

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

IDnr 2020_050.

Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

11-07-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i 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).

VURDERING AV ZEJULA TIL BEHANDLING AV OVARIALKREFT

Kva er Zejula?

Zejula er ein kreftmedisin som hindrar kreftceller i å reparere skada DNA. Dermed dør kreftcellene. Zejula er tablettar og blir brukt til vedlikehaldsbehandling av eggstokk-, eggleder eller bukhinnekreft (ovarialkreft). Standardbehandling i dag er kirurgi og kjemoterapi, og deretter tett oppfølging hos kreftlege («vent og sjå»).

Kor alvorleg er sjukdommen?

Ovarialkreft er den tredje mest vanlege forma for underlivskreft. Symptoma er ofte vage og liknar andre sjukdommar, med til dømes magesmerter, kvalme og diaré. Sjukdommen blir derfor ofte oppdaga seint, og pasientar må oftast gjennom både operasjon og cellegiftbehandling. Ovarialkreft er alvorleg, rundt halvparten av pasientane er framleis i live fem år etter diagnosen.

Kven kan få behandling med Zejula?

Zejula blir i dag gitt som vedlikehaldsbehandling etter kirurgi til pasientar som har hatt god effekt av kjemoterapi og som har mutasjonar i BRCA-genet. I denne metodevurderinga har vi vurdert bruken av Zejula til pasientar *utan* mutasjonar i BRCA-genet. Dette utgjer rundt 93 pasientar i året i Noreg. I dag får desse pasientane tilbod om Zejula dersom dei får tilbakefall av kreften.

Kva nytte har Zejula?

Kreft er kjenneteikna av at celler deler seg ukontrollert og dannar svulstar. Desse svulstane blir operert ut, og pasientar får cellegift (kjemoterapi) etter operasjonen for å redusere risikoen for tilbakefall og for å fjerne kreftceller som er igjen etter operasjonen. Zejula blokkerer to enzym, PARP-1 og PARP-2, som hjelper celler med å reparere skada DNA når cellene deler seg. Når enzyma blir blokkert, blir ikkje DNAet reparert og cellene dør utan å dele seg. I dag får pasientar utan BRCA-mutasjonar behandling i form av tett oppfølging av kreftlegen sin etter at cellegiftkuren er over («vent og sjå»), og «vent og sjå»-behandlinga er samanlikningsgrunnlaget når vi vurderer nytten av Zejula. Zejula har fleire biverknader som kan vere alvorlege; den mest alvorlege biverknaden er reduksjon i blodceller.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Zejula ved ovarialkreft er undersøkt i fleire kliniske studiar. I studiane vart pasientane trekt ut til å få behandling enten med Zejula eller med placebo (juksemedisin). Etter fjorten månader såg ein på kor mange av pasientane i kvar gruppe som hadde fått tilbakefall av kreften. I studien levde pasientane utan BRCA-mutasjonar og som fekk Zejula i 10,9 månader (median verdi) utan at sjukdommen vart verre, medan pasientane som fekk juksemedisin levde i 7,3 månader (median verdi) utan å bli verre.

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er eggstokkreft? Du kan lese om eggstokkreft på helsenorge.no

Legemiddelfirmaet GSK har laga ein modell for å berekne korleis behandling med Zejula påverkar sjukdommen og livskvaliteten til personar med ovarialkreft. Modellen prøver å føreseie kva effekt behandlinga har så lenge pasientane lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane og berekningsmodellen som legemiddelfirmaet GSK har laga.

Studiane viser at Zejula har effekt på alle dei viktigaste symptoma ved ovarialkreft i det tidsrommet som er studert, altså minst fjorten månader. Dette er nok tid til å vise at Zejula kan utsette forverring av sjukdommen, men ikkje nok til å vise om pasientane også lever lenger. Vi har vurdert ei rekke føresetnader som GSK har gjort for å føreseie kor god effekt pasientane har av Zejula på lengre sikt enn det som er undersøkt i den kliniske studien. Legemiddelverket meiner det er nokre utfordringar ved å vurdere kva nytte behandlinga med Zejula vil ha for norske pasientar over tid. Det er fordi dokumentasjonen og studiane har nokre svakheiter og «feil» samanlikna med korleis pasientar blir behandla i norsk klinisk praksis i dag:

- Pasientar med så alvorleg sjukdom som i studien, får i Noreg i dag tilbod om behandling med eit legemiddel som heiter Avastin; nytten av Zejula målt i studien er derfor truleg større i studien enn det som er forventa i norsk klinisk praksis.
- Pasientar som opplever at sjukdommen blir verre (progresjon), får i Noreg i dag tilbod om Zejula; det var det veldig få pasientar i studien som fekk.
- Pasientane i studien er ikkje følgt opp lenge nok til å vite korleis det går med dei over lengre tid.
- Studien var ikkje designa for å studere undergruppa av pasientar utan BRCA-mutasjonar; det gjer det vanskeleg å bevise nytten for denne undergruppa.

Legemiddelverket har fått hjelp frå kliniske ekspertar på ovarialkreft i Noreg til å vurdere kva desse svakheitene betyr for analysane våre, og vi meiner vi kan akseptere uvissa knytt til utfordringane over. Vi meiner likevel det hadde vore betre å gjere ei analyse med alle pasientane, altså både med og utan BRCA-mutasjonar, sidan det er denne totalpopulasjonen Zejula er undersøkt i og har fått marknadsføringsløyve for.

Kva kostar Zejula?

Det kostar om lag 78 000 kroner med mva for ein månads legemiddelbehandling med Zejula. I tillegg kjem kostnader knytt til oppfølging hos kreftlege, slik som blodprøver, blodtrykksmålingar, og diagnostisk bilettaking (CT). Pasientar som får Zejula har behov for tettare oppfølging enn pasientar som får «vent og sjå»-behandling. Dersom Zejula blir innført som vedlikehaldsbehandling ved nyoppdaga ovarialkreft i pasientar utan BRCA-mutasjonar, vil færre pasientar bli behandla med Zejula ved tilbakefall av ovarialkreft. Det er fordi vi i Noreg berre gir slike PARP-hemmarar ein gong.

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasientar som behandlast med Zejula lever lenger utan at sjukdommen blir verre og har god livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi veit lite om kor vidt Zejula også gjer at pasientar lever lenger også etter at sjukdommen har blitt verre. Det må vi ta omsyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 78 000 kroner med mva per måned. Det tilsvarar rundt 935 000 kroner med mva kvart år. Pasientar kan få behandling med Zejula i inntil 3 år, men dei fleste får behandling i rundt åtte månader. For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Zejula må vi rekne om prisen til det vi kallar kostnaden for eit «godt leveår» (på fagspråket kalla «kvalitetsjustert leveår»). Med eit godt leveår meiner vi eitt år heilt utan sjukdom. Dette er ein standardisert måte å rekne på som gjer det mogleg å samanlikne nytten av ulike behandlingar som blir brukt mot ulike sjukdommar.

Sjølv med god behandling vil ikkje sjukdommen kunne kurerast. En person med ovarialkreft vil derfor kunne oppleve lågare livskvalitet enn ein person heilt utan sjukdom, og sjølv om kreften skulle forsvinne, vil ho få færre «gode leveår» enn ein heilt frisk person. Ein pasient som får behandling med Zejula kan rekne med å få 0,45 ekstra «gode leveår» samanlikna med pasientar som får behandling med «vent og sjå». Vi har berekna at kostnaden for eit «godt leveår» ved behandling med Zejula, vil vere rundt 1,5 millionar kroner, eller cirka 675 000 for 0,45 ekstra «gode leveår».

Kven avgjer om Zejula skal takast i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringa av sjukehusmedisin er å gje eit overslag på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for eit «godt leveår». Kor mykje det norske samfunnet er villig til å betale for eit «godt leveår», er avhengig av kor alvorleg sjukdommen er. Beslutningsforum, som er sett saman av direktørane for helseføretaka, fattar den endelege avgjerda om innføring av nye behandlingar i norske sjukehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zejula (niraparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Zejula i henhold til ID2020_050: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GSK.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 var det 487 nye tilfeller av eggstokkreft i Norge (1). Basert på estimert andel pasienter med BReast CAncer gene (BRCA) negativ status (s.k. BRCA villtype (BRCAwt)) og respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi, anslås det at ca 93 BRCAwt pasienter per år vil være aktuelle for 1. linje vedlikeholdsbehandling med niraparib i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

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

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14,9 QALY for denne populasjonen med utgangspunkt i at det ikke er gitt annen vedlikeholdsbehandling i første linje.

Behandling i norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft publisert i 2020 (2). Ved avansert BRCA negativ ovarialkreft (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon (s.k. cytoreduktiv kirurgi) etterfulgt av platinabasert kjemoterapi. Hos pasienter med høygradig kreft eller høy risiko for tilbakefall gis også bevacizumab som tillegg til kjemoterapi etterfulgt av bevacizumab vedlikeholdsbehandling. Pasienter med BRCA negativ homolog rekombinasjon (HRD)-positiv sykdom vil kunne få vedlikeholdsbehandling med bevacizumab i kombinasjon med olaparib (ID2020_009).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen utgjøres av en dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 studie av niraparib monoterapi sammenliknet med rutineovervåking for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV), høygradig kreft i

ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, etter respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi (PRIMA). PRIMA-studien inkluderte pasienter uavhengig av BRCA status, men kun pasienter med BRCA negativ sykdom vurderes i denne metodevurderingen. Resultatene er dermed basert på en *post hoc*-definert subgruppeanalyse i BRCA vill type (BRCAwt) populasjonen. Disse pasientene utgjorde ca 2/3 av den totale studiepopulasjonen (n=473 av 733 pasienter i intention-to-treat (ITT) populasjonen). Generelt vil det være usikkerhet knyttet til denne type subgruppeanalyser, pga. manglende justering for multiplisitet (dvs. manglende korrigeringsfaktor for den økte risikoen for type I feil [at man feilaktig forkaster en sann nullhypotese] som oppstår ved testing av flere hypoteser i samme studie), lavere pasientantall og risiko for ubalanse i grunnlinjekarakteristika.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS). I BRCAwt-populasjonen forlenget niraparib median PFS med 3,6 måneder sammenliknet med placebo (+ rutine overvåkning), ved 59 % av hendelsene nådd. Totaloverlevelse (OS) og tid fra randomisering til andre progresjon eller død (PFS2) var sekundære endepunkter, men disse analysene var umodne ved datakutt. Det dobbelt blindede, randomiserte studiedesignet er i utgangspunktet godt egnet til å etablere relativ effekt for 1. linjes niraparib vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lav risiko for tilbakefall, der placebo vil være et relevant sammenlikningsalternativ også for norsk klinisk praksis. Godkjent indikasjon omfatter pasienter med både høy- og lav residivisk, mens den pivotale kliniske studien (PRIMA) primært innrullerte pasienter med høy risiko for tilbakefall. I norsk klinisk praksis ville disse pasientene fått bevacizumab (+ olaparib ved defekt homolog rekombinasjon (HRD) positiv sykdom). Komparator i studien anses derfor suboptimal for tilsvarende populasjon i norsk klinisk praksis. Andelen pasienter i studien som fikk etterfølgende behandling med PARP-hemmer (5 % i kontrollarmen) var også lav sammenliknet med norske forhold (30-50 %). Legemiddelverket vurderer derfor at effekten mot placebo er godt dokumentert. Derimot vil trolig den relative effektstørrelsen observert i PRIMA-studien være overestimert sammenliknet med norske forhold, pga. suboptimal behandling i studiens kontrollarm. OS analysene er basert på umodne data og det er usikkerhet knyttet til ekstrapolering av OS utover observert tidshorisont. Det er nylig publisert data fra en annen randomisert, dobbeltblindet fase III studie som sammenlikner niraparib vedlikeholdsbehandling med rutine overvåkning i 1. linje (PRIME). I denne studien er BRCAwt en pre-definert subgruppe og en bredere pasientpopulasjon er innrullert (dvs. også pasienter med lav risiko for tilbakefall). Studien er ikke en del av denne metodevurderingen, og er ikke vurdert av Legemiddelverket, men resultatene er summert i GSKs vedlegg til rapporten.

Sikkerhet

De fleste pasientene i begge behandlingsarmene i PRIMA-studien opplevde minst én behandlingsindusert bivirkning (TEAE): 466 (96%) av 484 pasienter som fikk niraparib og 168 (69 %) av 244 pasienter som fikk placebo. Behandlingsinduserte alvorlige bivirkninger forekom hos 316 (65 %) av 484 pasienter som fikk niraparib og 16 (7 %) av 244 pasienter som fikk placebo.

Bivirkninger av alle grader som forekom hos ≥ 20 % av de 484 pasientene som fikk niraparib i PRIMA-studien (enten 200 mg eller 300 mg startdose), var anemi, kvalme, trombocytopeni, konstipasjon, fatigue, redusert trombocytverdi, nøytropeni, hodepine, insomni, oppkast og abdominalsmerter. De vanligste alvorlige bivirkningene > 1 % (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

Kostnadseffektivitet

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

- gjennomsnittlig alder fra PRIMA-studien brukes (63 år, endret fra 59,7 år)
- parametrisering av tid til behandlingsslutt (TTD) endres fra Weibull til Log-logistisk-funksjon.
- parametrisering av totaloverlevelse (OS) endres fra lognormal til et en 50/50 vekting av lognormal og log-logistisk-funksjon.
- andelen i komparatorarmen som får etterfølgende behandling med PARP-hemmer er endret fra 42,75 % anslått av GSK, til andelen i PRIMA-studien (4,47 %).
- oppfølging i progresjons-stadiet (PD) settes likt for begge armer, slik at oppfølging i intervensjonsarmen endres fra hver måned til hver 3. måned
- andelen som stopper behandling etter tre år endres fra 85 % til 100 %.
- kostnader knyttet til livets slutfase endres fra 59 001 kr til 57 844 kr.
- styrke og pakningsstørrelse for olaparib (2L) endres fra 50 mg 448 pk til 150 mg 56 pk.

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Priser i maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Niraparib	«Vent-og-se»	Differanse
Totale kostnader (NOK)	871 269	194 308	676 961
Totale QALYs	3,20	2,75	0,45
Totale leveår	4,25	3,65	0,6
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 491 782 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 134 530 NOK/LY		

GSK har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for niraparib. Merkostnad for niraparib sammenliknet med «vent-og-se» monitorering ved bruk av rabatterte pris er:

	NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
	NOK per vunnet leveår.

GSKs basecaseanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra GSKs analyse. Priser i maksimal AUP uten mva.

	Niraparib	Vent-og-se	Differanse
Totale kostnader (NOK)	905 049	355 965	549 084
Totale QALYs	3,477	2,936	0,540
Totale leveår	4,617	3,903	0,713
Merkostnad per vunnet QALY	1 015 907 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	769 742 NOK/LY		

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 62,4 millioner NOK (maksimal AUP) eller [REDACTED] NOK (LIS-pris) inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 62,4 millioner NOK (maksimal AUP) eller [REDACTED] NOK (LIS-pris alle inkluderte legemidler) inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket antar at en innføring av niraparib til den metodevurderte indikasjonen vil flytte behandling med PARP-hemmer fra 2L til 1L for mange pasienter. Det gis kun tilbud om PARP-hemmer én gang. Den reelle budsjettvirkningen for sykehusene vil derfor være noe lavere enn estimert når dagens behandlingskostnader for PARP-hemmere i andrelinje trekkes fra.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har beregnet en IKER på rett under 1 500 000 NOK/QALY (maksimal AUP uten mva.). Det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til metodevurderingen av niraparib som kan påvirke IKER i ulike retninger. Primært er disse relatert til de umodne studiedataene, med resulterende usikkerhet i framskrivningen av tid-til hendelse-dataene (PFS og OS) samt i størrelsen på de relative effektestimatene, da komparatorarmen i PRIMA-studien mottok suboptimal behandling sammenliknet med hva som gis i norsk klinisk praksis. Dette kan underestimere IKER. Det er dessuten noe usikkerhet knyttet til behandlingsslengde og doseintensitet; kortere behandlingsslengde vil redusere IKER.

PARP-hemmer gis til BRCAwt-pasienter i 2L etter adekvat respons på kjemoterapi. I norsk klinisk praksis utgjør det rundt 40 % av pasientene. I PRIMA-studien fikk i underkant av 5 % denne behandlingen. Legemiddelverket legger i vår analyse andelen fra PRIMA-studien til grunn; de reelle kostnadene til etterfølgende behandling er derfor underestimert, men samsvarer med den effekten som måles i studien. Det kan føre til at IKER er noe overestimert.

Bruk av niraparib som vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall, dvs. 2. linje, er tidligere metodevurdert av Legemiddelverket og innført. Det vil trolig være noe større utgifter knyttet til innføring av denne behandlingen i 1. linje sammenlignet med 2. linje, bl.a. grunnet økt pasientantall og trolig også lengre behandlingstid. Hvorvidt 1. linjes behandling vil gi en økt PFS- og/eller OS-gevinst sammenliknet med 2. linjes behandling kan per i dag ikke sikkerstilles, da indirekte sammenlikninger mellom studier er forbundet med stor usikkerhet, og det mangler 2. linje data for BRCAwt populasjonen. I budsjettet i denne metodevurderingen er det ikke trukket fra besparelser som vil oppstå pga lavere forbruk av niraparib i 2. linje dersom niraparib blir tilgjengelig i en tidligere linje.

