (8.2)	27 (3.0)	52 (5.8)	27 (3.0)	22 (2.4)	3 (0.3)
Decreased appetite	119 (13.1)	101 (11.1)	16 (1.8)	2 (0.2)	53 (5.9)	45 (5.0)	8 (0.9)	0 (0.0)
Dysgeusia	107 (11.7)	101 (11.1)	6 (0.7)	0 (0.0)	38 (4.2)	36 (4.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
Dizziness	104 (11.4)	91 (10.0)	12 (1.3)	1 (0.1)	66 (7.3)	60 (6.6)	5 (0.6)	1 (0.1)
Arthralgia	89 (9.8)	64 (7.0)	23 (2.5)	2 (0.2)	115 (12.7)	91 (10.1)	22 (2.4)	2 (0.2)

*Alle bivirkninger var av grad 3 med unntak av 10 grad 4 hendelser i olaparib-armen: nedsatt nøytrofilantall (n=5), anemi (n=4) og fatigue (n=1)

Andelen pasienter med bivirkninger som ledet til dosereduksjoner var 23,4 % for olaparib og 3,7 % for placebo og for behandlingspauser var andelen henholdsvis 31,4 % og 11,0 %.

Andelen pasienter med bivirkninger som ledet til seponering av behandling var 10,8 % for olaparib og 4,6 % for placebo.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningsprofilen til olaparib fra OlympiA er i tråd med det som tidligere har blitt rapportert. Det var som forventet noe mer bivirkninger assosiert med olaparib-behandling sammenlignet med placebo. EMA konkluderer med at bivirkningene av olaparib er klinisk håndterbare, med behandlingspauser, dosereduksjoner og støttebehandling.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innhentet direkte fra pasientene i OlympiA ved bruk av Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) fatigue skår og det kreftspesifikke instrumentet The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30). Det generiske måleinstrumentet EQ-5D-5L data ble ikke samlet inn i OlympiA-studien. Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble i OlympiA-studien målt før randomisering og i måned 6, 12, 18 og 24.

Pasientene som i olaparib-armen fikk FACIT-fatigue skår rapporterte en reduksjon fra baseline i FACIT-fatigue skår 6 og 12 måneder etter behandlingsstart. I måneder 18 og 24 var FACIT-fatigue skår tilbake til baseline verdier. EORTC QLQ-C30 skår ble stabile for begge armer i måneder 6 og 12, og registrerte små forbedringer for begge armer etter det, men forskjellen mellom armene var ikke klinisk signifikant.

Svar fra EORTC QLQ-C30 instrumentet kan imidlertid ikke brukes direkte til å beregne QALYs (quality-adjusted life years). AstraZeneca har konvertert EORTC QLQ-C30 dataene til EQ-5D-3L data ved hjelp av konverteringsalgoritmer fra Crott & Briggs (25) og Longworth et al. (26) og britiske tariffen ble brukt i analysen. AstraZeneca brukte en blandet effektmodell som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient (mixed effects repeated measures regression analysis) med kontroll for behandlingsarm, tilbakefall og baseline-verdier for å estimere gjennomsnittlig forskjell fra baseline mellom de to behandlingsarmene. Ettersom dataene ikke viste signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene, ble nyttevekter fra begge armene slått sammen til en verdi som benyttes i base case analysen. Resultatene med Crott & Briggs algoritme ble benyttet i base case modellen til AstraZeneca for helsetilstanden IDFS. Det antas at nytten i helsetilstanden ikke-metastatisk tilbakefall er lik den i IDFS tilstanden. Nyttvekte for de metastatiske tilstandene er hentet fra Lidgren et al. (27). Andre kilder for nyttevekter ble brukt i scenarioanalyser. Nyttvektene brukt i AstraZenecas modell og kildene for hver helsetilstand er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Nyttvekter brukt i AstraZenecas modell (kilde: AstraZeneca)

Health state	Base case	Scenarios for sensitivity analysis		
		Scenario 1) using the Longworth et al mapping algorithm	Scenario 2) using Lloyd et al for the mBC states	Scenario 3) using Lidgren et al data for all health states
IDFS	0.869 (0.865, 0.873)*	0.802 (0.797, 0.807)	0.869 (0.865, 0.873)	0.779 (0.700; 0.849)
Non-metastatic BC	0.869 (0.865, 0.873)**	0.802 (0.797, 0.807)	0.869 (0.865, 0.873)	0.779 (0.745; 0.811)
'Early' and 'late' mBC	0.685 (0.62, 0.735)***	0.685 (0.62, 0.735)	0.521 (0.052)	0.685 (0.620; 0.735)
Source(s)	OlympiA Crott and Briggs mapping (25) Lidgren et al (27)	OlympiA Longworth mapping (26) Lidgren et al (27)	OlympiA Crott and Briggs mapping (25) Lloyd et al (28)	Lidgren et al (27)
Base case rationale	<p>*The OlympiA data represents the only source of HSU for patients with gBRCAm, HER2-negative, high risk early breast cancer.</p> <p>**The HSU for the non-metastatic breast cancer state was assumed equal to the HSU for IDFS.</p> <p>***As HRQoL data were not routinely collected after recurrence in OlympiA, external literature data from Lidgren et al were used for the post recurrence states of 'early' and 'late' metastatic breast cancer (27). The estimate is comparable with the chosen HSU value for mBC applied in the STA of Talazoparib by the Norwegian Medicines Agency (29).</p>			

Nyttetapsverdier for relevante bivirkninger var inkludert i modellen for den første syklusen. Inkluderte bivirkninger er grad 3 eller høyere og opplevd av flere enn 3% av pasientene som ble rapportert i OlympiA-studien. Nyttetapet per bivirkningshendelse hentet fra litteraturen ble multiplisert med varigheten og forekomst fra OlympiA-studien for å estimere nedgang i QALY (se Tabell 6).

