

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_009:

Olaparib i kombinasjon med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling for eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-10-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til bestilling ID2020_009: «Lynparza (olaparib) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv (HRD+) status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon (BRCAm) og/eller genomisk ustabilitet», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bakgrunn

Lynparza monoterapi brukes i dag som vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs ovarialkreft i første linje. Det brukes også i andre linje uavhengig av BRCA-status. Denne metodevurderingen omhandler Lynparza i kombinasjon med bevacizumab som vedlikeholdsbehandling for samme pasientgruppe, men også HRD-positiv, som har respondert på bevacizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi i første linje. Om lag 65 pasienter er aktuelle for behandling med Lynparza hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Lynparza i kombinasjon med bevacizumab som vedlikeholdsbehandling hos pasienter som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab ble sammenlignet med placebo i kombinasjon med bevacizumab i en stor randomisert studie (PAOLA-1). Alle pasientene hadde HRD-positiv tumor, definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet. Komparator og populasjonen i PAOLA-1-studien vurderes som relevant for norske forhold, og det vurderes at overførbarheten av studieresultatene til norske klinisk praksis er tilstrekkelig god.

Progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre for pasienter som mottok Lynparza. Totaloverlevelse var ved siste datakutt umodne, og det er ikke vist overlevelsesforskjeller mellom de to behandlingsarmene. *Legemiddelverket mener at effekten av progresjonsfri overlevelse er godt dokumentert.*

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at ovarialkreft er en meget alvorlig tilstand. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY for denne populasjonen med utgangspunkt i dagens behandling hvor det gis monoterapi bevacizumab som vedlikeholdsbehandling i første linje.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks. AUP ekskludert mva.) er merkostnad for Lynparza i kombinasjon med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab:

720 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

690 000 NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Lynparza i kombinasjon med bevacizumab ved behandling av høygradig kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft vil være om lag 68 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lynparza (olaparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til bestilling ID2020_009: «Lynparza (olaparib) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv (HRD+) status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon (BRCAm) og/eller genomisk ustabilitet», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Pasientgrunnlag i Norge

Det estimeres at det hvert år i Norge vil være om lag 65 nye pasienter som er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med Lynparza i kombinasjon med bevacizumab etter førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft for denne populasjonen behandlet med bevacizumab har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Primærbehandling er i dag kirurgi etterfulgt av platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling. En del pasienter mottar i dag, etter førstelinjebehandling, vedlikeholdsbehandling med monoterapi bevacizumab eller olaparib. Olaparib er kun godkjent for pasienter med BRCA-mutasjon, mens bevacizumab i dag gis til pasienter med makroskopisk resttumor eller som har fått neoadjuvant kjemoterapi. Bevacizumab anses som den behandlingen som erstattes med Lynparza kombinasjonsbehandling for de fleste pasientene omfattet av denne metodevurderingen. Per i dag er det ikke aktuelt å rebehandle med PARP-hemmere i norsk klinisk praksis.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

PAOLA-1 var en dobbeltblindet, placebokontrollert randomisert fase III-studie med to parallelle armer der man sammenlignet Lynparza og bevacizumab med bevacizumab og placebo som vedlikeholdsbehandling hos pasienter som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab. Komparator og populasjonen i PAOLA-1 studien vurderes som relevant for norske forhold, og det vurderes at overførbarheten av studieresultatene til norske klinisk praksis er tilstrekkelig god.

I PAOLA-1 studien ble olaparib i kombinasjon med bevacizumab (n=537) sammenlignet med bevacizumab (n=269); 255 pasienter i intervensjonsarmen og 132 pasienter i komparatorarmen var HRD-positive. Median progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre for HRD-positive pasienter som mottok olaparib i kombinasjon med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab, hhv. [redacted] og [redacted] måneder (HR=[redacted]). Median tid til neste progresjon (PFS2, definert som tid fra randomisering til neste progresjon) var [redacted] måneder for olaparib i kombinasjon med bevacizumab-armen og [redacted] måneder

for bevacizumab-armen (HR= [redacted]). Median totaloverlevelse var ved siste datakutt ikke nådd. Alle effektendepunkter utenom behandlingsslengder må framskrives i den helseøkonomiske modellen og anses som usikre.

Sikkerhet

De hyppigste observerte bivirkningene ($\geq 10\%$) på tvers av kliniske studier hvor pasienter fikk olaparib som monoterapi var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet/fatigue, hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, smerter i øvre del av abdomen, hoste, dyspné, anemi, nøyttropeni, trombocytopeni, og leukopeni. I kombinasjon med bevacizumab var også hypertensjon hyppig observert; dette er en vanlig bivirkning av bevacizumab.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

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

- Legemiddelverket har ikke akseptert AstraZenecas parametriske blandingsmodell (PMM), og har endret til standard parametriske modeller
 - PFS1: fra PMM-Weibull til lognormal
 - PFS2: fra generalisert gamma til lognormal
 - OS: fra generalisert gamma til lognormal
- Generell populasjonsdødelighet justert med en høyere risiko for hendelse med en faktor på 1,26 er akseptert, men denne er anvendt etter 8 år i stedet for 5 år
- Endrer aldersjustering av livskvalitet basert på norske data
- Antar at svinn og besparelser ved dosereduksjon utlignes for bevacizumab.
- Oppdatert legemiddelpris for bevacizumab til gjeldende maks. AUP (eks. mva.) for biotilsvarende
- Månedlige legemiddelkostnader for olaparib er beregnet for full dose i begge linjer
- Endrer administrasjonskostnadene basert på oppdaterte kilder
- Endrer kostnaden i livets slutfase basert på oppdaterte kilder
- Korrigerer HRD-testkostnaden til å inkludere alle tester og ikke bare positive tester

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, maks AUP uten mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient.

	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 703 554 NOK	1 291 064 NOK	412 490 NOK
Totale QALYs	4,65	4,08	0,57
Totale leveår	6,31	5,71	0,60
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	721 876 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	685 456 kr NOK/LY		

Merkostnad for olaparib i kombinasjon med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab monoterapi er:

720 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

690 000 NOK per vunnet leveår.

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

Tabell 2: Resultater fra AstraZeneca sin analyse

	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 343 714	947 874	395 840
Totale QALYs	6,53	4,61	1,93
Totale leveår	9,28	6,57	2,71
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	205 504 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	145 922 NOK/LY		

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 68 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har beregnet en inkrementell kostnadseffektivitetsratio på 720 000 NOK (maks. AUP ekskl. mva.) per kvalitetsjusterte leveår for kombinasjonsbehandling med olaparib og bevacizumab sammenlignet med bevacizumab alene. Beregningene er gjort for pasienter med HRD-positiv ovarialkreft som har respondert på platinabasertkjemoterapi og bevacizumab i første linje etter cytoreduktiv kirurgi.

Effektdataene er hentet fra en stor, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet studie med til dels umodne data. Det er derfor stor usikkerhet knyttet spesielt til langtidsoverlevelsen. De største usikkerhetsmomentene er langtidsoverlevelse for PFS og OS. Dataene er umodne og effektdata må

framskrives. Legemiddelverket har i samråd med klinikerne konkludert med at den modellerte overlevelsesgevinsten av olaparib i førstelinje i kombinasjon med bevacizumab trolig er litt lav men likevel klinisk plausibel. Det er usikkerhet i hvilken dosering av bevacizumab som kommer til å bli benyttet i norsk klinisk praksis, og det vil ha stor påvirkning på IKER hvis det vil være ulik dosering av bevacizumab når det gis som monoterapi og når det gis i kombinasjon med olaparib. Det er usikkerhet om ulik dosering av bevacizumab vil påvirke den relative effekten. Det er også usikkerhet i hvor mange som vil motta etterfølgende PARP-hemmer behandling.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT SOM HAR RESPONDERT PÅ FØRSTELINJEBEHANDLING MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI	15
1.4.1 <i>Behandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
1.4.4 <i>Behandling med bevacizumab</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON	22
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	46
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	47
4 ØKONOMISK ANALYSE	52
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	52

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	54
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	55
4.2	RESULTATER.....	66
4.2.1	<i>Firmaets basecase analyse</i>	66
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	66
4.2.3	<i>Scenarioanalyser</i>	68
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	70
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	71
6	OPPSUMMERING	72
	REFERANSER.....	74
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	76
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	80
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	80
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	80
	A.2.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per år</i>	81
	A.2.4 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	83
	A.2.5 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	83
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	85

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_009: Olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet</i>	
Forslagstiller:	AstraZeneca	
Legemiddelfirma:	AstraZeneca	
Preparat:	Lynparza	
Virkestoff:	Olaparib	
Indikasjon:	Lynparza i kombinasjon med bevacizumab er indisert til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet	
ATC-nr:	L01X X46	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	03-11-2020	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-02-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-12-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	06-05-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-06-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	28-04-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	04-05-2021	
Rapport ferdigstilt:	28-10-2021	
Saksbehandlingstid:	318 dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 312 dager.	
Saksutredere:	Malene Nerland Tove Ragna Reksten	
Kliniske eksperter:	Liv Cecilie Vestrheim Thomsen Elisabeth Berge Nilsen	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BICR	Blinded independent central review/blindet uavhengig vurderingskomité
BID	Bis in die/to ganger daglig
BRCA	Breast cancer gene
BRCAm	BRCA-mutasjon
BRCaw	BRCA-villtype
CR	Komplett respons
DCO	Data cut-off/datakutt
DNA	Deoksyribonukleinsyre
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europeiske legemiddelmyndigheter
FAS	Fullt analysesett
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HR	Hasardrate
HRD	Defekt homolog rekombinasjon
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LY	Life years/leveår
MVA	Merverdiavgift
NED	No evidence of disease
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PD	Progressed disease (om modellstadier: progredert sykdom)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PMM	Parametric mixture model/parametrisk blandingsmodell
PR	Delvis respons
PRO	Pasientrapporterte utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TFST	Time to first subsequent therapy/ tid til første etterfølgende behandling
TTD	Time to treatment discontinuation/tid til behandlingsslutt
VAS	Visuell analog skala

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib i henhold til bestilling [ID2020_009](#). Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for olaparib i kombinasjon med bevacizumab som vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet. Vedlikeholdsbehandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab er sammenlignet med vedlikeholdsbehandling med bevacizumab som monoterapi i en kostnad per QALY-analyse.

Legemiddelverket har tidligere gjort to metodevurderinger av olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, [ID2014_039](#) (1), og vedlikeholdsbehandling av pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi, [ID2018_121](#) (2). Disse to indikasjonene er innført av Beslutningsforum. Denne metodevurderingen ser på om olaparib i kombinasjon med bevacizumab til vedlikeholdsbehandling etter førstelinje kjemoterapi er kostnadseffektiv.

1.2 EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT

Epitelial ovarialkreft, en fellesbetegnelse på kreftsvulster som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene, er den tredje vanligste form av underlivskreft i Norge og utgjør 90 % av all eggstokkreft (3). De epiteliale svulstene deles inn i tre hovedtyper:

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

Rundt halvparten av svulstene er væskedannende (serøse).

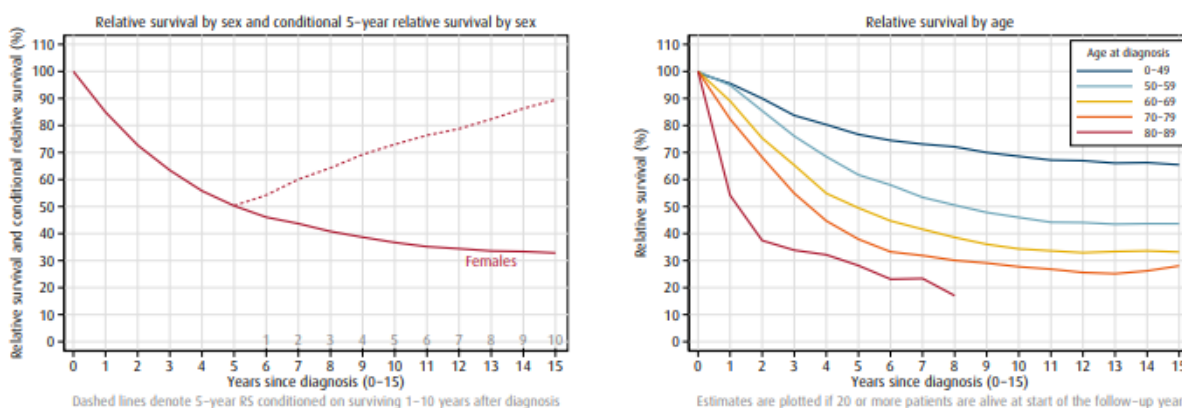
Rundt 10-15 % av ovarialkreftilfellene kan tilskrives arvelige forhold; livstidsrisiko for utvikling av ovarialkreft er forhøyet ved mutasjon i genene BRCA1 (30-40 % risiko) og/eller BRCA2 (20-30 %), også kalt BRCA-mutasjon (BRCAm). Spontane mutasjoner i BRCA-genene i tumorvevet (somatiske mutasjoner) og andre mutasjoner som fører til defekt homolog rekombinasjon (homologous recombination deficiency, HRD) forekommer i inntil 50 % av serøse ovarialkreftilfeller (4). Mutasjoner, både somatisk og i kimbannen, i homologe rekombinasjonsngen er en positiv prediktor for overlevelse og respons på platinumterapi (5).

Ovarialkreft klassifiseres i stadiene I-IV (FIGO¹-inndeling) (6, 7):

- **Stadium I:** Tumor begrenset til eggstokkene/egglederne.
- **Stadium II:** Eggstokkreft med utbredelse begrenset til bekkenet, tumor i en eller begge eggledere med spredning innenfor bekkenet, eller primær bukhinnekreft.
- **Stadium III:** Spredning utenfor bekkenet, men begrenset til bukhulen og/eller spredning til lymfeknuter retroperitonealt (bekken eller para-aortalt) eller i lyskene.
- **Stadium IV:** Fjernmetastaser og/eller pleuravæske med innhold av tumorceller. Metastaser i leverparenkymet.

Stadiene III og IV anses som høygradig.

I 2019 ble 504 kvinner diagnostisert med ovarialkreft; insidensen har vært stabil de siste ti årene og dødeligheten har vært synkende (Figur 1). Risiko for å utvikle kreft i eggstokk og eggleder øker med alderen. Rundt halvparten av pasientene er i live fem år etter diagnose, men prognosen er dårligere for pasienter med metastatisk sykdom på diagnosetidspunkt (3). Median alder på diagnosetidspunkt er 68 år. Symptomene er diffuse med magesmerter, kvalme, diaré, forstoppelse og/eller hyppig vannlating, og forveksles ofte med andre tilstander. Ovarialkreft oppdages derfor vanligvis sent, og over 70 % har spredning når kreften oppdages.



Figur 1: Totaloverlevelse av ovarialkreft i Norge (3)

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med

¹ International Federation of Gynecology and Obstetrics

med eggstokk-, eggleder- og bukhinnekreft. Beregningene er gjort i innsendt helseøkonomisk modell, men med de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

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

1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT SOM HAR RESPONDERT PÅ FØRSTELINJEBEHANDLING MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI

1.4.1 Behandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab

- Indikasjon

Vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet.

Olaparib monoterapi er indisert til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Olaparib er også indisert til behandling av brystkreft, prostatakreft og adenokarsinom i bukspyttkjertelen.

Bevacizumab er indisert til en rekke krefttyper, se 1.4.3 for ytterligere informasjon.

- 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 som monoterapi eller i kombinasjon med bevacizumab 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.

Dosen med bevacizumab er 15 mg/kg én gang hver 3. uke når det er gitt i kombinasjon med olaparib.

- Bivirkninger

De hyppigste observerte bivirkningene av olaparib monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, fatigue, anemi, oppkast, diaré, nedsatt appetitt, hodepine, dysgeusi, hoste, nøytropeni, dyspné, svimmelhet, dyspepsi, leukopeni og trombocytopeni. Sikkerhetsprofilen for olaparib i

kombinasjon med bevacizumab er generelt sammenlignbar med den for monoterapi. Se kapittel 3.4.2 for bivirkninger relevante for metodevurderingen.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for Lynparza (8).

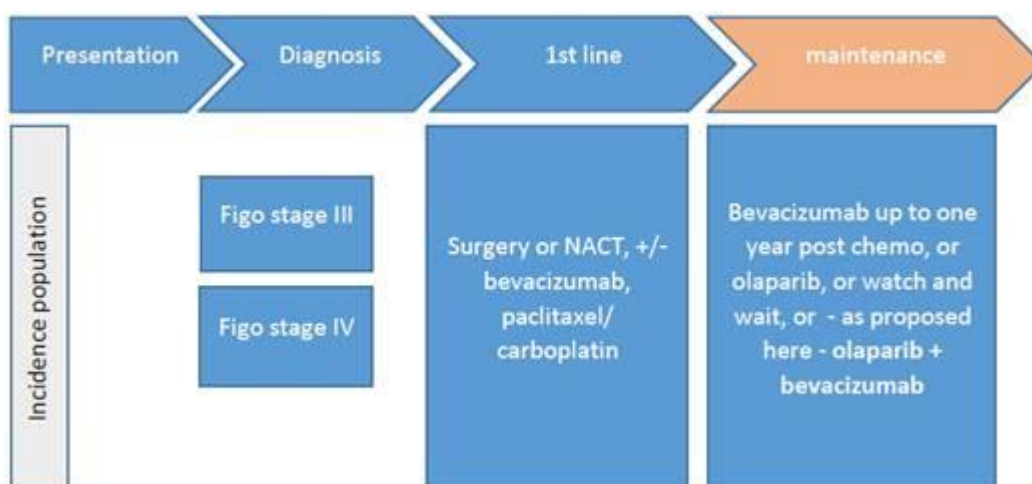
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for gynekologisk kreft (7) er standardbehandling ved avansert høygradig serøs ovarialkreft uten BRCA-mutasjoner primær cytoreduktiv kirurgi med mål om resttumor < 1 cm (optimalt 0). Pasientene mottar deretter adjuvant behandling med 6 kurer karboplatin+paclitaxel, ev. karboplatin alene. Bevacizumab brukes sammen med kjemoterapi til pasienter ved

- Stadium III med resttumor > 1 cm
- Stadium IV
- Neoadjuvant kjemoterapi

Neoadjuvant kjemoterapibehandling kan gis for å redusere tumormengde eller optimalisere pasientens almenntilstand før kirurgi (forsinket primærkirurgi). Ny vurdering utføres vanligvis etter 2.-3. kur.

Figur 2 viser behandlingsalgoritmen ved høygradig serøs ovarialkreft; cytoreduktiv kirurgi og (neo-) adjuvant kjemoterapi (NACT) med eller uten bevacizumab utgjør førstelinjebehandling. Etterfølgende vedlikeholdsbehandling avhenger av pasientens respons på kjemoterapi, BRCA-mutasjonsstatus, og hvorvidt pasienten har fått bevacizumab sammen med kjemoterapi.



Figur 2: Plassering av vedlikeholdsbehandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab i behandlingsalgoritmen

Pasienter med BRCA-mutasjoner får PARP-hemmer i monoterapi som vedlikeholdsbehandling etter respons (fullstendig eller delvis) på førstelinje platinabasert kjemoterapi (uten bevacizumab) (9).

Pasienter som har fått platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab i førstelinje, fortsetter med bevacizumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling.

Pasienter som ikke er aktuelle for bevacizumab eller PARP-hemmer får ingen medikamentell vedlikeholdsbehandling men observeres tett («vent-og-se») etter førstelinjebehandling.

Genetisk testing for BRCA1 og BRCA2-mutasjon i kimbannen tilbys alle, somatisk BRCA1–2 test skal tilbys pasienter som ikke er mutasjonsbærere. HRD-testing utover dette er ikke innført i norsk klinisk praksis.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er vedlikeholdsbehandling med bevacizumab som monoterapi.

1.4.4 Behandling med bevacizumab

- Indikasjon
Bevacizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden (FIGO stadium IIIB, IIIC og IV) epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.
Bevacizumab, i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer, er indisert til behandling av voksne pasienter ved tilbakefall av platina-sensitiv og platina-resistent epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft. Videre er bevacizumab indisert i kombinasjonsbehandlinger for en rekke andre krefttyper.
- Virkningsmekanisme
Bevacizumab binder til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og hemmer tumorvekst ved å bremse tumorvaskularisasjon.
- Dosering
Bevacizumab administreres i tillegg til karboplatin og paklitaxel i opptil 6 behandlingssyklus etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon eller i maksimalt 15 måneder eller inntil uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntreffer først.
Anbefalt dose bevacizumab er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon, men i norske klinisk praksis er 7,5 mg/kg anbefalt.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er hypertensjon, fatigue, diaré og magesmerter. Alvorlige bivirkninger inkluderer gastrointestinale perforasjoner, blødninger og artriell tromboemboli.

For ytterligere opplysninger, se preparatomtalen for Avastin (10).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Platine, Avastin and OLaparib in 1st Line (PAOLA-1)-studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for den aktuelle indikasjonen og brukes i den helseøkonomiske analysen. AstraZeneca har gjennomført systematisk gjennomgang av litteraturen for å identifisere publiserte randomiserte, kontrollerte kliniske studier for behandling av pasienter med ovarialkreft i førstelinje og vedlikeholdsbehandling. Søket ble opprinnelig gjort i mai 2019 og ble oppdatert i mai 2020. Søket er gjennomført i relevante databaser, og søkestrategi og –resultat er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 3). AstraZeneca har også levert to studier som lå til grunn for bevacizumabs markedsføringstillatelse (11, 12); disse er ikke brukt i analysen og omtales ikke videre av Legemiddelverket. AstraZeneca har i modellen hentet behandlingsvarighet for 2L PARP-hemmer fra SOLO-2 (13).

Tabell 3: Oversikt over relevante innsendte studier

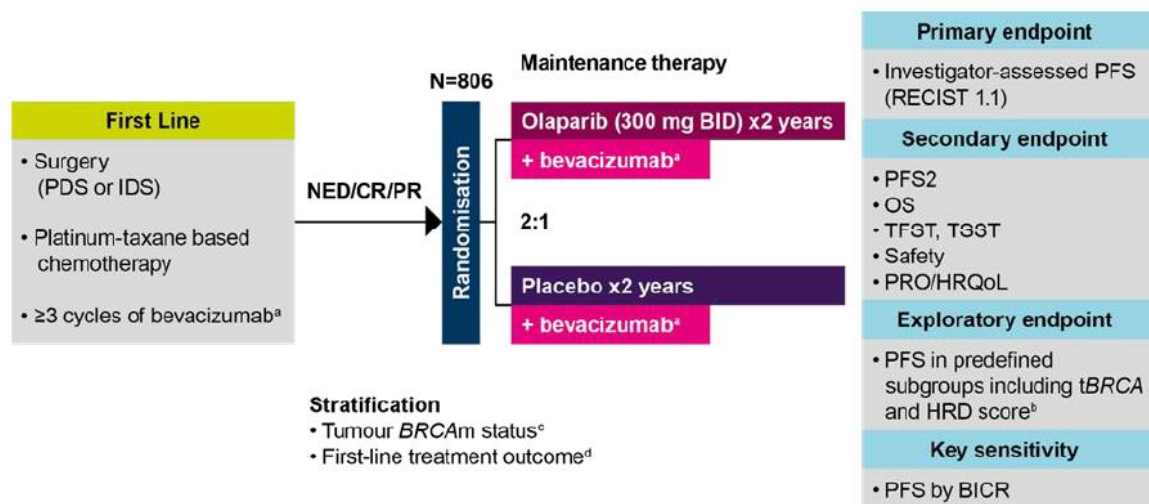
Studie	PAOLA-1 (14)	SOLO-1 (15) NCT01844986
Design	Fase III randomisert (2:1) dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert	Fase III randomisert (2:1) dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert
Populasjon*	Pasienter ≥18 år med nylig diagnostisert avansert (FIGO-stadium III eller IV), høygradig serøs eller endometroid eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft N=806	Pasienter >18 år med nylig diagnostisert avansert (FIGO-stadium III eller IV), høygradig serøs eller endometroid eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft N=391
Intervensjon	Olaparib 300 mg BID i kombinasjon med bevacizumab 15 mg/kg N=537	Olaparib 300 mg BID (n=260)
Komparator	Placebo i kombinasjon med bevacizumab 15 mg/kg N=269	Placebo (n=131)
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære utfallsmål	totaloverlevelse (OS), tid til andre sykdomsprogresjon (PFS II), livskvalitetsdata (EORTC QLQ-C30)	PFS II, totaloverlevelse (OS)

Studie	PAOLA-1 (14)	SOLO-1 (15) NCT01844986
Oppfølgingstid	DCO1: 22,7 måneder (I) (range, 18.0 til 27.7) og 24.0 måneder (C) (range, 18.7 til 27.7) DCO2: [redacted] (I) og [redacted] (C) måneder for HRD+-populasjon	Median: 40,7 måneder (I) (range 34,9 til 42,9) og 41,2 måneder (C) (range 32,2 til 41,6)
Brukt i modellen	Relativ effekt-data brukes direkte i modellen	Brukt i scenarioanalyser (indirekte sammenligning)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, BID: to ganger daglig, PFS: progresjonsfri overlevelse, OS: totaloverlevelse DCO: datakutt, I: intervensjon, C: komparator

PAOLA-1 er en stor dobbeltblindet, placebokontrollert randomisert studie som inkluderte voksne pasienter med nylig diagnostisert avansert (FIGO-stadium III eller IV), høygradig serøs eller endometroid eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft. Pasientene måtte ha respondert fullstendig eller delvis på førstelinje platina-taksan-basert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab for å være aktuelle for vedlikeholdsbehandling. Minst tre sykluser bevacizumab måtte være gitt sammen med kjemoterapi. I studien sammenlignes vedlikeholdsbehandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab med placebo i kombinasjon med bevacizumab. Pasientene ble stratifisert etter mutasjonsstatus i *BRCA*-genet og responsstatus etter førstelinje kjemoterapi, og randomisert 2:1 til å motta 300 mg olaparib to ganger daglig i to år sammen med 15 mg/kg bevacizumab hver tredje uke i inntil 15 måneder, eller placebo sammen med bevacizumab (se Figur 3). Behandlingsstart var minst tre og maksimalt ni uker etter siste kjemoterapidose. Ved sykdomsprogresjon, vurdert av utprøver etter RECIST² 1.1-kriteriene, ble behandlingen avsluttet.

² Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1



Figur 3: Studiedesign for PAOLA-1-studien

Oppstart av behandling med bevacizumab skulle skje samtidig med kjemoterapioppstart. Ved avsluttet vedlikeholdsbehandling var eventuelle etterfølgende behandlinger opp til behandlende lege og pasienten selv. Primært utfallsmål i studien var progresjonsfri overlevelse, og sentrale sekundære endepunkter var totaloverlevelse, tid til andre progresjon (PFS II) og livskvalitet. Pasientene i hver behandlingsarm ble vurdert for progresjon etter følgende plan:

- Ved grunnlinjen og hver 12. uke i tre år
- Hver sjetten måned fra tre år til fem år
- Hvert år fra fem år etter randomisering

Overlevelsesanalyser var spesifisert på forhånd for totalpopulasjonen (intention to treat, ITT) og subpopulasjoner (HRD-status, BRCA-status).

Data fra PAOLA-1 er tilgjengelig fra det opprinnelige datakuttet i 2019 (publisert i Ray-Coquard *et al.* (14)) og fra et sekundært datakutt (mars 2020). AstraZeneca har implementert data fra datakutt 2 (DCO2) i modellen, og det er i all hovedsak disse resultatene som vurderes i denne metodevurderingen.

Studier som pågår

En rekke studier som undersøker effekten av olaparib i pasientpopulasjoner med ulike former for ovarialkreft pågår eller er nylig avsluttet. Disse inkluderer:

- Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Non gBRCAm Ovarian Cancer Patients (OPINION) ([NCT03402841](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03402841))
- A Study to Examine Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer. (OReO) ([NCT03106987](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03106987))
- Study Evaluating the Efficacy of Maintenance Olaparib and Cediranib or Olaparib Alone in Ovarian Cancer Patients (ICON9) ([NCT03278717](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03278717))
- To Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Maintenance Monotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer (ORZORA) ([NCT02476968](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02476968))

- Olaparib Tablets Maintenance Monotherapy Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy (L-MOCA) ([NCT03534453](#))
- Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy ([NCT01874353](#))
- Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. (SOLO-1) ([NCT01844986](#))
- Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer ([NCT02446600](#))

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

PAOLA-1 er en stor dobbeltblindet, placebokontrollert randomisert studie der olaparib eller placebo legges til dagens standard vedlikeholdsbehandling, bevacizumab. Det er en direkte sammenlignede studie med relevant komparator for norsk klinisk praksis med 36 måneders median oppfølgingstid ved datakutt 2. Studien har ikke inkludert en olaparib monoterapiarm og det er ikke mulig å si noe om effekt av olaparib alene i en populasjon som har fått bevacizumab i kombinasjon med førstelinje kjemoterapi. Klinikerne Legemiddelverket har snakket med og har påpekt dette som en svakhet, og at dette kunnskapshullet kan påvirke ev. bruk av nettopp bevacizumab sammen med kjemoterapi i førstelinje. Olaparib monoterapi er *ikke* godkjent for bruk etter induksjonsbehandling med kjemoterapi og bevacizumab, kun etter kjemoterapi alene. Hvis pasientene i dag får kjemoterapi og bevacizumab først som behandling, men testingen underveis viser BRCA mutasjon, så gis olaparib som vedlikeholdsbehandling og bevacizumab seponeres.

Studien har samlet data for både livskvalitet og overlevelse, og kan brukes direkte i en helseøkonomisk modell. Primærendepunktet, PFS, var vurdert av utprøver, men i forbindelse med utstedelse av MT ble også PFS vurdert av uavhengig, sentral, blindet komité (BICR). EMA fant at det var høy grad av samsvar (>80 %) mellom resultatene, men BICR-vurdert PFS var noe lenger (26 vs. 22 måneder for intervensjonsarmen og 18,3 vs. 16,6 måneder for komparatorarmen) uten at det påvirket analyseresultatene. Det er en svakhet i dokumentasjonen at AstraZeneca ikke har inkludert muligheten til å velge mellom utprøvervurdert og BICR-vurdert PFS. Det er utprøvervurdert PFS som inngår i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket støtter seg på de vurderingene EMA har gjort angående PFS i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelsen (16).

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at olaparib i kombinasjon med bevacizumab i første linje vil brukes i henhold til markedsført indikasjon, altså til voksne kvinner med avansert, nydiagnostisert sykdom (FIGO stadium III og IV) og defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA 1/2-mutasjon (BRCAm) og/eller genomisk ustabilitet, som har respondert helt eller delvis på platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab (16). Klinikere Legemiddelverket har konferert presiserer at kombinasjonsbehandlingen er aktuell for pasienter som per i dag oppfyller kriteriene for bevacizumab og som også oppfyller kriteriene for behandling med olaparib (FIGO stadium III og IV, BRCAm og/eller HRD+). Det vil si kvinner som enten har mottatt neoadjuvant platinabasert kjemoterapi, eller der ikke all synlig tumor kunne fjernes ved kirurgi.

Ifølge kliniker er ca. 75 % av ovarialkrefttilfellene i norsk klinisk praksis av høygradig serøs type; HRD forekommer oftest hos pasienter med høygradig serøs kreft. Testing for BRCAm blir i stor grad utført ved diagnostikk av primær ovarialkreft og inngår som standardtest i dag. Rundt 15-20 % av pasientene har BRCAm i norsk klinisk praksis, noe som er lavere enn andelen fra PAOLA-1 studien hvor ca. 30 % har BRCAm. HRD-testing er ikke innført som standardtest og det er ikke klare regler i Norge for hvordan testen skal gjennomføres og hvor prøven skal sendes for analyse. De norske klinikerne Legemiddelverket har snakket med, antar at innføring av HRD-testing vil føre til at flere pasienter får et tilbud om vedlikeholdsbehandling.

Klinikerne opplyser at omtrent 90 % av pasientene i stadium III og IV vurderes som aktuelle for platinabasert kjemoterapibehandling. De anslår at ca. 80 % vil ha komplett eller delvis respons på kjemoterapien og dermed være kandidater for vedlikeholdsbehandling, med enten PARP-hemmer eller bevacizumab. Hvilke pasienter som er aktuelle for de ulike vedlikeholdsbehandlingene er beskrevet i kapittel 1.4.2. HRD-mutasjoner, og spesielt BRCA-mutasjoner, er prediktivt for respons på kjemoterapi. Dersom kombinasjonsbehandling med bevacizumab blir innført for alle HRD-positive (BRCAw og BRCAm) vil denne behandlingen sannsynligvis tilbys alle BRCA-villtype (BRCAw) HRD-positive pasienter som i dag får vedlikeholdsbehandling med bevacizumab. AstraZeneca antar at denne indikasjonsutvidelsen vil gi rundt 50 flere kvinner tilbud om vedlikeholdsbehandling med olaparib i førstelinje i tillegg til de som i dag får PARP-hemmer i monoterapi. Videre opplyser norske kliniker at en andel av pasientene som i dag får olaparib monoterapi (BRCAm) som vedlikeholdsbehandling trolig også vil få tilbud om bevacizumab i tillegg så lenge forutsetningene for bevacizumab behandling er oppfylt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabellen under viser grunnlinje pasientkarakteristika fra ITT populasjonen i PAOLA-1 studien. Studien var stratifisert for BRCA-mutasjon, mens HRD-testing ble først gjennomført etter inklusjon i studien. Utforskende subgruppeanalyser var forhåndsspesifisert for flere grupper, inkludert HRD-positiv populasjon.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4: Grunnlinje pasientkarakteristikker fra PAOLA-1 studien (14)

Characteristic	Olaparib plus Bevacizumab (N= 537)	Placebo plus Bevacizumab (N= 269)
Median age (range) — yr	61.0 (32.0–87.0)	60.0 (26.0–85.0)
ECOG performance status — no. (%)†		
0	378 (70)	189 (70)
1	153 (28)	76 (28)
Missing data	6 (1)	4 (1)
Primary tumor location — no. (%)		
Ovary	456 (85)	238 (88)
Fallopian tube	39 (7)	11 (4)
Peritoneum	42 (8)	20 (7)
FIGO stage — no. (%)‡		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
Histologic type — no. (%)		
Serous	519 (97)	253 (94)
Endometrioid	12 (2)	8 (3)
Other§	6 (1)	8 (3)
History of cytoreductive surgery		
Upfront — no. (%)	271 (50)	138 (51)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	111/271 (41)	53/138 (38)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	160/271 (59)	85/138 (62)
Interval — no. (%)	228 (42)	110 (41)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	65/228 (29)	35/110 (32)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	163/228 (71)	75/110 (68)
No surgery — no. (%)	38 (7)	21 (8)
Response after first-line chemotherapy — no. (%)		
No evidence of disease¶	290 (54)	141 (52)
Complete response‖	106 (20)	53 (20)
Partial response**	141 (26)	75 (28)
Normal serum CA-125 level — no. (%)		
Yes	463 (86)	234 (87)
No	74 (14)	34 (13)
Missing	0	1 (<1)
Deleterious tumor BRCA mutation — no. (%)		
Yes	161 (30)	80 (30)
No	376 (70)	189 (70)
Tumor HRD status — no. (%)††		
Positive	255 (47)	132 (49)
Negative or unknown	282 (53)	137 (51)
Negative	192 (36)	85 (32)
Unknown	90 (17)	52 (19)

Pasientpopulasjonene var godt balansert mellom armene. EMA konkluderte med at det i den forhåndsdefinerte subpopulasjonen bestående av HRD-positive pasienter var det god balanse i

grunnlinjekarakteristika (16). Gjennomsnittlig alder for de som deltok i PAOLA-1 studien var 60,2 år. 30 prosent av pasientene hadde en BRCA-mutasjon og 50 % var HRD-positive⁴.

De viktigste kriteriene for behandling med bevacizumab i norsk klinisk praksis er neoadjuvant kjemoterapi (*History of cytoreductive surgery «interval»* i Tabell 4) og tumor som ikke kunne fjernes fullstendig kirurgisk (*macroscopic residual disease* i Tabell 4). Studien inkluderte også pasienter som i dag ikke er kandidater for bevacizumab i norsk klinisk praksis (ingen neoadjuvant kjemoterapi og ingen makroskopisk residualsykdom).

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

Den helseøkonomiske modellen implementerer effektdata og pasientkarakteristika for den HRD-positive subpopulasjonen i PAOLA-1-studien (n=387). Sikkerhetsdata, behandlingstid og livskvalitet er informert av totalpopulasjonen (ITT) i PAOLA-1 (n=806). Effektestimatene er fra datakutt mars 2020. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid om lag 36 måneder. Ved modellstart er pasientene 60,2 år slik som i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at pasientene i PAOLA-1-studien er representative for forventet populasjon i norsk klinisk praksis, og har fått dette bekreftet av norske kliniske eksperter. Det forventes likevel at norsk pasientpopulasjon er noe sykere med høyere ECOG-status, i PAOLA-1 hadde de fleste pasientene (70 %) ECOG-status 0. Denne ulikheten er ikke uvanlig i kreftstudier. Studien var videre selektert for pasienter med høygradig serøs type, i norsk klinisk praksis utgjør dette ca. 75 % av tilfellene. Det er stort sett bare disse pasientene som er HRD-positive. BRCA mutasjonsstatusen er også noe høyere enn en vil forvente i den norske populasjonen. Etersom BRCA-mutasjon sannsynligvis driver mye av den observerte olaparib-effekten, kan denne ulikheten overestimere forventet effektforskjell mellom behandlingene noe. Legemiddelverket anser likevel populasjonen i PAOLA-1 som representative for norsk klinisk praksis.

Gjennomsnittlig alder for de som deltok i PAOLA-1 studien var 60,2 år. Dette er noe lavere enn alder på diagnositidspunkt for ovarialkreft i Norge (median 68 år), og høyere enn alderen Legemiddelverket og AstraZeneca la til grunn i metodevurderingen av olaparib monoterapi som vedlikeholdsbehandling (53 år). Olaparib monoterapi er kun indisert for pasienter med BRCA-mutasjon, og disse pasientene er som regel yngre enn pasienter med BRCA-villtype (BRCAw). Videre må pasientene som er aktuelle for kombinasjonen olaparib og bevacizumab også tåle kjemoterapi, noe som ofte ekskluderer de eldste pasientene fra denne behandlingen. Legemiddelverket godtar derfor en gjennomsnittsalder på litt over 60 år. Overførbarheten av PAOLA-1-studien blir vurdert som ganske god fra klinikerne.

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil få tilbud om kombinasjonsbehandlingen olaparib og bevacizumab, men Legemiddelverket mener at en antagelse på ca. 50 kvinner, som AstraZeneca har estimert, er noe lavt. Dette støttes også av tilbakemeldingene fra klinikerne. Legemiddelverket mener det er en rimelig antagelse at 65 nye pasienter, de resterende som ikke får olaparib i dag, vil være aktuelle for olaparib i kombinasjon med bevacizumab. Se mer detaljert forklaring under Appendiks 2: Budsjettberegninger.

⁴ Testet med Myriad myChoice HRD Plus®

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Olaparib brukes i dag både i første og andre linje som vedlikeholdsbehandling monoterapi ved ovarialkreft, og det norske fagmiljøet har etter hvert mye erfaring med bruken. Legemiddelverket forventer at kombinasjonsbehandlingen med bevacizumab brukes i tråd med godkjent indikasjon. Det innebærer at dosering av bevacizumab på 15 mg/kg vil brukes, og ikke dagens praksis for monoterapi (7,5 mg/kg). Se kapittel 3.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen fikk 300 mg olaparib to ganger daglig i inntil to år og 15 mg/kg bevacizumab hver tredje uke i inntil 15 måneder. Pasientene hadde fått minst tre sykluser bevacizumab og minst to gitt sammen med de tre siste kjemoterapisyklusene før inklusjon i studien. Median antall sykluser med bevacizumab før randomisering var 5. Kjemoterapi (platinum-taksan) var gitt i minst 4 og maksimalt 9 sykluser, og de fleste pasientene (63 %) mottok 6 sykluser med kjemoterapi.

Median behandlingsslengde med olaparib var 17,3 måneder, med en median behandlingsvarighet på 11 måneder i kombinasjon med bevacizumab. Ved datakutt 2 hadde 73 % av pasienten mottatt behandling i minst 12 måneder, og 42 % i 24 måneder. En svært liten andel fortsatte med olaparib etter to år, og alle hadde avsluttet behandlingen etter 26 måneder.

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

Data for dosering og behandlingsslengde er hentet direkte fra Kaplan-Meier (KM)-data for tid til behandlingsslutt (TTD) fra PAOLA-1-studien og er komplette og behøver ingen ekstrapolering. Det er disse dataene som ligger til grunn i den helseøkonomiske modellen

Legemiddelverkets vurdering

I ITT-populasjonen endte rundt 40 % av pasienten opp med å redusere dosen en gang (til 500 mg/dag) og noen pasienter trengte en andre dosejustering (til 400 mg/dag). Gjennomsnittlig dose for olaparib var 554 mg per dag, men Legemiddelverket har ikke akseptert bruk av denne dosen i den helseøkonomiske analysen, se forklaring kapittel 4.1.2.

Selv om en liten andel av pasientene mottok behandling i mer enn de to årene som er anbefalt i preparatomtalen, vurderer Legemiddelverket at dette har liten betydning i analysene. Ingen pasienter fikk olaparib i mer enn 26 måneder.

Legemiddelverket endrer døgndoser for olaparib men bruker ellers AstraZenecas antagelser.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I de norske behandlingsretningslinjene avviker doseringen av bevacizumab som vedlikeholdsbehandling fra anbefalt dosering i preparatomtalen. Doseringen har ikke markedsføringstillatelse for indikasjonen, men er undersøkt i ICON7-studien (12). Handlingsprogrammet viser til Hinde *et al*s helseøkonomiske analyse (17).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i komparatorarmen fikk placebotabletter to ganger daglig og 15 mg/kg bevacizumab hver tredje uke i inntil 15 sykluser. Pasientene hadde fått minst tre sykluser bevacizumab og minst to sykluser gitt sammen med de tre siste kjemoterapisyklusene før inklusjon i studien. Median antall sykluser med bevacizumab før randomisering var 5. Kjemoterapi (platinum-taksan) var gitt i minst 4 og maksimalt 9 sykluser, og de fleste pasientene (63 %) mottok 6 sykluser med kjemoterapi.

Median behandlingstid med placebo i kombinasjon med bevacizumab var 15,6 måneder for placebo og 10,6 måneder for bevacizumab alene. Sekstio prosent av pasientene mottok kombinasjonsbehandling i minst 12 måneder, mens 15 % stod på behandling ved år to. En svært liten andel fortsatte med behandling (placebo) etter to år.

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

Data fra PAOLA-1-studien informerer den helseøkonomiske modellen direkte, både effektdata og behandlingsvarigheter. I modellen ligger *kostnaden* for 7,5 mg/kg bevacizumab inne, men *effektdata* er for 15 mg/kg.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket velger å bruke de data og forutsetninger AstraZeneca har brukt i modellen. Ingen framskrivning av behandlingstid er nødvendig. Siden effektdata er for godkjent dosering for indikasjonen (15 mg/kg) og det er usikkert hvorvidt dosering med 7,5 mg/kg og 15 mg/kg faktisk har lik effekt (12), har vi valgt å legge inn kostnaden som reflekterer den relative effekten vi har inkludert (15 mg/kg). Vi har illustrert hva en dosering som i norsk klinisk praksis i dag (7,5 mg/kg) betyr for kostnadsbildet i scenarioanalyser (se Tabell 28). I disse analysene er det ikke mulig å justere for ev. forskjeller i effekt som måtte være mellom doseringene.

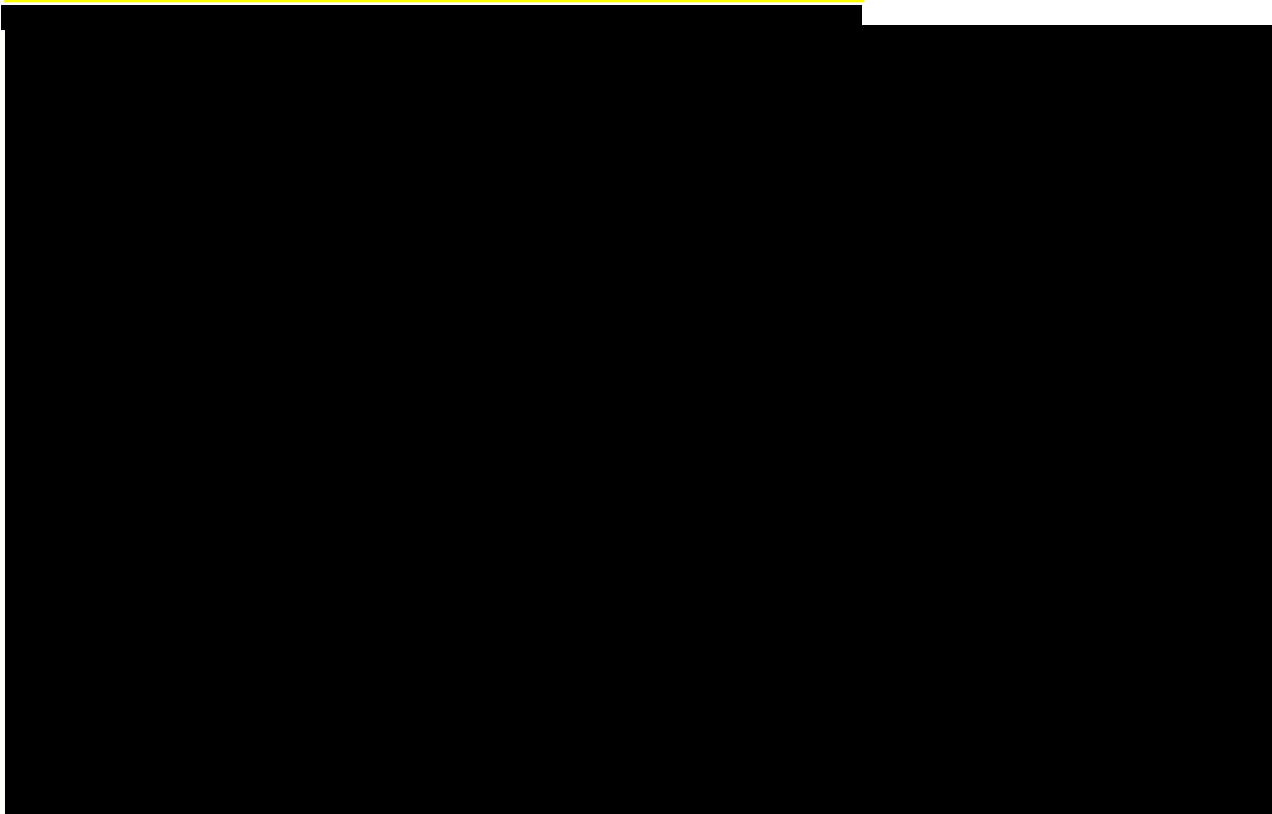
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

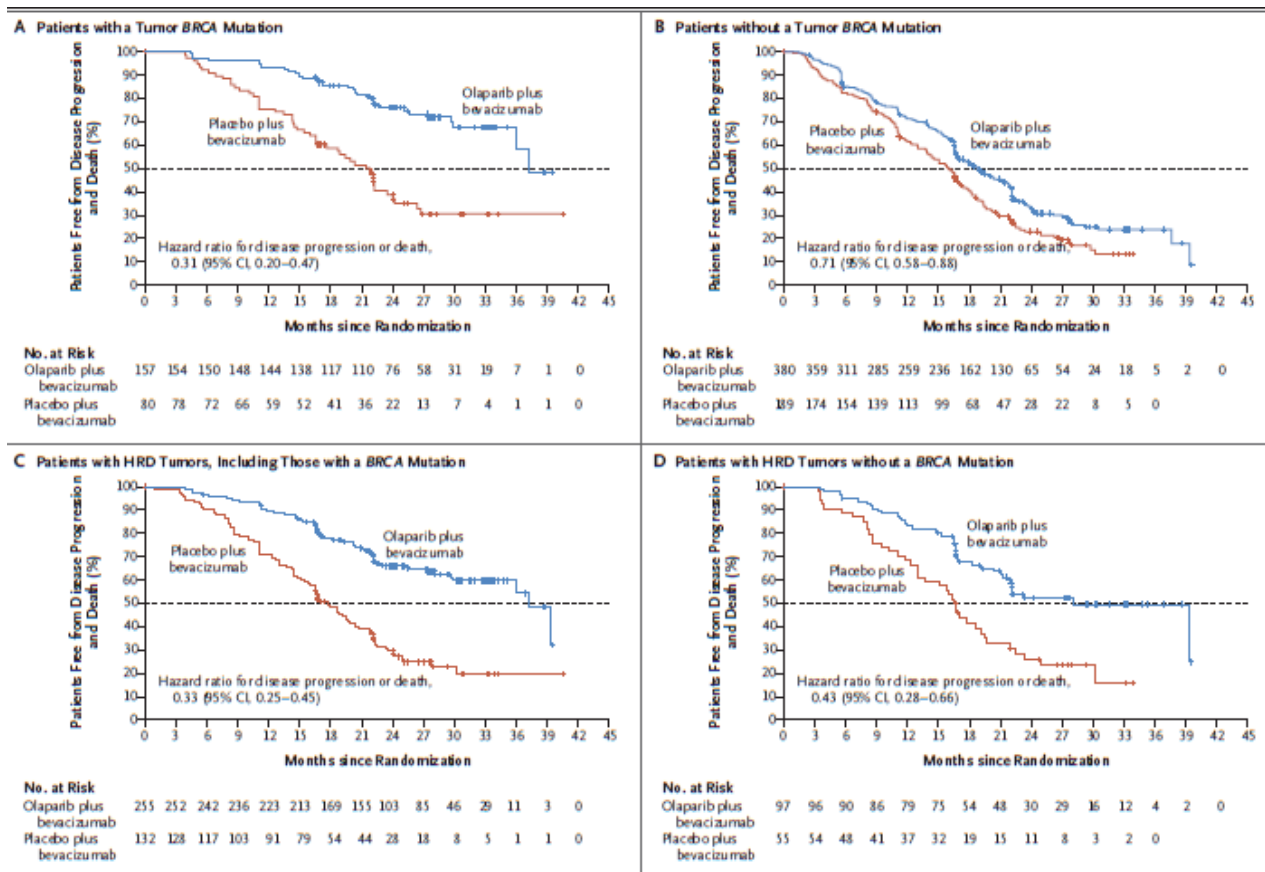
Innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdata er hentet direkte fra PAOLA-1-studien; data fra begge datakuttene (2019 og 2020) er presentert mens data fra datakutt 2 (DCO2) er brukt i modellen.