INNHold

FORORD.....	2
VURDERING AV ZEJULA TIL BEHANDLING AV OVARIALKREFT	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHold	11
LOGG	13
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 PROBLEMSTILLING	15
1.2 EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT.....	15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	16
1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT SOM HAR RESPONDERET PÅ FØRSTELINJEBEHANDLING MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI	17
1.4.1 Behandling med niraparib	17
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	18
1.4.3 Komparator.....	18
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	30
3.3 KOMPARATOR	35
3.4 UTFALLSMÅL	37
3.4.2 Bivirkninger.....	46
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	50
4 ØKONOMISK ANALYSE	53
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	53
4.1.1 Analyseperspektiv	54
4.1.2 Kostnader (input data).....	54
4.2 RESULTATER.....	62

4.2.1	<i>Firmaets basecaseanalyse</i>	62
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	62
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	63
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	67
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	68
6	OPPSUMMERING	69
	REFERANSER	72
	APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK	76
	FORMÅL OG BAKGRUNN	76
	INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIUM (PICOS)	76
	STUDIESELEKSJON	77
	INKLUDERTE STUDIAR	79
	DATAUTTREKK	80
	KVALITETSVURDERING OG EIGNAHEITSVURDERING	81
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	84
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER	88
	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	88
	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	88
	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	89
	<i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	89
	<i>Estimat av utgifter per pasient</i>	90
	<i>Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	91
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	92

LOGG

Bestilling:	ID2020_050: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline AS (GSK)
Preparat:	Zejula
Virkestoff:	Niraparib
Indikasjon:	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med fremskreden (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.
ATC-nr:	L01XK02
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	29-10-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-06-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-08-2021
Klinikere kontaktet for første gang	20-11-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-06-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	04-06-2021 29-10-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-08-2021 02-12-2021
Rapport ferdigstilt:	11-07-2022
Saksbehandlingstid:	343 dager hvorav 34 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 309 dager.
Saksutredere:	Tove Ragna Reksten Helga Haugom Olsen Mathyn Vervaart
Kliniske eksperter:	Liv Cecilie Torkildsen Elisabeth Berge Nilssen
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 utsalgsspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BIRC	Blindet sentral uavhengig evaluering
BRCA	BReast CAncer gene
BRCAm	BRCA mutasjon
BRCAwt	BRCA villtype
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplett respons
CUA	Kostnadsnytte analyse (cost utility analysis)
DCO	Data cut-off/datakutt
DNA	Deoksyribonukleinsyre
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GSK	GlaxoSmithKline AS
HR	Hasardrate
HRD	Defekt homolog rekombinasjon
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HSUV	Health state utility value
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LY	Life years/leveår
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NACT	Neoadjuvant kjemoterapi
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PD	Progressed disease (om modellstadier: progredert sykdom)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS2	Tid fra randomisering til andre progresjon eller død
PR	Delvis respons
PRO	Pasientrapporterte utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TTD	Time to treatment discontinuation/tid til behandlingsslutt

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk i henhold til bestilling ID2020_50 og godkjent preparatomtale ved bruk av Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BReast CAncer gene (BRCA) negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritonealkreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Niraparib fikk første markedsføringstillatelse (MT) i 2017 og MT for den aktuelle indikasjonsutvidelsen (førstelinje vedlikeholdsbehandling) ble innvilget 29.10.2020. Niraparib er tidligere metodevurdert og innført til følgende pasientgrupper:

- 1) vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritonealkreft (ID2021_051, revurdering av ID2017_059)
- 2) vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi (ID 2019_107)(4)
- 3) vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi (ID2020_034)(5).

Den aktuelle metodevurderingen omfatter kun første linje vedlikeholdsbehandling av BRCA negativ sykdom (også kalt BRCA villtype, BRCAwt). Innsendt dokumentasjon for å vise klinisk effekt er basert på en dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie (PRIMA), der niraparib vedlikeholdsbehandling sammenliknes med placebo + rutine overvåkning (også kalt «vent og se»-monitorering). PRIMA-studien inkluderte pasienter uavhengig av BRCA mutasjonsstatus. For den aktuelle metodevurderingen, er det derfor gjort en *post-hoc* subgruppeanalyse av pasienter med BRCAwt. Disse pasientene representerer cirka 2/3 av den totale studiepopulasjonen (n=473 av 733 pasienter i intensjon-to-treat (ITT) populasjonen) og utgjøres primært av en høy-risiko populasjon.

GSK har i samsvar med bestilling sendt inn en kostnad-nytte-analyse (CUA) av vedlikeholdsbehandling med niraparib sammenlignet med «vent og se»-monitorering. Valg av komparator diskuteres i kapittel 1.4.3.

1.2 EGGSTOKK-, EGGLEDER- ELLER BUKHINNEKREFT

Epitelial ovarialkreft er en fellesbetegnelse på kreftsvulster som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene. Sykdommen er den tredje vanligste formen for underlivskreft i Norge og utgjør 90 % av all eggstokkreft (1). De epiteliale svulstene klassifiseres som serøs, mucinøs, endometrioid, klarcellet, seromucinøs og Brenner tumor der alle kategorier har benigne, borderline og maligne svulster. Svulstene deles videre inn i tre hovedtyper basert på lokalisasjon:

- tumor som utgår fra overflaten i ovariene (eggstokkreft)

- tumor utviklet i tuben (egglederkreft)
- epitelial bukhinnekreft (peritonealt karsinom)

Rundt 25 % av ovarialkrefttilfellene kan tilskrives arvelige forhold, der mutasjoner i BRCA1 og BRCA2 utgjør nesten 40 % (6). Pasienter med BRCA mutasjoner (BRCAm) har en livstidsrisiko for utvikling av ovarialkreft på 40-45 % (BRCA1) og 15-20 % (BRCA2)(2). Kimcellemutasjoner i BRCA genene forekommer hos 13-15 % av alle kvinner diagnostisert med ovarialkreft, og somatiske mutasjoner observeres hos ytterligere ca 7 %. Resterende pasienter har BRCA negativ sykdom (s.k. BRCA villtype = BRCAwt) og tilhører gruppen med spontan eggstokkreft (6). Mutasjoner, både somatisk og i kimbanen, er en positiv prediktor for overlevelse og respons på platinumterapi (7).

I Norge benyttes stadieinndeling ved FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)(2, 8). Sykdommens stadium ved oppstart av behandling har stor betydning for prognosen:

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

Sykdommen er høygradig dersom den er i stadium III eller IV. Symptomene på ovarialkreft 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.

I 2020 var det 487 nye tilfeller av eggstokkreft i Norge. Forekomsten øker med alderen med en gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt på 69 år. Insidensen har vært stabil de siste ti årene og dødeligheten har vært synkende. Rundt halvparten av pasientene er i live fem år etter diagnose, men prognosen er dårligere for pasienter med metastatisk sykdom på diagnosetidspunkt (1). Antallet første linje BRCA wt pasienter per år i Norge er usikkert. Basert på estimatene for BRCA positive populasjonen (metodevurdering Olaparib, ID2018_121(9)), anslår klinikere Legemiddelverket har konferert at ca 93 pasienter per år vil være aktuelle for den markedsførte indikasjonen i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

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

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

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 14,9 QALY.

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

1.4.1 Behandling med niraparib

- Indikasjon

Niraparib er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Niraparib er også indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

- Virkningsmekanisme

Niraparib er en hemmer av poly(adenosine diphosphate [ADP]–ribose) polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i deoksyribonukleinsyre (DNA)-reparasjon. Niraparib-indusert cytotoxisitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød. Økt niraparib-indusert cytotoxisitet er observert i tumorcellelinjer med eller uten mangler i BRCA (BReast CAncer) 1 og 2-tumorsuppressorgenene.

- Dosering

Førstelinje vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft:

Anbefalt dose av niraparib er 200 mg (to 100 mg kapsler), én gang daglig. For pasienter som veier ≥ 77 kg og har trombocyttnverdier ved baseline $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, er imidlertid anbefalt dose av niraparib 300 mg (tre 100 mg kapsler), én gang daglig. Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon eller ikke-tolerert toksisitet. Dersom pasientene opplever alvorlige bivirkninger, anbefales det som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restituere fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger.

- Bivirkninger

Bivirkninger av alle grader som forekom hos $\geq 10\%$ av de 851 pasientene som fikk niraparib som

monoterapi i de samlende PRIMA- (enten 200 mg eller 300 mg startdose) og NOVA-studiene (den pivotale studien for 2. linje vedlikeholdsbehandling), var kvalme, anemi, trombocytopeni, fatigue, konstipasjon, oppkast, hodepine, insomni, redusert trombocytverdi, nøytropeni, abdominalsmerter, redusert appetitt, diaré, dyspné, hypertensjon, asteni, svimmelhet, redusert nøytrofilverdi, hoste, artralgi, ryggsmarter, redusert leukocytverdi og hetetokter. De vanligste alvorlige bivirkningene > 1 % (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

For utfyllende informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med niraparib, henvises det til preparatomtalen (10).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft publisert i 2021 (2).

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. Ved avansert ovarialkreft (FIGO stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon (s.k. cytoreduktiv kirurgi) etterfulgt av kjemoterapi, hvor platinabasert kjemoterapi (kombinasjonsbehandling med karboplatin (AUC=5, GFR 40–125 ml/min) og paklitaksel (175 mg/m²) iv, 6 kurer med 3 ukers intervaller) er standard (ikke ved mucinøs cancer). Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi.

Vedlikeholdsbehandling startes opp etter kjemoterapi for å forlenge tiden til tilbakefall. Pasienter med høygradig kreft eller pasienter med høy risiko for tilbakefall (inoperable, st. IV, st. III primæroperert med resttumor > 1 cm, og pasienter som fikk forsinket primæroperasjon/neoadjuvant kjemoterapi) kan tilbys enten en PARP-hemmer eller vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) hemmer (bevacizumab). PARP-hemmeren olaparib er indisert som vedlikeholdsbehandling etter respons på første linje platinabasert kjemoterapi hos pasienter med BRCA1/2 mutasjoner. Bevacizumab, derimot, gis i kombinasjon med 1. linjes kjemoterapi etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med bevacizumab monoterapi og har en indikasjon som åpner for bruk uavhengig av respons på kjemoterapi og uavhengig av BRCA-status. For pasienter med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv sykdom, definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet, vil det også kunne være aktuelt å gi vedlikeholdsbehandling med bevacizumab i kombinasjon med olaparib.

1.4.3 Komparator

Behandling for ovarial kreft i Norge er sentralisert og behandlingspraksis samsvarer med de nasjonale retningslinjene. Ifølge disse, er bevacizumab anbefalt for pasienter med høy risiko for tilbakefall (definert over), der svulsten er negativ for BRCA mutasjoner (BRCAwt). For pasienter med BRCA negativ, HRD-positiv sykdom kan tillegg av olaparib til bevacizumab vedlikeholdsbehandling vurderes (se også 1.3.2). I resterende pasienter med BRCAwt gis ingen vedlikeholdsbehandling (altså «vent og se»).

Den pivotale fase 3 studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (PRIMA), inkluderte primært en pasientpopulasjon med høy risiko for tilbakefall. Legemiddelverket anser derfor at bevacizumab (+ olaparib hos HRD positive pasienter) ville ha utgjort den mest relevante komparatoren for studiepopulasjonen som ligger til grunn for denne metodevurderingen.

GSK har gjennomført en systematisk litteraturgjennomgang, sist oppdatert februar 2020, som dokumenterer effekten av eksisterende behandlingsalternativer ved første linje vedlikeholdsbehandling av avansert ovarial kreft. En analyse av disse studiene viser at det ikke er gjennomførbart å generere en robust bevacizumab ekstern kontrollarm. Legemiddelverket har derfor godtatt dokumentasjon av relativ effekt mot «vent og se»- monitorering (se Appendiks 1: Systematisk litteratursøk for ytterligere informasjon).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av MT for niraparib var PRIMA-studien (Tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over relevant studie.

Studie	Populasjon (N=733)	Intervensjon	Komparator	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PRIMA NCT02655016 , Dobbelblindet RCT, fase III. Datakutt: 17. mai 2019.	Voksne pasienter med nylig diagnostisert, avansert (FIGO III eller IV), høygradig eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft med respons (partiell (PR) eller fullstendig (CR)) på platinabasert kjemoterapi i første linje.	Vedlikeholdsbehandling med niraparib 300 mg peroralt administrert hver dag til progresjon. Protokollen ble endret 27.11.2017 til 200 mg daglig for pasienter under 77 kg eller med antall trombocytter på under 150.000 pr mm ³ .	Placebo + Rutineovervåking	- PFS	- OS - TFST PFS2 -PRO: (FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28).

Forkortelser: FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, TFST: tid til neste etterfølgende behandling, OS: total overlevelse, PFS: progresjonsfri overlevelse, PFS2: progresjonsfri overlevelse 2, definert som tid fra randomisering til progresjon på etterfølgende anticancer terapi, PRO=pasientrapporterte utfallsmål, FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index, EQ-5D-5L=EuroQoL 5L - health-related quality of life, EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-OV28: Kreftspesifikke spørreskjema for livskvalitet utviklet av den Europeiske organisasjonen for forskning og behandling av kreft.

Studiedesign

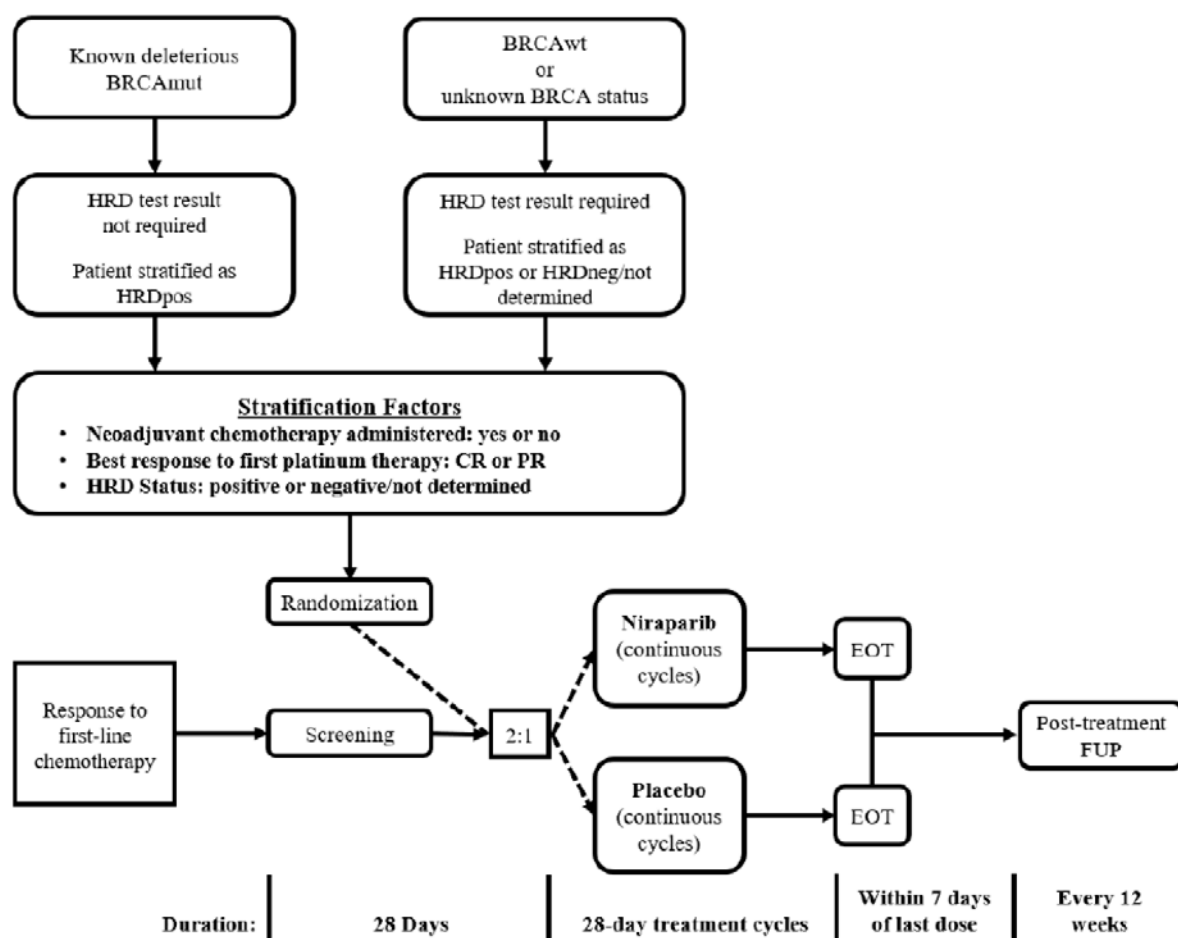
PRIMA-studien var en fase 3, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert studie der pasienter (n = 733) med avansert eggstokk-, eggleder- eller primær peritonealkreft og fullstendig- (CR) eller delvis respons (PR) på førstelinje platinabasert kjemoterapi ble randomisert 2:1 til niraparib eller placebo.

PRIMA var designet for å etablere effekten av niraparib både hos pasienter med homolog rekombinasjonsdefekt (HRD) positive svulster og i totalpopulasjonen. Primærendepunktet (progresjonsfri overlevelse (PFS)) ble testet hierarkisk: først i populasjonen med HR-defekt og deretter i den totale studiepopulasjonen. Sekundære endepunkter inkluderte totaloverlevelse (OS), tid fra randomisering til

andre progresjon eller død (PFS2) og pasientrelaterte utfallsmål (PRO). Overkryssing fra placebo til niraparib ved sykdomsprogresjon var ikke tillatt.