Tabell 6 Nyttetap av bivirkninger inkludert i AstraZenecas base case modell (kilde: AstraZeneca)

Adverse event (grade 3 or above)	Disutility and source of data	Olaparib		Watch and Wait		Source of duration
		Incidence of grade 3 or above (30)	Duration in days	Incidence of grade 3 or above (30)	Duration in days	
Anaemia	-0.119 (TA563) (31)	8.7%	72.44	0.3%	35.92	OlympiA (30), median duration
Leukopenia	-0.090 (32)	3.0%	28.92	0.3%	31.05	Same as neutropenia assumption
Neutropenia	-0.090 (32)	4.9%	28.92	0.8%	31.05	OlympiA (30), median duration
Total QALY impact of AEs		-0.0026		-0.0001		-

AstraZeneca har aldersjustert alle nyttevekter som brukes i den helseøkonomiske modellen i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (33).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke for den helseøkonomiske analysen at livskvalitetsdata for tidlige stadier er hentet direkte fra OlympiA studien. Bruk av EQ-5D med britiske tariffen er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering av legemidler.

Legemiddelverket kan dessverre ikke vurdere livskvalitet ved behandling med olaparib sammenliknet med kapecitabin, som er dagens behandling for en stor del av pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

I tillegg, påpeker Legemiddelverket at det er en svakhet at base case nyttevekten på 0.869 i den friskeste helsetilstanden (IDFS) og ikke-metastatisk tilbakefall er høyere enn i den generelle befolkningen på samme alder på 0,846. Ifølge de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med er det mest sannsynlig at livskvaliteten til en pasient under behandling er lavere enn hos den generelle befolkningen, grunnet bivirkninger av behandlingen og psykisk belastning av kreftdiagnosen. Videre har de medisinske fagekspertene gitt innspill på at ikke-metastatisk tilbakefall vil redusere livskvaliteten (sammenliknet med sykdomsfri tilstand), både på grunn av behandlingen og psykisk-emosjonell belastning.

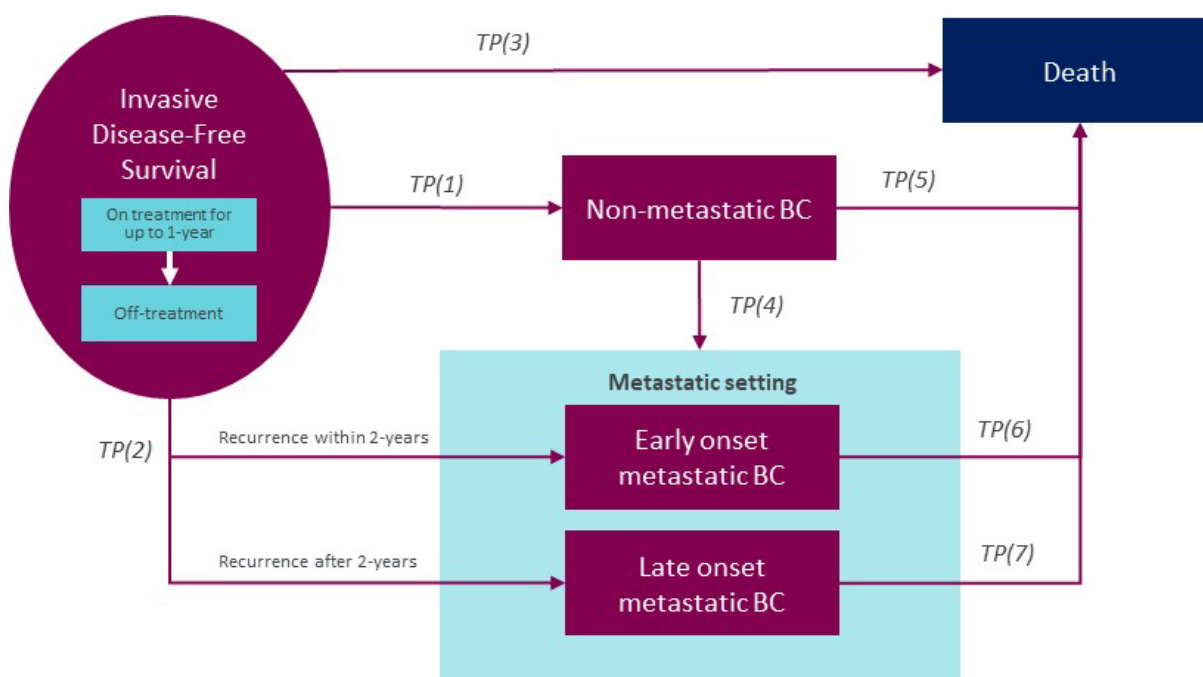
4 Økonomisk analyse

I den innsendte økonomiske analysen sammenlignes olaparib med observasjon i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

AstraZeneca har sendt inn en kostnad per QALY-analyse som sammenligner olaparib med observasjon. Pasient-kohorten starter i tilstanden invasiv sykdomsfri overlevelse (Invasiv Disease-Free Survival, IDFS) og kan deretter bevege seg over i stadiene som er vist i modellskissen i Figur 9. De øvrige stadiene i modellen er ikke-metastatisk tilbakefall (Non-metastatic BC), metastatisk tilbakefall (Metastatic setting) og død. Metastatisk tilbakefall er delt i to kategorier i) tidlig metastatisk tilbakefall (Early onset metastatic) og ii) sent metastatisk tilbakefall (Late onset metastatic).