De kliniske effektdataene fra datakutt 2 for den HRD-positive populasjonen fra PAOLA-1 er presentert i Tabell 5. Tillegg av olaparib til bevacizumab vedlikeholdsbehandling gav nesten 30 måneder (median) lengre progresjonsfri overlevelse enn bevacizumab alene. En gevinst sees også i forlenget tid til andre progresjon (PFS2) selv om denne er noe mindre. Median totaloverlevelse er ikke nådd i noen av behandlingsarmene.

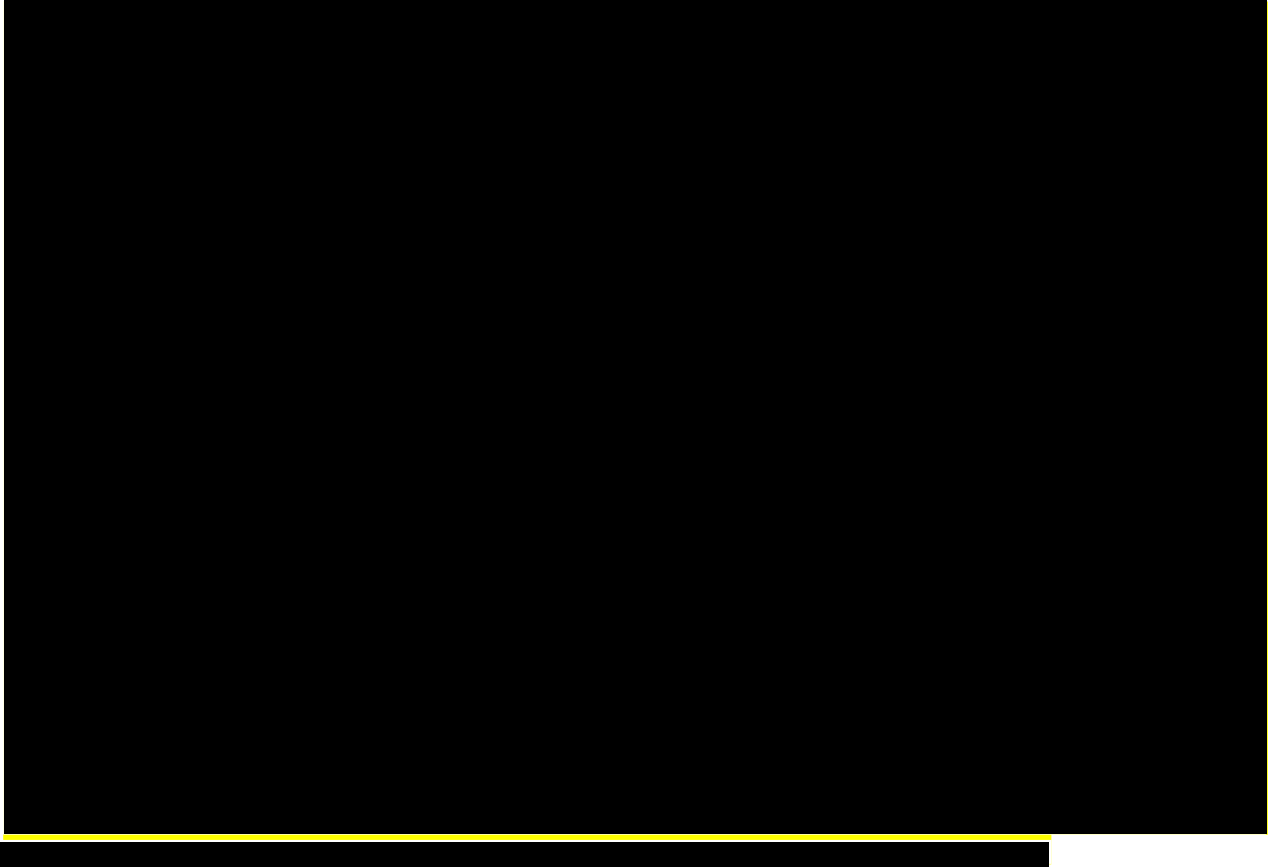


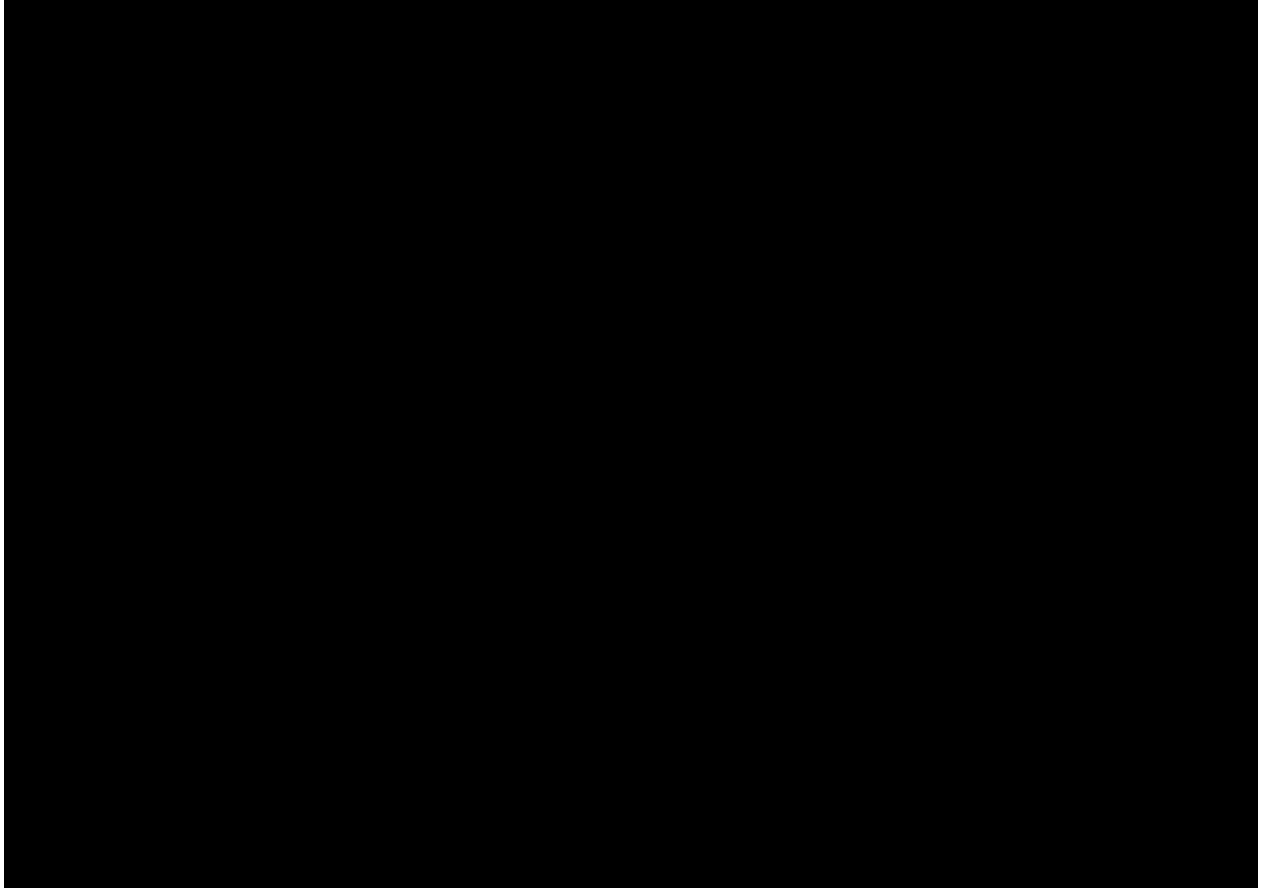
Effektdataene er for hele den HRD-positive populasjonen, og inkluderer altså pasienter med BRCA-mutasjon. BRCA-mutasjon er en kjent driver for effekt av PARP-hemmere, og disse pasientene står sannsynligvis for mye av effekten i HRD-populasjonen. Dette sees tydelig i Figur 4: panel A viser Kaplan-Meier (KM)-kurvene for pasienter *med* BRCA-mutasjoner, panel B viser KM-kurvene for pasienter *uten* BRCA-mutasjoner. Denne forskjellen er noe mindre for HRD-positive pasienter med (panel C) og uten (panel D) BRCA-mutasjoner. KM-estimatene ved 24 måneder fra første datakutt viser at 66 % av HRD-positive pasienter i intervensjonsarmen var progresjonsfrie, mot 29 % i komparatorarmen. For populasjonen HRD-positive pasienter *uten* BRCA-mutasjon var tilsvarende tall 52 og 26 %.



Figur 4: Kaplan–Meier-estimatere av utprøvert progresjonsfri overlevelse etter BRCA- og HRD-status, datakutt 1. (14)

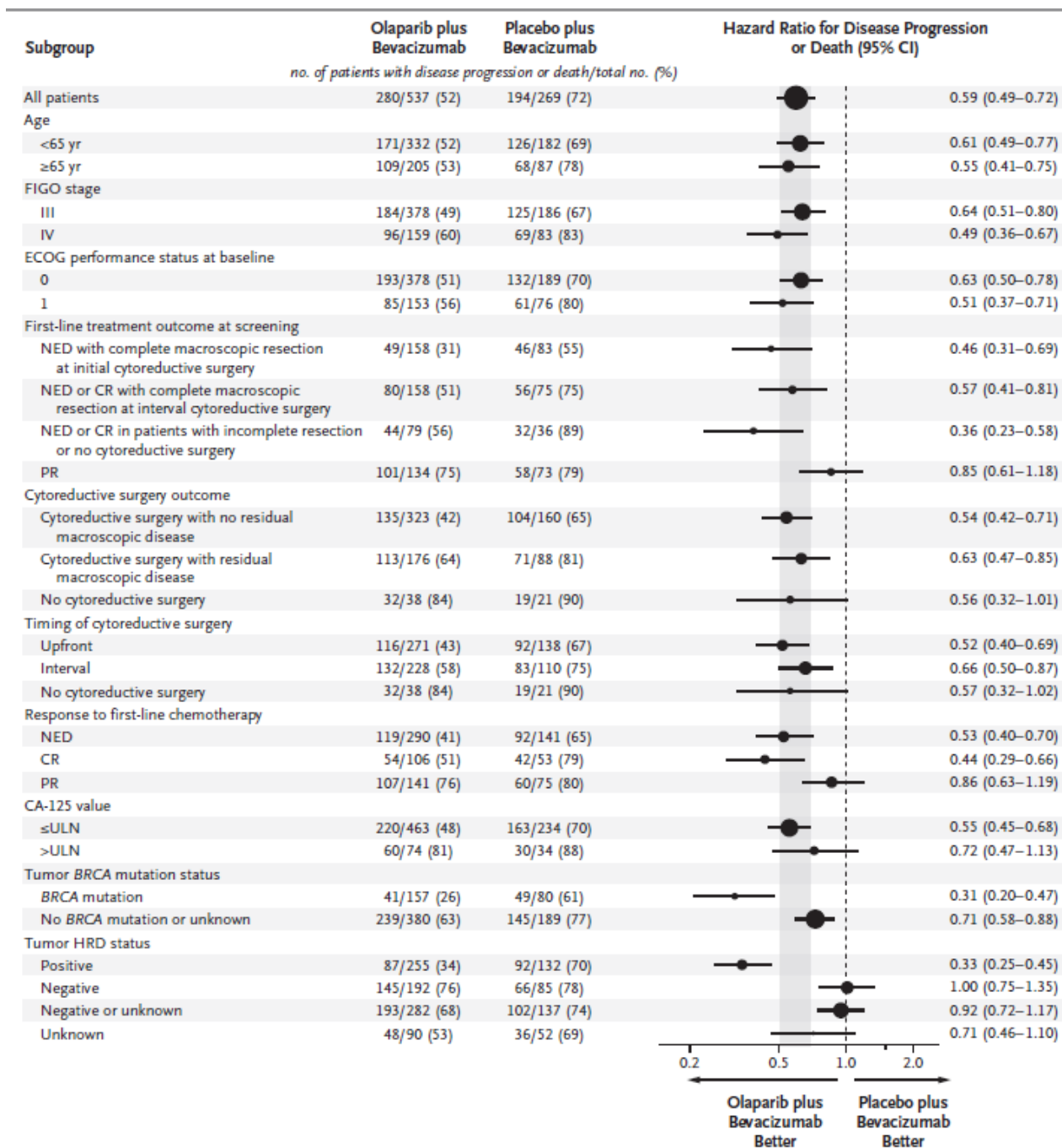
Kaplan-Meier-estimatene fra datakutt 2 for hele den HRD-positive populasjonen er presentert i [redacted] (utprøvert PFS), Figur 6 (PFS2) og [redacted] (OS). Dataene er umodne men det kan se ut som at andelen pasienter som er progresjonsfrie i komparatorarmen (bevacizumab monoterapi) er i ferd med å stabilisere seg på rundt 15-20 %. Dette samsvarer med estimatene Legemiddelverket har fått fra det norske fagmiljøet. En tilsvarende utflating av kurven er ikke like tydelig i intervensjonsarmen. Det er høy grad av sensur i PFS2- og OS-dataene og det er for tidlig å si noe om kurvene flater ut.







Progresjonsfri overlevelse var primærendepunktet i PAOLA-1, og en rekke analyser for forhåndsdefinerte subgrupper er gjennomført. Analysene er gjort på hele studiepopulasjonen (ITT) og ikke den HRD-positive populasjonen; resultatene er presentert i Figur 8.



Figur 8: Balansediagram for PFS-analyser for de ulike subpopulasjonene gjort på hele PAOLA-1-populasjonen (ITT) (14)

Innsendt helseøkonomisk modell

Ved datakutt 2, med 36 måneders median oppfølgingstid, hadde rundt halvparten av hendelsene intruffet for primærendepunktet, utprøvert PFS. Alle endepunktene må framskrives. AstraZeneca har levert statistiske og diagnostiske plott, inkludert Schoenfeld residualplott, logkumulative hasardplott, quantile-quantile-plott og glattede hasardplott i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Modellen inkluderer alle standard parametriske funksjoner, mulighet til å bruke KM-data direkte de første 24

månedene og deretter framskrive («piecewise»), og en parametrisk blandingsmodell som antar en viss andel kurerte pasienter.

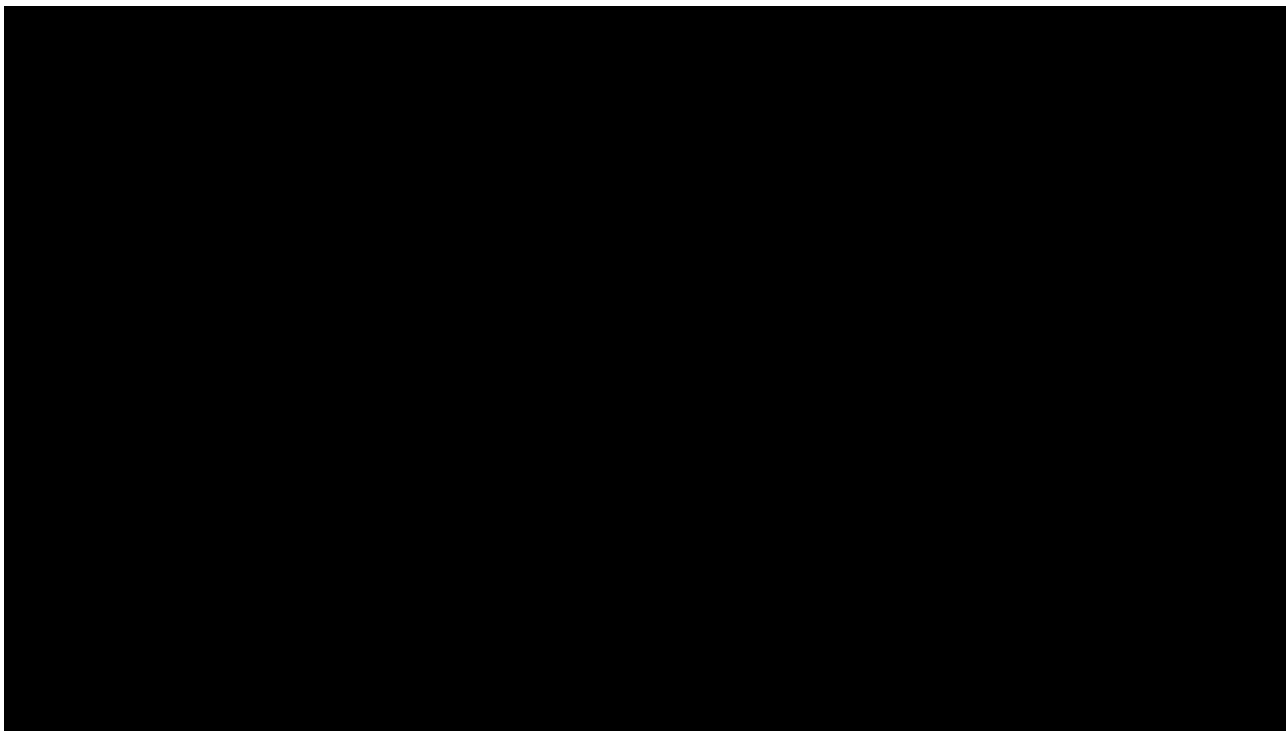
Progresjonsfri overlevelse (PFS)

I bevacizumab-armen hadde [redacted] av pasientene progrediert, mot [redacted] i kombinasjonsterapiarmen, ved datakutt 2. AstraZeneca har tilpasset både standard parametriske modeller og parametriske modeller som også tar hensyn til langtidsoverlevende (parametric mixture models, PMM). Hypotesen om proporsjonal hasard ble forkastet etter inspeksjon av Schoenfeld residualplott og logkumulative hasardplott, og parametriske funksjoner ble derfor tilpasset hver arm uavhengig av hverandre. I den helseøkonomiske modellen er det ikke mulig å velge separate funksjoner for armene. AstraZeneca mente standardmodellene underestimerer langtids progresjonsfri overlevelse, og viser til resultater fra kliniske studier i lignende pasientpopulasjoner som sier at ca. 20-25 % av pasienter med ovarialkreft i stadium III-IV som har mottatt førstelinje kjemoterapi behandling er progresjonsfrie etter 5 år og kan klassifiseres som langtidsoverlevende. Progresjon etter 5 år er sjeldent (7). AstraZeneca hevder KM-kurvene for PFS (Figur 5) indikerer et platå mot slutten av oppfølgingsperioden og har derfor tilpasset parametriske blandingsmodeller (PMM) i sin basecase. En slik modell tar hensyn til flere subpopulasjoner med ulik overlevelsessannsynlighet, se formel 1.

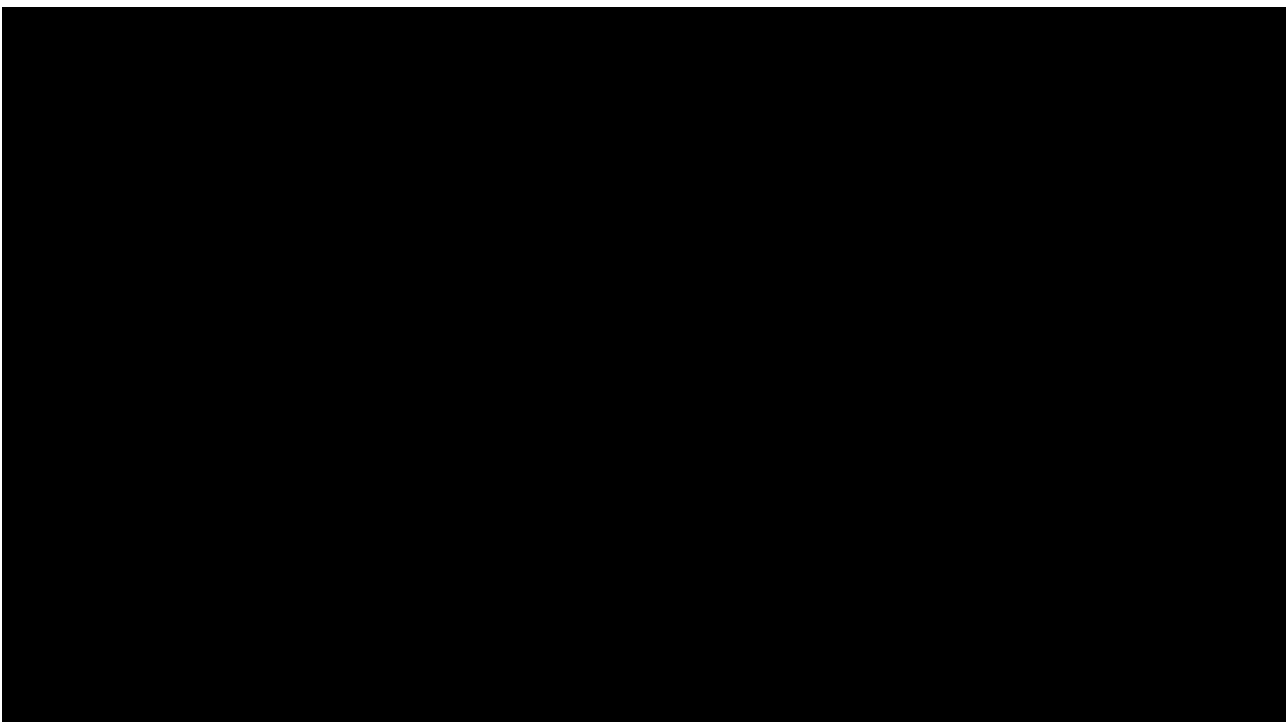
$$S(t) = \pi \times S(t) + (1 - \pi) \times \tilde{S}(t) \quad 1$$

Overlevelsesfunksjonen, $S(t)$, er i parametriske blandingsmodeller produktet av overlevelsen for de aktuelle subpopulasjonene ($S(t)$ og $\tilde{S}(t)$) multiplisert med andelen pasienter som tilhører hver populasjon. AstraZenecas blandingsmodell antar at det i studiepopulasjonen er to grupper pasienter: en som forblir progresjonsfrie og en som progredierer hurtig. De antar at pasienter som er progresjonsfrie i over 5 år deretter følger normalbefolkningens dødelighetskurve (langtidsoverlevende). I modellen dør disse pasientene altså ikke av ovarialkreft, og antas å ha en null-hasardrate for progresjon etter år 5. De har likevel en noe forhøyet modellert dødelighet (antatt faktor på 1,26).

Figuren under viser AstraZenecas valg av parametriske funksjoner for PFS. De har valgt PMM med Weibull-funksjon, og grunngrir valget av Weibull med at denne gav de beste langtidsprediksjonene sammenlignet med data fra litteraturen og samtidig har best AIC-tilpassing i snitt mellom de to armene.



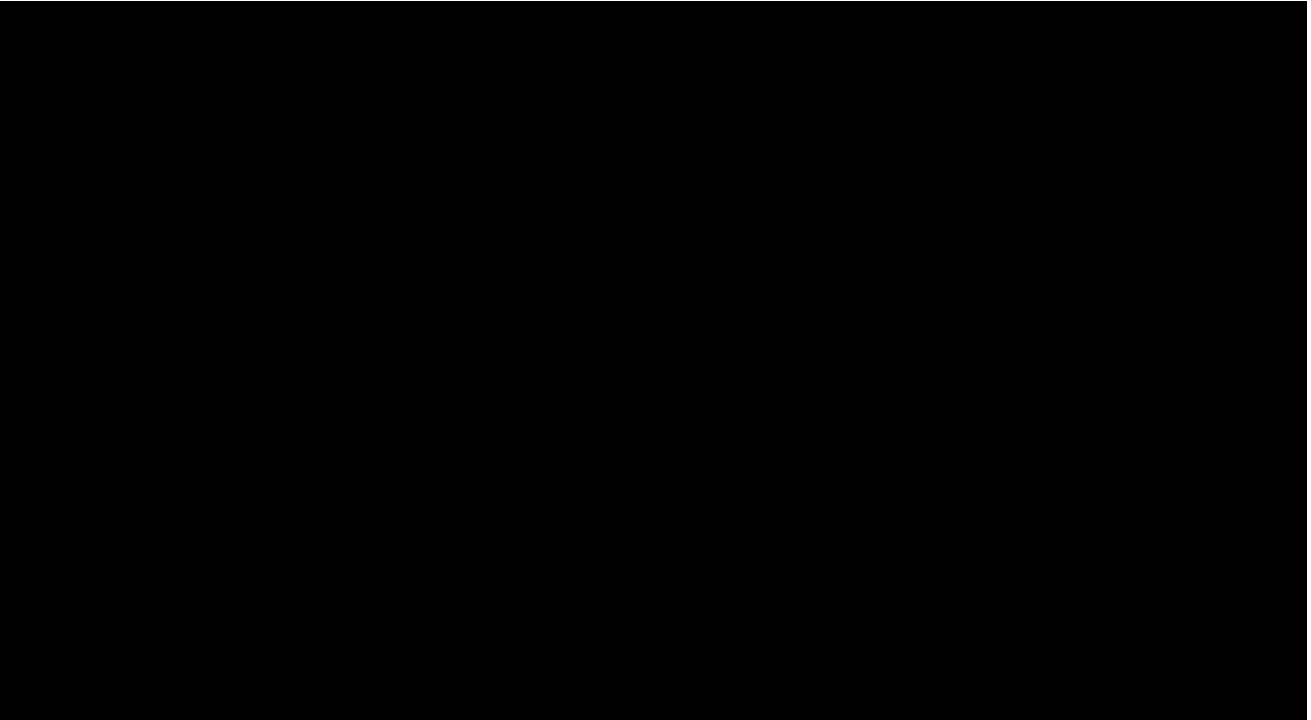
Framskrivning utover de første fem årene er illustrert i Figur 10, og viser et platå i langtidsoverlevelse i begge armene.