Pasientene ble randomisert innen 12 uker etter første dagen av den siste kjemoterapikuren. Randomisering ble stratifisert etter beste respons på første linje platinaregime (CR vs. PR), neoadjuvant kjemoterapi (NACT) (Ja vs. Nei) og HRD status (positiv, negativ eller ikke fastslått).

Iht. bestillingen, fokuserer denne metodevurderingen på subpopulasjonen av pasienter der svulsten var negativ for BRCA mutasjoner (sk. BRCAwt). Studien var ikke designet for å separat vurdere effekten i denne subpopulasjonen og alle analyser er dermed post hoc subgruppeanalyser.



Figur 1. PRIMA studiedesign. EOT: end of treatment, FUP: follow-up.

Pasientpopulasjon:

Studien inkluderte pasienter med avansert (FIGO stadium III eller IV), høygradig endometroid eller serøs ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft med respons (fullstendig eller partiell) på førstelinje neoadjuvant eller adjuvant platinabasert kjemoterapi (minst 6 og ikke mer enn 9 sykluser).

Pasienter med tidligere PARP-hemmer behandling, pasienter planlagt for bevacizumab vedlikeholdsbehandling og pasienter i stadium III med fullstendig cytoreduksjon etter primær kirurgi, ble ekskludert fra studien. Pasienter som hadde fått bevacizumab sammen med kjemoterapi (ikke vedlikeholdsbehandling), kunne innrulleres. Et utdrag av inklusjons- og eksklusjonskriteriene ses i Tabell 4.

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier i PRIMA

	Alder: ≥ 18 år
Inklusjonskriterier	- Histologisk bekreftet diagnose av avansert (FIGO stadium III eller IV), høygradig, serøs eller endometroid ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, som har fullført platinabasert kjemoterapi - Klinisk komplett respons eller delvis respons etter fullført kjemoterapi. - Pasienten må randomiseres innen 12 uker fra den første dagen i den siste syklusen med kjemoterapi. - Alle pasienter i stadium IV er kvalifiserte. Stadium III-pasienter må ha synlig gjenværende sykdom etter primæroperasjon. Pasienter med inoperabelt stadium III og IV sykdom er kvalifiserte. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 eller 1. - Villige til å gjøre en HRD-test. - Pasienter i fertil alder må ha en negativ graviditetstest 72 timer før første dosering.
Eksklusjonskriterier	- Pasienten har mucinøst eller klarcellet subtype av epitelial eggstokkreft, blandet sarkom eller uddifferensiert eggstokkreft - Pasienten har gjennomgått debulking-kirurgi >2 ganger - Pasienten skal motta bevacizumab som vedlikeholdsbehandling - Pasienten har hatt tidligere blitt behandlet med en PARP-hemmer - Pasient er blitt diagnostisert og / eller behandlet for invasiv kreft (annen type enn krefttypen i studien) mindre enn 5 år før studie-påmeldingen. - Pasienten er gravid, ammer eller forventer å bli gravid, mens hun får studiebehandling og 180 dager etter siste dose i studien.

Testing for HRD ble utført på tumorvev innhentet ved tidspunktet for opprinnelig diagnose. Testen, myChoice test (Myriad Genetics), analyserte prøvene for homolog rekombinasjon som kvantifiserer genomisk ustabilitet av svulsten og parallelt for varianter i BRCA1 og BRCA2. HRD ble definert som tilstedeværelsen av en skadelig BRCA-mutasjon, en score på minst 42 på myChoice-testen, eller begge deler. Høyere testpoeng (som varierer fra 1 til 100), er en indikasjon på et større antall genomiske abnormiteter.

Dosering

Pasienter fikk niraparib eller placebo i form av 100 mg kapsler oralt en gang daglig i 28-dagers sykluser, gitt i totalt 36 måneder eller til sykdomsprogresjon. Ved oppstart av studien (1. desember 2016) fikk alle pasientene 300 mg som startdose (n=475). 16. november 2017 ble det gjort en protokollendring der startdosen (enten 300 mg eller 200 mg) ble basert på kroppsvekt og / eller antall trombocytter, se Tabell 5. Denne alternative doseringsalgoritmen ble foreslått for å redusere risikoen for trombocytopeni, der lav kroppsvekt og lavt antall trombocytter ved grunnlinjen ble identifisert som prediktorer.

Tabell 5 Anbefalt startdose etter protokollendring.

Baseline kriterium	Startdose
≥ 77 kg og ≥ 150.000 trombocytter pr. μl	300 mg (3x 100 mg kapsler) eller placebo (3 kapsler) daglig
< 77 kg eller < 150.000 trombocytter pr. μl	200 mg (2x 100 mg kapsler) eller placebo (2 kapsler) daglig

Pågående studier

Tabell 6: Liste over aktuelle pågående studier

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
OVARIO Trial NCT03326193	A phase II study of niraparib combined with bevacizumab maintenance treatment in advanced OC following response on PBC	Combination niraparib + bevacizumab	NA (single arm study)	PFS rate at 18 months PFS OS TFST TSST TEAEs PRO	Active, not recruiting	Nov 19 2021

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I PRIMA-studien undersøkes effekten av å gi vedlikeholdsbehandling med niraparib monoterapi til pasienter med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som har respondert på platinumbasert kjemoterapi i første linje. Effekten ble vurdert både hos pasienter med HRD positive svulster og i totalpopulasjonen. Pasientene ble randomisert 2:1 (niraparib:placebo + «vent og se» monitorering) innen 12 uker etter start av siste kjemoterapi, og de ble stratifisert etter respons på denne behandlingen (komplett eller partiell respons), neoadjuvant kjemoterapi (Ja vs. Nei) og HRD status (positiv, negativ eller ikke fastslått). Pasientpopulasjonen ble ikke stratifisert for BRCA status.

Det dobbelblindede, randomiserte studiedesignet er i utgangspunktet godt egnet til å etablere en klinisk effekt av 1. linjes niraparib vedlikeholdsbehandling. Den aktuelle metodevurderingen baserer seg imidlertid på en *post-hoc* subgruppeanalyse i BRCAwt populasjonen. Generelt vil det være usikkerhet knyttet til denne type subgruppeanalyser, grunnet manglende prespesifisering av analyser, manglende justering for multiplisitet, lavere pasientantall med resulterende større usikkerhet i effektestimater, og risikoen for ubalanse i grunnlinjekarakteristika, da balansen oppnådd ved randomisering ikke lenger nødvendigvis er bevart. Disse usikkerhetsmomentene reduseres imidlertid noe ved at BRCAwt populasjonen utgjorde majoriteten (2/3) av den totale studiepopulasjonen. Videre var grunnlinjekarakteristika for BRCAwt populasjonen godt balansert med tanke på viktige prognostiske og effektmodifiserende faktorer, til tross for at BRCA status ikke var en stratifiseringsfaktor ved randomisering.

Komparator i studien var placebo + «vent og se» monitorering. Dette samsvarer med de norske behandlingsanbefalingene for pasienter med en lav risiko for tilbakefall. Den godkjente indikasjonen

omfatter pasienter med både høy- og lav residivrisk, mens PRIMA-studien primært inkluderte en pasientpopulasjon med høy risiko for tilbakefall. I norsk klinisk praksis er standardbehandling for disse pasientene bevacizumab (+ olaparib ved HRD positiv sykdom). Legemiddelverket anerkjenner at det ikke er mulig å generere en robust bevacizumab ekstern kontrollarm for studiepopulasjonen, og aksepterer derfor den relative effektvurdering gjort mot placebo (se Appendiks 1: Systematisk litteratursøk). Isolert sett fører suboptimal komparator til at den relative effektstørrelsen observert i studien trolig er overestimert sammenliknet med norske forhold, der bevacizumab er etablert behandling for høyrisiko populasjonen.

Endepunktene i studien var standard for onkologiprodukter gitt i tidlig linje og vurderes som relevante. Overkryssing var ikke tillatt per protokoll, selv om dette (2L PARP-hemmer) er standard behandling i norsk kliniske praksis. Pasienter kunne likevel motta behandling med niraparib eller annen PARP-hemmer utenfor studieprotokollen. OS og PFS 2 analysene vil derfor være konfundert med effekten av overkryssing og/eller annen behandling.

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som tilstrekkelig for å konkludere vedr. relativ effektstørrelse mot placebo. Vi påpeker likevel at forholdene ikke er helt overførbare til norsk klinisk praksis fordi

- *bevacizumab (+/- olaparib) er standardbehandling for populasjonen med høy risiko for tilbakefall; suboptimal komparator overestimerer trolig den relative effektstørrelsen av PFS.*
- *PARP-hemmer er etablert behandling i andrelinje, men overkryssing var ikke tillatt i studien; den relative effektstørrelsen av PFS2 og OS er trolig overestimert.*

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at niraparib vil brukes i henhold til markedsført indikasjon, dvs. som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III eller IV), høygradig ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi. For den aktuelle indikasjonen, pasienter uten påvist BRCA1/2 mutasjoner, antas det at behandlingen vil erstatte vedlikeholdsbehandling med bevacizumab (+ olaparib for pasienter med HRD positive sykdom) i høyrisiko populasjonen (definert i avsnitt 1.3.2.). For pasienter med lav risiko for tilbakefall, vil niraparib kunne gis som tillegg til «vent-og-se» monitorering. Klinikere antar at det årlig er aktuelt å behandle ca 70-95 nye BRCAwt pasienter per år med niraparib vedlikeholdsbehandling i første linje.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Populasjonen i den innsendte kliniske dokumentasjonen baseres på BRCAwt sub-populasjonen (n=473) fra den pivotale PRIMA-studien, der pasienter ble inkludert uavhengig av BRCA status (ITT n=733).

Iht. godkjent indikasjon hadde alle pasientene respondert på første-linje platinabasert kjemoterapi +/- bevacizumab (n=6) og hadde avansert sykdomsstadium med høy risiko for tilbakefall. I BRCAwt populasjonen var median alder 63 år. Majoriteten av pasientene hadde ECOG stadium 0 (68 %), FIGO stadium IIIc (60 %) eller IV (33 %) og oppnådde CR på første linjes kjemoterapi (68 %). Totalt 80 % av pasientene hadde ovarialkreft og 96 % hadde serøs subtype. Nesten 70 % av pasientene fikk totalt 6 sykluser av platinabasert kjemoterapi, som også er standard i Norge.

Tabell 7: Pasient- og sykdomskaraktetika i PRIMA-studien

Characteristic	BRCAwt		ITT	
	Niraparib	RS	Niraparib	RS
	N=310	N=163	N=487	N=246
Median age, years (range)	63 (35-85)	63 (41-88)	62 (32-85)	62 (33-88)
Median weight, kg (range)	66.05 (44.0-133.5)	65.50 (37.8-146.5)	66.00 (38.0-137.0)	65.55 (37.8-146.5)
Race – no. (%)				
White	280 (90.3)	147 (90.2)	436 (89.5)	219 (89.0)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Black	6 (1.9)	1 (0.6)	10 (2.1)	2 (0.8)
Asian	7 (2.3)	6 (3.7)	14 (2.9)	11 (4.5)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.2)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.2)	0
Unknown	4 (1.3)	1 (0.6)	6 (1.2)	1 (0.4)
Not reported	13 (4.2)	8 (4.9)	19 (3.9)	13 (5.3)
ECOG score - no. (%)				
0	214 (69.0)	107 (65.6)	337 (69.2)	174 (70.7)
1	96 (31.0)	56 (34.4)	150 (30.8)	72 (29.3)
International FIGO stage - no. (%)				
III	204 (65.8)	115 (70.6)	318 (65.3)	158 (64.2)
A	4 (1.3)	3 (1.8)	7 (1.4)	4 (1.6)
B	13 (4.2)	8 (4.9)	16 (3.3)	12 (4.9)
C	184 (59.4)	101 (62.0)	285 (58.5)	138 (56.1)
Not specified	3 (1.0)	3 (1.8)	10 (2.1)	4 (1.6)
IV	106 (34.2)	48 (29.4)	169 (34.7)	88 (35.8)
Primary tumor location - no. (%)				
Ovary	246 (79.4)	132 (81.0)	388 (79.7)	201 (81.7)
Fallopian tube	43 (13.9)	23 (14.1)	65 (13.3)	32 (13.0)
Peritoneum	21 (6.8)	8 (4.9)	34 (7.0)	13 (5.3)
Histologic type - no. (%)				
Serous	301 (97.1)	153 (93.9)	465 (95.5)	230 (93.5)
Endometrioid	6 (1.9)	5 (3.1)	11 (2.3)	9 (3.7)
Other	3 (1.0)	5 (3.1)	11 (2.3)	6 (2.4)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy - no. (%)				
Yes	198 (63.9)	109 (66.9)	322 (66.1)	167 (67.9)
No	112 (36.1)	54 (33.1)	165 (33.9)	79 (32.1)

Clinical response after platinum-based chemotherapy - no. (%)				
Complete response	210 (67.7)	113 (69.3)	337 (69.2)	172 (70.0)
Partial response	100 (32.3)	50 (30.7)	150 (30.8)	74 (30.0)
Cancer antigen 125 level - no. (%)				
≤ ULN	282 (91.0)	147 (90.2)	450 (92.4)	226 (91.9)
> ULN	25 (8.1)	15 (9.2)	34 (7.0)	18 (7.3)
Missing data	3 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.8)
No. of cycles of platinum-based chemotherapy - no. (%)				
6	218 (70.3)	113 (69.3)	333 (68.4)	170 (69.1)
7-9	86 (27.7)	45 (27.6)	124 (25.5)	62 (25.2)
Missing data	6 (1.9)	5 (3.1)	30 (6.2)	14 (5.7)

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

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på effektdata fra det primære data-kuttet (17. mai 2019) for BRCAwt populasjonen. Bortsett fra alder, informerer ikke de ulike grunnlinjekarakteristika modellen, disse reflekteres via effektdataene og ekstrapoleringen av disse.

Median alder i PRIMA-studien var 63 år for BRCAwt populasjonen vs. 56 år for BRCAm populasjonen. Dette er som forventet basert på litteratordata, der BRCAm-pasienter er yngre enn pasienter med BRCAwt status. I metodevurderingen for Olaparib (ID2018_121 (9)) ble median alder på 53 år akseptert av Legemiddelverket som gjennomsnittlig alder for BRCAm pasienter i Norge. I PRIMA-studien var pasientene med BRCAm noe eldre (56 vs 53 år). GSK har derfor gått ut fra at gjennomsnittsalderen for BRCAwt populasjonen vil ligge lavere i norsk klinisk praksis sammenliknet med i PRIMA-studien, og at dette vil være proporsjonalt med raten for BRCAm pasienter. Basert på dette har GSK regnet ut en gjennomsnittsalder på 59,6 år for bruk i den helseøkonomiske modellen ($53/56 \cdot 63 = 59,6$ år).

Tabell 8: Klinisk dokumentasjon vs. innsendt modell vs. norsk klinisk praksis

Patient population Important baseline characteristics	Clinical documentation / indirect comparison etc. (including source)	Used in the model (number/value including source)	Norwegian clinical practice* (including source if known)
Age, years	63 (PRIMA) <i>BRC</i> Awt Feil! Bokmerke er ikke definert.	59,6 estimation	Median age 68 ovarian cancer (Oncolex.no no longer active website: average age 59) Feil! Bokmerke er ikke definert.
ECOG status	0-1 PRIMA ITT Feil! Bokmerke er ikke definert.	Not a direct model input, reflected in efficacy data from PRIMA	Not available
FIGO stage	PRIMA <i>BRC</i> Awt 67% FIGO stage III, 33% FIGO stage IV Feil! Bokmerke er ikke definert.	Not a direct model input, reflected in efficacy data from PRIMA	Within FIGO stage III and IV group: FIGO stage III constitutes 65% and FIGO stage IV constitutes 35% (stage IV might be underestimated) Feil! Bokmerke er ikke definert.
NACT	PRIMA <i>BRC</i> Awt 64% Feil! Bokmerke er ikke definert.	Not a direct model input, reflected in efficacy data from PRIMA	20% (FIGO stage II-IV)
Residual tumour	PRIMA ITT Residual disease after PCS or IDS: 47% no visible disease, 45% visible disease Feil! Bokmerke er ikke definert.	Not a direct model input, reflected in efficacy data from PRIMA	68% no residual disease after PCS (stage IIA-IV), 32% residual disease after PCS (stage IIA-IV) Feil! Bokmerke er ikke definert.
CR	PRIMA <i>BRC</i> Awt 68% Feil! Bokmerke er ikke definert.	Not a direct model input, reflected in efficacy data from PRIMA	Not available
PR	PRIMA <i>BRC</i> Awt 32% Feil! Bokmerke er ikke definert.	Not a direct model input, reflected in efficacy data from PRIMA	Not available

Legemiddelverkets vurdering

Det norske kvalitetsregisteret for gynekologisk kreft inkluderer per i dag ikke BRCA status.

Representativiteten av studiedataene for *BRC*Awt populasjonen i norsk klinisk praksis kan derfor ikke valideres basert på den innsendte dokumentasjonen. I klinisk praksis antas pasienter med *BRC*Awt utgjøre ca 75 % av den totale ovarialkreft populasjonen. Legemiddelverket vurderer derfor at data fra totalpopulasjonen i klinisk praksis i tilstrekkelig grad vil være relevant for *BRC*Awt populasjonen i PRIMA-studien.