Figur 9: Modellskisse (kilde: innsendt modell fra AstraZeneca)

Pasientene går inn i modellen i IDFS og mottar olaparib eller ingen legemiddelbehandling. Olaparib gis i maksimalt ett år. Gjennomsnittlig startalder i modellen er 43,3 år og modellen har en tidshorisont på 57 år, noe som tilsvarer et livstidsperspektiv.

Pasientene beveger seg mellom tilstandene i modellen på bakgrunn av overgangssannsynligheter som er basert på ulike kilder. Individuelle pasientdata for IDFS (TP1 og TP2) fra OlympiA er parametrisert og framskrevet i modellen og overgang fra IDFS til død (TP3) er hentet fra dødelighetsdata for den norske

befolkningen justert for kimbane BRCA dødelighet⁶. Sannsynligheten for å flytte fra ikke-metastatisk til metastatisk tilbakefall (TP4) er basert på data fra OlympiA som har blitt parametrisert og framskrevet. Totaloverlevelse (OS) fra OlympiA er parametrisert og framskrevet for å informere overgang fra ikke-metastatisk og tidlig metastatisk tilbakefall til død (TP5 og TP6). Overgang fra sent metastatisk tilbakefall til død (TP7) er basert på andre studier som ser på effekten av behandling av metastatisk brystkreft (OlympiAD-studien (15), en CDK4/6 hemmer studie basert på Flatiron databasen (16) og IMpassion130-studien (17)). Legemiddelverket har ikke vurdert disse studiene eller validert overgangssannsynligheten (TP7) hentet fra disse.

Legemiddelverkets vurdering

Modell-typen er i utgangspunktet en vanlig Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsynligheter for pasientenes bevegelser mellom disse. Modellen har en tidshorisont på 57 år og OlympiA-studien som informerer modellen har en oppfølgingstid på 3,5 år. Med bare 10 % av hendelsene nådd for overlevelse og over 90 % av den inkrementelle helsegevinsten hentet fra et tidsrom det ikke finnes data på fra studien, vurderer Legemiddelverket at det er for stor grad av usikkerhet rundt estimatene for langtidseffekt. I tillegg er det noe usikkerhet knyttet nytten av adjuvant olaparib sammenliknet med adjuvant kapecitabin, som er relevant behandling i norsk klinisk praksis for ca. halvparten av pasientene som vil være aktuelle for olaparib i norsk klinisk praksis, dvs. pasienter med TNBK som ikke får tilfredsstillende respons på neoadjuvant kjemoterapi. Legemiddelverket vurderer at den inkrementelle helsegevinsten ikke kan valideres tilstrekkelig til å presentere en hovedanalyse.

Legemiddelverket har ikke gjort en grundig validering av modellen og har ikke kvalitetssikret metoden eller kildene som er benyttet for bruk i eventuelle fremtidige metodevurderinger.

⁶ Bærere av BRCA-mutasjoner har høyere risiko for å utvikle bryst-, ovarie- og prostatakraft, og studier antyder i tillegg en økt risiko for bukspyttkjertelkreft og melanom. Selv når disse 5 kreftformene er tatt ut viser en nylig studie at bærere av en BRCA-mutasjon har kortere forventet levetid enn resten av befolkningen. Til sammen utgjør disse faktorene en høyere dødelighet for BRCA-mutasjonsbærere (34. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struwing JP, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One. 2009;4(3):e4812..

5 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har i metodevurderingen av olaparib gjort en forenklet vurdering av budsjettkonsekvensene. Legemiddelverket har ikke validert den helseøkonomiske analysen. Det er bare legemiddelkostnader som er med i beregning av 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 i denne metodevurderingen
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med olaparib er antatt av AstraZeneca som følger:

- Ifølge Kreftregisterets statistikkbank er det diagnostisert 3 063 pasienter i gjennomsnitt med stadium I-III brystkreft i Norge.
- Av disse estimeres at 2-3 % har kimbane BRCA-mutasjon (3) og 85 % er HER2-negative. Dette tilsvarer ca. 52-78 pasienter.
- Av disse igjen er det antatt av AstraZeneca, basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter, at 50 % klassifiseres som høyrisiko. Dette tilsvarer ca. 26-39 pasienter.
- Gjennomsnitt av disse, 33 pasienter, er brukt for år 1 i behandling. Det antas en 2 % økning av antall pasienter årlig.

En av de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer estimatet fra AstraZeneca på 33 – 36 pasienter per år som rimelig. Den andre medisinske fageksperten vurderer dette antallet å være noe underestimert, men påpeker at det er vanskelig å estimere et sikkert tall basert på tilgjengelige data for norske forhold. Legemiddelverket velger å basere pasientantall brukt i budsjettvirkningene på innsendt estimat fra AstraZeneca.

Medisinske fageksperter anslår at for BRCA-muterte pasienter vil fordelingen mellom TNBK og HR-positiv sykdom ikke avvikevesentlig fra fordelingen i OlympiA-studien (ca. 80 % TNBK og ca. 20% HR-positive). Basert på tilbakemelding fra de medisinske fagekspertene mener Legemiddelverket at riktig komparator er observasjon for HR-positive pasienter og en andel av TNBK-pasientene, mens for 60 – 70 % av de aktuelle TNBK-pasientene vil riktig komparator være kapecitabin. Legemiddelverket antar at for 65 % av aktuelle TNBK pasienter vil kapecitabin være mest relevant som komparator.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Lynparza (olaparib) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med dagens behandling i de første fem årene presenteres i Tabell 7. Dette gjelder for situasjonen der Lynparza (olaparib) besluttes å tas i bruk. Dersom Lynparza (olaparib) ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 8.