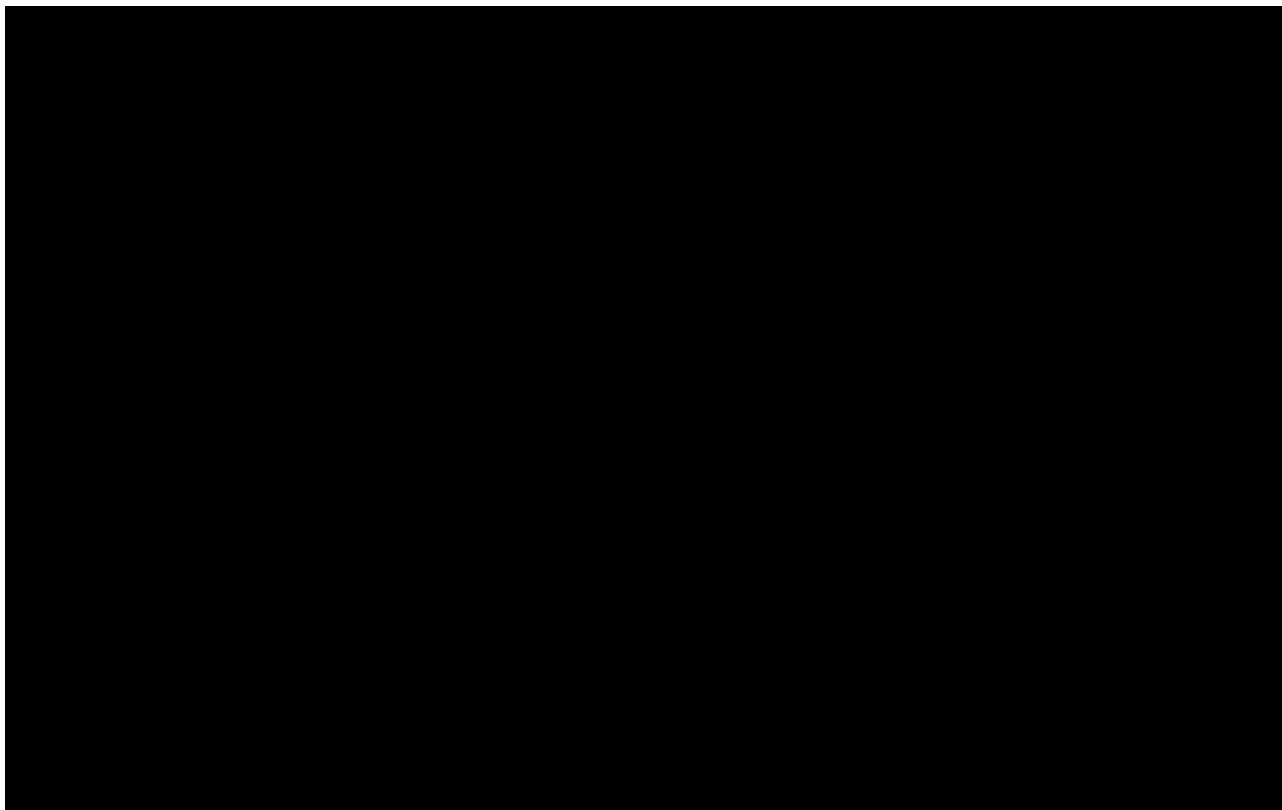
Andre progresjonsfrie overlevelse (PFS2)

Andre progresjonsfrie overlevelse var definert som *tid fra randomisering til andre progresjon*. På tidspunkt for datakutt 2 hadde rundt [redacted] av PFS2-hendelsene inntruffet: [redacted] i bevacizumab-armen og [redacted] i olaparib + bevacizumab-armen. Median PFS2 var [redacted] måneder i intervensjonsarmen og 35,4 måneder i komparatorarmen. Hasardratio beregnet på dette tidspunktet er [redacted] (95 % KI: [redacted]). AstraZeneca har tilpasset standard parametriske funksjoner, og antar, basert på Schoenfeld residualplott og logkumulative hasardplott, at antagelsen om proporsjonal hasard ikke er oppfylt. De modellerer derfor begge armene uavhengig av hverandre, men med samme funksjon. AIC- og BIC-verdiene viser best tilpasning for funksjoner som modellerer en endring i hasardraten, og dette støttes av formen på hasardfunksjonen i innsendte plott. AstraZeneca har valgt generalisert gamma, og testet andre alternativer i scenarioanalyser. Kaplan-Meier-kurvene og valgte parametriseringsfunksjoner for PFS2 er vist i Figur 11 og Figur 12.

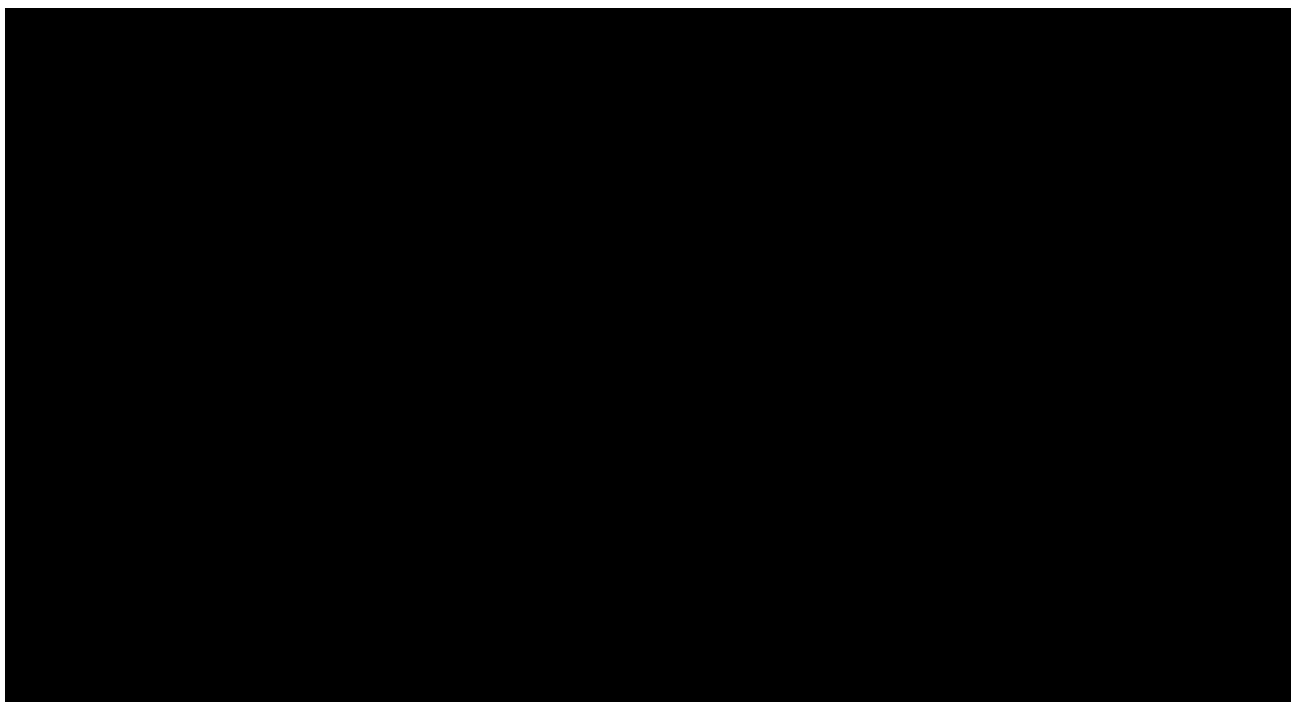
PFS2-data ble modellert fram til den kumulative overlevelsessannsynligheten var lik eller lavere enn PFS; fra dette tidspunktet overstyrer PFS2-kurven av PFS-kurven, som sees som en knekk i kurvene i [redacted]

**Totaloverlevelse (OS)**

Bare 103 OS-hendelser hadde inntruffet ved datakutt 2 brukt i modellen; dette tilsvarer under 27 % av hendelsene og median er ikke nådd i noen av armene. AstraZeneca har forkastet hypotesen om proporsjonal hasard (PH) på bakgrunn av Schoenfeld residualplott og logkumulative hasardplott. Med unntak av de to funksjonene *eksponentiell* og *Gompertz* hadde de ulike parametriske modellene relativt lik statistisk tilpasning (AIC og BIC), og AstraZeneca har i sitt basecase valgt generalisert gamma i begge armene ().



Som for PFS2 er OS-kurven modellert fram til det punktet hvor overlevelseskurven krysser PFS-kurven, og deretter følger den den modellerte PFS-kurven. Langtidsoverlevelse utover 5 år er vist i [REDACTED]



Legemiddelverkets vurdering

AstraZeneca har valgt å bruke tilsvarende helseøkonomisk modell som den Legemiddelverket vurderte for olaparib monoterapi (2). Dette er en lite dynamisk modell som mangler flere alternativer. Legemiddelverket mener er ønskelig for å best mulig vurdere kostnadseffektiviteten av olaparib. Blant annet er det ikke mulig å velge ulike parametriske funksjoner for de to armene, og det er uklart hvilken metode som ligger bak piecewise-modelleringsalternativet. Legemiddelverket har derfor ikke utforsket denne muligheten videre. Dataene fra PAOLA-1 som brukes i modellen er til dels svært umodne, og Legemiddelverket har i vår vurdering lagt stor vekt på tilbakemeldinger fra norske kliniske eksperter totalvurdering av forventet PFS- og OS-gevinst basert på deres erfaringer med PARP-hemmere i andre linje og ovarialkreft generelt. Legemiddelverket tror eget valg av framskrivingsfunksjonene underestimerer både PFS og OS for begge armene⁵, men har i samråd med klinikerne konkludert med at den modellerte *gevinsten* av olaparib i førstelinje i kombinasjon med bevacizumab trolig er litt lav men likevel klinisk plausibel. AstraZenecas egne valg av funksjoner ble av klinikerne vurdert som uplausible, både fordi overlevelsesestimaterne virker overoptimistiske og fordi en stadig økende OS-gevinst er uplausibelt all den tid olaparib i dag er tilgjengelig i andre linje.

Progresjonsfri overlevelse

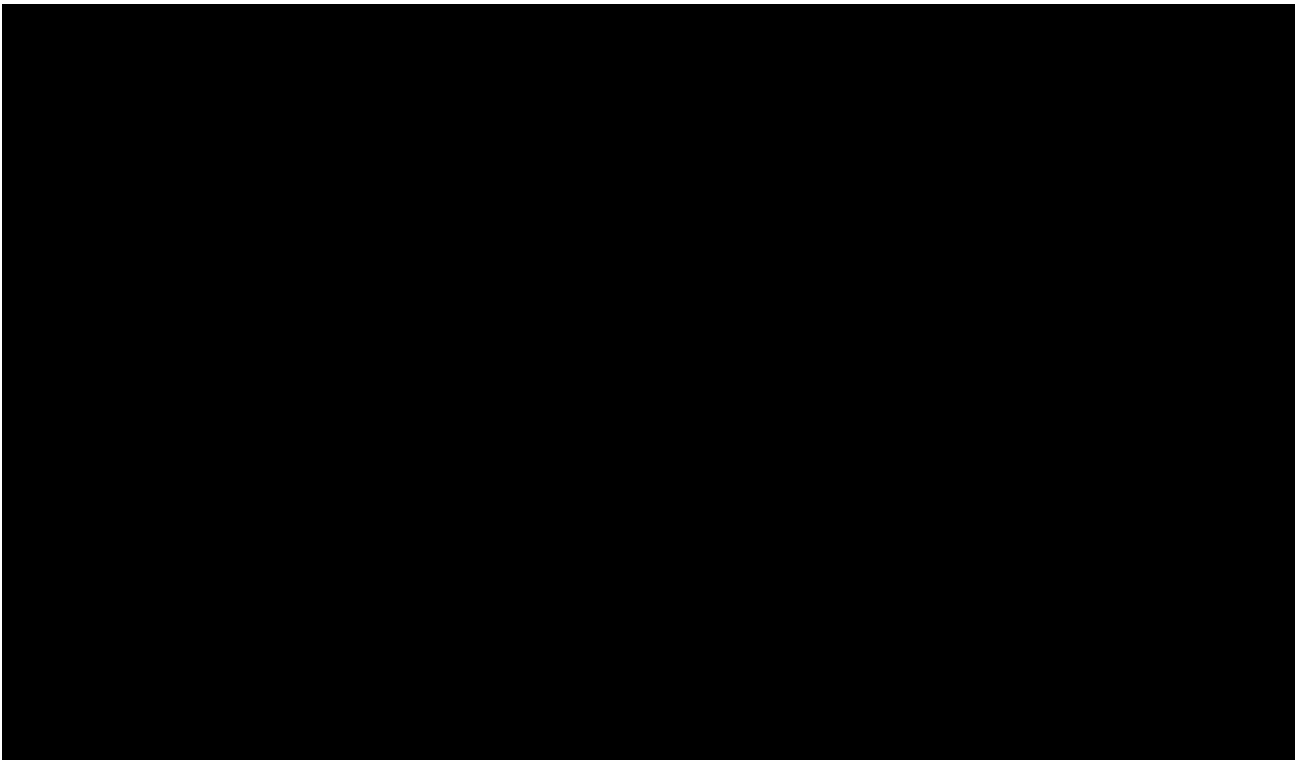
Legemiddelverket er enig i AstraZenecas antagelse om at en viss andel av pasientene i denne populasjonen vil være langtidsoverlevende og at PFS-kurven trolig vil flate ut. Legemiddelverket mener det ikke er mulig, med de data som i dag er tilgjengelige, å si hvor og når dette platået i kurven vil etableres, da KM-kurven for PFS ikke kan sies å ha nådd et stabilt platå ennå. Vi mener data som informerer en blandingsmodell slik AstraZeneca legger til grunn er for usikre, og aksepterer derfor ikke denne PM-modellen. Glattede hasardplott viser en initielt raskt økende hasardrate for bevacizumab-armen, før funksjonen snur; olaparib + bevacizumab-armen viser en langsomt økende hasardrate før denne også snur. Først økende og så minkende hasardrate er biologisk plausibelt gitt den forventede gruppen med langtidsoverlevende som ikke vil progrediere.

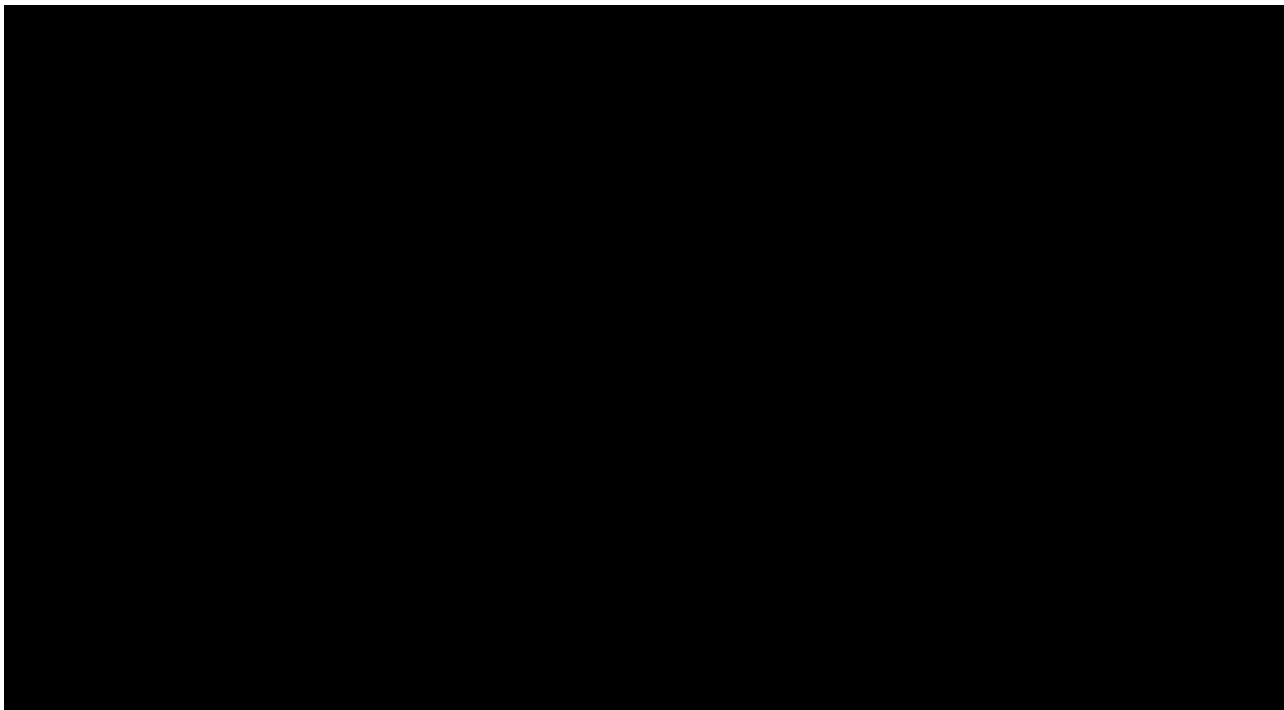
Antagelsen om proporsjonal hasard er ikke oppfylt, og Legemiddelverket støtter beslutningen om å modellere armene uavhengig av hverandre. Legemiddelverket mener likevel, gitt legemidlenes ulike virkningsmekanismer og ulike former på hasardfunksjonen, at det er en svakhet i modellen at det ikke er mulig å velge ulike funksjoner for armene. Dette ble også kommentert i metodevurderingen av olaparib monoterapi (2). Risikoen for å modellere forskjeller som er et resultat av valgt funksjon heller enn reelle forskjeller i armene er stor, spesielt med umodne data, og Legemiddelverket har valgt å akseptere modellen. De tre funksjonene lognormal, loglogistisk og generalisert gamma har tilnærmet lik statistisk tilpasning (Tabell 6, AIC- og BIC-verdier innenfor et 5-poengs spenn) og hasardfunksjon; visuelt er funksjonene rimelig godt tilpasset KM-kurven. Alle funksjonene underestimerer den forventede PFS for bevacizumab monoterapi observert i klinisk praksis og dokumentert i litteraturen, og det er ikke mulig å modellere komparatorarmen slik at reell langtidsoverlevelse speiles. I samråd med de kliniske ekspertene, har Legemiddelverket valgt å bruke lognormal-funksjonen (Figur 15 og Figur 16), da denne antas å best reflektere den PFS-gevinsten som forventes av å legge olaparib til dagens behandling med bevacizumab.

⁵ 5-års data fra SOLO-1 presentert på ESMO2020 viste at 48 % i olaparib-armen var progresjonsfrie mot 20 % i placebo-armen.

*Tabell 6: Akaike informasjonskriterier for de parametriske funksjonene***AIC (lowest best)**

	Olap + Bev	Bev
Exponential	1187,44	854,13
Weibull	1169,53	842,27
Loglogistic	1164,24	829,94
Lognormal	1160,32	831,95
Gompertz	1180,88	853,24
Generalized Gamma	1161,65	833,91
Gamma	#I/T	#I/T





Lognormal overestimerer PFS-gevinsten av kombinasjonsbehandlingen i år 4 og underestimerer gevinsten av monoterapibehandlingen, se Tabell 7: Modellert og observert progresjonsfri overlevelse. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har snakket med, anslår at rundt 15 % er progresjonsfrie i bevacizumab-armen er et fornuftig 5-års estimat. De kliniske ekspertene mener likevel at *gevinsten* mellom de to armene med Legemiddelverkets parametrisering er realistisk.

Tabell 7: Modellert og observert progresjonsfri overlevelse

<i>Modelled landmarks</i>	1 years	2 years	3 years	4 years	5 years	7 years	10 years
Olap + Bev	89,2%	70,4%	55,0%	43,4%	34,7%	23,1%	13,6%
Bev	68,5%	37,9%	22,0%	13,6%	8,8%	4,1%	1,6%

Observed: PAOLA-1

	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Olap + Bev					
Bev					

Andre progresjonsfrie overlevelse (PFS2)

Antagelsen om proporsjonal hasard er ikke oppfylt, og Legemiddelverket mener det er riktig å modellere armene uavhengig av hverandre. Ved progresjon får aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis i dag tilbud om olaparib (2L) (1), og vi forventer en mindre forskjell mellom PFS2-kurvene enn den som sees i PFS. Dataene er umodne, og plott av hasardratene viser stor variasjon/spredning. Generalisert gamma viser best tilpasning til hasardfunksjonen for begge armene, og har også en av de beste statistiske tilpasningene (Tabell 8), men gir ikke klinisk plausible langtidsestimater. Lognormal har like god statistisk tilpasning, og hasardfunksjonen stemmer bra med observert glattet hasard fram til datapunktene begynner å sprike.

Tabell 8: Akaike informasjonskriterier for de parametriske funksjonene for PFS2

AIC (lowest best)	Olap + Bev	Bev
Exponential	948,10	704,18
Weibull	920,63	677,85
Loglogistic	916,67	678,09
Lognormal	911,45	679,64
Gompertz	934,02	683,54
Generalized Gamma	910,11	679,48
Gamma	#I/T	#I/T

Funksjonen underestimerer intervensjonsarmen og overestimerer komparatorarmen noe i år 4 (Tabell 9: Modellert og observert andre progresjonsfrie overlevelse), og underestimerer trolig langtidsoverlevelsen. Statistisk og visuelt er loglogistisk-funksjon også et alternativ, men Legemiddelverket vurderer at lognormal er noe mer optimistisk enn loglogistisk-funksjonen, og speiler en mer sannsynlig overlevelsesgevinst av å gi olaparib i første linje heller enn andre linje. Vi velger derfor å framskrive med lognormal-funksjonen.