Sammenliknet med totalpopulasjonen (BRCAwt og BRCAm) i klinisk praksis var median alder i studiepopulasjonen noe lavere (63 vs 68 år). Dette kan trolig forklares av inklusjonskriteriene, der krav om gjennomført platinabasert kjemoterapi og ECOG status 0-1 vil ha ekskludert en andel av de eldre pasientene. Ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med vil en større andel av pasienter i norsk klinisk praksis kunne være eldre og/eller ha dårligere funksjonsstatus (ECOG ≥ 1) og dermed høyere grad av komorbiditet. Dette er faktorer som gjerne er knyttet til dårligere prognose og økt risiko for bivirkninger. Andelen slike pasienter vil imidlertid trolig være relativt begrenset mtp. kravet om gjennomgått første-linje platinumbasert kjemoterapi.

GSK har i den helseøkonomiske modellen valgt å benytte en lavere alder enn median alderen rapportert i PRIMA-studien (59,6 år vs. 63 år). Aldersestimatet er basert på akseptert gjennomsnittsalder for BRCAm pasienter i metodevurderingen for Olaparib (ID2018_121(9)). Legemiddelverket mener imidlertid at omregningen basert på BRCAm pasienter i den pivotale olaparib studien (SOLO-1) er tynt begrunnet, og anser at studiepopulasjonen i PRIMA-studien i tilstrekkelig grad vil være representativ for gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis. Dette er også i overensstemmelse med median alder (63 år) rapportert i niraparib armen i «ikke-kimcelle BRCAm kohorten» i NOVA studien (den pivotale studien for 2. linje indikasjonen). I den pivotale studien for olaparib+bevacizumab 1. linje vedlikeholdsbehandling (PAOLO-1) var median alder noe lavere (61 år i niraparib armen). I denne studien hadde imidlertid 30 % av pasientene en BRCA-mutasjon, forenlig med lavere alder ved diagnose. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke en gjennomsnittlig alder på 63 år i den helseøkonomiske modellen. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at median alder i PRIMA-studien er relevant for norske forhold.

Andelen pasienter med BRCAwt var også noe lavere i PRIMA-studien sammenliknet med norsk klinisk praksis (64 % vs. 75 %). PRIMA-studien inkluderte opprinnelig kun pasienter med HRD+ status, hvorav BRCA mutasjoner er blant de vanligst forekommende. Inklusjon av pasienter med HRDneg status ble først tillatt på et senere tidspunkt gjennom en vesentlig endring av studieprotokollen. Dette kan ha bidratt til å berike studiepopulasjonen med pasienter med BRCAm status. Videre var det et krav om respons på kjemoterapi for innrulling i studien. Ettersom responsratene på kjemoterapi generelt ligger lavere for pasienter med BRCAwt sykdom, kan dette også mulig forklare den noe lavere andelen BRCAwt pasienter.

I følge de kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med var også andelen pasienter som mottok neoadjuvant kjemoterapi (65 %) noe høyere i PRIMA enn i norsk klinisk praksis (18 % i 2020)(11). For øvrig var pasientkarakteristika i studien forenlig med målpopulasjonen slik definert i godkjent indikasjon.

Legemiddelverket vurderer at populasjonen i PRIMA-studien er tilstrekkelig overførbar til norsk klinisk praksis. Vi endrer gjennomsnittsalder i den helseøkonomiske modellen til 63 år.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at niraparib vedlikeholdsbehandling i 1. linje vil forskrives og administreres i henhold til godkjent indikasjon og dosering angitt i preparatomtalen (se også 1.3.1). Anbefalt startdose av niraparib er 200 mg (to 100 mg kapsler), én gang daglig. For pasienter som veier ≥ 77 kg og har trombocytverdier ved baseline $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, er anbefalt startdose av niraparib 300 mg (tre 100 mg kapsler), én gang daglig. Pasienten kan fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller toksisitet. Preparatomtalen angir ingen maksimal behandlingstid. I PRIMA-studien var maksimalt 3 års behandlingstid tillatt. Pasienter kunne imidlertid fortsette med behandling også utover 3 år, dersom legen vurderte at pasienten hadde fortsatt fordel av behandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I PRIMA-studien ble niraparib gitt i doser og med behandlingsvarighet som er i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen. Studien ble innledet med en startdose på 300 mg en gang daglig hos 475 pasienter (av disse ble 317 randomisert til niraparib-behandlingsgruppen vs. 158 til placebo-behandlingsgruppen). Startdosen ble endret med tillegg 2 av protokollen til et individualisert doseringsregime. Etter dette fikk pasienter med en kroppsvekt ved grunnlinjen ≥ 77 kg og trombocytverdi ved grunnlinjen $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ administrert niraparib 300 mg (3×100 mg kapsler) eller placebo (3 kapsler) daglig mens pasienter med kroppsvekt ved grunnlinjen < 77 kg eller trombocytverdi ved grunnlinjen $< 150\,000/\mu\text{l}$ fikk administrert niraparib 200 mg (2×100 mg kapsler) eller placebo (2 kapsler) daglig. Av de totalt 238 pasientene som fikk individualisert dosering, var det 122/156 i niraparibgruppen og 61/82 pasienter i placebogruppen som fikk 200 mg dosen. Det er derfor begrensede data på effekt og sikkerhet av 200 mg dosen. Separate data for BRCAwt populasjonen er ikke presentert.

Ved tidspunktet for det primære data-kuttet (17. mai, 2019), var median oppfølgingstid 13,8 måneder (fra $<1,0$ til 28 måneder). I den totale studiepopulasjonen stod totalt 37 % av pasientene i niraparib-armen og 28 % av pasientene i placebo-armen fortsatt på behandling. Median relative doseintensitet var 63 % for niraparib og 99 % for placebo. I BRCAwt populasjonen stod 28,4 % av pasientene i niraparib-armen fortsatt på behandling, og median tid på behandling var 8,3 måneder.

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

Intervensjonen i modellen er niraparib administrert oralt. Behandlingsvarighet er basert på PRIMA-studien. Pga. umodne data ved tidspunkt for den primære effektanalysen, er det estimert en gjennomsnittlig behandlingstid på 12 måneder, basert på median PFS for BRCAwt populasjonen på 10,9 måneder. Dosering i modellen er basert på den faktiske distribusjonen over de første 18 syklene, med en etterfølgende stabilisering av doseringen.

GSK har i sin basecase valgt å framskrive tid til behandlingsavbrudd (TTD) ved hjelp av en Weibull funksjon. Log-logistisk funksjon gav den beste statistiske tilpasningen, men denne ble vurdert som ikke

klinisk plausibel, da den ble ansett overpredikere andelen pasienter på behandling ved slutten av Kaplan-Meier (KM)-kurven (Figur 2). Tabell 9 summerer «godness-of-fit» informasjonskriteriene for TTD.

Tabell 9: AIC og BIC informasjonskriterier for de parametriske funksjonene for TTD, BRCAwt populasjonen

Distribution	Niraparib	
	AIC	BIC
Exponential	1558.94	1562.68
Weibull	1555.19	1562.66
Gompertz	1560.21	1567.67
Log-logistic	1549.03	1556.50
Lognormal	1558.73	1566.20
Generalised Gamma	1551.88	1563.08
Gamma	1553.25	1560.72

Basert på PRIMA-protokollen appliseres en 3 års stoppregel i modellen; GSK antar at 85 % av pasientene som fortsatt står på behandling ved 3 år vil avslutte behandlingen.

Den modellerte gjennomsnittlige behandlingsvarigheten med Weibull distribusjonen og en 3 års stoppregel var 0.99 år.

Proportion of patients

Figur 2

Det antas at ingen pasienter som får niraparib i 1L vil få PARP-hemmer i 2L.

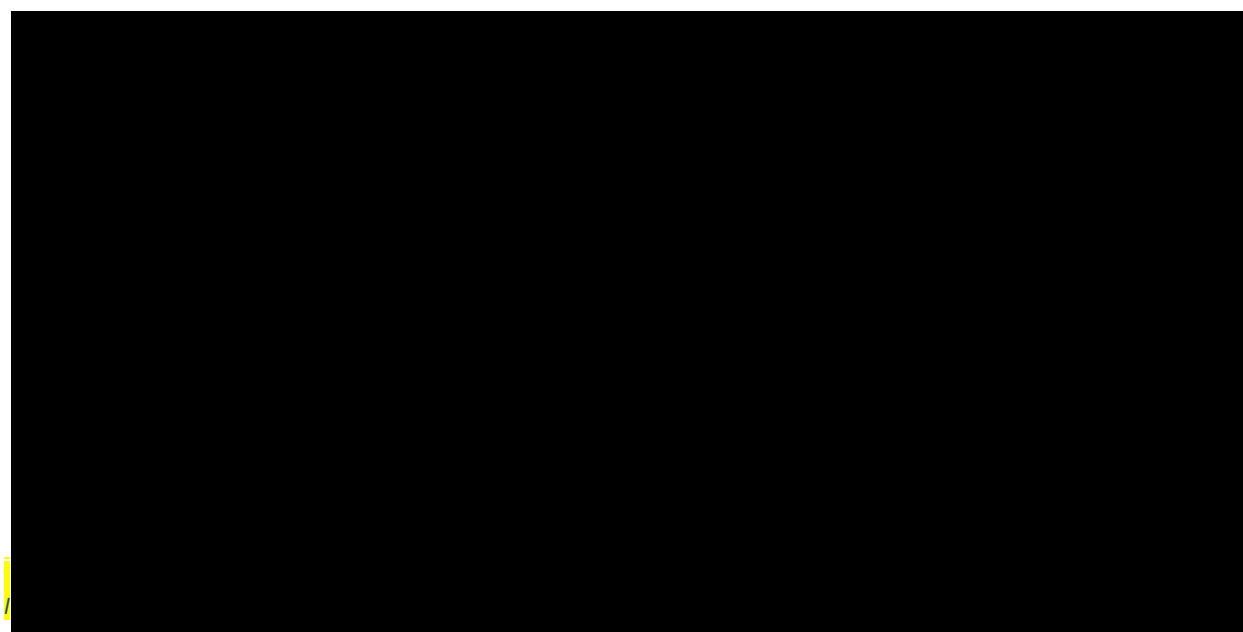
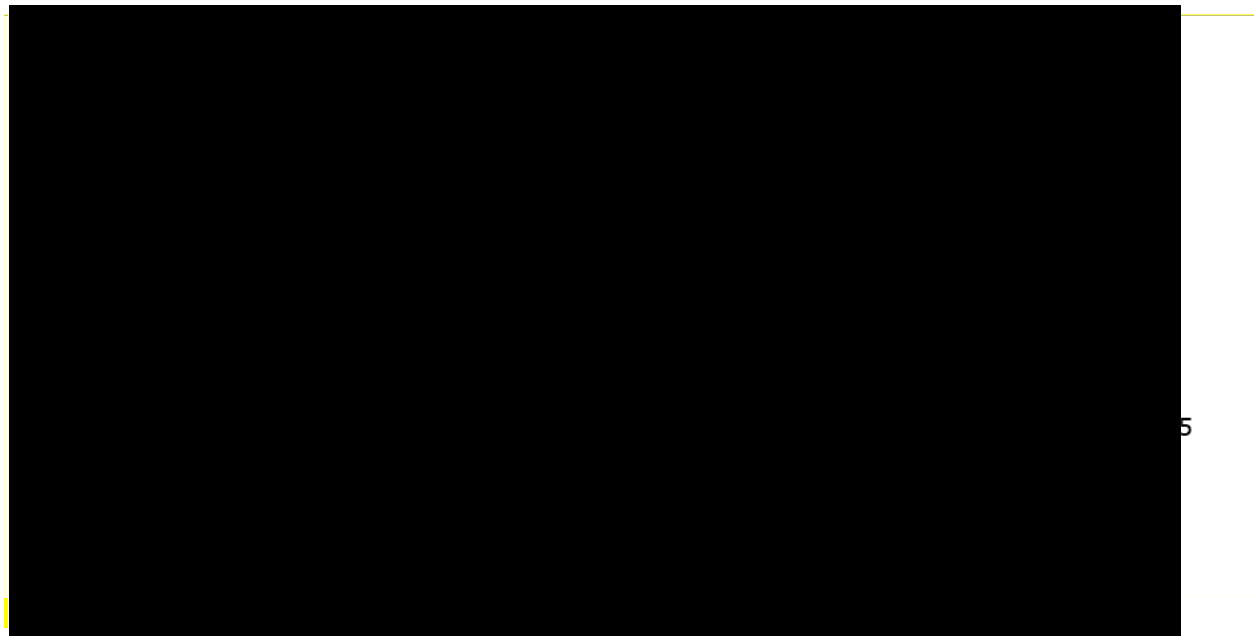
Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at man i norsk klinisk praksis vil behandle med niraparib i 1. linje i henhold til godkjent preparatomtale, og at behandlingsvarighet og doseintensitet for BRCAwt pasientene ikke vil skille seg vesentlig fra den som er observert for målpopulasjonen i PRIMA-studien.

Det er imidlertid flere kilder til usikkerhet vedrørende den faktiske bruken av førstelinjes vedlikeholdsbehandling med niraparib i klinisk praksis. I PRIMA-studien ble startdosen endret fra 300 mg til 200 mg gjennom et sent protokolltillegg, og kun ca. 35 % av pasientene ble randomisert til 200 mg dosen. Det er forventet at det i klinisk praksis vil være en større andel pasienter som starter på 200 mg dosen. Ved behandlingsstart vil dermed niraparibeksponeringen være lavere enn observert i studien. Det er uklart hvordan dette vil påvirke doseintensiteten for det totale behandlingsforløpet (se kap. 4). Median doseintensitet i PRIMA-studien var bare på 63 % og speiler behovet for dosereduksjoner.

Videre er det uklart hvorvidt en lavere startdose vil ha implikasjoner for klinisk effekt. Det fins lite data på den godkjente 200 mg startdosen og studien var ikke designet for å sammenlikne effekten av ulike doseregimer. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vurderte en potensiell dose-effekt for niraparib 200 mg vs. 300 mg ved søknaden om markedsføringstillatelse. CHMP beskriver at en sammenlikning av de to startdosene (både i hele pasientpopulasjonen og hos de HRD-positive pasientene) indikerer at effekten ikke opprettholdes på lik linje for 200 mg dosen vs. 300 mg dosen. Den potensielle effekt-reduksjonen ser imidlertid ut til å være beskjeden og tilgjengelig data er ikke robuste nok til å trekke en klar konklusjon (12). I PRIMA-studien ble det observert sammenliknbar eksponering under det totale behandlingsforløpet for de to dose-gruppene, forenelig med en høy andel dosereduksjon i 300 mg gruppen. Legemiddelverket har derfor lagt til grunn at utgifter til behandling fra PRIMA-studien kan overføres til norske forhold.

Det er usikkerhet knyttet til behandlingsvarighet, da den korte oppfølgingstiden ikke tillater konklusjoner vedr. hvor stor andel av pasientene som vil være aktuelle for behandling i ≥ 3 år. Framskrivning av TTD er i GSKs basecase basert på en Weibull funksjon (se Figur 2). Det er videre gjort en antagelse om at 85 % av pasientene som fremdeles står på behandling etter tre år vil avslutte behandling, og at de resterende 15 % vil behandles videre og følge framskrivningskurven for seponering. Legemiddelverket anser at log-logistisk kurven gir en mer realistisk prediksjon av TTD (Figur 3), da denne kurven har en bedre statistisk og visuell tilpasning til studiedataene og dessuten følger PFS-kurven bedre (se 3.4.1 og Figur 4).



Legemiddelverket legger til grunn at maksimal anbefalt behandlingstid vil følges i norsk klinisk praksis, og at samtlige pasienter (100 %) vil avslutte behandling etter tre år. Dette bekreftes av de klinikere Legemiddelverket har konferert med. Dersom man i Norge velger å behandle pasienter lengre enn 3 år, vil legemiddelutgiftene og IKER øke. Motsatt vil IKER være overestimert dersom flere pasienter enn i modellen avslutter behandling før 3 år.

Legemiddelverket legger til grunn i sin hovedanalyse den samme bruken av niraparib som ble vist i PRIMA-studien. Legemiddelverket har endret framskrivningsfunksjon for TTD fra Weibull til Log-logistisk, da

denne har en bedre statistisk og visuell tilpasning til studiedataene og bedre reflekterer at pasienter oftest behandles til progresjon. Videre har Legemiddelverket endret antagelsen om behandling utover 3 år, der Legemiddelverket forventer at 100 % av pasientene vil avslutte behandlingen før eller ved 3 år.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I følge de nasjonale retningslinjene er bevacizumab anbefalt for pasienter med høy risiko for tilbakefall, der svulsten er negativ for BRCA mutasjoner (BRCAwt). Bevacizumab gis da i kombinasjon med første linje kjemoterapi, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med bevacizumab monoterapi, uavhengig av respons på kjemoterapi. For pasienter med BRCAwt og HRD positiv sykdom, er vedlikeholdsbehandling med olaparib og bevacizumab i kombinasjon et nylig godkjent behandlingsalternativ. For resterende pasienter med BRCAwt gis ingen vedlikeholdsbehandling (altså «vent og se»).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I PRIMA-studien var komparator placebo + «vent og se», dvs. ingen vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi. Overkrysning var ikke tillatt per protokoll, men pasienter kunne motta behandling med niraparib eller annen PARP hemmer utenfor studieprotokollen.