Tabell 7 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza (olaparib) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Lynparza tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
HR+					
Lynparza (olaparib)	7	7	7	7	7
Observasjon	0	0	0	0	0
TNBK					
Lynparza (olaparib)	26	27	28	28	29
Observasjon	0	0	0	0	0
Kapecitabin	0	0	0	0	0

Tabell 8 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza (olaparib) og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Lynparza IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
HR+					
Lynparza (olaparib)	0	0	0	0	0
Observasjon	7	7	7	7	7
TNBK					
Lynparza (olaparib)	0	0	0	0	0
Observasjon	9	10	10	10	10
Kapecitabin	17	18	18	18	19

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

For budsjettkonsekvensene er aktuelle legemidler olaparib og kapecitabin. Ettersom endokrin behandling er gitt i begge armer, er det ikke inkludert i budsjettanalysen. Pakningene som inngår i budsjettanalysen er presentert i tabellen under.

Tabell 9. Legemiddelpriser for relevante pakninger

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Pakning/antall	Maksimal AUP Inkl. mva.
Lynparza (olaparib)	Tablett	100 mg	56 stk.	27 754,60
Lynparza (olaparib)	Tablett	150 mg	56 stk.	27 754,60
Kapecitabin	Tablett	150 mg	60 stk.	362,40
Kapecitabin	Tablett	500 mg	120 stk.	2 193,20

Pasientene behandles med olaparib i opptil 1 år, alternativt frem til tilbakefall eller uakseptabel toksisitet dersom det inntreffer først. Legemiddelverket baserer budsjettberegninger på følgende antagelser:

- Dosering for olaparib: 600 mg per dag i maksimalt ett år. Behandlingsvarighet er basert på «time to treatment discontinuation» (TTD) KM-data fra de første 12 månedene i OlympiA og er beregnet separat for HR-positive pasienter og TNBK pasienter
- Dosering for kapecitabin: 1000mg/m² to ganger daglig i 14 dager i hver 21 dagers syklus, totalt 8 sykluser
- Pasientene har en kroppsoverflate (BSA) på 1,77 m²
- Det er antatt relativ doseintensitet på 100 % for alle legemidler

Doseringen av kapecitabin er basert på handlingsprogrammet og har blitt bekreftet av medisinske fagekspert.

Med antagelsene nevnt over, gir dette legemiddelkostnader per pasient per år fra behandlingsstart som angitt i Tabell 10. Ettersom olaparib og kapecitabin begge er anbefalt å brukes i en begrenset periode som ikke overstiger ett år, presenteres kostnader per pasient for kun år 1. Legemiddelverket har gjort et forenklet overslag som følger:

- Basert på pakningen med 56 stk. à 150 mg tablett olaparib og preparatomtalens anbefalt døgndosering på 600 mg (fire tablett), gir dette ca. 122 tablett per måned (30.4 dager) og fullårskostnader på ca. 627 000 NOK for HR+, og ca. 613 000 NOK for TNBK (maks AUP inkl. mva.).
- Basert på pakningen med 120 stk. à 500 mg kapecitabin og preparatomtalens anbefalt døgndosering på 1000mg/m² to ganger daglig og BSA på 1,77 m², gir dette 7,1 tablett per dag, 793 tablett per år, og fullårskostnader på ca. 14 500 NOK (maks AUP inkl. mva.).

Tabell 10. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år for de ulike metodene

Legemiddel	Maks AUP uten mva.	Maks AUP inkl. mva.
Lynparza (olaparib) HR+	501 000	627 000
Lynparza (olaparib) TNBK	491 000	613 000
Lynparza (olaparib) samlet	493 000	616 000
Observasjon	0	0
Kapecitabin	11 600	14 500

5.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialist-helsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av olaparib er presentert separat for HR-positive pasienter og TNBK-pasienter og samlet for begge pasientpopulasjoner i Tabell 11.

Tabell 11. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Lynparza (olaparib) ved aktuell indikasjon (NOK, maksimal AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
HR+					
Lynparza (olaparib) blir innført	4 387 258	4 387 258	4 387 258	4 387 258	4 387 258
Lynparza (olaparib) blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling for HR+	4 387 258	4 387 258	4 387 258	4 387 258	4 387 258
TNBK					
Lynparza (olaparib) blir innført	15 941 283	16 554 410	17 167 536	17 167 536	17 780 662
Lynparza (olaparib) blir ikke innført	244 926	254 346	263 767	263 767	273 187
Budsjettvirkning av anbefaling for TNBK	15 696 357	16 300 063	16 903 769	16 903 769	17 507 475
HR+ og TNBK samlet					
Budsjettvirkning av anbefaling totalt	20 083 615	20 687 322	21 291 028	21 291 028	21 894 734

Basert på data og antagelsene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 22 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Et usikkerhetsmoment for utfallet av beregningene er svinn. Kostnadene for olaparib er estimert ut ifra pris per tablett, og ikke hele pakninger. Når pakninger først er utlevert til pasienten, vil eventuelt gjenværende tabletter etter avsluttet behandling med olaparib eller kapecitabin ikke kunne bli re-distribuert og vil derfor bli svinn. Samtidig vil vi ved å bruke andelen pasienter som står på behandling ved *starten* av hver måned i de 12 behandlingssyklusene for å modellere legemiddelkostnader øke sjansen for at vi fanger opp kostnadene for ubrukte tabletter for pasienter som avbryter behandlingen før hver måneds behandlingstilbud er fullført.