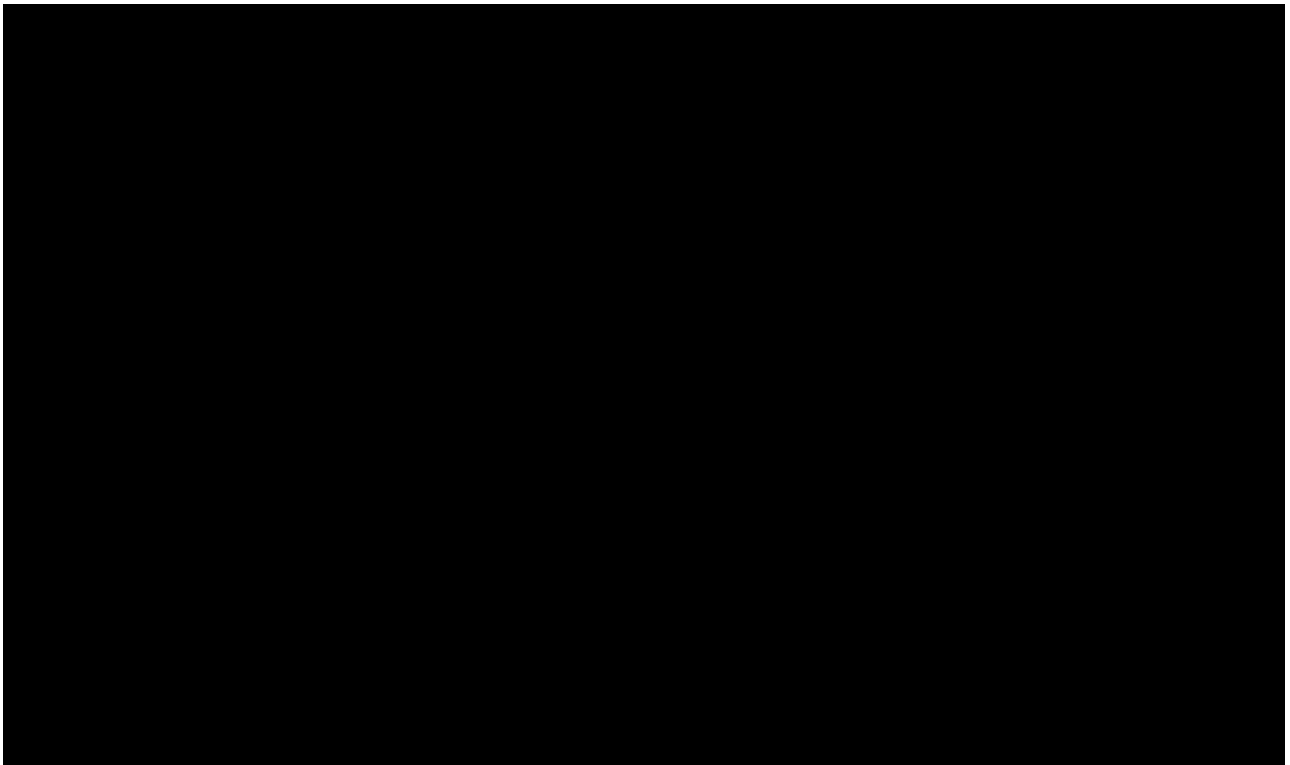
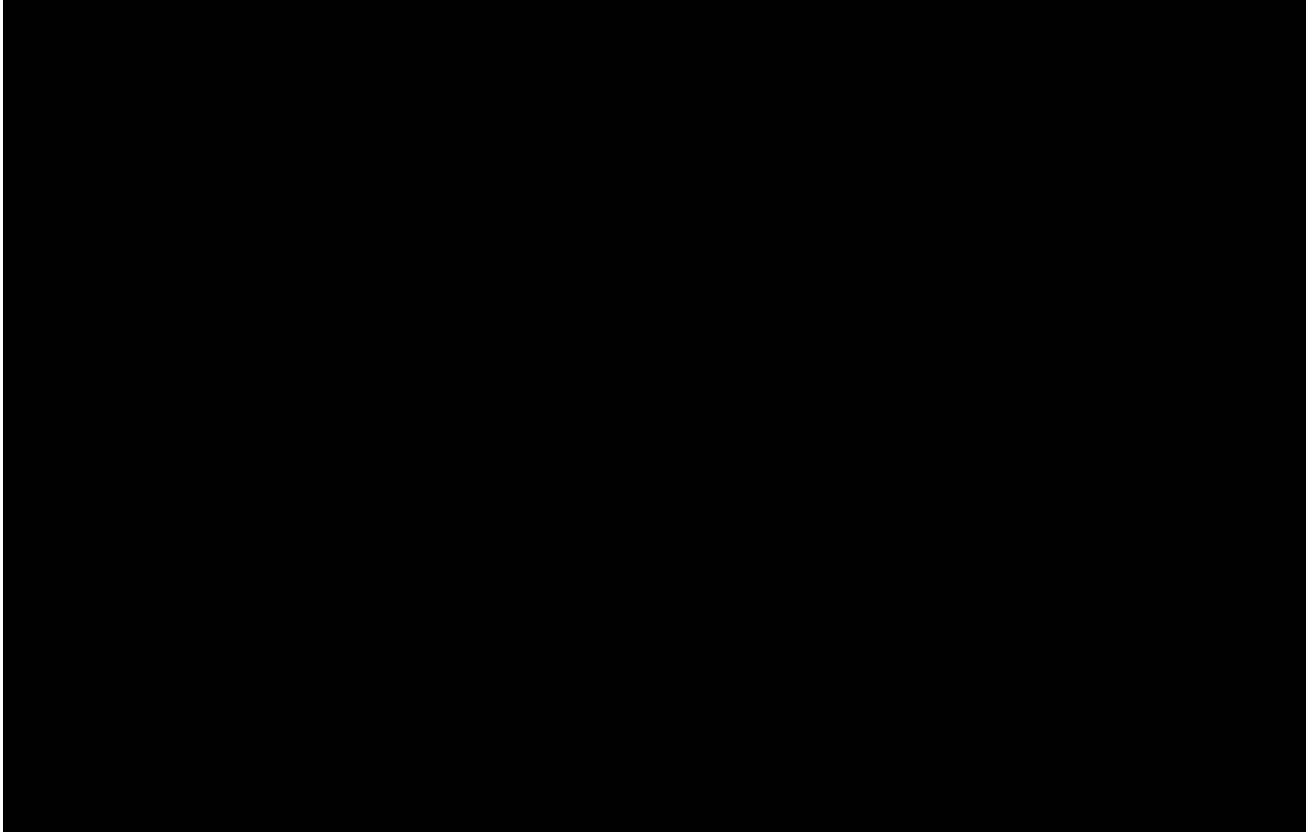
Tabell 9: Modellert og observert andre progresjonsfrie overlevelse

Modelled landmarks	1 years	2 years	3 years	4 years	5 years	10 years	15 years
Olap + Bev	95,9%	82,3%	67,5%	54,7%	44,4%	29,7%	17,1%
Bev	91,7%	69,7%	50,3%	36,2%	26,4%	14,6%	6,7%

Observed

Olap + Bev

Bev

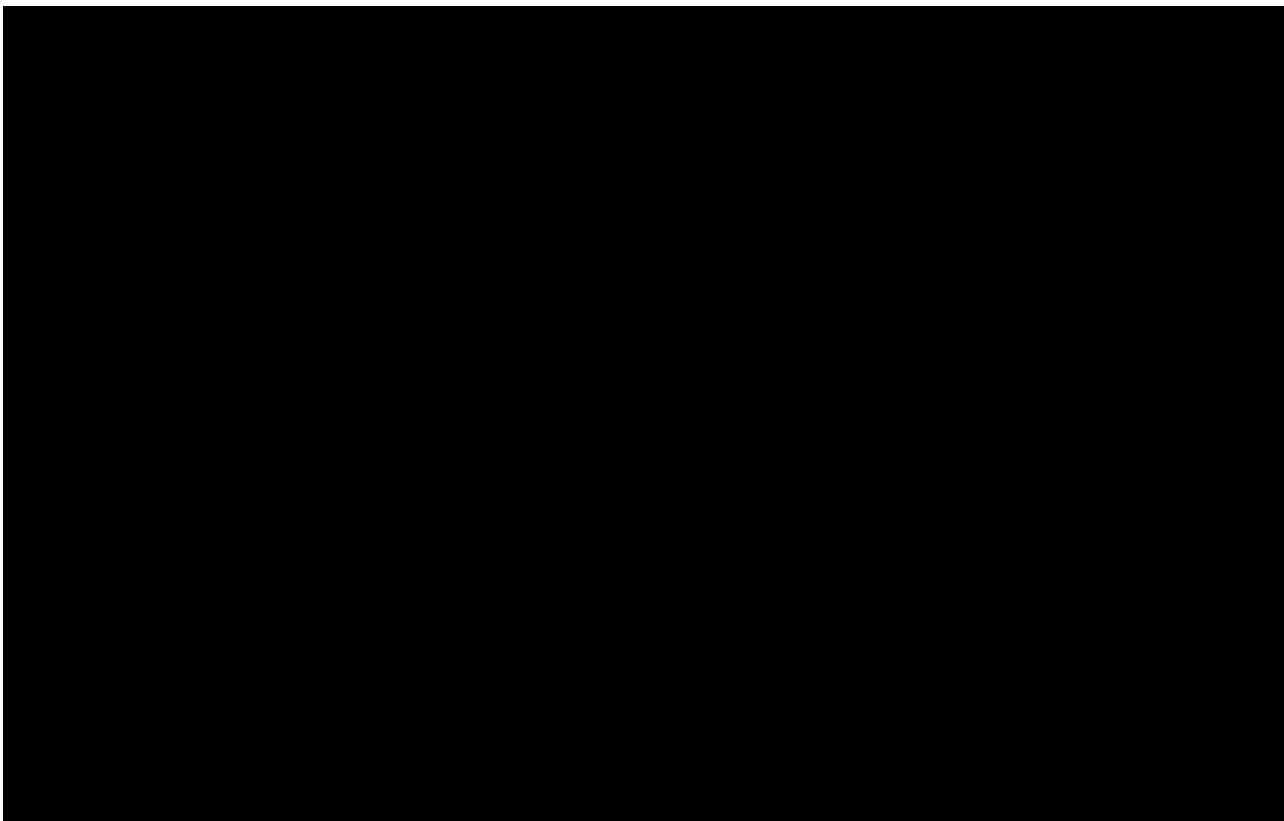


Totaloverlevelse (OS)

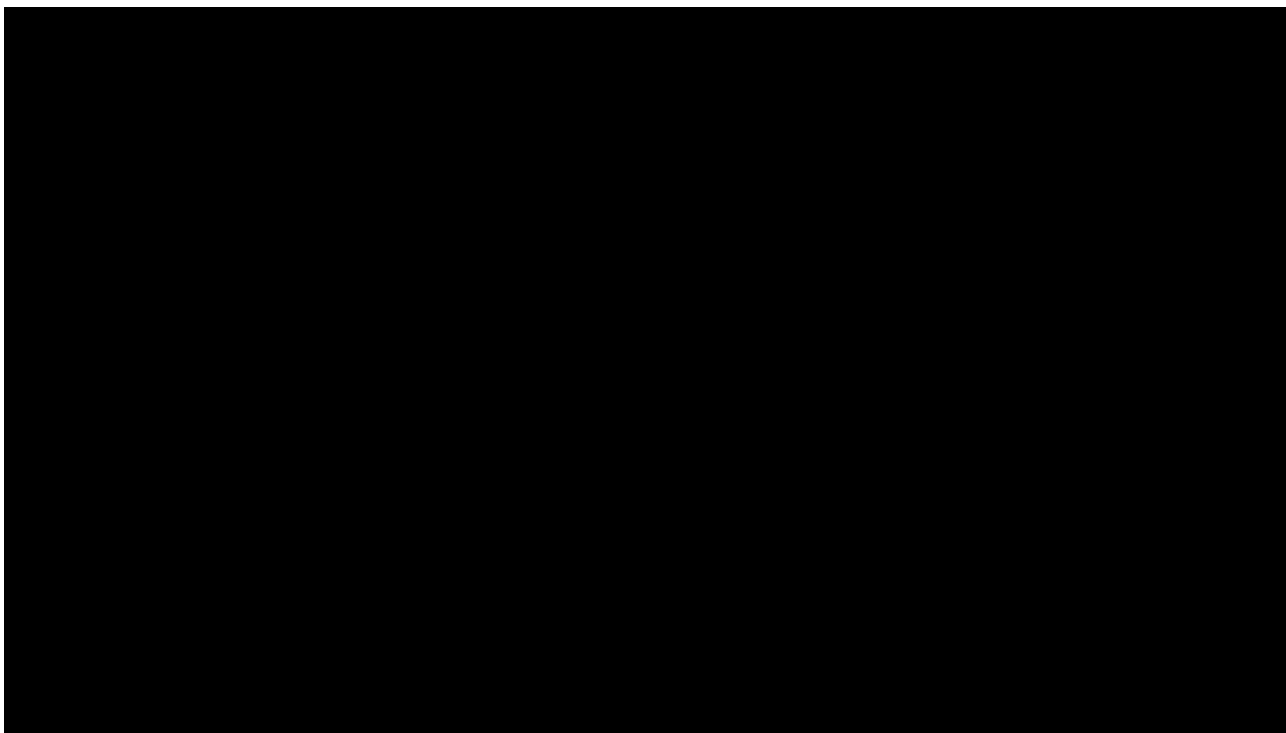
Med bare 27 % av OS-hendelsene inntruffet, er det lite data å modellere OS på. Statistisk er generalisert gamma og lognormal best tilpasset KM-dataene (Tabell 10), men generalisert gamma gir en, ifølge de norske kliniske ekspertene, høyst usannsynlig forskjell i langtidsoverlevelse (se Figur 14). De kliniske ekspertene Legemiddelverket har snakket med tror at overlevelseskurvene på lang sikt (etter 10 år) vil nærme seg hverandre, men at de HRD-positive pasientene som kan få tilbud om PARP-hemmer i første linje heller enn andre linje vil ha en OS-gevinst, om enn ikke like stor som OS-gevinsten som sees i pasienter med BRCA-mutasjoner. Relativt parallelle OS-kurver anses derfor som klinisk mest plausible. I samråd med klinikerne, har Legemiddelverket derfor også for OS valgt lognormal (Figur 19: Legemiddelverkets valg av parametrisering for OS (lognormal)).

Tabell 10: Akaike informasjonskriterier for de parametriske funksjonene for OS

AIC (lowest best)	Olap + Bev	Bev
Exponential	735,03	477,88
Weibull	707,92	465,03
Loglogistic	705,67	463,89
Lognormal	700,87	462,33
Gompertz	719,09	470,35
Generalized Gamma	698,00	464,13
Gamma	#I/T	#I/T



Legemiddelverket erkjenner at denne framstillingen av totaloverlevelse (Figur 20 og Tabell 11) underestimerer faktisk og forventet overlevelse i denne pasientpopulasjonen, men mener likevel de valgene som er tatt for parametrisering best gjenspeiler de forventede overlevelsesgevinstene av å tilby olaparib som vedlikeholdsbehandling i kombinasjon med bevacizumab til denne pasientpopulasjonen.



Tabell 11: Observert og modellert totaloverlevelse

Modelled landmarks	1 years	2 years	3 years	4 years	5 years	10 years	12 years	15 years	20 years
Olap + Bev	98,5%	90,5%	79,1%	67,5%	57,1%	24,9%	18,3%	11,9%	6,2%
Bev	96,4%	84,4%	71,0%	59,1%	49,1%	21,0%	15,6%	10,3%	5,6%

Observed

Olap + Bev				
Bev				

<i>Modelled</i>	Median, months		Median, years	
	OS	PFS	OS	PFS
Olap + Bev	69	40	5,75	3,33
Bev	58	18	4,83	1,50

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke akseptert PMM-modellen til AstraZeneca og har framskrevet alle effektdata med standard parametriske funksjoner

- PFS endret fra PMM-Weibull til lognormal
- PFS2 endret fra generalisert gamma til lognormal
- OS endret fra generalisert gamma til lognormal

AstraZenecas antagelse om at normalbefolkningens dødelighet inntreffer ved år 5 er endret til år 8, i samsvar med Legemiddelverkets metodevurdering av olaparib monoterapi (2). Dette betyr lite for analyseresultatene når Legemiddelverket har endret parametrisering av PFS. Faktoren for forhøyet dødelighet (1,26) for pasienter som har overlevd ovarialkreft er tilfeldig valgt, men tilnærmet lik faktorer Legemiddelverket har akseptert i tilsvarende analyser i tidligere metodevurderinger. I en nylig publisert norsk gjennomgang av dødelighet i menn som har overlevd kjemoterapi og radioterapi for testikkelkreft (18), ble det funnet opp til 3,3 ganger høyere dødelighet. Legemiddelverket har undersøkt hva forhøyet dødelighet betyr i scenarioanalyser, og aksepterer AstraZenecas antagelse i vår hovedanalyse.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Olaparib er studert i flere kliniske studier og sikkerhetsaspekter er godt kjent. Ingen nye sikkerhetsutfordringer ble oppdaget i PAOLA-1-studien. Rundt én av tre pasienter i begge armene opplevde alvorlige uønskede hendelser (SEA), og en litt høyre andel i intervensjonsarmen opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (58 % vs. 51 %).

I studien var sykdomsprogresjon den mest vanlige årsaken til at behandlingen ble avsluttet (34 % i intervensjonsarmen og 58 % i komparatorarmen). En høyere andel pasienter i intervensjonsarmen avsluttet behandlingen grunnet uønskede hendelser (20 % vs. 5 % i komparatorarmen), og flere pasienter trengte opphold i behandlingen (54 % vs. 23 %) eller hadde behov for dosereduksjoner (41 % vs. 8 %). Bivirkningene som oftest førte til behandlingsopphold eller dosejusteringer var anemi, kvalme og fatigue.

Hypertensjon er en kjent bivirkning av bevacizumab, og forekom sjeldnere hos pasienter som fikk olaparib i kombinasjon med bevacizumab (46 % av pasientene) enn de som fikk bevacizumab monoterapi (60 % av pasientene). De fleste hendelsene var av mild eller moderat karakter, og over 90 % av bivirkningene inntraff i tidsperioden pasientene mottok kombinasjonsterapi.

Innsendt helseøkonomisk modell

Andelene i de to armene som opplever bivirkninger av grad 3 eller 4 er hentet fra ITT-populasjonen i PAOLA-1 studien (Tabell 12). Kun bivirkninger av grad 3 og 4 er inkludert i den helseøkonomiske modellen for å reflektere økte kostnader for helsevesenet og reduksjon i livskvalitet for pasientene som følge av bivirkningene.

Tabell 12: Bivirkninger som er inkludert i modellen (Kilde: AstraZeneca)

Incidence of AEs

	Olaparib plus bevacizumab		N
	N	%	
Anaemia	93	17,383%	535
Neutropenia	34	6,355%	
Diarrhoea	12	2,243%	
Hypertension	100	18,692%	
	Bevacizumab		N
	N	%	
Anaemia	1	0,375%	267
Neutropenia	8	2,996%	
Diarrhoea	5	1,873%	
Hypertension	81	30,337%	

I den helseøkonomiske modellen er det inkludert reduksjon i livskvalitet som et nyttetap og kostnader, se kapittel 3.4.3 og 4.1.2

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er relevante bivirkninger som er dokumentert og inkludert i analysen. Legemiddelverket har undersøkt andre fordelinger av bivirkninger i modellen, men det påvirker analysen i liten grad.

Legemiddelverket godtar modellering av bivirkninger

3.4.3 Helsenytte/helsetap**Innsendt dokumentasjon**

Nyttevektene AstraZeneca har benyttet er konvertert fra pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) som ble hentet fra PAOLA-1 studien.

En oversikt over hvordan nyttevektene er samlet inn og andre parametere som inngår:

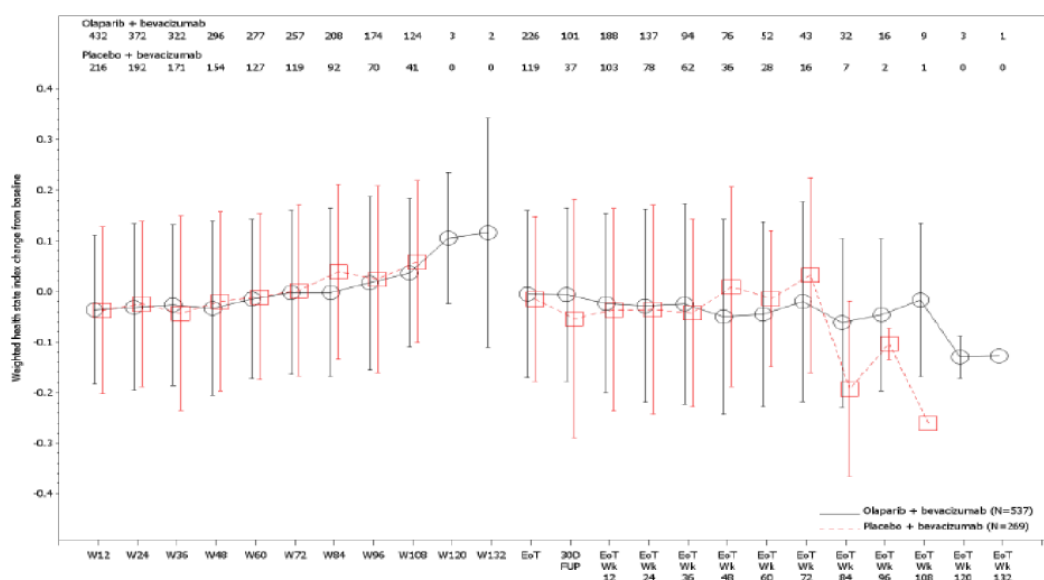
- Spørreskjema EQ-5D-5L til ITT populasjonen (N= 806) i grunnlinje og hver 12. uke i to år eller til datakutt for primæranalyse
- Mapping av EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout (19), verdsatt med britiske tariffer
- Aldersjustering
- Bivirkninger
- Scenario – Brukt samme nyttevekter i progresjon 1 (PD1) og progresjon 2 (PD2)

Innsamling av pasientrapportert helse relatert livskvalitet

I PAOLA-1 studien ble data for pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) samlet inn fra ITT-populasjonen med EQ-5D-5L spørreskjema. Livskvaliteten ble målt ved grunnlinje og hver 12. uke i to år

eller til datakutt for primæranalysen. Det var høy etterlevelse av svar på EQ-5D-5L for de som fikk behandling, over 80 % fra grunnlinje til uke 96 i begge behandlingsarmene. Pasientene var enten progresjonsfrie eller hadde progrediert én gang.

Det ble ikke observert noen kliniske meningsfulle endringer i HRQoL i forhold til baseline over tid for pasienter i intervensjonsarmen sammenlignet med pasienter i komparatorarmen (se Figur 21 og Figur 22). Det er ikke skilt ut HRD-positive siden livskvaliteten ikke avhenger av pasientenes mutasjon.

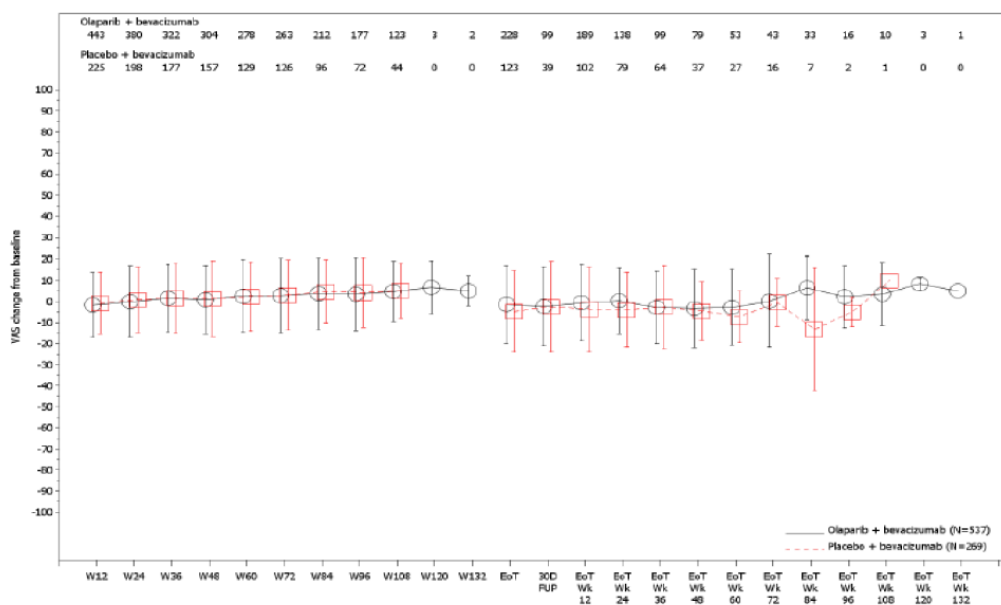


Baseline was defined as the last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.

D day; EoT end of treatment; EQ-5D-5L EuroQoL five dimensions, five level; FAS Full Analysis Set; FUP follow-up; SD standard deviation; W week.

Data derived from Figure 14.2.10.4.

Figur 21: Gjennomsnittlig endring i EQ-5D-5L livskvalitets indeks fra grunnlinje, på tvers av tid og behandling (Kilde: AstraZeneca)



Baseline was defined as the last evaluable assessment prior to dosing with olaparib or placebo.

D day; EoT end of treatment; EQ-5D-5L EuroQoL five dimensions, five level; FAS Full Analysis Set; FUP follow-up; SD standard deviation; VAS visual analogue scale; W week.

Data derived from Figure 14.2.10.5.

Figur 22: Gjennomsnittlig endring i EQ-5D-5L VAS skala fra grunnlinje, på tvers av tid og behandling (Kilde: AstraZeneca)

Mapping av EQ-5D-5L til EQ-5D-3L

Livskvalitetsdata ble mappet fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al (19). Det er brukt britiske befolkningsbaserte tariffer.

Aldersjustering

Livskvalitetsvektene ble justert for alder ved at det ble lagt til en nedgang i livskvalitet som følge av økt alder. Aldersjusteringen ble estimert basert på britiske data og Ara et al. (20).

Bivirkninger

Det er inkludert en reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger av grad 3 eller 4. Bivirkningene er inkludert som en reduksjon i livskvalitet (nyttetap) per bivirkning som er vektet med hvor lenge bivirkningen varer og er lagt til i den første syklusen i modellen. Det er ikke inkludert bivirkninger ved etterfølgende behandling.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det brukt livskvalitetsvekter (nyttvekter) fra PAOLA-1 studien fra datakutt mars 2019. AstraZeneca har lagt til grunn en livskvalitetsvekt på 0,759 i PFS og en livskvalitetsvekt på 0,708 etter første progresjon. EQ-5D data er samlet inn i opptil to år etter randomisering, AstraZeneca har lagt til grunn en livskvalitetsvekt på 0,680 etter andre progresjon fra OVA-301 studien som ble benyttet i NICE vurderingen TA381 (21).

Tabell 13: Nyttvekter brukt i den helseøkonomiske modellen (Kilde: AstraZeneca)

Health state	Utility value:mean	Standard error	Instrument	Tariff	Source
PF	0.759	0.0024	EQ-5D-3L	UK	PAOLA-1 (ITT)
PD1	0.708	0.0068	EQ-5D-3L	UK	PAOLA-1 (ITT)
PD2	0.680	0.007	EQ-5D-3L	UK	NICE TA381, PD after 2 nd line PARP

Key: PF, progression-free; PD1, progressed disease after first-line maintenance therapy; PD2, second progressed disease.
Note: ^a Assumed a standard error of 10% of the mean value.

Nyttetap bivirkninger

I modellen er det inkludert nyttetap ved bivirkninger fra andre publiserte studier og metodevurderinger. Nyttetap og varighet for anemi, nøythropeni og diaré ble inkludert og godkjent i metodevurderingen for olaparib monoterapi (2). En oversikt over nyttetapene som er inkludert i denne metodevurderingen er oppsummert i Tabell 14. Det totale nyttetapet av bivirkningene per pasient er andelen som opplever bivirkninger ganget med nyttetapet og varigheten. Det summeres til et gjennomsnittlig nyttetap på - 0,0015 per pasient.