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

I innsendt økonomisk modell er det «vent og se»-regimet som er komparator. Basert på innspill fra norske kliniske eksperter GSK har konferert med antas det at 42,75 % av pasientene som progredierer i komparatorarmen vil få behandling med PARP-hemmer i ≥ 2 . linje. Forutsetningene som brukes i modellen er presentert i Tabell 10.

Tabell 10 Klinisk dokumentasjon vs. innsendt modell vs. norsk klinisk praksis.

Comparator	Clinical documentation (including source)	Used in the model (number/value including source)	Expected Norwegian clinical practice (including source if known)
Dosing watch and wait	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Length of treatment watch and wait before progression	mPFS <i>BRCA</i> wt: 7,4 months. Feil! Bokmerke er ikke definert.	Output model Mean PFS 1,32y mPFS: 7,35m	Mean platinum-free interval (PFI) 12 months (not <i>BRCA</i> specific). Feil! Bokmerke er ikke definert.
PARP inhibitor 2L	PRIMA: 4.5% Feil! Bokmerke er ikke definert.	43% of patients who progress receive PARP inhibitor (UK clinical input, i.e., % CR & PR multiplied with 95%) Duration: NOVA PFS 9,3 months Niraparib dosing in 2L: 200mg Olaparib: SPC	Could be more penetration with PARP inhibitors in 2L than what follows from PRIMA. Dosing for olaparib is based on SPC and for niraparib assumed average dose of 200mg.

Legemiddelverkets vurdering

PRIMA-studien inkluderte primært en pasientpopulasjon med høy risiko for tilbakefall.

Handlingsprogrammet anbefaler vedlikeholdsbehandling med bevacizumab til disse pasientene. For pasienter med HRD positiv sykdom anbefales i tillegg kombinasjonsbehandling med olaparib. Klinikere som Legemiddelverket har konferert angir at behandling av ovarial kreft i Norge er sentralisert, og behandlingspraksis samsvarer med de nasjonale retningslinjene. Legemiddelverket anser derfor at bevacizumab (+/-olaparib) ville ha utgjort den mest relevante komparatoren for studiepopulasjonen som ligger til grunn for denne metodevurderingen (se også Legemiddelverkets vurdering avsnitt 2).

GSK har gjennomført en systematisk litteraturgjennomgang, sist oppdatert februar 2020, som dokumenterer effekten av eksisterende behandlingsalternativer for den aktuelle indikasjonen. En analyse av disse studiene viser at det ikke er gjennomførbart å generere en robust indirekte sammenligning av bevacizumab og niraparib for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har derfor godtatt dokumentasjon av relativ effekt mot placebo + «vent og se»- monitorering (se Appendiks 1: Systematisk litteratursøk).

I PRIMA-studien var det kun en liten andel av pasientene som fikk behandling med PARP-hemmer i ≥ 2 . linje. Det kan derfor ikke utelukkes at placeboarmen i den helseøkonomiske modellen er underbehandlet og dermed underpresterer sammenlignet med en tilsvarende populasjon i norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen har GSK lagt til grunn at 42,75% av pasientene vil få behandling med PARP-hemmer i andre linje. Legemiddelverket mener det er problematisk å legge inn en mye høyere andel pasienter med etterfølgende PARP-hemmer enn det som ble gitt i studien, da dette gir økt ressursbruk uten at en tilsvarende økning i forventet effekt i komparatorarmen kan modelleres. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke etterfølgende behandling slik det er gitt i PRIMA-studien, men ekskluderer eksperimentelle behandlinger som er gitt; se også kapittel 4.1.2.

Legemiddelverket anser at bevacizumab (+/-olaparib) ville ha utgjort den mest relevante komparatoren for studiepopulasjonen denne metodevurderingen gjøres på. Da det ikke kunne genereres en robust bevacizumab kontrollarm, aksepteres relativ effekt mot placebo. Effektstørrelsen vil imidlertid sannsynligvis være overestimert sammenliknet med norske forhold. Placebo er relevant komparator for en stor del av pasientpopulasjonen behandlingen har fått MT for (dvs. pasienter med lav risiko for tilbakefall), men disse pasientene inngikk imidlertid ikke i PRIMA-studien. Legemiddelverket godtar ellers bruken av inputdataene for komparatorarmen fra PRIMA-studien i modellen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved tidspunktet for den primære effektanalysen (17. mai 2019), var median oppfølgingstid for totalpopulasjonen 13,8 måneder. På dette tidspunktet hadde 55 % (niraparib) og 66 % (placebo) av BRCAwt pasientene hatt en PFS hendelse. Data for OS var umodne (under 15 % av pasientene var døde). PFS-2 data ble ikke analysert for BRCAwt populasjonen, men i totalpopulasjonen var også disse dataene umodne (ca. 20 % av pasientene hadde progrediert etter 2L-behandling).

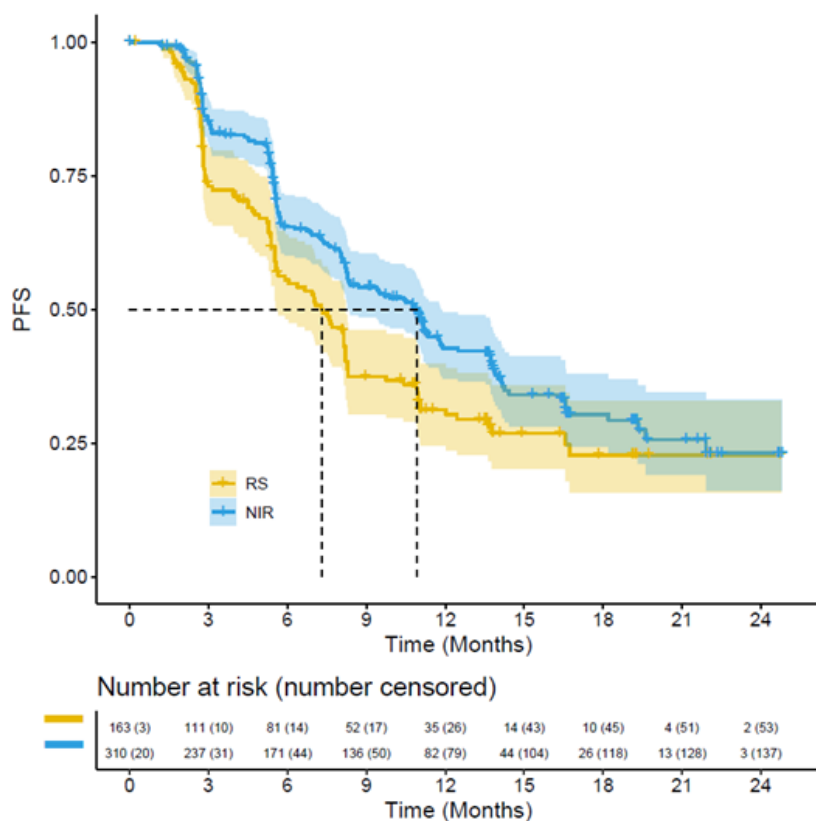
Det primære endepunktet, PFS, ble basert på blindet sentral uavhengig evaluering (BICR) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versjon 1.1. I BRCAwt populasjonen forlenget niraparib median PFS med omtrent 3,6 måneder sammenlignet med placebo.

Tabell 11: Progresjonsfri overlevelse (PFS) i BRCAwt populasjonen og i totalpopulasjonen (ITT)

	BRCAwt population*		Total (ITT) population	
PFS based on BICR (months)	Niraparib (N=310)	RS (N=163)	Niraparib (n=487)	RS (n=246)
Median (95% CI)	10.91 (8.31, 11.83)	7.33 (5.62, 8.21)	13.8 (11.8,15.2)	8.2 (7.3,9.4)
Censored observations, n (%)	140 (45.2%)	55 (33.7%)	255 (52.4)	91 (37.0)
Event rate, n (%)	170 (54.8)	108 (66.3)	232 (47.6)	155 (63.0)
p-value	<0.01		<0.001	

Hazard ratio (95% CI)	0.705 (0.554, 0.898)	0.613 (0.500,0.752)
-----------------------	----------------------	---------------------

*post hoc-analyse, ikke justert for multiplisitet, RS = routine surveillance.



Figur 5: KM plot for PFS, niraparib vs. placebo/rutine monitorering (RS) i BRCAwt populasjonen

Total overlevelse (OS) var i PRIMA-studien et sekundærendepunkt og dataene var ved datakutt (17.05.2019) umodne (Tabell 11).

Tabell 12: Totaloverlevelse (OS) i BRCAwt populasjonen og i totalpopulasjonen (ITT)

	BRCAwt population		Overall (ITT) population	
Endpoint			Niraparib (n=487)	RS (n=246)
Overall Survival				
Median OS (95% CI)			30.3 (30.3, NE)	NE (25.0, NE)
Censored observations, n (%)			439 (90.1)	215 (87.4)
Event rate, n (%)			48 (9.9)	31 (12.6)
p-value			0.1238	
HR (95% CI)			0.70 (0.442,1.106)	

Innsendt helseøkonomisk modell

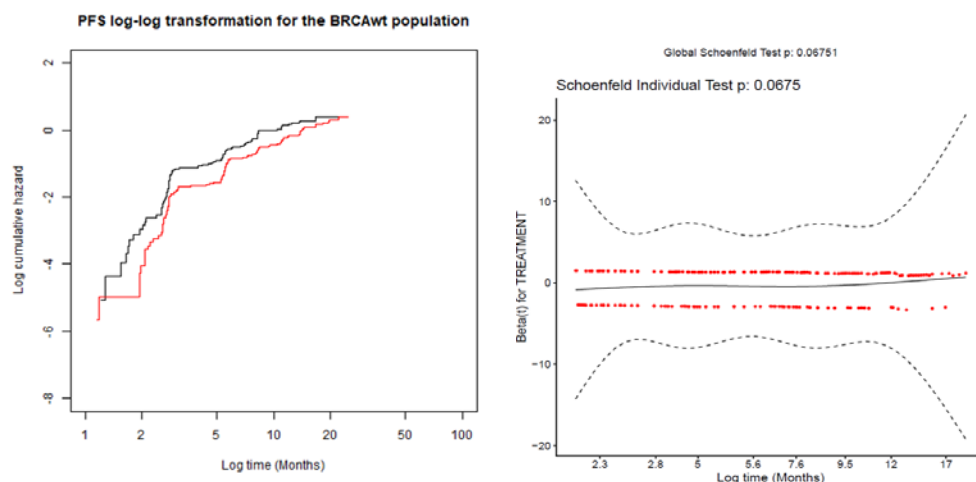
Tid til hendelsesdata for niraparib og for «vent og se» (placebo)-populasjonen ble hentet fra BRCAwt populasjonen i PRIMA-studien og analysert basert på det primære datakuttet 17. mai 2019. For å estimere kumulativ PFS og OS over tidshorizonten i modellen, ble parametriske overlevelseskurver tilpasset pasientnivådata fra studien og ekstrapolert utover oppfølgingstiden i studien. Standard parametriske modeller inkludert eksponentiell, Weibull, lognormal, log-logistisk, Gompertz, generalisert gamma og gamma ble benyttet på datasettet. Valg av distribusjon ble basert på følgende kriterier:

- Visuell inspeksjon og tilpasning til KM data fra PRIMA-studien
- Inspeksjon av log-kumulative hazard plot
- Statistisk tilpasning (Akaike's Information Criterion (AIC)/ Bayesian Information Criterion (BIC))
- Klinisk plausibilitet vurdert av norske kliniske eksperter.

Grunnet biologisk plausibilitet kan ikke PFS- og OS-kurvene krysse hverandre; PFS absorberer også hendelsen død, og det kan derfor ikke være flere hendelser i OS kurven enn i PFS kurven. Ekstrapolerte kurver ble derfor tilpasset med en formel som skulle sikre at PFS alltid var lavere enn OS.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Logkumulativ hasard plott og plott av Schoenfeld residualer for PFS antyder at behandlingseffekten sannsynligvis vil variere over tid, dvs. at man ikke kan anta proporsjonal hasard (Figur 6). I samsvar med retningslinjene for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, ble uavhengige modeller brukt separat på hver studiearm.

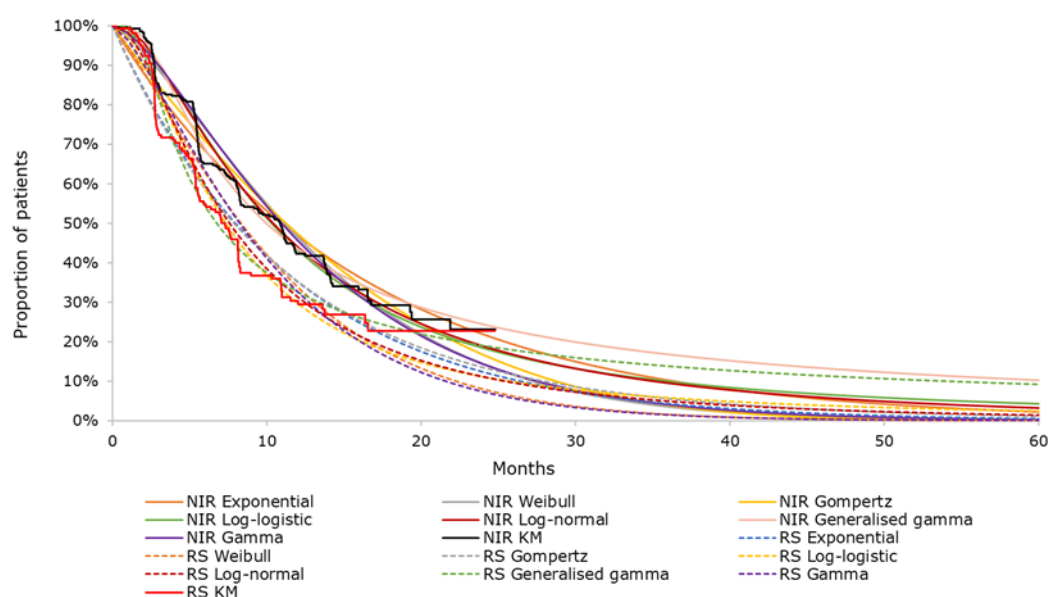


Figur 6: Logkumulativ hasard plot (til venstre) og Schoenfeld residualer (til høyre) for PFS

De ulike distribusjonene ble vurdert basert på statistisk (AIC og BIC) og visuell tilpasning til KM-data i tillegg til klinisk plausibilitet. Generalisert Gamma var den best tilpassede distribusjonen fra et statistisk ståsted, men ble vurdert som for optimistisk av de kliniske ekspertene. De akselererte failure time (AFT) modellene (log-logistic and lognormal kurvene) hadde andre og tredje beste statistiske tilpasning og ble vurdert som klinisk plausible. Tabell 13 summerer "goodness-of-fit" informasjonskriteriene for PFS ekstrapoleringene og Figur 7 viser de uavhengige framskrivningskurvene for BRCAwt populasjonen.

Tabell 13 AIC og BIC informasjonskriterier for de parametriske funksjonene for PFS, BRCAwt populasjonen.

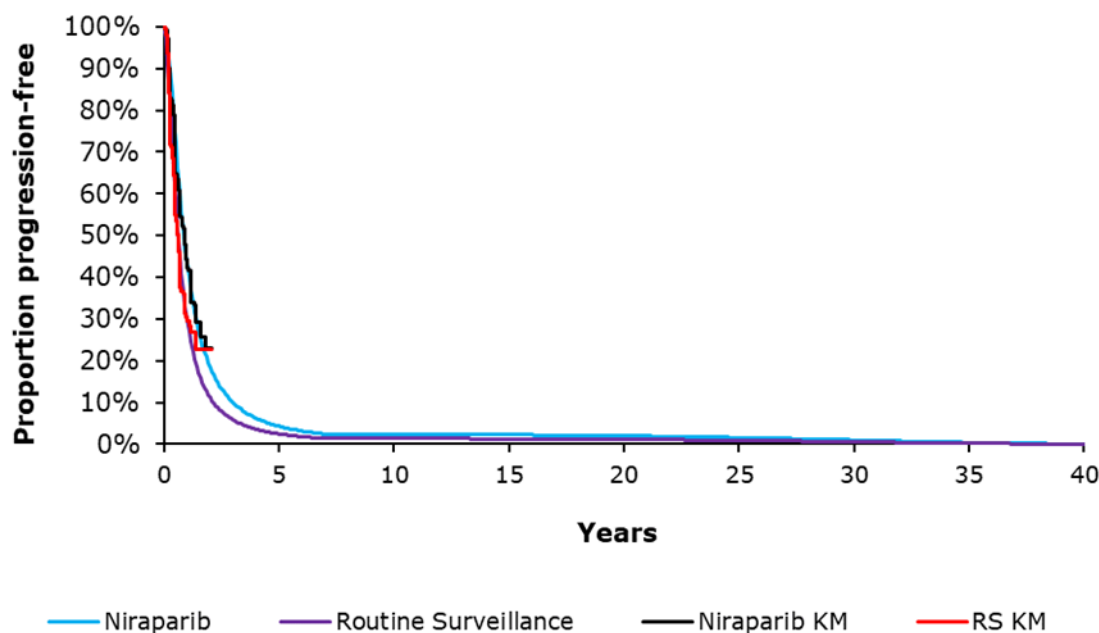
Distribution	Niraparib		RS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1280.53	1284.20	745.23	748.31
Weibull	1263.85	1271.19	741.33	747.48
Gompertz	1279.20	1286.54	747.11	753.26
Log-logistic	1247.71	1255.05	721.85	728.00
Lognormal	1238.23	1245.57	716.23	722.38
Generalised Gamma	1232.09	1243.10	702.75	711.97
Gamma	1257.20	1264.54	736.38	742.53



Figur 7: Uavhengige PFS kurver for niraparib og RS, BRCAwt populasjonen.