I mangel av data på legemiddelsvinn og observert behandlingsvarighet for kapecitabin, har Legemiddelverket gjort en forenklet tilnærming til beregning av budsjettet. Legemiddelverket har beregnet pris per gjennomsnittlig dose uten å ta høyde for hele tabletter/pakninger og antatt 100 % doseintensitet og fullført behandlingsregime (8 sykluser) for alle pasienter. Legemiddelkostnaden for komparator er lav relativt til legemiddelkostnaden for olaparib, og eventuelle endringer i beregning med hensyn på hele tabletter/pakninger, doseintensitet o.l. vil følgelig ha lite å si for det totale kostnadsbildet og budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring av olaparib.

6 Oppsummering og diskusjon

Legemiddelverket har metodevurdert olaparib som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne pasienter med BRCA-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekten av olaparib for pasienter med BRCA-mutert HER2-negativ brystkreft ble etablert i OlympiA-studien, en stor, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie. OlympiA-studien viser effekt av adjuvant olaparib sammenlignet med placebo (observasjon). Observasjon er riktig komparator for pasienter med hormonsensitiv brystkreft, men for TNBK-pasienter vil komparator avhenge av respons på neoadjuvant behandling. For pasienter med resttumor over 1 cm eller positive lymfeknuter etter neoadjuvant kjemoterapi er dagens behandling i norsk klinisk praksis adjuvant kapecitabin. Medisinske fageksperter anslår at dette gjelder for 60-70 % av de aktuelle TNBK-pasientene.

Legemiddelverket mener det er forståelig at kapecitabin ikke er komparator i OlympiA-studien, ettersom dette ble standard praksis først etter at inklusjon i OlympiA-studien var avsluttet. Det vil imidlertid medføre usikkerhet knyttet til estimater på relativ nytte av adjuvant behandling med olaparib for disse pasientene, da det ikke finnes data som direkte viser effekten av kapecitabin for BRCA-muterte pasienter. Flere studier har vist at effekten av kapecitabin er vesentlig dårligere for pasienter med «BRCA-lignende» fenotype sammenlignet med resten av TNBK-populasjonen og peker mot lite effekt av kapecitabin relativt til observasjon for disse pasientene. EMA har i sin vurdering (EPAR) ikke problematisert bruken av adjuvant kapecitabin for relevant pasientpopulasjon nevneverdig og mener observasjon er akseptabel komparator for aktuell indikasjon (24). Både europeiske retningslinjer og det norske handlingsprogrammet for brystkreft anbefaler å gi olaparib fremfor kapecitabin til pasienter med BRCA-mutasjon. En medisinsk fagekspert bekrefter at dette skyldes både at bivirkningsprofilen til olaparib er mer gunstig og at det er sannsynlig at for BRCA-mutert kreft vil effekten av olaparib være bedre enn kapecitabin på grunnlag av tumorbiologi. Legemiddelverket vurderer at vi kan se til den relative effekten av olaparib sammenlignet med observasjon fra OlympiA-studien, men at det er mulig at den er noe lavere for pasienter i norsk klinisk praksis da det ikke kan utelukkes at kapecitabin kan ha en viss effekt også for BRCA-muterte pasienter.

I innsendt dokumentasjon er resultater fra OlympiA med 3,5 års median oppfølgingstid presentert. Resultatene fra OlympiA viser en signifikant reduksjon i risikoen for tilbakefall (37 % reduksjon for IDFS og 39 % reduksjon for DDFS) ved adjuvant behandling med olaparib sammenlignet med observasjon. Etter 4 år er differansen i andeler pasienter som har hatt et tilbakefall 8,1 % i favør av olaparib, noe som anses som klinisk relevant. For fjernemetastatiske tilbakefall er tilsvarende differanse 7,2 %, og ettersom fjernmetastatiske tilbakefall sjeldent kan kureres vil denne effektforskjellen med høy sannsynlighet føre til en overlevelsesgevinst over tid. Med kun 10 % av hendelsene nådd er data for OS svært umodne, men det er en signifikant forskjell mellom armene med en HR på 0,68 (95 % KI: 0,47 – 0,97). Legemiddelverket mener effektdata fra OlympiA er lovende, men at det er en svakhet at data er umodne, med høy grad av sensurering. Dette medfører at estimatene for relativ effekt over tid blir beheftet med høy grad av usikkerhet. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at adjuvant behandling med olaparib gir en overlevelsesgevinst sammenlignet med dagens standardbehandling, men vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til å beregne et troverdig estimat på relativ effekt over tid.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Ved bruk av olaparib, 300 mg to ganger daglig, er den månedlige legemiddelkostnaden for olaparib ca. 48 000 NOK per pasient med en total kostnad på 493 000 NOK (maks AUP uten mva.) per pasient for adjuvant behandling med olaparib. Total kostnaden er beregnet basert på doseintensitet og etterlevelse fra OlympiA-studien. Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektiviteten av olaparib basert på den innsendte helseøkonomiske modellen på bakgrunn av usikkerhet i estimatene for relativ effekt over tid. Behandlingen har imidlertid en maksimal lengde på 1 år og det er dermed lite usikkerhet rundt kostnader og budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Kvinner med arvelig BRCA-mutasjon har betydelig økt risiko for å utvikle brystkreft. I tillegg er de som gruppe vesentlig yngre ved diagnose og de får i hovedsak en mer aggressiv form for brystkreft med færre behandlingsalternativer enn pasientpopulasjonen med brystkreft forøvrig. Det finnes ikke tall fra norsk klinisk praksis for gjennomsnittsalderen til aktuelle pasienter. Internasjonale data basert på større pasientpopulasjoner viser en gjennomsnittsalder for BRCA1-muterte brystkreft-pasienter på 43 år, tilsvarende tall for BRCA2-muterte pasienter er 47 år.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-nytte analysen grunnet usikkerhet i estimatene for den relative nytten av olaparib over tid, og det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) publiserte nylig en helseøkonomisk analyse av adjuvant behandling med olaparib til HER2-negativ BRCA-mutert brystkreft (1). CADTH har beregnet at gjenværende leveår for aktuelle pasienter med dagens behandling (kun observasjon) er om lag 22 og 17 år for pasienter med hhv. TNBK og HR-positiv sykdom (diskonterte tall beregnet med en diskonteringsrate på 1,5 %).