Tabell 14: Nyttetap ved bivirkninger (Kilde: AstraZeneca)

Adverse event	Disutility value (SE)	Source	Duration	Source
Anaemia	-0.119 (0.01)	Swinburn et al., 2010 (Swinburn, Lloyd et al. 2010)	7 days	NICE TA411 (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016)
Neutropenia	-0.090 (0.02)	Nafees et al., 2008 (Nafees, Stafford et al. 2008)	7 days	NICE TA411 (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016)
Diarrhoea	-0.047 (0.0082)	Nafees et al., 2008 (Nafees, Stafford et al. 2008)	5 days	Assumption
Hypertension	-0.153 (0.20)	Swinburn et al., 2010 (Swinburn, Lloyd et al. 2010)	11 days	NICE TA580 (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019)

Key: NICE, National Institute for Health and Care Excellence; TA, technology appraisal.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt, PAOLA-1-studien. Metode for mapping fra 5L til 3L og bruk av britiske tariffer er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (22). AstraZeneca har ikke skilt ut livskvalitetsdata for HRD-positive, siden mutasjonsstatus ikke påvirker livskvaliteten. Dette er en rimelig antagelse. Hvis det er stor forskjell i alder for de ulike subgruppene i analysen vil det kunne påvirke livskvaliteten, men siden BRCAm og HRD-negative trekker i hver sin retning når det gjelder alder forventer vi at det ikke vil ha særlig betydning.

Legemiddelverket etterspurte mer informasjon fra AstraZeneca om etterlevelsen av de som svarte på spørreskjema. Blant annet om det var noe forskjell mellom personer som svarte og ikke, og hvordan svarprosenten var i forhold til hvor mange som fortsatt var med i studien. Legemiddelverket mottok detaljert informasjon om svarene for de HRD-positive som viste samme tendens som totalen. Pasientene som er HRD-positive er en stor andel av totalen og er representativ for det vi ønsker å se på. Responsraten på 30 dagers oppfølgingen etter endt behandling var svært lav, mindre enn 30 %. Formålet med 30 dagers oppfølgingen var å undersøke bivirkninger etter endt behandling. Behandlingen ble stanset for alle pasienter som ikke hadde progrediert etter 2 år og AstraZeneca mener det ikke er grunn til å tro at progresjon og dårlig helse er grunnen til lav responsrate. Denne vurderingen støttes av Legemiddelverket.

Den tidligere metodevurdering Legemiddelverket gjennomførte for olaparib som monoterapi la til grunn en vesentlig høyere livskvalitet som var hentet fra SOLO1-studien (2) enn den livskvaliteten som er hentet fra PAOLA-1-studien. Noe av grunnen til det kan være at gjennomsnittsalderen i PAOLA-1 studien er høyere, og sannsynligvis er populasjonen som er aktuell for behandling med bevacizumab sykere enn de som behandles uten bevacizumab. Forskjellen har imidlertid lite å si for analysen og Legemiddelverket vurderer det ikke videre, men gjør en scenarioanalyse med nyttevektene fra SOLO1-studien, se kapittel 4.2.3.

Aldersjustering i den helseøkonomiske modellen ble oppdatert av Legemiddelverket slik at den er i tråd med de oppdaterte tallene fra Stavem et al. beskrevet i Legemiddelverkets retningslinjer (22). Oppdatering av aldersjustering ble sjekket av AstraZeneca, og de bekreftet at det var riktig implementert. Endringen i aldersjusteringen påvirker IKER i noen grad, med en nedgang på ca. 14 000 NOK.

Det er inkludert nyttetap ved bivirkninger av grad 3 eller 4, men endring i parameterne påvirker i liten grad modelleringen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av nyttetap for hver enkelt bivirkning.

Legemiddelverket godtar de innsendte nyttevektene og oppdaterer modellen med aldersjustering basert på norske data

4 ØKONOMISK ANALYSE

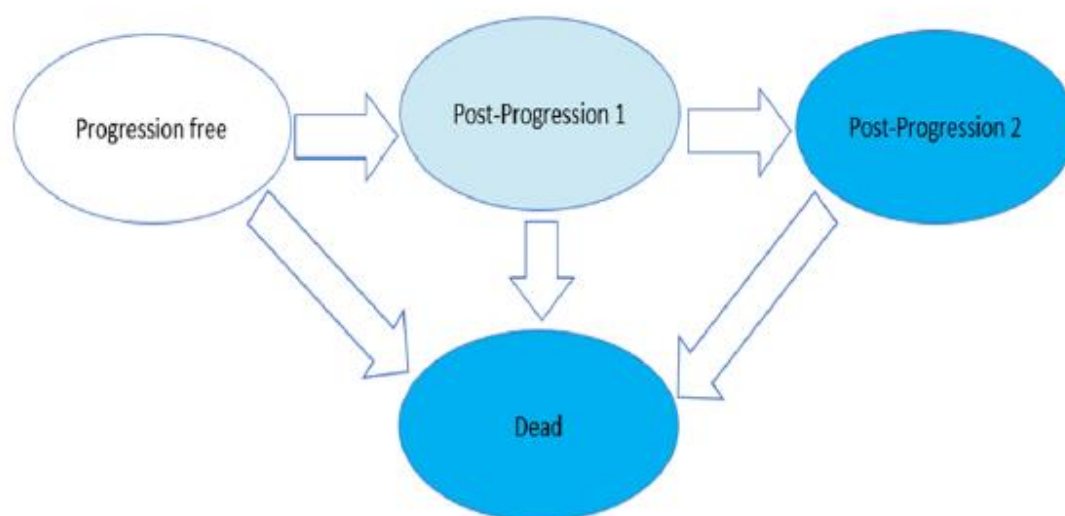
I den økonomiske analysen sammenlignes olaparib + bevacizumab med bevacizumab som monoterapi til førstelinje vedlikeholdsbehandling av pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab. Analysen er begrenset til pasienter med BRCAm og/eller genomisk ustabilitet (HRD-positive) i tråd med godkjent indikasjon.

AstraZeneca har levert en helseøkonomisk modell hvor nytte og kostnader er estimert per helsetilstand (progresjonsfri (PFS), progrediert 1 (PD1), progrediert 2 (PD2) og død) og summeres per behandlingsarm.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

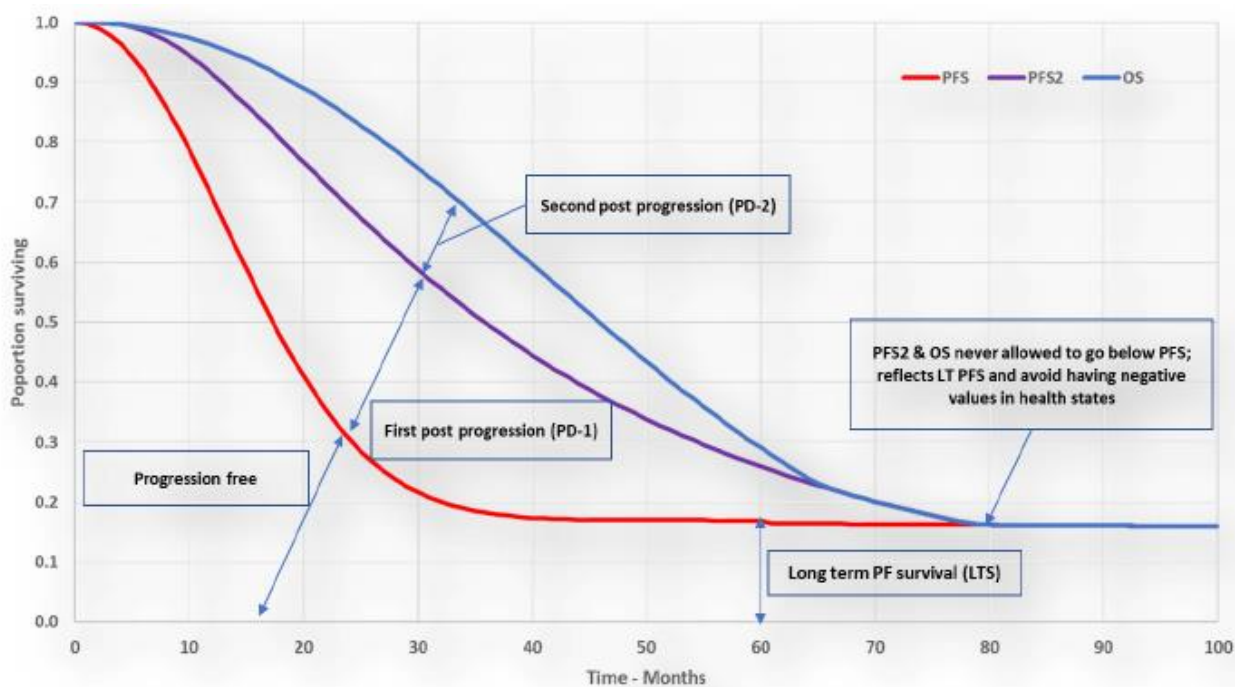
Den helseøkonomiske modellen som er levert er en areal under kurven-modell (partitioned survival model) i Excel der progresjonsfri (PFS), progrediert 1 (PD1), progrediert 2 (PD2) og død inngår som ulike helsetilstander. En oversikt over modellstrukturen er vist i figuren under.



Figur 23: Oversikt over den helseøkonomiske modellen (Kilde: AstraZeneca)

Modellen har fire gjensidig utelukkende helsetilstander:

- **Progresjonsfri (PFS):** Pasienten er i en stabil sykdomsfase og uten progresjon. I denne helsetilstanden mottar pasienten i intervensjonsarmen olaparib + bevacizumab og i komparatorarmen bevacizumab som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje behandling med kjemoterapi.
- **Progrediert sykdom 1 (PD1):** Pasienten har progrediert i sin sykdom etter primærbehandling (førstelinje behandling med kjemoterapi og vedlikeholdsbehandling). Pasientene i PD1 vil motta etterfølgende behandling (andre- og tredjelinje kjemoterapi og PARP-hemmer) hvis de tåler det.
- **Progrediert sykdom 2 (PD2):** Pasienten har progrediert etter den første progresjonen. Pasientene forblir i denne helsetilstanden til de dør.
- **Død:** En absorberende helsetilstand. Alle pasientene i modellen ender opp i denne helsetilstanden i løpet av modellforløpet.



Figur 24: Illustrasjon av andelene pasienter som befinner seg i de ulike helsetilstandene i modellen (Kilde: AstraZeneca)

Alle pasientene starter i helsetilstanden progresjonsfri, med en startalder på 60,2 år basert på gjennomsnittsalderen i PAOLA-1 studien. Pasientene kan bevege seg til PD1 eller direkte til død. De som går over til PD1 kan gå over til PD2 eller død. En inndeling i PD1 og PD2 påvirker ikke modellering av kostnadene, men påvirker beregningen av helsenytt/helsetap. Det er benyttet en sykluslengde på én måned (30,44 dager).

Pasienter som er i PFS kan være i behandling eller ikke. Tid pasienten står på behandling er modellert lik som tid til behandlingsslutt (TTD) KM-data fra PAOLA. En liten andel av de som mottar olaparib + bevacizumab i modellen fortsetter behandling med olaparib etter 2 år, selv om det ifølge

preparatomtalen ikke skal gis olaparib etter 2 år. KM dataene fra datakutt mars 2020 (DCO2) var modne og ble brukt direkte for å beregne behandlingens lengde.

Siden modellen er en «partitioned survival» modell, er andelen pasienter som til enhver tid er i hvert sykdomsstadium beregnet med hjelp av PFS-, PFS2- og OS-kurvene, se kapittel 3.4.1. Det er benyttet ekstrapolering av disse effektdata for å modellere hele modellens tidshorisont. TTD er fra KM-data og er uavhengig av PFS.

Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske modellen (areal under kurven-modell) som er sendt inn er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for modellering av kreftbehandlinger. Modellen er godt kjent for Legemiddelverket da den har ligget til grunn for en rekke metodevurderinger som har blitt gjennomført. Den samme modellen har tidligere blitt validert av Legemiddelverket gjennom metodevurderingen av olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling (2). Det er i denne metodevurderingen inkludert modellering av PD2, i motsetning til metodevurderingen av olaparib som monoterapi.

En liten andel av pasientene i modellen fortsetter behandling med olaparib når det har gått mer enn 2 år i olaparib + bevacizumab-armen, og i begge armene er det en andel som mottar bevacizumab etter 15 måneder. Dette har begrenset innvirkning på totalkostnadene i begge armene og det bevarer forholdet mellom kostnader og effekt fra PAOLA-1. Legemiddelverket mener det er en svakhet at modellen er lite dynamisk for å velge ulike parametriske funksjoner for de to armene. Likevel mener Legemiddelverket at den valgte modellen er god nok til å kunne belyse kostnadseffektiviteten av olaparib + bevacizumab som vedlikeholdsbehandling, og går videre med den innleverte modellen.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen

4.1.1 Analyseperspektiv

Det er et helsetjenesteperspektiv som dekkes i analysen. Tidshorisonten er satt til 40 år, som skal reflektere hele perioden hvor legemiddelet kan ha en effekt og det er overlevende pasienter. Gjennomsnittsalder for pasientene ved modellstart er litt over 60 år, og det er antatt at ingen pasienter er i live 40 år etter analyseperiodens start. Det er lagt inn halvsyklusjustering for å justere for at hendelser kan forekomme når som helst i løpet av syklusen, ikke nødvendigvis i begynnelsen eller slutten av hver syklus. Det er ikke inkludert halvsyklusjustering for de hendelsene som inntreffer én gang i modellen. Diskontering av nytte og kostnader over tid er satt til 4 % per år. Det er benyttet 2019/2020 kroner i modellen og der det er eldre satser er det inflasjonsjustert basert på konsumprisindeks.

Legemiddelverkets vurdering

Det virker rimelig at analyseperioden skal være forholdsvis lang siden det er en del langtidsoverlevende som defineres som stabile og liten sannsynlighet for progresjon etter 5 år. Legemiddelverket har endret klassifiseringen for langtidsoverlevende til 8 år, slik at det er konsistent med metodevurderingen som ble gjennomført for olaparib monoterapi (2). Dette skal ikke påvirke behovet for oppfølging, som stopper etter 5 år for pasienter som er progresjonsfrie. TTD-dataene er ikke halvsyklusjustert, men dette har svært lite å si for resultatet og Legemiddelverket endrer ikke modellen. Etter 40 år er alle i modellen

døde. Diskontering på 4 % følger Legemiddelverkets retningslinjer, og det er benyttet 2019/2020 kroner for relevante parametere.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Kostnadene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er listet opp under:

- Legemiddelkostnader
 - Maks AUP uten mva.
 - Doseintensitet
 - Tid på behandling – tid fra randomisering til avslutning av behandling eller død (TTD)
- Administrasjonskostnader for legemidler
- Samtidig legemiddelbehandling
- Etterfølgende behandling – etter progresjon
- Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon
- Kostnader i livets slutfase
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Testkostnad for BRCA- og HRD-mutasjon

En oversikt over hvilke kostnader som er inkludert i modellen er listet opp i tabeller i dette delkapittelet.

Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader for olaparib + bevacizumab per syklus er basert på kostnaden per pakke/enhet/mg, dosering fra preparatomtalen/PAOLA-1 studien og doseintensitet fra PAOLA-1 studien. Det er beregnet kostnader per pakke for olaparib og bevacizumab med utgangspunkt i apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.) med ulike styrker. Det er bevacizumab 400 mg pakning som ligger til grunn i beregningene siden den pakningen gir lavest kostnad per mg.

Tabell 15: Legemiddelkostnader per pakke/enhet, maks AUP uten mva. (Kilde: AstraZeneca)

Regimen	Available formulations(mg)	Unit	Pack size	Unit cost
Olaparib	150	mg per tablet	56	22 203.68 kr
Bevacizumab	100	mg per vial	4 ml	2 879.04 kr
	400 ^a	mg per vial	16 ml	10 756.56 kr
Source: www.legemiddelsok.no (accessed November 2020); a – this strength is used in the base case as it provides the lowest cost per mg.				

Olaparib er tilgjengelig i 150 mg og 100 mg tabletter i pakker på 56 tabletter per pakke; de to pakkene koster det samme og tablettene kan ikke deles. Ved behov for dosereduksjon brukes 100 mg tablettene. Olaparib skal tas to ganger daglig, totalt 600 mg per dag (300 mg per gang). Det er tatt utgangspunkt i observert forbruk fra PAOLA-1 studien, og at noen pasienter reduserte dosen. Det er benyttet et

gjennomsnitt på 554,2 mg per dag. Olaparib skal tas inntil sykdomsprogresjon, uakseptable bivirkninger eller opp til maks. 2 år. I PAOLA-1 studien var det en liten andel (1-2 % i 2 måneder) som fortsatte behandling med olaparib etter 2 år, og dette er inkludert i modellen. Den daglige legemiddelkostnaden for olaparib blir 1 464,91 NOK og 44 588 NOK per modellsyklus (30,44 dager).

Bevacizumab er tilgjengelig som intravenøs infusjon (25 mg/ml) i 100 mg og 400 mg i beholder på 4 ml og 16 ml; biotilsvarende produkter er tilgjengelige. Bevacizumab kan gis i inntil 15 måneder (inkludert i kombinasjon med første linje platinum kjemoterapi). I PAOLA-1-studien var det en liten andel; 3 % i olaparib + bevacizumab-armen og 6 % i bevacizumab-armen som fikk en ekstra syklus med bevacizumab etter 15 måneder, og hhv. 1 og 2 % mottok to ekstra sykluser.

I PAOLA-1-studien ble bevacizumab administrert med en dose på 15 mg/kg hver tredje uke. Ifølge preparatomtalen er anbefalt dose bevacizumab ved epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft 15 mg/kg hver tredje uke, men i norsk klinisk praksis gis det i dag 7,5 mg/kg i monoterapi. Det er 7,5 mg/kg som er benyttet for beregning av kostnader i AstraZenecas basecase, selv om det er gitt 15 mg/kg i PAOLA-1 studien. Det er ikke justert for endring i bivirkninger som følge av at man legger til grunn en lavere dose av bevacizumab enn det som er gitt i studien. Dosering av olaparib og bevacizumab i AstraZenecas basecase er presentert i Tabell 16.

Tabell 16: Dosering av olaparib og bevacizumab (Kilde: AstraZeneca)

Regimen	Dose per administration	Frequency	Duration
Olaparib	277.1 mg	Twice daily	2 year stopping rule ^a
Bevacizumab	7.5 mg/kg	Every 3 weeks	up to 15 months

Notes: a - in the base case analysis, treatment duration is defined by the TDT curve in PAOLA-1 capturing treatment beyond 2 years.

Beregningene av legemiddelkostnader for bevacizumab er basert på en kroppsvekt på 63,3 kg fra PAOLA-1. AstraZeneca har videre benyttet relativ doseintensitet, som observert i PAOLA-1-studien. På denne måten er dosereduksjon og avbrudd for bevacizumab fanget opp i modellen. Den relative doseintensiteten i modellen er 91,2 % og 90,5 % for henholdsvis intervensjonsarmen og komparatorarmen (Tabell 17). Det er antatt at det ikke er noe svinn, men deling av hetteglass.

Tabell 17: Gjennomsnittlig doseintensitet bevacizumab (Kilde: AstraZeneca)

Regimen	Arm	Mean relative dose intensity	Comment
Bevacizumab	intervention	91.2%	CSR, Table 14.3.1.8
Bevacizumab	control	90.5%	CSR, Table 14.3.1.8

Keys: CSR – clinical study report (AstraZeneca data on file)

Legemiddelkostnaden for bevacizumab per pasient per modellsyklus med 7,5 mg/kg er 11 643 NOK i olaparib + bevacizumab-armen og 11 554 NOK i bevacizumab-armen.

Tid på behandling

Hvor lenge pasientene mottar behandling i de to armene er hentet direkte fra PAOLA-1-studien fra KM dataene fra datakutt 2. TTD (tid til behandlingsslutt) er definert som tidspunktet for randomisering til behandlingen avsluttes (planlagt behandling ferdig eller behandlingsavbrudd) eller død. TTD data ble brukt til å beregne legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for de to armene. Det ble for intervensjonsarmen benyttet to separate TTD-kurver for å fange opp behandlingsvarighet til olaparib og bevacizumab. Behandling med olaparib som varte mer enn 2 år ble inkludert i modellen. KM-data for behandlingens lengde med bevacizumab fra hver studiearm ble brukt for å beregne legemiddelkostnader for bevacizumab i intervensjon- og komparatorarmen. Bevacizumab gis maksimalt i 15 måneder, inkludert perioden bevacizumab gis sammen med kjemoterapi. Behandling med bevacizumab som varte mer enn 15 måneder ble også inkludert i modellering av kostnadene.

Legemiddelverkets vurdering

Effektdataene som ligger til grunn i basecase er basert på den tiden pasientene fikk behandling i PAOLA og det er de samme dataene som ligger til grunn for modellering av kostnader. Legemiddelverket mener en slik tilnærming er akseptabel, selv om det er noen pasienter som mottar behandling med olaparib og bevacizumab lenger enn det som er anbefalt i preparatomtalen og i klinisk praksis.

Det er prisen med maks. AUP, uten mva. for den billigste pakningen av bevacizumab som skal ligge til grunn i analysen. Legemiddelverket endrer prisen for bevacizumab med pakningspris for biotilsvarende, som for pakning 4 ml er 2 865,12 NOK og for pakning 16 ml er 10 704,16 NOK maks AUP. Det har svært lite å si for analysen.

Det er modellert kostnader for bevacizumab for 7,5 mg/kg, og ikke 15 mg/kg som er doseringen som er gitt i PAOLA-1 studien. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at bevacizumab i dag gis med dosering 7,5 mg/kg i monoterapi. Hvorvidt effekten av 7,5 og 15 mg/kg er lik, er usikkert, og det er for tidlig å si hvilken dosering som vil bli brukt i klinisk praksis. Det er mulig at behandlingsretningslinjene for bevacizumab monoterapi oppdateres til å være 15 mg/kg, hvis kombinasjonsbehandlingen blir innført. Klinikerne bekrefter at bevacizumab gis litt over ett år som vedlikeholdsbehandling, totalt 18 kurer (inkludert behandling som gis sammen med kjemoterapi). Legemiddelverket mener det er riktig å legge til grunn kostnad for dosering som effektdataene er et resultat av, for best å reflektere det faktiske forholdet i kostnad-effekt-brøken, selv om det avviker fra norsk klinisk praksis i dag. Endring av kostnaden for 7,5 mg/kg bevacizumab til 15 mg/kg i AstraZenecas basecase har lite å si for IKER (går ned med ca. 2000 NOK), dette gjelder også når forutsetningen endres i Legemiddelverket sin hovedanalyse, se beskrivelse under scenarioanalysen i kapittel 4.2.3

Det er inkludert dosejustering for olaparib og bevacizumab i basecase fra AstraZeneca. Bevacizumab gis som intravenøs infusjon og det er sannsynlig at ikke hele hetteglasset vil gis til alle pasienter, og det vil være noe svinn ved at gjenstående legemiddel ikke blir benyttet. Det er enkelt å inkludere svinn av bevacizumab i den helseøkonomiske modellen, og Legemiddelverket inkluderer svinn for bevacizumab i sin hovedanalyse. Dette har lite å si for hovedanalysen, IKER går ned med 330 NOK.

For olaparib vil noen pasienter hente ut flere pakker fra apoteket og deler av pakkene blir ikke brukt på grunn av dosereduksjon eller avslutning av behandling, men pakkene er hentet ut av apotek og betalt for. Legemiddelverket har ikke informasjon om hvor mange pakker som kastes og det er i den helseøkonomiske modellen ikke mulig å beregne kostnad per pakke, men per mg. Legemiddelverket vurderer at det ikke er god nok informasjon for å beregne svinn i denne metodevurderingen, og inkluderer ikke svinn for olaparib.

I tabell 40 i EPAR-dokumentet fra EMA finnes det en oversikt over andelen av pasienter som måtte justere dosen (16). Første dosejustering var til 250 mg per gang (tilsvarende en dagsdose på 500 mg), og andre dosejustering var til 200 mg per gang (tilsvarende en dagsdose på 400 mg). Ingen videre dosejusteringer er aktuelle. De fleste dosejusteringene ble observert i løpet av de første tre månedene av behandlingen. Det var ikke mulig å øke dosen igjen etter dosereduksjon. Det er lik pakningspris på olaparib 100 mg og 150 mg. Det vil si at ved en dosereduksjon på inntil 200 mg per dag (dagsdose på 400 mg) vil pasienten fortsatt ta fire tabletter daglig med lik kostnad som full dosering, men kostnad per mg vil være høyere for de pasientene som har dosereduksjon. Det er i den helseøkonomiske modellen ikke mulig å modellere kostnader for 100 mg tabletter, og det er i modellen modellert kostnad per mg og ikke per tablett. Legemiddelverket mener det er en svakhet at det ikke er mulig å modellere kostnad per tablett og ulikt antall mg per tablett. Siden tablettene ikke kan deles vil kostnaden være per hele tablett og ikke per mg i klinisk praksis. For å gjenspeile den virkelige kostnaden i klinisk praksis, har Legemiddelverket valgt å legge til grunn en full dose, 600 mg per dag, for alle pasienter. Dosejustering vil ikke påvirke den reelle kostnaden før doseringen reduseres med mer enn 200 mg per dag. Kostnaden for olaparib blir på ca. 48 300 NOK per modellsyklus for olaparib med 600 mg per dag, noe som også stemmer med modellering og dosering som AstraZeneca har lagt til grunn for etterfølgende behandling med olaparib. Endringen har en del å si for IKER (går opp ca. 35 000 NOK).