GSK valgte en log-logistisk distribusjon for sin basecase for modellering av PFS, og begrunnet dette med at denne var noe mer optimistisk både for RS og niraparib. Lognormal distribusjonen ble vurdert i en scenarioanalyse. For å fange potensialet for lang-tid remisjon ble det adoptert et tidspunkt for kurasjon ved 7 år, basert på RWD fra Edinburgh Ovarian Cancer Database og innspill fra norske kliniker. Etter dette tidspunktet ble overlevelse modellert basert på mortalitetsrisik i den allmenne populasjonen (fra Statistics Norway livstabeller) for de pasienter som fremdeles var progresjonsfrie. Det var ikke lagt inn økt

dødelighetsrisiko for kreftoverlevende. Figur 8 viser den log-logistik framskrivningskurve for niraparib og placebo med kurasjonstidspunkt ved 7 år.



Figur 8: Log-logistiske PFS kurver for niraparib og RS, BRCAwt populasjonen.

Legemiddelverkets vurdering av PFS

I BRCAwt populasjonen viser PRIMA-studien en median PFS gevinst for niraparib på omtrent 3,6 måneder (HR= 0,7) sammenlignet med placebo (10,9 måneder vs. 7,3 måneder). Det er en liten men klinisk meningsfylt PFS-gevinst. 55 prosent av pasientene i niraparib-armen hadde progrediert, mot 66 prosent i placeboarmen.

Inspeksjon av hasardfunksjonen viser en først økende og deretter minkende hasard; hasarden minker hurtigere i RS-armen. En avtakende hasard er biologisk plausibelt gitt forventningen om at en viss andel av pasientene vil forbli progresjonsfrie og antas kurert (se videre diskusjon under). Formen på hasardfunksjonen er forenlig med formen på log-logistisk-funksjon, men også lognormal og generalisert gamma har en lignende form. PFS-dataene er umodne, og det er ikke hensiktsmessig å tillegge statistisk tilpasning av funksjonene alene for stor vekt. Legemiddelverket er enig i GSKs valg av framskrivningsfunksjoner for PFS (log-logistisk for begge armer). Denne har god visuell tilpasning, og gir de klinisk mest plausible kurvene for progresjonsfri overlevelse. Legemiddelverket har ingen gode data for ekstern validering av resultatene, men har sammenholdt med langtidsestimaterne våre for BRCAm og HRDpos pasienter i våre tidligere metodevurderinger (9, 13). Estimaterne er noe lavere (Tabell 13), og reflekterer trolig kjent dårligere prognose i BRCAwt-pasienter (14). Vi har testet framskrivning med lognormal i en scenarioanalyse.

Tabell 14: PFS-estimer ved framskrivning med log-logistisk-funksjon

Treatment	Median (months)	Mean (years)	Proportion progression-free at (years)				
			1	5	10	20	30
Niraparib	10,31	1,82	43,30 %	4,31 %	2,39 %	1,8%	0,6%
RS	7,35	1,28	29,70 %	2,47 %	1,36 %	1,0%	0,4%

Videre er Legemiddelverket enige med GSK i at det er lite sannsynlig at pasienter som etter en viss tid (varierende fra 5 til 10 år (15)) forblir progresjonsfrie vil få tilbakefall. I prinsippet ville ikke standard parametriske funksjoner tilpasset KM-data basert på den korte oppfølgingen i studien fange opp en slik stabilisering i hasarden over hele tidshorizonten i modellen. Derfor aksepterer Legemiddelverket bruken av et knekkpunkt i modellen, og at standard dødelighetsrate benyttes som proxy for PFS etter dette knekkpunktet. Dette er i tråd med våre tidligere metodevurderinger på sykdomsområdet.

Legemiddelverket har vurdert om det foreslåtte overgangstidspunktet på 7 år er akseptabelt. Basert på data fra Edinburgh Cancer Centre (15), der EFS (*event free survival*) stabiliserer seg fra år 8, og i tråd med innspill fra kliniske eksperter, aksepterer Legemiddelverket det foreslåtte overgangstidspunktet på 7 år. Et knekkpunkt på 10 år er benyttet i en scenarioanalyse Tabell 27.

Totaloverlevelse (OS)

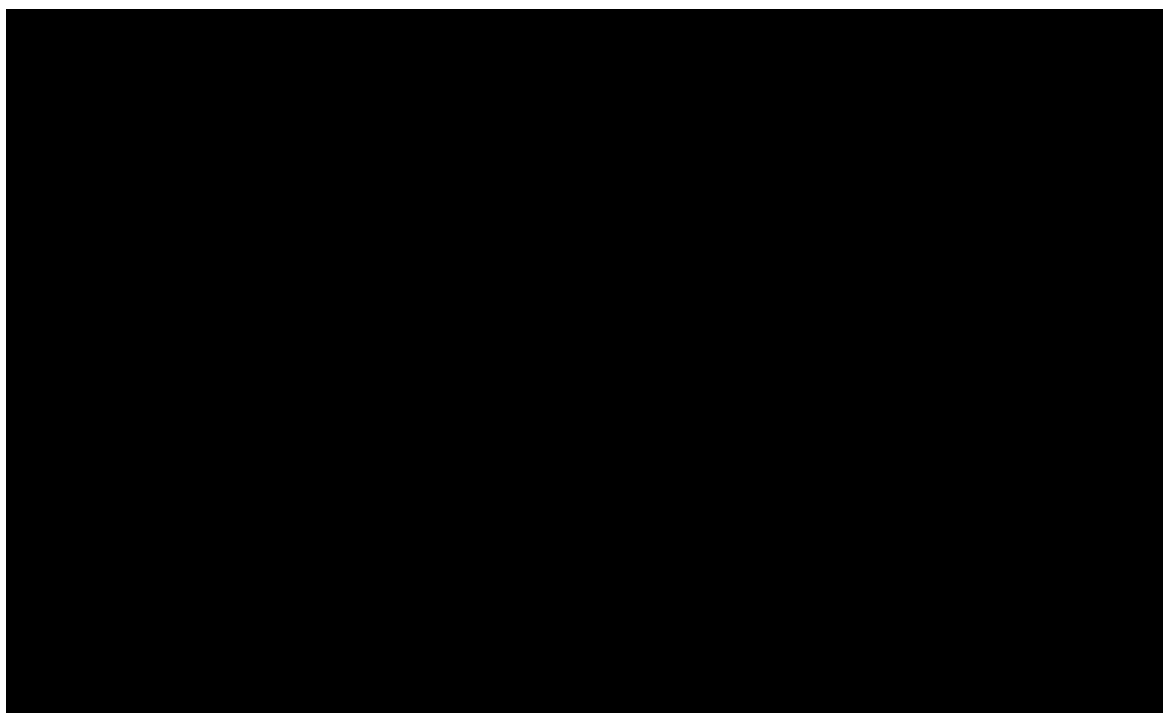
OS-dataene fra PRIMA-studien er umodne, og GSK har ikke funnet noen alternative kilder til OS-data for førstelinje BRCAwt populasjonen. De vurderte det derfor som mest passende å bruke data fra PRIMA-studien til å informere OS ekstrapoleringene i kost-effekt analysen. Som for PFS, antyder logkumulativ hasard plot og Schoenfeld residualer for OS at behandlingseffekten sannsynligvis vil variere over tid. Parametriske funksjoner ble derfor tilpasset uavhengig til de to armene i studien og statistisk tilpasning ble vurdert basert på AIC/BIC informasjonskriteriene (Tabell 15).

Tabell 15 AIC og BIC informasjonskriterier for de parametriske funksjonene for OS, BRCAwt populasjonen.

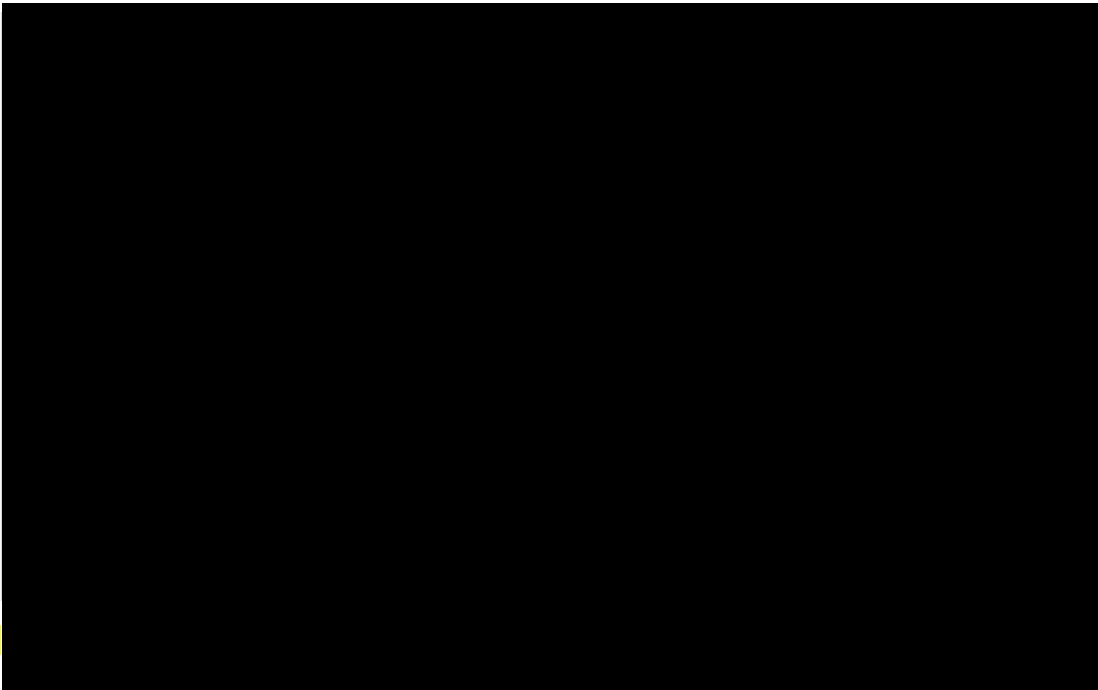
Distribution	Niraparib		RS		Total	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	411.74	415.48	296.95	300.04	708.69	715.52
Weibull	392.42	399.89	285.07	291.25	677.49	691.14
Gompertz	397.96	405.43	289.82	296.01	687.78	701.44
Log-logistic	392.21	399.68	284.41	290.60	676.62	690.28
Lognormal	389.64	397.11	282.99	289.17	672.63	686.28
Generalised Gamma	387.12	398.33	284.61	293.89	671.73	692.22
Gamma	391.42	398.89	284.15	290.34	675.57	689.23

Visuell inspeksjon av KM kurver ble også gjennomført, men pga. umodne data var det ikke mulig å gjøre rimelige visuelle prediksjoner for niraparib utover den observerte perioden. Som for PFS, ga generalisert

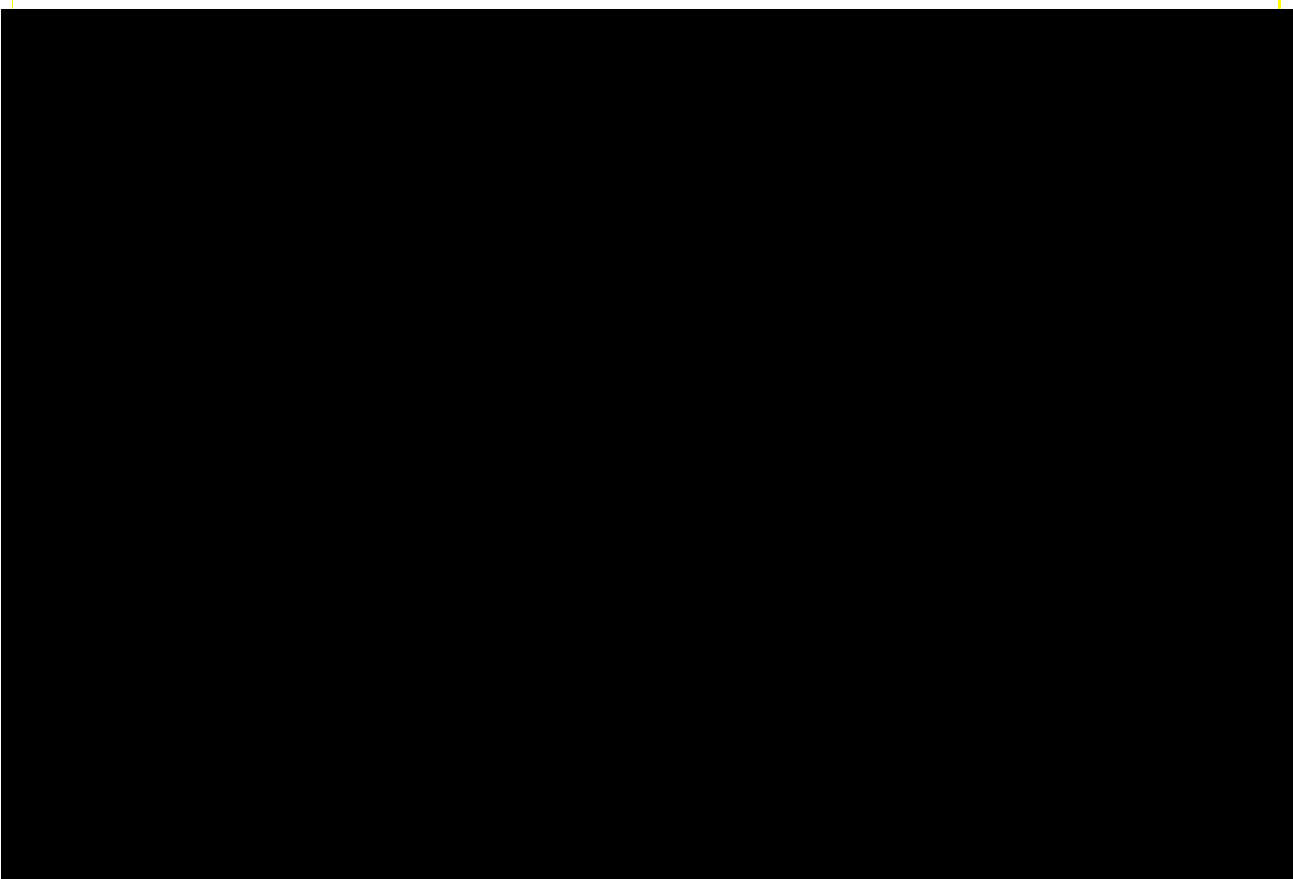
Gamma den beste statistiske tilpasningen, men denne distribusjonen resulterte i ikke-plausibel overlevelse estimer for niraparib, med 73 % av pasientene i live ved 5 år. Den eksponentielle modellen ga også for optimistiske overlevelsesestimer (25 % av pasientene i RS-armen i live ved 10 år), mens Weibull, Gompertz og Gamma kurvene ble vurdert som for pessimistiske, da alle pasientene i RS armen hadde progrediert før 10 år. Som for PFS ble de to AFT modellene vurdert være de mest klinisk plausible. GSK valgte lognormal funksjonen for sin basecase, da den hadde en noe bedre statistisk tilpasning enn log-logistisk kurven.



Overlevelsen for niraparib og RS ble deretter modellert slik at mortalitetsrisikoen for den modellerte populasjonen aldri var lavere enn mortalitetsrisikoen observert i en alders- og kjønnsmatchet generell populasjon (basert på norske livstabeller). Denne metoden ledet til ekstrapoleringene presentert i Figur 10.


*Figur**Legemiddelverket*

Legemiddelverket støtter valget om å bruke studiedata fra PRIMA-studien til å informere OS. Det finnes ikke gode eksterne data for å validere OS for komparatorarmen, men at det fra 10 år og utover er under 7 % i live anses klinisk plausibelt ut ifra at pasienter med FIGO stadium IIIc og IV har høy risiko for tilbakefall. GSKs valg om uavhengig modellering av kurvene, men med samme funksjon, støttes av Legemiddelverket. Vi er videre enig i at lognormal er et plausibelt valg av framskrivningsfunksjon med de forutsetninger GSK har lagt til grunn. OS dataene er imidlertid svært umodne og den statistiske tilpasningen (AIC/BIC) vurderes som god for begge de to AFT funksjonene (lognormal og log-logistisk). Legemiddelverket mener derfor det ikke er mulig å differensiere mellom de to funksjonene basert på visuell inspeksjon eller utelukkende basert på statistiske kriterier (AIC/BIC), men at også log-logistisk funksjonen vil være et plausibelt valg. Legemiddelverket har derfor valgt parameterisering med 50/ 50 vektning av log-logistisk- og lognormal funksjon som basecase (Figur 11). AIC ble ikke ble brukt til å estimere vektene ettersom dataene var svært umodne, og AIC tar kun utgangspunkt i observerte data, men sier ikke noe om plausibiliteten til ekstrapoleringen (16).