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Oppfølgingstiden i OlympiA på 3,5 år er relativt kort med tanke på at tidlig brystkreft er en sykdom der majoriteten av pasientpopulasjonen lever lenge. Ved siste datakutt er datamodenhet 18,6 % for IDFS og 10,0 % for OS. Med umodne data og høy grad av sensurering blir estimatene av nytten av adjuvant olaparib for aktuell pasientpopulasjon over tid beheftet med betydelig grad av usikkerhet. I tillegg er det noe usikkerhet knyttet til nytten av adjuvant olaparib sammenliknet med adjuvant kapecitabin som er relevant behandling i klinisk praksis for hovedandelen av pasienter med TNBK. Legemiddelverket har konkludert med at, på tross av lav usikkerhet knyttet til kostnader, er usikkerheten knyttet til effektstørrelsen høy. Dette er en indikasjonsutvidelse som omfatter en relativt liten pasientgruppe og Legemiddelverket har kapasitetsutfordringer, noe som også er vektlagt i beslutningen om å ikke beregne kostnadseffektiviteten av adjuvant olaparib til aktuell indikasjon.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på antagelsen om at det kun er ca. 30 pasienter som er aktuelle for behandling med olaparib årlig, har Legemiddelverket estimert at budsjettvirkningen ved å ta i bruk olaparib for aktuelle pasientpopulasjon vil være på om lag 22 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) det femte budsjettåret. Budsjettvirkningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 14-06-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Beatriz Luis
Ida Jonson

Referanser

1. Canada's drug and health technology agency (CADTH). CADTH Reimbursement Review - Olaparib (Lynparza). Canadian Journal of Health Technologies; 2023.
2. Brystkreftforeningen. Trippel-negativ brystkreft [Available from: <https://www.brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft/>].
3. Høberg-Vetti H, Engebretsen LF. Gentesting for arvelig kreft. Onkonytt. 2015.
4. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(7):1291-9.
5. Krefregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. 2022 (ISBN: 978-82-473-0106-7).
6. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. Breast Cancer Res. 2005;7(1):R93-100.
7. Høberg-Vetti H, Bjorvatn C, Fiane BE, Aas T, Woie K, Espelid H, et al. BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study. Eur J Hum Genet. 2016;24(6):881-8.
8. Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N, et al. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. J Hum Genet. 2021;66(3):307-14.
9. Tilanus-Linthorst MMA, Lingsma HF, Evans DG, Thompson D, Kaas R, Manders P, et al. Optimal age to start preventive measures in women with BRCA1/2 mutations or high familial breast cancer risk. International Journal of Cancer. 2013;133(1):156-63.
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2022 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachm ent/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:ab33a788ac75510aca73ae3ea1c2805dee434810/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf].
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Lynparza.
12. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(6):691-722.
13. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(10):1674.
14. Statens Legemiddelverk. Capecitabine Accord - preparatomtale. 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf].
15. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in

patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-66.

16. Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK, Dalvi TB, McCutcheon SC, Bennett JC, et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther.* 2021;9(2):575-89.

17. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.

18. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-68.

19. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.

20. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.

21. de Boo LW, Jozwiak K, Joensuu H, Lindman H, Lanttia S, Opdam M, et al. Adjuvant capecitabine-containing chemotherapy benefit and homologous recombination deficiency in early-stage triple-negative breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2022;126(10):1401-9.

22. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola A, Tanner M, Ahlgren J, et al. Adjuvant Capecitabine for Early Breast Cancer: 15-Year Overall Survival Results From a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(10):1051-8.

23. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020;38(3):203-13.

24. European Medicines Agency (EMA). Assessment report (EPAR) Lynparza. 2022.

25. Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. *Eur J Health Econ.* 2010;11(4):427-34.

26. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014;18(9):1-224.

27. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007;16(6):1073-81.

28. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-90.

29. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2018_129: Talazoparib ved BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Vurdering av innsendt dokumentasjon 20-11-2020. Statens Legemiddelverk.

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_129_Talazoparib_Talzenna_BRCAMutert%20HER2-negativ%20brystkreft%20-%20metodevurdering%20-offentlig.pdf.

30. Astrazeneca Data on File. OlympiA Clinical Study Report - A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and

Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy. 2021.

31. (NICE) NIfHaCE. Single Technology Appraisal. (TA563) Abemaciclib with an aromatase inhibitor for untreated advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID1227] Committee Papers 2018 [Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/documents/committee-papers>.

32. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84.

33. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.

34. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struewing JP, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One. 2009;4(3):e4812.



Statens
legemiddelverk

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)

Vedlegg 1; Kommentar fra AstraZeneca AS

AstraZeneca (AZ) setter pris på at Statens legemiddelverk (SLV) har lagt ned mye arbeid metodevurderingen av ID2021_112/Lynparza og er enig i mange av synspunktene i rapporten, blant annet at pasientene med BRCA+ brystkreft har en alvorlig prognose med et stort umøtt klinisk behov, og at effekten av Lynparza anses som klinisk relevant.