I den forrige metodevurdering av olaparib som monoterapi ble det inkludert svinn, noe som resulterte i en månedlig kostnad på ca. 46 500 kroner i måneden for olaparib, men det ble ikke inkludert at det var lik pris på 100 mg og 150 mg per tablett. Ved å legge til grunn en slik månedlig kostnad i denne analysen ville IKER økt med ca. 18 000 NOK sammenlignet med AstraZeneca sitt basecase.

Legemiddelverket endrer maks AUP, dosering og svinn av bevacizumab og dosering av olaparib i vår hovedanalyse

Administrasjonskostnader for legemidler

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader ved intravenøs infusjon har AstraZeneca hentet fra DRG-systemet 2020 (DRG kode 9130), tilsvarende 1 557 NOK. Administrasjonskostnader er en kostnad inkludert for de legemidlene som gis gjennom intravenøs infusjon. Det er ikke antatt noen administrasjonskostnad for de legemidlene som gis oralt.

Legemiddelverkets vurdering

Administrasjon av infusjon tar med tidsbruk for helsepersonell, produksjon på apotek, engangsutstyr, kostnader for tilleggsmedikasjon og overheadkostnader. Kostnaden for infusjon endres til 3 039 NOK (2019-kr) basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23). Ved intravenøs infusjon vil pasienten ha behov for å komme seg til og fra behandling. Legemiddelverket legger til grunn en reisekostnad t/r på 1 169 NOK (2019-kr) basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23). Totalt vil administrasjonskostnader, inkludert reisekostnader, summeres til 4 208 NOK (2019-kr). Dette har lite å si for IKER (går ned med ca. 8 000 NOK).

Legemiddelverket endrer administrasjonskostnaden for infusjon i hovedanalysen

Samtidig legemiddelbehandling**Innsendt dokumentasjon**

Det er ikke inkludert kostnader for behandling som skjer samtidig med behandling med olaparib og bevacizumab, som f.eks. behandling med kodein og paracetamol. AstraZeneca har antatt at disse kostnaden er ubetydelige og ikke varierer vesentlig mellom de to behandlingsarmene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket støtter vurderingen av at behovet for andre legemidler samtidig med olaparib og bevacizumab ikke vil ha vesentlig betydning for analysen og godtar at det ikke er inkludert i analysen.

Legemiddelverket godtar at samtidig behandling ikke er inkludert

Etterfølgende behandling – etter progresjon**Innsendt dokumentasjon**

Etterfølgende behandling er definert i analysen som behandling som blir gitt etter progresjon og etter avsluttet behandling av olaparib og bevacizumab. Den mest vanlige etterfølgende behandlingen er hentet fra PAOLA-1, og var kjemoterapi (med og uten platina) etterfulgt av PARP-hemmer. I gjennomsnitt mottok pasientene 3 linjer med etterfølgende behandling. AstraZeneca legger til grunn at det ikke vil være noen forskjell i bruk av kjemoterapi mellom behandlingsarmene i analysen, men at bruk av PARP-hemmer i denne linjen vil være ulik for de to armene. Dette er basert på data fra SOLO2-studien (13) og Study 19 (24) der bruk av ulik kjemoterapi var sammenlignbar i begge armer og hadde liten betydning for effektutfallene.

Kostnaden for etterfølgende behandling med kjemoterapi er modellert i tre steg:

- Legemiddelkostnader og administrasjonskostnader per syklus for hver behandling
- Sykluskostnaden ganges med de andelene som får de ulike kjemoterapiene (miks hentet fra SOLO-1 vurderingen for olaparib), og antagelse om gjennomsnittlig varighet av behandlingen og kommer frem til en gjennomsnittlig kostnad for behandling i én linje, se Tabell 18.
- Gjennomsnittlig kostnad for behandling i én linje ganges med gjennomsnittlig antall linjer (3 linjer med etterfølgende behandling) og man finner gjennomsnittskostnad totalt for etterfølgende behandling. For kjemoterapi (med platina) blir det 53 766 NOK (17 922*3) og kjemoterapi (uten platina) blir det 130 683 NOK (43 561*3). Kostnaden inngår for andelene som mottar kjemoterapi

i de ulike linjene, med og uten platina (antagelse om 96 % og 33 %) og legges inn som en engangskostnad når pasienten progredierer.

Tabell 18: Etterfølgende kjemoterapibehandling, per syklus og totalt i én linje (Kilde AstraZeneca)

Chemotherapy	Drug acquisition cost/cycle	Administration costs/cycle	No of cycles	Mix	Total treatment costs
Platinum chemotherapy					
Carboplatin	2 432.78 kr	1 557.00 kr	6	50%	23 938.67 kr
Cisplatin	427.20 kr	1 557.00 kr	6	50%	11 905.19 kr
<i>Cost of platinum chemotherapy</i>					17 921.93 kr
Non-platinum chemotherapy					
Docetaxel	6 602.88 kr	1 557.00 kr	6	33.3%	48 959.27 kr
Doxorubicin	448.82 kr	1 557.00 kr	6	33.3%	12 034.90 kr
Paclitaxel	10 057.79 kr	1 557.00 kr	6	33.3%	69 688.72 kr
<i>Cost of non-platinum chemotherapy</i>					43 560.96 kr
Note: a - based on an average weight of 63.30 kg in the PAOLA-1 trial					

I tillegg til kjemoterapi har pasientene også mottatt etterfølgende behandling med PARP-hemmer. Kostnaden for PARP-hemmer er beregnet med samme fremgangsmåte som ved vurdering av olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling (2).

Kostnaden for etterfølgende behandling med PARP-hemmer er modellert i tre steg:

- Andelen som mottok PARP-hemmer som etterfølgende behandling er hentet fra PAOLA-1 studien. Det var 3,9 % i olaparib + bevacizumab-armen og 29,5 % i bevacizumab-armen som mottok PARP-hemmer, basert på datakutt mars 2020 (DCO2).
- Tidspunktet for første PARP-hemmer ble hentet fra TFST-kurven (tid til første etterfølgende behandling) fra PAOLA-1-studien for å estimere andelen pasienter som starter behandling i hver modellsyklus.
- Det ble beregnet tid fra randomisering til seponering av olaparib fra SOLO-2-studien for å estimere lengden på den etterfølgende behandlingen med PARP-hemmer.

Det finnes i dag to PARP-hemmere på markedet, olaparib og niraparib, for vedlikeholdsbehandling etter progresjon. De to PARP-hemmerne er ansett som likeverdige, det er antatt ca. lik pris, og AstraZeneca har som en forenkling lagt til grunn at alle som mottar PARP-hemmer mottar olaparib. Kostnadene for olaparib er beregnet med dosering fra preparatomtalen, 600 mg per dag (ingen dosereduksjon antatt), noe som gir en sykluskostnad på ca. 48 300 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Modellering av kjemoterapi som etterfølgende behandling er en akseptabel tilnærming for å fange opp flere linjer med behandling av kjemoterapi. Det er usikkerhet knyttet til hvor mange som vil motta re-behandling med PARP-hemmer i andre linje og hvor mange som vil redusere dosen etter hvert og andelen pasienter som vil avslutte vedlikeholdsbehandling i løpet av 2 år. Klinikere Legemiddelverket har vært i

kontakt med bekrefter at det i klinisk praksis ikke forekommer re-behandling med PARP-hemmer hvis man allerede har mottatt PARP-hemmer i tidligere linje. De mener at andelen som får PARP-hemmer av de som ikke har mottatt det tidligere i bevacizumab-armen vil være tilsvarende eller noe høyere enn det som ligger til grunn i AstraZeneca sitt basecase på 30 %, men ikke mer enn 50 %. Legemiddelverket godtar andelen PARP-hemmer for etterfølgende behandling som ligger til grunn i basecase, for best å reflektere det faktiske forholdet i kostnad-effekt-brøken. Kostnadene for olaparib er beregnet med full dose, 600 mg per dag, noe som stemmer med modelleringen for olaparib i intervensjons-armen i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket godtar modellering av etterfølgende behandling

Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon

Innsendt dokumentasjon

I oppfølgingskostnadene inngår det kostnader for konsultasjoner og ulike tester. Behovet for oppfølging og tester før og etter progresjon er basert på den tidligere vurderingen av olaparib som monoterapi (SOLO-1) (2). Det er inndelt i behov for besøk hos kreftlege, blodprøve, metabolsk panel, serum CA125 nivå, CT, MR av mage/bekken og transvaginal ultralyd. Kostnader per konsultasjon og tester er listet opp i Tabell 19.

Tabell 19: Oppfølgingskostnader - per gang (Kilde: AstraZeneca)

Cost component	Unit cost	Source
Oncologist consultation	1650 kr	Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2020, DRG 913A
Blood count	93 kr	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020, Den norske legeforening
Metabolic panel	231 kr	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020, Den norske legeforening
Serum CA-125 level	50 kr	Først medisinske laboratorium. Prislisten 2018.
Computer tomography	2187 kr	Kunnskapssenteret (no 23-2007). CT cost (2006) Table 9, page 35. Inflated to 2020 July price level by using CPI of 1.32
Abdomen/pelvis MRI	1715 kr	Melberg H O, Bringedal B. Hva tror legene en MRI undersøkelse koster i 2006? Tidsskriftet for den norske legeforeningen 2010. Inflated to 2020 price level by using CPI of 1.351
Transvaginal ultrasound	1650 kr	Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2020, DRG 913A.
Hospitalization (1 day)	18190 kr	Legemiddelverket. «Dokumentasjon av enhetskostnader», table 10. SSB KPI from 2017 to July 2020.
Key: CA: Cancer antigen; MRI, magnetic resonance imaging		
Notes: The cost for vaginal ultrasound with procedural code SLX0BK (Direktoratet for e-Helse), and the cost of outpatient consultation gives the same DRG in the NICE F groups (DRG 913A). The DRG weight in ISF 2020 is 0.036 which gives a cost of 1650 kr. This cost is, therefore, used for both an oncologist consultation and a transvaginal ultrasound.		

For pasienter som er progresjonsfrie påløper oppfølgingskostnader inntil 5 år, og AstraZeneca antar at oppfølging stopper etter dette tidspunktet. Det er anbefalt at pasienter som får olaparib tar en ekstra

blodprøve hver måned det første året og deretter etter behov. Det er delt inn i oppfølging inntil to år med en ekstra blodprøve hver måned for de som mottar olaparib for å fange opp behovet for en ekstra blodprøve, se Tabell 20.

Tabell 20: Ressursbruk og kostnader ved oppfølging av pasienter før progresjon, antall og kostnad per måned (Kilde: AstraZeneca)

Resource item	Monthly resource use			Monthly costs		
	Lynparza		Bev	Lynparza		Bev
	0-24 months	24+ months		0-24 months	24+ months	
Oncologist consultation	0.42	0.42	0.42	693.00 kr	693.00 kr	693.00 kr
Blood count	1.38 ^a	0.38	0.38	128.34 kr	35.34 kr	35.34 kr
Metabolic panel	0.38	0.38	0.38	87.78 kr	87.78 kr	87.78 kr
Serum CA-125 level	0.42	0.42	0.42	21.00 kr	21.00 kr	21.00 kr
Computer tomography	0.05	0.05	0.05	109.35 kr	109.35 kr	109.35 kr
Abdomen/pelvis MRI	0.05	0.05	0.05	85.75 kr	85.75 kr	85.75 kr
Transvaginal ultrasound	0.33	0.33	0.33	544.50 kr	544.50 kr	544.50 kr
Total monthly cost (sum)				1 669.72 kr	1 576.72 kr	1 576.72 kr
Key: CA, Cancer antigen; MRI, magnetic resonance imaging						
Note: a- an additional blood count test performed once a month associated with treatment monitoring while on olaparib						

Når pasientene progredierer er det antatt at pasienter i begge behandlingsarmer og uavhengig av etterfølgende behandling vil ha behov for besøk hos kreftlege, blodprøve, metabolsk panel, serum CA125 nivå, MR av mage/bekken og transvaginal ultralyd. Ressursbruken og kostnadene er listet opp i Tabell 21.

Tabell 21: Ressursbruk og kostnader ved oppfølging av pasienter etter progresjon, antall og kostnad per måned (Kilde: AstraZeneca)

Resource item	Monthly resource use	Costs
Oncologist consultation	1.08	1782
Blood count	1.08	100.44
Metabolic panel	1.08	249.48
Serum CA-125 level	1.08	54.00
Computer tomography	0.42	918.54
Abdomen/pelvis MRI	0.17	291.55
Transvaginal ultrasound	0.75	1 237.50
Total monthly cost (sum)		4 633.51 kr

Legemiddelverkets vurdering

I den tidligere metodevurderingen av olaparib monoterapi (2) ble det vurdert at oppfølgingskostnadene synes å være i samsvar med Nasjonalt handlingsprogram. Den ene klinikerer Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at det er en rimelig antagelse at oppfølging av pasienter som ikke har progrediert opphører etter 5 år. I den helseøkonomiske modellen er antall år med oppfølging koblet med tidspunkt for når langtidsoverlevende er definert. Dette er endret til 8 år, og vi overstyrer i modellen at behovet for oppfølging skal opphøre etter 5 år. Kostnadene har lite å si for analysen og Legemiddelverket har ikke validert kostnadene noe nærmere.

Legemiddelverket godtar modellering av oppfølgingskostnadene før og etter progresjon

Kostnader i livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert en engangskostnad for terminal pleie som inntreffer når en pasient er døende. Det er antatt et gjennomsnitt på 22,3 dager kreftpasienter tilbringer på sykehus, basert på Dahl og Sørby (25). Kostnaden per dag er hentet fra DRG koden 959w til palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter ($0,092 \cdot 45\,808 \text{ NOK} = 4214,34 \text{ NOK}$).

Tabell 22: Kostnader ved livets slutfase (Kilde: AstraZeneca)

Resource	Days of care	Cost per day	Total cost	Source
End of life care	22.3	4 214.34 kr	93 980 kr	Dahl and Sørbye (2009) ISF 2020. Helsedirektoratet

Legemiddelverkets vurdering

Kostnader for livets slutfase er i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase estimert til 57 844 NOK (2019-kr). Legemiddelverket endrer kostnadene i livets slutfase. Kostnaden i livets slutfase har lite å si for analysen, IKER går opp ca. 2 000 NOK.

Legemiddelverket endrer modellering av kostnader i livets slutfase

Bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i minst én av behandlingsarmene i PAOLA-1 studien. Se kapittel 3.4.2 for oversikt over bivirkningene. Kostnadene ved behandling av bivirkninger skal reflektere konsultasjon og tester som er nødvendig for å følge opp behandlingen av bivirkningene. Bivirkningene er modellert som en engangskostnad i første syklus og kostnaden per bivirkning er listet opp i Tabell 23.

Tabell 23: Kostnader ved behandling av bivirkninger (Kilde: AstraZeneca)

Adverse event	Unit cost	Specification
Anaemia	10 232.97 kr	FHI 2012 ³ , inflated to 2020 price level by CPI 1.21
Neutropenia	9070.16 kr	Report from Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) No 4–2012, inflated to 2020 price level by CPI of 1.21
Diarrhoea	1512.00 kr	Assumed to be one extra outpatient visit
Hypertension	1604.16 kr	One outpatient visit and antihypertensive treatment (92.16 kr for 100 tablets)
Sources: a - https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2012/rapport_2012_04_pemetrexed.pdf		

Kostnadene for bivirkninger er ganget med andelen som opplever bivirkningene og resulterer i en total kostnad på 2 689 NOK for olaparib + bevacizumab-armen og 825 NOK for bevacizumab-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene ved behandling av bivirkninger har lite å si for analysen og Legemiddelverket har ikke validert kostnadene noe nærmere.

Legemiddelverket benytter innsendt modellering av bivirkninger

Testkostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnaden for HRD-testing er basert på enhetskostnaden for testing, ganget med antallet pasienter som må testes for å oppdage en pasient som er HRD-positiv, delt på antall personer testkostnaden fordeles på. Det er benyttet en prevalens fra PAOLA-1 studien på 0,48 (806 pasienter, 387 var HRD-positiv), som betyr at man må teste 2,08 personer for å oppdage en pasient som er HRD-positiv. Enhetskostnaden for HRD-testing er antatt lik som ved BRCA-testing, som er 9 847 NOK (26). I PAOLA-1 studien var 60 % av de HRD-positiv også BRCAm. AstraZeneca har antatt at alle med diagnosen ovarialkreft vil testes for BRCAm i norsk klinisk praksis og at HRD-test bare vil bli gjennomført for de resterende 40 % (152 av 387 HRD-positiv) av pasientene.

Testkostnader:

$1/\text{Prevalens} * \text{Testkostnad} * \text{andel pasienter som testes}$

$1/0,48 * (9847 * 0,4) = 8\ 203$

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at BRCA-testing er innført som en standardtest i norsk klinisk praksis og at HRD-testing foreløpig ikke er innført som standard. Hvis HRD-testing innføres er det vanskelig å si hva prisen vil bli siden det avhenger av hvilken type test som velges og hvor man sender testen, eller om det vil være mulig å analysere testen på hvert enkelt sykehus. En tilnærming om at prisen vil ligge rundt det samme nivået som BRCA-testing mener Legemiddelverket er en akseptabel tilnærming og godtar kostnadene for en test som ligger til grunn i basecase. Pasientene fra PAOLA-1 studien som gjennomfører HRD-testing er de 565 pasientene som er BRCAw, siden det var 241 pasienter som ble diagnostisert med BRCAm og de trenger ikke HRD-testing. Det var 419 pasienter som

var HRD-negative, og kostnaden med testing må bæres av de som kvalifiserer til behandling, de 387 HRD-positive (241 BRCAm + 146 BRCAw).

Hvor mange tester som må gjennomføres for å finne de pasientene som er HRD-positive fordeles på de HRD-positive pasientene og BRCAm pasientene. Legemiddelverket mener fremgangsmåten for å fordele testkostnader blir feil slik AstraZeneca har satt det opp siden de ikke har inkludert kostnaden ved testing av de som viser seg å være HRD-negative. Dette er rettet opp til:

$$1/\text{Prevalens} * \text{Testkostnad} * \text{andel pasienter som må testes}$$

$$1/0,48 * (9847 * (565/806)) = 14\ 376$$

En annen måte å beregne testkostnader er:

$$\text{Testkostnad} * \text{Antall BRCAw} / \text{antall personer testkostnad fordeles på}$$

$$9847 * 565 / 387 = 14\ 376$$

Endringen har lite å si for IKER, går opp ca. 3 200 NOK. Det vil være sannsynlig at testkostnaden i norsk klinisk praksis vil være noe annerledes siden det er lavere andel som er BRCAm i klinisk praksis enn det som ligger til grunn i PAOLA-1 studien, og det må testes flere pasienter for å avdekke HRD-positive. Andelen som er HRD-positive kan også avvike fra det som ligger til grunn fra PAOLA-1 studien.

Legemiddelverket endrer modellering av testkostnader i sin hovedanalyse

Oppsummert

De direkte kostnadene er så langt Legemiddelverket kan vurdere, modellert på riktig måte i den helseøkonomiske modellen. Det er noen forutsetninger og satser som benyttes i modellen som Legemiddelverket mener må endres. En oversikt over hvilke parametere dette gjelder er listet opp under. Endringene er nøyere beskrevet tidligere i dette kapitlet.

Tabell 24: Parametere som endres i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Legemiddelverket)

Kostnader og forutsetninger	AstraZeneca (basecase)	SLV – endring (hovedanalyse)
Bevacizumab – kostnad per hetteglass	2 879,04 NOK per hetteglass (4 ml – 100 mg) 10 756,56 NOK per hetteglass (16 ml – 400 mg)	2 865,12 NOK per hetteglass (4 ml – 100 mg) 10 704,16 NOK per hetteglass (16 ml – 400 mg)
Bevacizumab – dosering	7,5 mg/kg	15 mg/kg
Bevacizumab - svinn	Ikke inkludert	Inkludert
Olaparib – doseintensitet – dosejustering – lik for intervensjon og etterfølgende behandling	554,2 mg per dag	600 mg per dag
Administrasjon IV + reisekostnader	1 557 NOK	3 039 NOK + 1 169 NOK = 4 208 NOK
Livets slutfase	93 980 NOK	57 844 NOK
Testkostnader	8 203 NOK	14 376 NOK

Indirekte kostnader**Innsendt dokumentasjon**

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Fravær av indirekte kostnader er i tråd med prioriteringsmeldingen og Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar at indirekte kostnader ikke er inkludert i analysen

4.2 RESULTATER**4.2.1 Firmaets basecase analyse**

AstraZenecas basecase er presentert i Tabell 25. Det er benyttet legemiddelpriser basert på maksimal AUP eks. mva.

Tabell 25: AstraZeneca sitt basecase. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP, eks. mva. diskonterte tall. Per pasient.

	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 343 714	947 874	395 840
Totale QALYs	6,53	4,61	1,93
Totale leveår	9,28	6,57	2,71
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	205 504 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	145 922 NOK/LY		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurdering av den innsendte dokumentasjonen har vi endret noen forutsetninger og gjort en egen hovedanalyse. Hvordan endringene påvirker inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) er vist i Tabell 26, et negativt tall under kolonne «Endring i IKER» betyr at IKER går ned og et positivt tall betyr at IKER øker. Hver forutsetning er endret uavhengig av hverandre, så endringen viser påvirkningen isolert på IKER. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i Tabell 26 for å regne seg frem til hovedanalysen i Tabell 27.

Tabell 26: Endring i forutsetninger - Legemiddelverkets hovedanalyse

	AstraZeneca Basecase	Legemiddelverket Hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER
PFS	PMM-Weibull	lognormal	Kapittel 3.4.1	Ca. 28 000 NOK (13 %)
PFS2	Generalisert gamma	lognormal	Kapittel 3.4.1	Ca. 600 NOK (1 %)
OS	Generalisert gamma	lognormal	Kapittel 3.4.1	Ca. 23 000 NOK (11 %)
Generell populasjonsdødelighet	HR=1,26 etter 5 år	HR=1,26 etter 8 år	Kapittel 3.4.1	ca. 600 NOK (1 %)
Livskvalitet - aldersjustering	Brukt Ara et. Al	Stavem et al.	Kapittel 3.4.3	- ca. 14 000 NOK (7 %)
Månedlige legemiddelkostnader for bevacizumab	Kostnad per hetteglass: 2 879,04 NOK per hetteglass (4 ml – 100 mg) 10 756,56 NOK per hetteglass (16 ml – 400 mg) Dosering: 7,5 mg/kg Svinn: Ikke inkludert	Kostnad per hetteglass: 2 865,12 NOK per hetteglass (4 ml – 100 mg) 10 704,16 NOK per hetteglass (16 ml – 400 mg) Dosering: 15 mg/kg Svinn: Inkludert	Kapittel 4.1.2	- ca. 2 200 NOK (1 %)
Månedlige legemiddelkostnader for bruk av olaparib – lik for intervensjon og etterfølgende behandling	Intervensjon: 554,2 mg per dag 44 588 NOK per modellsyklus Etterfølgende behandling: 600 mg per dag 48 300 NOK per modellsyklus	Lik for intervensjon og etterfølgende behandling: 600 mg per dag 48 300 NOK per modellsyklus	Kapittel 4.1.2	+ ca. 35 000 NOK (17 %)
Administrasjonskostnader for infusjon og reisetid	1 557 NOK	4 208 NOK	Kapittel 4.1.2	- ca. 8 000 NOK (4 %)
Livets slutfase	93 980 NOK	57 844 NOK	Kapittel 4.1.2	+ ca. 2 000 NOK (1 %)
Testkostnader	8 203 NOK	14 376 NOK	Kapittel 4.1.2	+ ca. 3 200 NOK (2 %)

Legemiddelverkets hovedanalyse er presentert i Tabell 27. Legemiddelpriser er basert på maks. AUP eks. mva.

Tabell 27: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Diskonterte tall. Per pasient

	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 703 554 NOK	1 291 064 NOK	412 490 NOK
Totale QALYs	4,65	4,08	0,57
Totale leveår	6,31	5,71	0,60
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	721 876 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	685 456 kr NOK/LY		

4.2.3 Scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført en rekke scenarioanalyser for å utforske usikkerheten knyttet til våre beregninger og forutsetninger. Disse er presentert i Tabell 28 under.