To ytterligere faktorer bidrar til usikkerhet og en sannsynlig overestimering av mereffekten av niraparib i PRIMA sammenlignet med hva vi kan forvente i norsk klinisk praksis:

- 1) Det er for komparatorarmen i PRIMA ikke samsvar mellom studiedata og norsk klinisk praksis når det gjelder bruk av PARP-hemmer ved progresjon (2L). I norsk klinisk praksis antas det at over 40 % av pasientene vil få behandling med en PARP-hemmer. I studien var det imidlertid under 5 % som fikk dette, noe som til tross for umodne data anses lavt.
- 2) Studiepopulasjonen i PRIMA ville etter norske behandlingsretningslinjer fått behandling med bevacizumab (induksjon og vedlikehold).

I norsk klinisk praksis er PARP-hemmer innført som vedlikeholdsbehandling fra 2. linje for platinum sensitive pasienter. Andelen PARP-naive pasienter som vil få PARP-hemmer i 2. linje anslås av klinikere Legemiddelverket har kontaktet å ligge mellom 30% og 50%. Dette er en betydelig høyere andel enn det som ble observert i PRIMA-studien.

Når det gjelder rebehandling med PARP-hemmer, er dette per i dag ikke et etablert behandlingsprinsipp. Nylig publiserte data fra en fase III RCT studie (OReO studien, NCT03106987), indikerer imidlertid at rebehandling med PARP-hemmeren olaparib kan gi en gevinst på PFS. Pasientene inkludert i OReO

studien hadde tidligere respondert på platinabasert kjemoterapi og mottatt vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmer (for eksempel olaparib), og i studien sammenlignes platinabasert kjemoterapi med eller uten vedlikeholdsbehandling av olaparib i påfølgende behandlingslinje. Sammenliknet med placebo, ble det observert en signifikant forlengelse av PFS, både for pasienter med BRCAm (4,3 måneder vs. 2,8 måneder, hasardratio (HR) 0,57; $p=0,022$) og BRCAwt (5,3 måneder vs. 2,8 måneder, HR 0,43; $p=0,002$) sykdom. Hvorvidt disse dataene vil lede til en implementering av rebehandling med PARP-hemmer i norsk klinisk praksis er ikke avklart. Legemiddelverket har imidlertid basert seg på dagens klinisk praksis og lagt til grunn at vedlikeholdsbehandling med niraparib i 1. linje vil erstatte og ikke komme i tillegg til dagens behandling med PARP-hemmer i 2. linje for de fleste pasientene, dersom førstnevnte besluttes innført.

Den relative effektstørrelsen mot standardbehandling for høyrisiko populasjonen i norsk klinisk praksis (bevacizumab +/-olaparib) er ikke etablert, da GSK ikke kunne etablere en robust ekstern bevacizumab kontrollarm (se Appendiks 1: Systematisk litteratursøk). PRIMA-studien overestimerer dermed trolig relativ effektstørrelse sammenliknet med det som kan forventes for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering – sammendrag

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

- OS data er svært umodne. På tidspunktet for DCO (17. mai 2019) var ca. 89 % av pasientene i niraparib-armen og ca. 83 % av pasientene i placeboarmen i live.
- Til tross for umodenhet i dataene ble OS for niraparib ekstrapolert over tidshorisonten. De langsiktige anslagene kan ikke valideres eksternt.
- Det er en stor usikkerhet rundt overlevelseskurvenes form over tidshorisonten.
- Det er usikkert hvorvidt den anbefalte startdosen på 200 mg gir tilsvarende effekt som en startdose på 300 mg, eller om effekten av den lavere startdosen vil være noe dårligere.
- Standardbehandling i komparator armen i PRIMA-studien (placebo + vent og se monitorering), avviker fra standard behandling av en tilsvarende høyrisiko populasjon i norsk klinisk praksis (vedlikeholdsbehandling med bevacizumab +/- olaparib). Videre var andelen som fikk standard behandling med PARP-hemmer i 2. linje betydelig lavere enn det som forventes i norsk klinisk praksis. Det er derfor trolig at effektstørrelsen i PRIMA-studien er overestimert sammenliknet med norske forhold.

Legemiddelverket har endret framskrivning av totaloverlevelse (OS) fra lognormal til en 50/50 vekting av lognormal og log-logistisk funksjon.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Niraparib som vedlikeholdsbehandling gir økt forekomst av bivirkninger sammenliknet med placebo. I preparatomtalen oppgis det at de fleste bivirkninger relatert til behandling med niraparib kan håndteres gjennom dosereduksjon eller kortvarig pause/avbrudd i behandling (10).

De fleste pasientene i begge behandlingsarmene i PRIMA-studien opplevde minst én behandlingsindusert bivirkning (TEAE): 466 (96 %) av 484 pasienter som fikk niraparib og 168 (69 %) av 244 pasienter som fikk

placebo (Tabell 16). Behandlingsinduserte alvorlige bivirkninger forekom hos 316 (65 %) av 484 pasienter som fikk niraparib og 16 (7 %) av 244 pasienter som fikk placebo.

Bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd forekom hos 58 (12 %) av 484 pasienter som fikk niraparib og 6 (3 %) av 244 pasienter som fikk placebo.

Bivirkninger av alle grader som forekom hos ≥ 20 % av de 484 pasientene som fikk niraparib i PRIMA-studien (enten 200 mg eller 300 mg startdose), var anemi, kvalme, trombocytopeni, konstipasjon, fatigue, redusert trombocyttdverdi, nøytropeni, hodepine, insomni, oppkast og abdominalsmerter. De vanligste alvorlige bivirkningene > 1 % (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

For å redusere forekomsten av trombocytopeni ble startdosen justert fra 300 mg daglig til 200 mg daglig hos pasienter med kroppsvekt < 77 kg og < 150.000 trombocytter pr. μl i løpet av PRIMA-studien. Ifølge CHMPs vurderingsrapport reduseres forekomsten av trombocytopeni (grad ≥ 3) fra 29 % i hele pasientpopulasjonen (blanding av både 300 mg og 200 mg startdose) til 15 % i pasientpopulasjonen som fikk 200 mg niraparib tilpasset pasientenes kroppsvekt og antall trombocytter (11). TEAE reduseres fra 71 % til 60 %.

Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert for BRCAwt populasjonen sammenliknet med total populasjonen.

Tabell 16: Bivirkninger registrert i PRIMA-studien for totalpopulasjonen (ITT).

Adverse Events	Niraparib (N=484)	Placebo (N=244)
	no. of patients (%)	
Overall population		
Adverse event		
Any	478 (98.8)	224 (91.8)
Grade ≥3	341 (70.5)	46 (18.9)
Treatment-related adverse event*		
Any	466 (96.3)	168 (68.9)
Grade ≥3	316 (65.3)	16 (6.6)
Serious adverse event		
Any	156 (32.2)	32 (13.1)
Treatment-related	118 (24.4)	6 (2.5)
Leading to treatment discontinuation	58 (12.0)	6 (2.5)
Leading to dose reduction	343 (70.9)	20 (8.2)
Leading to dose interruption	385 (79.5)	44 (18.0)
Leading to death	2 (0.4)	1 (0.4)
Most common adverse events†		
Anemia		
Any grade	307 (63.4)	43 (17.6)
Grade ≥3	150 (31.0)	4 (1.6)
Nausea		
Any grade	278 (57.4)	67 (27.5)
Grade ≥3	6 (1.2)	2 (0.8)
Thrombocytopenia		
Any grade	222 (45.9)	9 (3.7)
Grade ≥3	139 (28.7)	1 (0.4)
Constipation		
Any grade	189 (39.0)	46 (18.9)
Grade ≥3	1 (0.2)	0
Fatigue		
Any grade	168 (34.7)	72 (29.5)
Grade ≥3	9 (1.9)	1 (0.4)
Platelet count decreased		
Any grade	133 (27.5)	3 (1.2)
Grade ≥3	63 (13.0)	0
Neutropenia		
Any grade	128 (26.4)	16 (6.6)
Grade ≥3	62 (12.8)	3 (1.2)
Headache		
Any grade	126 (26.0)	36 (14.8)
Grade ≥3	2 (0.4)	0
Insomnia		
Any grade	119 (24.6)	35 (14.3)
Grade ≥3	4 (0.8)	1 (0.4)
Vomiting		
Any grade	108 (22.3)	29 (11.9)
Grade ≥3	4 (0.8)	2 (0.8)
Abdominal pain		
Any grade	106 (21.9)	75 (30.7)
Grade ≥3	7 (1.4)	1 (0.4)

* The determination of whether an adverse event was related to a trial treatment was made by the investigator.

† The most common adverse events were reported in at least 20% of the patients in the niraparib group and are listed in descending order of frequency.

Innsendt helseøkonomisk modell

Basert på data for forekomst av bivirkninger fra PRIMA-studien estimeres hvilken andel som opplever bivirkninger i begge behandlingsarmene. Sikkerhetsdata er presentert kun for den totale studiepopulasjonen. Kostnader til håndtering av behandlingsrelaterte bivirkninger (treatment emergent adverse events) av grad 3 og oppover som er rapportert i $\geq 5\%$ av pasientene i en av de to armene er inkludert i modellen. Tabell 15 viser oversikt over forekomst og type bivirkning som er inkludert. Se kapittel 3.4.3 for beskrivelse av helsetap knyttet til bivirkninger.

Tabell 17 Behandlingsrelaterte grad ≥ 3 bivirkninger brukt i den helseøkonomiske analysen

Adverse reactions	Frequency PRIMAFeil! Bokmerke er ikke definert.	Is the adverse reaction referred to as "important identified"? Yes/No*	Is the adverse reaction included in the model? Yes/No
Niraparib			
Anaemia	31%	Yes	Yes
Thrombocytopenia	29%	Yes	Yes
Platelet count decreased	13%	No	Yes
Neutropoenia	13%	Yes	Yes
Hypertension	6%	Yes	Yes
Neutrophil count decrease	8%	No	Yes
Routine surveillance			
Anaemia	2%	No	Yes
Thrombocytopenia	0%	No	Yes
Platelet count decreased	0%	No	Yes
Neutropoenia	1%	No	Yes
Hypertension	1%	No	Yes
Neutrophil count decrease	0%	No	Yes

Legemiddelverkets vurdering

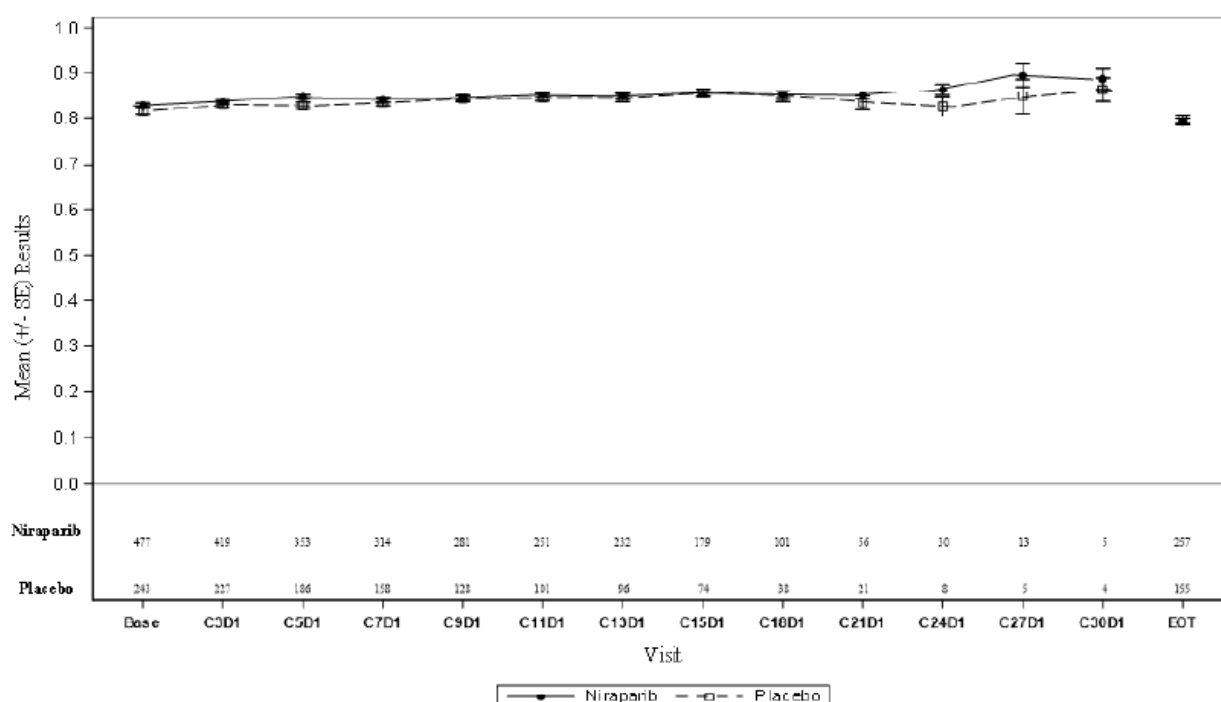
Legemiddelverket mener det er relevante bivirkninger som er dokumentert og inkludert i analysen. Det anses rimelig å anta at sikkerhetsdata for totalpopulasjonen er relevante også for BRCAwt populasjonen. Individualisert startdose basert på kroppsvekt og trombocytantall, var i studien forbundet med færre bivirkninger og redusert andel dosereduksjoner/behandlingsavbrudd. Dette er i overenstemmelse med publiserte norske registerdata for niraparib vedlikeholdsbehandling gitt i 2. linje (17).

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Analyse av helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble gjennomført i ITT-populasjonen av PRIMA-studien, og data er ikke tilgjengelig for BRCAwt subpopulasjonen. EQ-5D-5L data ble samlet inn hver 8. uke (± 7 dager) i 56 uker og deretter hver 12. uke (± 7 dager) så lenge pasientene fikk studiebehandling. Responstrater var $>99\%$ for hvert EQ-5D-domene, med liknende responstrater mellom armene (98,7 % for RS og 97,6 % for niraparib).

I ITT-populasjonen ble det observert liknende resultater for RS- og niraparibarmen under hele studieperioden. Bortsett fra ved syklus 5, der niraparib hadde en statistisk høyere verdi enn RS ($p=0.0234$) var det ingen signifikante forskjeller mellom de to armene.



Figur 12: Adjusted means and associated standard error for EQ-5D-5L by study visit in Overall population (ITT population). Abbreviations: Base=baseline; C=cycle; D=day; EOT=end of treatment; EQ-5D-5L=European Quality of Life scale, 5-Dimensions; ITT=intent-to-treat.

Innsendt helseøkonomisk modell

I fravær av norske tariffer, ble det brukt britiske befolkningsrelaterte tariffer i den helseøkonomiske analysen. Videre ble dataene mappet til EQ-5D-3L ved bruk av en algoritme av Van Hout (18). Tabell 16 under oppsummerer de «mappede» nyttevektene. Modellen inkluderer dessuten mulighet til å bruke nyttevekter fra TA598 (19), både som EQ-5D-5L og med nyttevekter for PD-stadiet hentet fra OVA-301-studien (20), samt nyttevektene brukt i TA528 (21) (fra NOVA-studien, tilbakefall av ovarialkreft (22)).

Ikke-behandlingsspesifikke «health state utility values» (HSUVs) basert på deskriptive analyser av PRIMA-studien, ble brukt til å informere base-case. Disse ble valgt da behandlingsspesifikke HSUVer for niraparib og RS hadde liknende størrelse.

Nyttevektene er aldersjustert i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Nyttetap forbundet med bivirkninger ble hentet fra nylig publiserte metodevurderinger for olaparib og niraparib som vedlikeholdsbehandlinger i ovarialkreft.

Tabell 18: Nyttevekter brukt i modellen

Health-related quality of life (HRQoL) outcome	Used in the model (numerical value)	Documentation (literature search, study, ITC)
PFD	■	PRIMA trial analysis
PD	■	PRIMA trial analysis
Anaemia	-0.12	(19, 21)
Thrombocytopenia	-0.09	(19, 21)
Platelet count decreased	-0.09	(19, 21)
Neutropenia	-0.09	(19, 21)
Neutrophil count decreased	-0.09	(19, 21)
Hypertension	-0.02	(19, 21)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra PRIMA-studien, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D, metode for mapping fra 5L til 3L, og bruk av britiske tariffer er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

GSK har brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i basecase, og Legemiddelverket støtter dette. Aldersjustering er i tråd med Legemiddelverkets anbefalinger. Når det gjelder de negative nytteverdiene som legges inn for bivirkninger, har Legemiddelverket ikke vurdert disse verdiene nøye, men benytter samme verdier som GSK har foreslått i sin hovedanalyse. Disse verdiene er også benyttet av NICE i tidligere vurderinger av niraparib og olaparib (19, 21), og noen av nytteverdiene er også brukt i en tidligere metodevurdering av olaparib (ID2018_121 (9)). Nyttevektene er høyere enn de Legemiddelverket la til grunn fra PAOLA-1-studien i metodevurderingen av olaparib+bevacizumab (13) og lavere enn de vi la til grunn fra SOLO-1-studien i metodevurderingen av olaparib monoterapi (9). Gitt at pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen av niraparib er noe eldre enn i SOLO-1, og populasjonen i PAOLA-1 også mottok bevacizumab (gir både mer bivirkninger og gis fordi pasienten er vurdert som mer alvorlig syk), er det ikke urimelig å anta at livskvalitet for pasientpopulasjonen vi vurderer nå ligger et sted mellom. I de to tidligere metodevurderingene, var det inkludert et ekstra stadium (PFS2) og vi har ingen gjennomsnittsvikter tilgjengelig for å scenarioteste nyttevektene fra SOLO-1 eller PAOLA-1 i den

modellstrukturen vi har fått for niraparib. Valg av nyttevekter har liten påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar de innsendte nyttevektene.