Det er ikke beregnet IKER i rapporten og forholdet mellom kostnad og nytte er ikke tallfestet. SLV begrunner dette med at man ikke vet nok om langtidseffekten av Lynparza over et livstidsperspektiv og vurderer at effektdata fra studien er for umodne til at man kan gjøre en kostnad-nytte-vurdering.

AZ er uenig i denne konklusjonen og mener at SLV:

1. Ikke er konsekvente ettersom man i andre sammenlignbare saker har beregnet IKER til tross for at data har vært mindre modne
2. Har forkastet analysen på feil grunnlag

Saksbehandlingspraksisen hos SLV er ikke forutsigbar og SLV likebehandler ikke sammenlignbare saker:

I sist oppdaterte handlingsprogram¹ er resultatene fra OlympiA studien omtalt som meget overbevisende. Etter en median oppfølgingstid på 3,5 år var det ikke bare vist statistisk signifikant mereffekt av adjuvant behandling med Lynparza vs. placebo for endepunktene IDFS og DDFS (reduksjon av lokale og fjerne metastatiske tilbakefall), det var også vist statistisk signifikant effekt på OS (totaloverlevelse). Dette er unikt og meget lovende i en adjuvant behandlingssetting, og det betyr at behandlingen for noen pasienter er kurativ og kan redde liv. SLV er enig i at data er lovende, men skriver også at data er umodne i et livstidsperspektiv.

Fram til nå har SLV publisert flere kostnad-nytte vurderinger hvor det er presentert IKER for adjuvante behandlinger ved brystkreft². SLV har tidligere vurdert at data med en oppfølgingstid på 2,3 – 3,8 år er tilstrekkelig for å kunne gjøre denne type analyse ved tidlig brystkreft, sist i en sak som ble publisert kun en måned før Lynparza rapporten er datert. Data for OS viste en positiv trend for mereffekt i samtlige tidligere saker, men data var likevel for umodne til å kunne vise statistisk signifikant effekt i løpet av studieperioden. Til tross for at OS data fra OlympiA er så modne at de viser statistisk signifikant effekt ved tilsvarende oppfølgingstid som i sammenlignbare saker, behandles data fra OlympiA studien veldig mye strengere enn ved tidligere praksis.

AstraZeneca mener at det er oppsiktsvekkende at SLV vurderer at man ved målrettet behandling for BRCA+ brystkreft ikke kan akseptere å gjøre en tilsvarende analyse som for andre saker innen tidlig brystkreft. Saksbehandlingspraksisen hos SLV er derfor etter AZ syn ikke forutsigbar, likebehandler ikke og har endret seg i løpet av kun en måned. Det synes vilkårlig hvordan SLV vurderer dokumentasjon for kurative terapier og det går i verste fall utover en pasientgruppe med et stort umøtt behov.

SLV har forkastet analysen på feil grunnlag:

Surrogatendepunkt benyttes ofte som tidlige indikatorer på om sterkere endepunkt kanskje kan påvises ved lengre oppfølgingstid i kliniske studier³. Ved metastatisk kreft tar det for eksempel ofte lengre tid å vise statistisk signifikant effekt på OS enn for progresjonsfri overlevelse (PFS), og man sier derfor at PFS er et surrogatendepunkt for OS. I SLVs rapport mener man at det er usikkert om en reduksjon av antall lokale og fjerne metastatiske tilbakefall (IDFS) vil føre til en reduksjon i totaldødelighet (OS). SLV sier at IDFS ikke er validert surrogatendepunkt for OS. Dette er en feilkonklusjon. Det er nettopp reduksjon i dødelighet hos pasienter med BRCA+ brystkreft man har dokumentert i OlympiA studien. Når det er vist statistisk signifikant effekt for dette endepunktet allerede i studien så trenger man ikke å lure på om man kan se dette en eller annen gang i framtiden. Med andre ord hadde man "proof of concept" internt i OlympiA studien, og det blir meningsløst etter AZ syn å snakke om at man ikke er sikker på om Lynparza har effekt på OS i tillegg til IDFS.

I de andre sammenlignbare sakene² for adjuvante behandlinger av brystkreft har man godtatt IDFS som et surrogatendepunkt for OS. Dette var en nødvendig antagelse å gjøre fordi det i disse sakene enda ikke var vist statistisk signifikant effekt på OS. For å kunne gjøre antagelser om i hvor stor grad forlengelse av IDFS fører til forlengelse av OS, samt hvor stor betydningen av å unngå fjerne metastaser er i denne sammenhengen, har SLV tidligere vurdert såkalte overgangssannsynligheter mellom ulike helsetilstander i sine utredninger. I de tidligere metodevurderingene har SLV kommentert på at det er usikkerhet knyttet til disse overgangssannsynlighetene, men man har likevel gjort pragmatiske

¹ <https://nbcgblog.files.wordpress.com/2023/02/11.01.2023-nasjonalt-handlingsprogram-for-brystkreft-19--utgave-publisert-11.01.23.pdf>

² ID2017_034 Nerlynx, 2017_017 Perjeta, ID2019_053 Kadcyła, ID2021_038 Verzenio

³ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/surrogate-endpoint>

vurderinger rundt disse forholdene. AstraZeneca har full forståelse for at man vurderer usikkerhet rundt overgangssannsynligheter, og anerkjenner at modenhet av IDFS og OS data er relevant ved disse vurderingene. I denne saken (OlympiA) virker det imidlertid som om man har forvekslet eller ikke forstått forskjellen på surrogatendepunkt og overgangssannsynligheter. Selv om AZ sendte inn dokumentasjon for overgangssannsynligheter, ble ikke dette vurdert slik vi forstår det før man forkastet analysen. SLV utforsket heller ikke sensitiviteten i modellestimatene for kostnadseffektivitet for å se betydningen av usikkerhet. AZ mener at dette er en saksbehandlingsfeil som har ført til at man har stoppet utredningen før man har sett på det innsendte datagrunnlaget for overgangssannsynlighetene.