Tabell 28: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets hovedanalyse	Se kapittel 4.2.2	-	721 876
1	Livskvalitetsvekter	Fra PAOLA-1 studien PFS: 0,759 PFS2: 0,708 PD: 0,68	Fra SOLO-1 studien PFS: 0,819 PFS2: 0,7710 PD: 0,7710	715 993 (-5 883, - 1 %)
2	Tidshorisont i modellen	40 år	10 år	1 073 603 (351 728, 49 %)
			20 år	753 336 (31 460, 4 %)
			30 år	724 779 (2 903, 0 %)
			50 år	721 876 (0, 0 %)
3	Alder	60,2 år	53 år	720 580 (-1 296, 0 %)
			68 år	727 617 (5 741, 1 %)

4	Generell populasjonsdødelighet	HR=1,26	HR=1	721 387 (-488, 0 %)
			HR=3,24	726 250 (4 374, 1 %)
5	Dosering bevacizumab	15 mg/kg bevacizumab i begge armer	Bevacizumab-arm: 7,5 mg/kg Olaparib + bevacizumab-arm: 15 mg/kg	1 024 998 (303 122, 42 %)
			Bevacizumab-arm: 7,5 mg/kg Olaparib + bevacizumab-arm: 7,5 mg/kg	728 247 (6 371, 1 %)
6	Etterfølgende behandling	Andelen PARP, Olaparib + bevacizumab-armen: 3,9 % Bevacizumab-armen: 29,5 %	Andelen PARP, Olaparib + bevacizumab-armen: 0 % Bevacizumab-armen: 50 %	78 291 (-643 585, -89 %)
7	Svinn - olaparib	Olaparib: Ikke inkludert svinn	Olaparib: Inkludert svinn. Antar at en halv pakke per pasient ikke blir brukt og dermed kastet. Lagt til som en engangssum, ca. 24 000 NOK	760 439 (38 564, 5 %)

- Livskvalitet:** Legemiddelverket mener livskvalitetsvektene som er benyttet fra PAOLA-1 studien virker plausible. Vi ønsker likevel å teste hvordan livskvalitetsvektene fra metodevurderingen av olaparib monoterapi påvirker analysen siden disse livskvaliteten var en del høyere både før og etter progresjon. Se kapittel 3.4.3.
- Tidshorison:** En undersøkelse av scenarier med kortere og lengre analyseperiode viser at modellen er sensitiv for kortere tidshorison, siden dette medfører at det fortsatt er pasienter igjen i modellen. Etter 40 år er alle pasientene døde, derfor påvirkes ikke modellen av lengre analyseperiode enn 40 år. Se kapittel 4.1.1.
- Alder:** Modellen er lite sensitiv for endring i gjennomsnittlig alder, hentet fra olaparib monoterapi og median alder for pasienter med ovarialkreft. Det er alvorlighetsgraden (prognosetapet) av sykdommen som avhenger mest av hvilken alder som settes. Se kapittel 3.1.
- Generell populasjonsdødelighet:** Endring i faktoren for forhøyet dødelighet har svært lite å si for analysen siden Legemiddelverket har endret parametrisering av PFS. Se kapittel 3.4.1.
- Dosering bevacizumab:** Det er usikkerhet rundt hvorvidt dosering med bevacizumab i klinisk praksis vil være 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg ved behandling i kombinasjon med olaparib. Se kapittel 3.3 og 4.1.2.

6. **Etterfølgende behandling:** Det er usikkerhet i forutsetningen rundt etterfølgende behandling og om det som er gitt i PAOLA-1-studien er overførbart til norsk klinisk praksis. Andeler som mottar etterfølgende PARP-hemmer behandling er endret til 50 % i bevacizumab-armen. Det er ikke inkludert innvirkninger på effekt, bare på kostnader. Se kapittel 4.1.2.
7. **Svinn - olaparib:** Det er usikkerhet i hvor mange pakker med olaparib som tas ut fra apotek og som ikke blir benyttet på grunn av dosereduksjon og avslutning av behandling. Det er lagt inn en engangskostnad for en halv pakke med olaparib for å se hvor mye svinn kan ha å si for IKER.

Parametere som har stor innvirkning på IKER er blant annet hvilke dosering av bevacizumab som kommer til å bli benyttet i norsk klinisk praksis, og det vil ha stor påvirkning på IKER hvis det vil være ulik dosering av bevacizumab når det gis som monoterapi og når det gis i kombinasjon med olaparib. Andelen som mottar PARP-hemmer i andre linje, påvirker kostnadene i stor grad, men det er ikke fanget opp eventuelle effekter av PARP-hemmer på kliniske utfallsmål i sensitivitetsanalysen. Hvis en større andel i komparator-armen mottar PARP-hemmer i andre linje vil IKER bli lavere, men behandlingseffekten vil også sannsynligvis bli bedre. Det er også usikkerhet knyttet til hvor lenge pasienter vil motta etterfølgende PARP-behandling. Legemiddelverket har i samråd med klinikerne konkludert med at den modellerte gevinsten av olaparib i førstelinje i kombinasjon med bevacizumab trolig er litt lav men likevel klinisk plausibel. Det er ikke gjort scenarioanalyser av PFS eller OS siden modellen ikke er fleksibel nok, og ingen andre alternativer var plausible, se forklaring i kapittel 3.4.1.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for olaparib i kombinasjon bevacizumab sammenlignet med bevacizumab:

720 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

690 000 NOK per vunnet leveår.



5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

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

Legemiddelverket har basert på innspill fra kliniker og egne beregninger antatt at det er 65 pasienter i år 5 som vil være aktuelle for behandling med olaparib. Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY-analysen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (N=65) med olaparib i kombinasjon med bevacizumab, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 68 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettberegninger ved å inkludere andre relevante behandlingskostnader ved å motta olaparib i kombinasjon med bevacizumab eller bevacizumab monoterapi har liten innvirkning på budsjettberegningene.

6 OPPSUMMERING

Olaparib monoterapi som vedlikeholdsbehandling for ovarialkreft etter platinum kjemoterapi og cytoreduktiv kirurgi er et etablert tilbud til pasienter med BRCA-mutasjoner i tumor eller kimlinjen. Olaparib i kombinasjon med bevacizumab representerer et nytt behandlingstilbud for pasienter med høygradig (FIGO III/IV) kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab. De fleste av disse pasientene får i dag bevacizumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling.

Legemiddelverket har vurdert nytte: Olaparib gitt i kombinasjon med bevacizumab gav i den pivotale kliniske studien en markant og signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse sammenlignet med bevacizumab alene. Median PFS for pasienter behandlet med bevacizumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling var 17,6 måneder, mot 42,6 måneder for pasientene som fikk kombinasjonsbehandlingen (HR 0,38 [95 % KI: 0,29-0,50]). På tidspunktet for datakutt 2 hadde litt over halvparten av hendelsene inntruffet og dataene er umodne. Median totaloverlevelse var ikke nådd i noen av armene. Resultatene viser at også pasienter uten BRCA-mutasjoner, men med andre genomiske ustabiliteter (HRD-positive), hadde god effekt av PARP-hemmer som vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi og cytoreduktiv kirurgi.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: Olaparib gis som tablett to ganger daglig; behandlingen er avgrenset til inntil to år. Bevacizumab gis som intravenøs infusjon hver tredje uke i inntil 15 måneder. Kombinasjonsbehandlingen med olaparib og bevacizumab vil trolig ikke føre til særlig ekstra ressursbruk for spesialisthelsetjenesten utover det som i dag er knyttet til bevacizumab-behandling (sett bort ifra legemiddelkostnadene). Vedlikeholdsbehandling med bevacizumab ble innført i 2020 (27). Doseringen i handlingsprogrammet (7,5 mg/kg) og dermed i norsk klinisk praksis, er ikke i tråd med godkjent preparatomtale. I Legemiddelverkets hovedanalyse brukes godkjent markedsført dosering (15 mg/kg) i begge armene, men det er gjort scenarioanalyser for å belyse kostnadseffektiviteten gitt dagens dosering av bevacizumab i norsk klinisk praksis. Dette øker IKER kraftig.

En samlet vurdering av nytte og ressursbruk gir en IKER på 720 000 NOK basert på maks AUP eks. mva.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet: Kreft i eggstokk-, eggleder-, eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling med bevacizumab monoterapi tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet: De største usikkerhetsmomentene i analysen er langtidseffekter for PFS og OS. Dataene er umodne og alle effektdata må framskrives. Legemiddelverket har ikke akseptert AstraZenecas parametriske blandingsmodell, men vil påpeke at vi i vår hovedanalyse dermed *ikke* klarer å fange opp den langtidsoverlevelsen som, basert på resultater fra andre kliniske studier og erfaring fra klinisk praksis, er forventet i begge armene. Modelltekniske begrensninger sammen med de umodne dataene gjør det umulig å modellere en troverdig langtidsoverlevelse. Vi mener likevel at våre valg av parametrisering fanger opp den overlevelsesgevinsten de norske klinikerne tror vi vil se dersom kombinasjonsbehandlingen blir innført.

Vi forventer at bruken i norsk klinisk praksis vil være i tråd med preparatomtalen, selv om dette *ikke* er tilfellet for bevacizumab monoterapi i dag. Dersom doseringen for bevacizumab i kombinasjon med

olaparib blir anbefalt redusert, slik som for bevacizumab monoterapi, vil det i liten grad påvirke IKER. Dersom doseringen for bevacizumab i kombinasjon med olaparib *ikke* reduseres, slik som for bevacizumab monoterapi, har det svært stor påvirkning på IKER. Vi vet ikke hvordan en redusert dose for bevacizumab monoterapi eventuelt påvirker den observerte effekten fra PAOLA-1 studien, så det er ikke mulig å estimere et slikt scenario med både endring i effekt og kostnad.

I den kliniske studien som ligger til grunn for analysene, har noen av pasientene i intervensjonsarmen blitt behandlet på nytt med PARP-hemmer. Dette vil, ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert, ikke være aktuelt i norsk klinisk praksis. For best mulig samsvar mellom målte effekter og kostnader, har Legemiddelverket valgt å inkludere disse behandlingkostnadene i vår hovedanalyse. Videre er det en noe lavere andel av pasientene i komparatorarmen som i studien fikk PARP-hemmer i andre linje enn andelen som får dette i norsk klinisk praksis. Begge disse faktorene bidrar trolig til at Legemiddelverkets IKER i hovedanalysen er noe overestimert i vår hovedanalyse.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: Det er beregnet at 65 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab i år 5. I tidligere metodevurderinger av olaparib har antallet pasienter aktuell for olaparib vært underestimert sett i sammenheng med faktiske tall fra reseptregisteret. Legemiddelverket har ingen gode tall på hvor mange som i dag får PARP-hemmer i andre linje som vil være aktuelle for olaparib i kombinasjon med bevacizumab i første linje. Vi har derfor ikke forsøkt å anslå ev. innsparinger ved at behandling flyttes fra andre til første linje for noen pasienter, men vil likevel påpeke at dette vil redusere budsjettkonsekvensen noe. Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med olaparib i kombinasjon med bevacizumab som vedlikeholdsbehandling i første linje vil det ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 68 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Statens legemiddelverk, 28-10-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Malene Nerland
Tove Ragna Reksten

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft 2015. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lynparza%20oppdatert%20notat%20+%20rapport.pdf>.
2. Statens legemiddelverk. Olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi 2020. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_121_Olaparib_Lynparza_kreft%20i%20ovarieepitel-eggleder-prim%C3%A6r%20peritoneal%20kreft_metodevurdering-%20offentlig.pdf.
3. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2019. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. . 2020.
4. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(8):1449-55.
5. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(3):764-75.
6. Oncolex. Eggstokk- og egglederkreft: Oslo universitetssykehus HF; 2014 [updated 17.07.2014]. Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft: Helsedirektoratet; 2016 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft/>].
8. European Medicines Agency. Preparatomtale for Lynparza. 2019.
9. Beslutningsforum for nye metoder. Beslutningsforum - sak 38-20202020. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Saksdokumenter%20Beslutningsforum%20for%20nye%20metoder%2027.%20april%202020.pdf>.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Avastin 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_no.pdf.
11. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
12. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
13. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1274-84.
14. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28.
15. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.

16. European Medicines Agency. Variation report, Lynparza (EPAR) 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2016;19(4):431-9.
18. Hellesnes R, Myklebust TÅ, Fossa SD, Bremnes RM, Karlsdottir A, Kvammen O, et al. Testicular cancer in the cisplatin era: Causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):5006-.
19. van Hout B JM, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.; 2015.
20. Ara R W, A.J.,. NICE DSU Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models 2011. 2011.
21. NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy. 2016.
22. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler2020. Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2005.2020.pdf>.
23. Statens legemiddelverk. Enhetskostnader V12020. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382-92.
25. Dahl M, Sørbye LW. *Hospice Lovisenberg. Sykepleien*. 2003;91(13):34-9.
26. Norum J, Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Undlien DE, et al. BRCA mutation carrier detection. A model-based cost-effectiveness analysis comparing the traditional family history approach and the testing of all patients with breast cancer. *ESMO Open*. 2018;3(3):e000328.
27. Beslutningsforum for nye metoder. Beslutningsforum - Sak 089-20202020. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2021092020%20-%20Sakspapirer%20offentlig%20versjon.pdf>.
28. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med bevacizumab.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er gjennomsnittsalder fra PAOLA-1 studien som er 60,2 år, se også forklaring under kapittel 3.1. Kliniker har vurdert det som relevant i norsk klinisk praksis.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁷. Tabell 29 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 29: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	60,2
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	19,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	4,99
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,8

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

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

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell A 1, under, viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁸ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁰. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹². De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (28), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70^{13f} (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i

⁸ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹¹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹³ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹⁶ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

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

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tall fra reseptregisteret viser at det i 2018, 2019 og 2020 var henholdsvis 62, 64 og 185 kvinnelige enkeltpasienter som fikk behandling med olaparib. Ifølge godkjent innført bruk skal dette i 2018 og 2019 være pasienter med BRCA-mutasjon som får olaparib i *andre linje* og i 2020 inkludere pasienter som får olaparib som *monoterapi vedlikeholdsbehandling* i første linje. Tall fra reseptregisteret viser et høyere pasientestimat enn det som ble vurdert som aktuelt i metodevurderingene av olaparib som *monoterapi vedlikeholdsbehandling*. I de to metodevurderingene ble det estimert at det var rundt 30-35 nye pasienter aktuell i første linje og i andre linje var det estimert 19 pasienter. Et slikt avvik mellom estimerte og observerte pasienttall kan skyldes at olaparib benyttes til pasienter også uten BRCA-mutasjon, at det benyttes til pasienter med mindre avansert sykdom, eller at PARP-hemmere benyttes i flere linjer. Ifølge klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med, er gjentatt behandling med PARP heller ikke aktuelt i norsk klinisk praksis (2). Tall fra reseptregisteret viser at 185 pasienter mottar olaparib i dag, som er ca. 40 % av alle med ovarialkreft diagnose per år. Legemiddelverket mener de to tidligere metodevurderingene av olaparib for ovarialkreft har underestimert pasientantallet for bruk av olaparib.

Det er usikkerhet i hvor mange pasienter som vil få et tilbud med kombinasjonsbehandling olaparib og bevacizumab, men Legemiddelverket mener at en antagelse på ca. 50 kvinner som AstraZeneca har estimert er noe lavt, og dette støttes også av tilbakemeldingene fra klinikerne. Fra PAOLA-1 studien er det ca. 50 % av populasjonen som er HRD-positive (HRD+), og dette stemmer også med at HRD+ forekommer i inntil 50 % av serøse ovarialkrefttilfeller. Legemiddelverket antar at 250 pasienter av ca. 500 pasienter med ovarialkreft er HRD-positive og aktuell for behandling med olaparib dersom/når HRD-testing blir tilgjengelig. Av disse får 185 pasienter olaparib i dag. Legemiddelverket mener det er en rimelig antagelse at de resterende, 65 pasienter, vil være aktuelle for olaparib i kombinasjon med bevacizumab. AstraZeneca antok en innfasing fra 9 til 49 pasienter i år 5, og at det er HRD-positive uten BRCA-mutasjon som inngår i pasientestimatet. Legemiddelverket legger til grunn samme andel for innfasing, men at det i år 5 er 65 nye pasienter som er aktuell for behandling med olaparib i kombinasjon med bevacizumab.

Pasientestimatene tar ikke hensyn til pasienter som får olaparib i dag. Ved en eventuell innføring av kombinasjonsbehandling er det sannsynlig at en del av disse pasientene vil få tilbud om bevacizumab-behandling i tillegg, hvis de kvalifiserer til kombinasjonsbehandlingen. Det er usikkerhet i om disse

pasientene vil få tilbud om bevacizumab og hvor mange pasienter det eventuelt gjelder, Legemiddelverket ser derfor bort fra dette i denne metodevurderingen.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab	12	21	41	58	65
Bevacizumab	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall nye pasienter som er forventet å bli behandlet med Lynparza og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Lynparza IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab	0	0	0	0	0
Bevacizumab	12	21	41	58	65

A.2.3 Estimat av legemiddelkostnad per år

Legemiddelkostnadene per år er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelprisene er basert på maks AUP inkl. mva. uten diskontering.

Utgifter per pasient representerer et vektet gjennomsnitt siden pasienter faller fra underveis i behandlingen. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient for Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab er på ca. 1,1 mill. NOK i år én, og 530 000 NOK i år to.¹⁷ Legemiddelutgiften per pasient for bevacizumab er ca. 500 000 NOK i år én og 30 000 NOK i år to. Totalt vil den gjennomsnittlige legemiddelutgiften per pasient for Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab være på 1,63 mill. NOK og for bevacizumab alene vil den være 530 000 NOK.

¹⁷ ca. 30 000 NOK av summen i år to inngår i år tre av modelltekniske grunner. De som får behandling i måned 24 (42 % får olaparib) er modellert som en kostnad i år 3. Etter dette er det neglisjerbare kostnader siden det bare er en liten andel (1-2 %) av pasientene som mottok lengre behandling med olaparib i PAOLA-1 studien enn to år som er anbefalt behandlingsslengde ifølge preparatomtalen.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per år – dersom Lynparza blir tatt i bruk (maks AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	13 269 456	5 853 693	354 100	-	-
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		23 590 143	10 406 565	629 511	-
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			45 705 903	20 162 720	1 219 677
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				64 872 894	28 618 055
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					72 244 814
Sum	13 269 456	29 443 836	56 466 568	85 665 125	102 082 546

Tabell 4: Legemiddelutgifter per år – dersom Lynparza IKKE blir tatt i bruk (maks AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	5 912 634	350 774	-	-	-
Bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		10 511 349	623 599	-	-
Bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			20 365 738	1 208 222	-
Bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				28 906 209	1 714 896
Bevacizumab, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					32 191 005
Sum	5 912 634	10 862 123	20 989 337	30 114 431	33 905 902

A.2.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

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

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab får offentlig finansiering	13 269 456	29 443 836	56 466 568	85 665 125	102 082 546
Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab ikke får offentlig finansiering	5 912 634	10 862 123	20 989 337	30 114 431	33 905 902
Budsjettvirkning av anbefaling	7 356 822	18 581 713	35 477 231	55 550 694	68 176 644

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 68 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

AstraZeneca la i sitt budsjett til grunn at hver enkelt pasient fikk lavere dosering (basecase forutsetning) med Lynparza (olaparib) og bevacizumab enn det som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Behandlingslengden som AstraZeneca la til grunn i sine budsjettberegninger var basert på full behandling i ett år, og ikke perioden en pasient i gjennomsnitt vil motta behandling slik det er modellert i den helseøkonomiske analysen og Legemiddelverket sin fremstilling av budsjettkonsekvenser.

A.2.5 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt, og andre behandlingstkostnader i forbindelse med å motta enten Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab eller bevacizumab monoterapi. Budsjettkonsekvensene blir ca. 3 % høyere enn beregnet i tabell 5 (over) ved inkludering av kostnader for oppfølging når pasientene er i progresjonsfri helsetilstand, kostnader ved bivirkninger og kostnader for HRD-testing. Forskjellen i budsjett blir høyere siden pasienter er noe lenger i progresjonsfri helsetilstand ved behandling med Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab som monoterapi. Detaljerte beregninger av budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten er utelatt siden endringen på 3 % som kan knyttes til innføring av Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab er marginal.

Ved å se på de totale kostnadene før og etter progresjon vil budsjettkonsekvensene være ca. 20 % lavere enn beregnet i tabell 5. Forskjellen i budsjettkonsekvenser er som følge av høyere kostnader i etterfølgende behandling etter progresjon for de som har mottatt bevacizumab som monoterapi, hvor en andel av pasientene mottar PARP-hemmer. Det er usikkert hvor stor andel av pasientene som vil få PARP-hemmer etter progresjon og hvor lenge de vil motta behandling, men det er fra den ene klinikerens indikert at opp mot 50 % av de som ikke tidligere har fått PARP-hemmer får dette i senere linje. Når en tar utgangspunkt i at behandlingen med PARP-hemmer flyttes en linje fremover og legger til grunn at den ikke vil bli erstattet av noen annen PARP-hemmer i andre linje der den benyttes i dag, vil det være betydelige innsparinger i andre linjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover og de reelle budsjettkonsekvensene blir lavere enn det som er beregnet i denne metodevurderingen.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT



AstraZeneca AS - Nordic Marketing Company
Visitors: Fredrik Selmers vei 6, Oslo
P O Box 6050 Etterstad, NO-0601, Norway
T: +47 21 00 64 00
F: +47 21 00 64 01
astrazeneca.com

22. september 2021

VEDLEGG 1

AstraZeneca (AZ) kommentar til hurtig metodevurdering av Lynparza (olaparib) i kombinasjon med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling for eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet

AstraZeneca (AZ) takker Legemiddelverket (SLV) for en god og konstruktiv prosess. Vi setter pris på de analysene som er gjort for å sette den kliniske effekten av Lynparza inn i et norsk behandlingsperspektiv. Kreft i eggstokk-, eggleder-, eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Det er derfor, for både norske relevante pasienter og klinikere, positivt at vi nå nærmer oss en beslutning om Lynparza i kombinasjon med bevacizumab godkjennes for sykehusfinansiering til en utvidet HRD-positiv gruppe.

Vi mener likevel det er et behov for å belyse aspekter som kan medføre at Lynparza egentlig er mer kostnadseffektiv enn hva som fremgår av Legemiddelverkets analyser, og som vi vil ber fagdirektørene og Beslutningsforum ta med i sin vurdering:

Etter AZ sin mening er noen deler av SLVs metodevurdering konservative, spesielt de langsiktige ekstrapoleringene av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). SLV bemerket at ekstrapoleringene de har gjort underestimerer faktisk og forventet langsiktig totaloverlevelse i denne pasientpopulasjonen. Selv om SLV gir en begrunnelse for at de har sett bort fra disse basert på de kliniske ekspertenes oppfatning, mener vi likevel det er problematisk, siden det ikke fullt ut tar høyde for den store PFS-gevinsten som tillegg av Lynparza har vist i den HRD-positive populasjonen. Som nevnt i vår innsendte dokumentasjonspakke til metodevurderingen, regnes pasienter som er progresjonsfrie i mer enn 5 år som langtidsresponderende med lav risiko for tilbakefall. Det har blitt vist i epidemiologiske studier ved eggstokkreft at jo lengre pasienten forblir fri for tilbakefall, desto større er sannsynligheten for å forbli tilbakefallsfri. Derfor ville det være overraskende hvis den store gevinsten i PFS man ser for Lynparza i PAOLA-1 studien ikke også vil gi en betydelig gevinst i totaloverlevelse på lang sikt.

Selv om dataene er umodne i PAOLA-1, så er Lynparza en etablert behandling for eggstokkreft med modne data fra tidligere kliniske studier. Langsiktige OS-data ble nylig publisert fra SOLO2, som studerer Lynparza som vedlikeholdsterapi ved 2. linje behandling av BRCA muterte avansert eggstokkreft (Poveda et al. 2021). Median OS forbedret med 12,9 måneder med vedlikeholdsbehandling med Lynparza i forhold til placebo, ujustert for 38% av pasienter i placebogruppen som gikk over til å motta påfølgende behandling med PARP-hemmer (hasardrate HR 0,74; 95% KI 0,54–1,00; p = 0,054). Median OS forbedret med 16,3 måneder med vedlikeholdsbehandling med av Lynparza i forhold til placebo, etter justering for påfølgende behandling med PARP-hemmer hos placebopasienter (HR 0,56; 95 % KI 0,35–0,97).

Femårige PFS-data har også blitt publisert fra SOLO1, som studerer Lynparza som vedlikeholdsterapi ved 1. linjebehandling av BRCA-mutert eggstokkreft (Banerjee et al. 2020). Fordelen fra 2 års vedlikeholdsbehandling med Lynparza vedvarer utover behandlingens slutt, og etter 5 år var 48,3% av pasientene progresjonsfrie mot



20,5% med placebo. Median progresjonsfri overlevelse var 56,0 måneder med Lynparza og 13,8 måneder med placebo (HR 0,33 [95% KI 0,25–0,43]).

Selv om populasjonene i SOLO1- og SOLO2-studiene skiller seg noe fra PAOLA-1, viser resultatene at de tidlige kliniske fordelene for Lynparza som ble observert i disse studiene har blitt opprettholdt også etter hvert som mer modne data har blitt tilgjengelige.

Videre synes pasientgrunnlaget som legges til grunn i Legemiddelverkets rapport å virke noe høyt jfr. de kalkyler AZ har gjort basert bl.a. på tall fra kreftregisteret, hvor mange som antas å bruke bevacizumab i klinisk praksis i dag og manglende praksis for HRD testing. Den totale årlige budsjettkonsekvens blir da, etter AZ sin mening, følgelig også noe for høy.

AstraZeneca har tilbudt en rabatt som AZ antar gjør Lynparza kostnadseffektiv for nevnte pasientgruppe. Vi ber derfor om at beslutning fattes for Lynparza raskest mulig for trengende pasienter.

Referanser

Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO1. Oral presentation the ESMO congress 2020.

Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620-