Videre har SLV vurdert at det er usikkert i hvilken grad resultatene for IDFS vil være overførbare til OS, fordi SLV mener at IDFS ikke er et validert surrogatendepunkt for OS for *pasienter med HER2-negativ brystkreft*. AstraZeneca mener at dette er en oppsiktsvekkende vurdering ettersom det i denne saken er snakk om pasienter med BRCA+ brystkreft. Det er riktig at pasientene er HER2-negative, men de er også BRCA+. AZ savner at SLV viser en klinisk sykdomsforståelse for denne pasientgruppen som har en medfødt sykdomsdrivende BRCA mutasjon når man gjør vurderinger rundt effekt og prognose for denne populasjonen. SLV skriver riktignok mye om BRCA+ brystkreft generelt i sin rapport, men man knytter ikke i stor nok grad informasjonen som foreligger om BRCA+ mutert sykdom i utredningen av saken.

I rapporten fra SLV anslås det at omlag halvparten av de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis per i dag observeres etter behandling for denne typen tidlig brystkreft, mens den andre halvparten mottar cellegiften kapecitabin. SLV skriver at det er forståelse for at man ikke undersøkte relativ effekt mot kapecitabin i OlympiA studien. Selv om legemiddelet er i bruk, så har ikke kapecitabin europeisk markedsføringstillatelse for adjuvant behandling av brystkreft⁴. SLV har også vurdert hvilken dokumentasjon som foreligger for effekten av kapecitabin hos BRCA+ pasienter i aktuell setting, og refererer til ulike studier med vurdering av at studiene kan støtte opp under at effekten av kapecitabin er vesentlig dårligere for BRCA-muterte pasienter. På tross av dette konkluderer SLV likevel med at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne relativ effekt over tid på en troverdig måte, bla fordi effekten av standardbehandling (kapecitabin) for denne subpopulasjonen er ukjent da den ikke er undersøkt i pivotalstudien OlympiA eller i andre relevante studier.

AstraZeneca savner at SLV gjør vurderinger av hvor stor man mener at usikkerheten rundt effekt i komparatorarmen er. Når bare halvparten av populasjonen bruker et legemiddel uten MT for den aktuelle bruken, i tillegg til at man mener at effekten hos denne populasjonen er vesentlig dårligere enn hos pasienter uten BRCA-mutasjon, så er det etter AstraZenecas mening ikke grunnlag for å forkaste dokumentasjonsgrunnlaget.

Avsluttende merknader:

AstraZeneca mener at det er svært beklagelig at SLV har avslått å svare ut Bestillerforums oppdrag om en kostnad-nytte analyse i denne saken. AstraZeneca mener at det ikke er godt nok begrunnet når SLV mener at man ikke har kunnet gjøre antagelser rundt kostnadseffektivitet. For ITT populasjon leverte AstraZeneca et basecase med en IKER på 416 945 NOK med maks AUP lagt til grunn. Til sammenligning har NICE i England⁵ og CADTH i Canada⁶ gjennomført metodevurderinger og generert IKERe på bakgrunn av samme dokumentasjon som SLV har mottatt. Resultatene fra disse metodevurderingene er IKERe på hhv. 419 817 NOK og 524 085 NOK maks AUP med dagens valutakurs for de respektive landene. At ulike faglige institusjoner har kommet frem til sammenlignbare resultater bør også styrke tilliten til at dokumentasjonen og modellen er egnet for å vurdere kostnader og nytte.

AstraZeneca håper at systemet for Nye Metoder på egenhånd innhenter relevant informasjon som kan belyse kostnadseffektiviteten og fungere som beslutningsgrunnlag i denne saken. For eksempel kan man basert på CADTHs rapport, hvor man har beregnet at den aktuelle populasjonen har 17-22 leveår igjen, gjøre seg opp en mening om hva betalingsvilligheten er i denne saken. Studiepopulasjonen i OlympiA var median 43 år gamle, mens forventet levealder i Norge var 84,9 år for kvinner og 81,5 år for menn i 2020⁷.

AstraZeneca mener at det er åpenbart at prioriteringskriteriene er oppfylt i denne saken og håper at Beslutningsforum snarest mulig innfører Lynparza til en liten gruppe pasienter med et stort umøtt behov.

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lyparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁵ NICE: IKER for ITT populasjon er beregnet med antatt andel TNBC på 82% og HR+ på 18% :
 $£29\,732 \times 0,82 + £\,35\,312 \times 0,18 = £30\,736$ Kilde: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-11441877230>

⁶ CADTH: IKER for ITT populasjon er beregnet med antatt andel TNBC på 82% og HR+ på 18% :
 $\$43\,599 \times 0,82 + \$157\,407 \times 0,18 = \$64\,084$ Kilde: <https://canihealthtechnol.ca/index.php/ciht/article/view/PC0299/PC0299>

⁷ <https://www.fhi.no/nettpub/hin/samfunn/levealder/#:~:text=%202020%20var%20forventet%20levealder,og%20%C3%B8kte%20mer%20enn%20menns.>