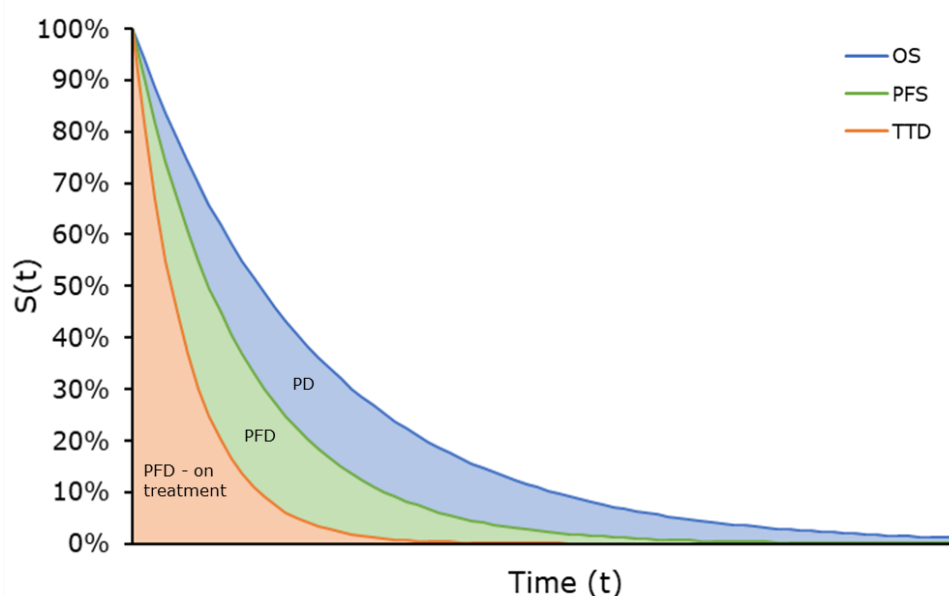
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes niraparib med aktiv/rutinemessig overvåkning (RS). Analysen er en kostnad-per QALY-analyse (CUA), og presenterer resultater blant annet i form av kostnader per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (LYG).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

GSK har brukt en partisjonert overlevelsesmodell (PSM) for å beregne kostnadseffektiviteten av niraparib som førstelinje vedlikeholdsterapi sammenlignet med rutinemessig overvåkning (RS) (Figur 12).



Figur 13: Modellstruktur. PFD: progresjonsfri sykdom, PD: progrediert sykdom, OS: totaloverlevelse, PFS: progresjonsfri overlevelse, TTD: tid til behandlingsslutt

Modellen har tre gjensidig ekskluderende og uttømmende stadier:

- Progresjonsfri sykdom (PFD). Pasienten har stabil sykdom uten progresjon; pasienten har hatt komplett eller delvis respons på førstelinje behandling med kjemoterapi og får i dette stadiet vedlikeholdsbehandling med niraparib (PFD – on treatment i Figur 13) eller går til rutinemessig oppfølging («vent-og-se»). Pasienten kan være i dette stadiet til de progredierer eller dør.
- Progrediert sykdom (PD). Pasienten har progrediert; i dette stadiet vil pasienten ev. motta etterfølgende behandlingslinjer, og de forblir i dette stadiet til de dør.
- Død. Stadiet er absorberende; alle pasientene i modellen vil ende opp i dette stadiet.

PFD-stadiet inkluderer både pasienter som får behandling og de som har avsluttet behandlingen; behandlingsslengde er definert av en tid-til-behandlingsslutt (TTD)-kurve. Helsestadiene samsvarer med de kliniske endepunktene PFS og OS; PFD-stadiet er informert av den ekstrapolerte Kaplan-Meier (KM)-kurven for PFS, PD-stadiet er informert av forskjellen mellom de ekstrapolerte KM-kurvene for PFS og OS og død er definert som 1-OS.

Pasientene går inn i modellen i PFD-stadiet, med en startalder på 59,6 år (endret til 63 år i Legemiddelverkets hovedanalyse, se kap. 3.1). Sykluslengden er 30 dager ($365,25/12=30,44$); halvsykluskorreksjon er brukt i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Partisjonerte overlevelsemodeller (PSM) er en mye brukt modelltype i onkologi, og er grundig beskrevet i litteraturen og av Legemiddelverket i tidligere metodevurderinger. Modellen er transparent og lett å gjøre endringer i, og alle framskrivningsvalg og -muligheter Legemiddelverket ber om i retningslinjene er inkludert. Ideelt sett skulle vi hatt en modell som også inkluderte ITT-populasjonen fra PRIMA for å best kunne validere resultatene i analysen og best vurdere kostnadseffektiviteten av niraparib for hele indikasjonen, men dette var aldri bestilt fra Nye metoder og derfor ikke noe Legemiddelverket har etterspurt (se diskusjon i kap. 1.1).

Legemiddelverket godtar innsendt modell.

4.1.1 Analyseperspektiv

GSK har brukt et utvidet helsetjenesteperspektiv, og har lagt til grunn en tidshorisont på 40 år (livstid) i sin basecase. Dette for å fange opp de pasientene som kan antas å oppnå langtids remisjon.

Diskonteringsraten for kostnader og effekter er 4 % per år; diskonteringsrater på 0, 2 og 8 % er testet i scenarioanalyser.

Legemiddelverkets vurdering

Et utvidet helsetjenesteperspektiv i samsvar med retningslinjene. En diskonteringsrate på 4 % er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering. Pasientene i BRCAwt-subpopulasjonen i PRIMA er noe eldre enn BRCAm og HR-defekte pasienter i metodevurderingene Legemiddelverket tidligere har gjennomført på PARP-hemmer som vedlikeholdsbehandling etter førstelinjebehandling med kjemoterapi. Livstidshorisonten blir derfor noe kortere (40 vs 50 år) enn vi tidligere har akseptert, men stemmer likevel med de forventningene man har til langtids remisjon i pasienter med nydiagnostisert, ikke-metastatisk ovarialkreft.

Legemiddelverket godtar analyseperspektiv, diskonteringsrate og tidshorisont.

4.1.2 Kostnader (input data)

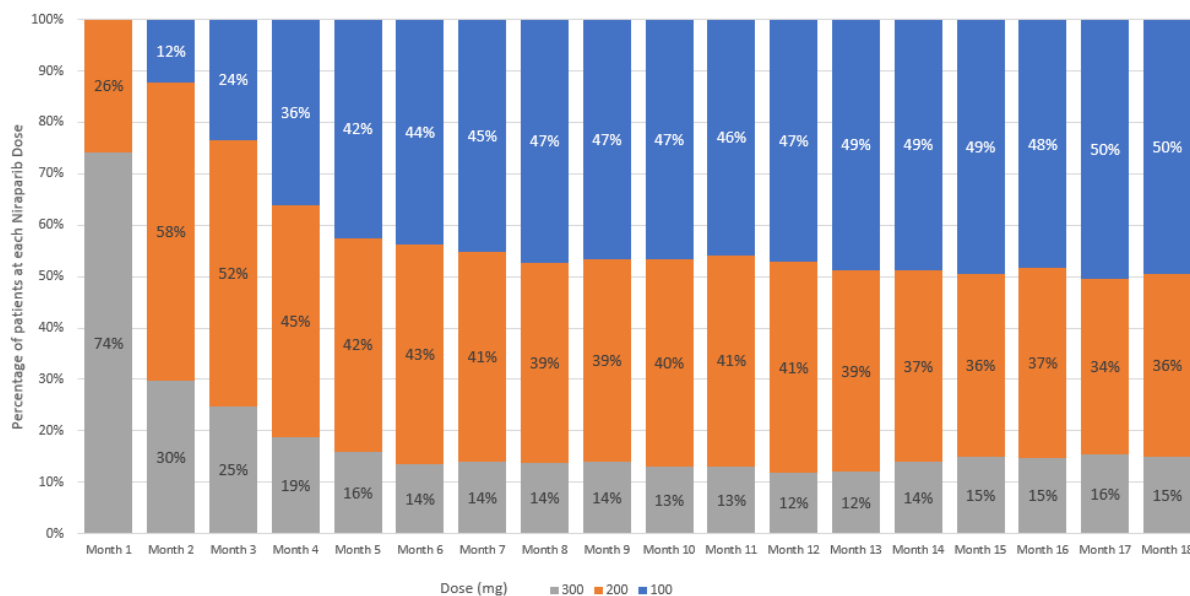
Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

GSK har inkludert behandlingsrelaterte kostnader (legemiddel- og administrasjonskostnader), kostnader til oppfølging i spesialisthelsetjenesten, kostnader til etterfølgende behandling, kostnader til håndtering av uønskede hendelser (bivirkninger), og kostnader i forbindelse med livets slutfase. Kostnader knyttet til transport i forbindelse med etterfølgende behandling og kostnader knyttet til omsorg og pleie er ikke inkludert, da disse antas å være like i begge armer.

Legemiddelkostnader

Niraparib tabletter (2 tabletter á 100 mg) tas en gang daglig. Siden det er tabletter, er det ikke inkludert administrasjonskostnader. Anbefalt dose er 200 mg daglig; for pasienter over 77 kg som har platetall over 150 000/uL anbefales imidlertid en dose på 300 mg. I PRIMA-studien var observert doseintensitet 174,70 mg/dag, og nedtitrering av dose skjedde i løpet av de første månedene og stabiliserte seg rundt 5 måneder. I modellen er det mulig å velge fire ulike beregningsmetoder for doseintensitet: flat dosering (200 mg/dag), gjennomsnittsdose for ITT-populasjonen i PRIMA (174,70 mg/dag), månedlig doseintensitet for ITT-populasjonen i PRIMA (opptil 12 eller 18 måneder) og en persontilpasset dose (180,13 mg/dag). GSK har valgt å bruke månedlig doseintensitet for ITT-populasjonen de første 18 månedene (se Figur 14), med antagelsen om at ITT-populasjonen er representativ for BRCAwt-populasjonen når det gjelder doseintensitet.



Figur 14: Doseintensitet som observert de første 18 månedene i PRIMA-studien.

Fra 18 måneder antas ingen videre dosereduksjon, og siste observerte doseintensitet blir brukt frem til behandling avsluttes (innen 3 år). Ved å modellere faktisk dose (andel pasienter som i hver syklus får 100 mg, 200 mg eller 300 mg) mener GSK at det ikke er nødvendig å ta hensyn til svinn. Andelen pasienter som til enhver tid står på behandling hentes fra TTD-kurven, som må fremskrives fram til år 3. GSK antar en stoppregel etter tre år, slik at behandling opphører for 85 % av pasientene som fremdeles står på behandling ved dette tidspunktet. Legemiddelkostnadene per måned for ulike beregningsmodeller for doseintensitet er presentert i Tabell 19. Niraparib finnes i pakker med 56 og 84 tabletter á 100 mg.

Tabell 19: Månedlige behandlingskostnader ved ulike doseringsregimer (priser i NOK, maks. AUP, uten mva.)

Kostnad per pakke	Flat dose 200 mg/dag	Flat dose 300 mg/dag	Dose fra 18 mnd, PRIMA	Snittdose i PRIMA (174,4 mg/dag)
57 362	62 484 (61 tabletter)	94 238 (92 tabletter)	S1: 85 482 S18+: 51 575	54 468 (53 tabletter)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar bruk av doseintensitet fra PRIMA-studien i modellen. Det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter som faller inn under kategorien som skal starte på 300 mg ifølge indikasjonsordlyden (vekt > 77 kg og platetall > 150 000/uL). Doseintensitet påvirker IKER noe, og IKER øker med ca 9 % når vi legger en flat dosering på 200 mg/dag til grunn. Videre aksepterer vi en stoppregel etter tre år, da dette er etablert praksis for PARP-hemmere ved ovarialkreft, og setter derfor andelen som får behandling utover 3 år til 0 %. GSK mener det ikke er nødvendig å inkludere svinn med sin beregningsmodell, da denne ikke legger deling av tabletter til grunn. Legemiddelverket mener likevel at denne modelleringen trolig underestimerer den reelle legemiddelkostnaden, siden legemiddelbruken er knyttet til antall tabletter en pasient får per syklus og ikke antall påbegynte pakker. En pasient med behov for 61 tabletter (1 syklus med 200 mg/dag) trenger to pakker, som gir en kostnad på 114 725 NOK (maksimal AUP, uten mva.). Samtidig vil redusert etterlevelse i praksis føre til at en pakke vil rekke til flere dager enn beregnet. Etterlevelse er vanskelig å spå, og er i klinisk praksis sjelden like høy som i en studie. Manglende etterlevelse (etterlevelse definert som at pasienten tar mellom 80 og 120 % av forskrevet medisin) er rapportert i opptil 50 % av eldre pasienter (> 65 år) (23). Det finnes ingen gode norske tall for etterlevelse og eventuelt svinn ved tablettkur med PARP-hemmere; pakningsforbruket vil jevne seg ut over tid (påbegynt pakke nummer 2 i syklus 1 brukes opp i syklus 2, osv.), og trolig også være knyttet til oppfølging og forskrivningspraksis. Legemiddelverket aksepterer modellering av legemiddelkostnadene i analysen, men inkluderer en scenarionalyse (Tabell 28) der etterlevelsen er redusert til 90 %.

Samtidig behandling med andre legemidler

Det er ikke behov for spesielle følgebehandlinger i noen av armene, og eventuelle samtidige behandlinger antas å være lik i begge armene og å ha liten påvirkning på resultatene. Ingen kostnader til samtidige behandlinger er derfor inkludert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar ekskludering av kostnader til eventuelle følgebehandlinger.

Etterfølgende behandling

Ved sykdomsprogresjon får pasienter med ovarialkreft tilbud om en ny runde med kjemoterapi; det gis enten platinumbasert eller ikke-platinumbasert kjemoterapi avhengig av respons på behandling. Pasienter som responderer (helt eller delvis) på platinumbasert kjemoterapi i andre linje, kan få vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmer. I Norge er både olaparib og niraparib godkjent i andre linje for disse pasientene, så lenge det ikke er gitt PARP-hemmer som vedlikeholdsbehandling i tidligere linje. BRCAwt-pasienter har i dag ikke tilbud om PARP-hemmer i første linje, og det antas derfor i modellen at

alle pasienter som responderer på platinumbasert kjemoterapi i komparatorarmen vil få PARP-hemmer ved progresjon. Basert på innspill fra kliniske eksperter GSK har vært i kontakt med har de anslått at dette utgjør 42,75 % av pasientene.

GSK har i modellen brukt kliniske eksperters estimater for etterfølgende behandling, og ikke etterfølgende behandling slik det er gitt i PRIMA-studien. De oppgir følgende grunner til dette:

- I PRIMA-studien fikk pasienter i niraparibarmen mulighet til å bli behandlet med PD-(L)1-hemmere (1,23 %) og PARP-hemmer (1,44 %, rebehandling)
- I PRIMA-studien fikk under 5 % av pasientene i komparatorarmen PARP-hemmer i andre linje.

Estimater for etterfølgende behandling slik det er brukt i modellen er presentert i Tabell 20.

Tabell 20: Etterfølgende behandling (2L) slik GSK har modellert i sin basecase (kilde: innsendt dokumentasjon)

Primary treatment	Subsequent treatment	Second-line regimen
Niraparib	Carboplatin	90.00%
	Cisplatin	3.00%
	Taxane	3.00%
	Doxorubicin	90.00%
	Docetaxel	1.00%
	Gemcitabine	3.00%
	Bevacizumab	3.00%
	Cyclophosphamide	0.00%
	PARP inhibitor	0.00%
	PD(L)-1 inhibitor	0.00%
Routine surveillance	Carboplatin	90.00%
	Cisplatin	3.00%
	Taxane	3.00%
	Doxorubicin	90.00%
	Docetaxel	1.00%
	Gemcitabine	3.00%
	Bevacizumab	3.00%
	Cyclophosphamide	0.00%
	PARP inhibitor	42.75%
	PD(L)-1 inhibitor	0.00%

Kostnader er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase og doseringsregimer er hentet fra hvert legemiddels produktinformasjon (SPC). Etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad, og inkluderer både legemiddelkostnaden og ressursbruk til oppfølging (se Tabell 21). GSK har beregnet dosering basert på godkjente preparatomtaler, tilgjengelig litteratur (kliniske studier) og tidligere metodevurderinger (UK), og kostnader for hvert legemiddel, formulering og pakningsstørrelse er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase.

Tabell 21: Kostnader knyttet til andrelinjebehandling i hver behandlingsarm

Primary treatment	Subsequent treatment	Total cost (NOK) per treatment in second-line
Niraparib	Carboplatin	73,705
	Cisplatin	689
	Taxane	3,600
	Doxorubicin	104,305
	Docetaxel	943
	Gemcitabine	2,121
	Bevacizumab	8,076
	Cyclophosphamide	0
	PARP inhibitor	0
	PD(L)-1 inhibitor	0
Routine surveillance	Carboplatin	73,705
	Cisplatin	689
	Taxane	3,600
	Doxorubicin	104,305
	Docetaxel	943
	Gemcitabine	2,121
	Bevacizumab	8,076
	Cyclophosphamide	0
	PARP inhibitor*	262,664
	PD(L)-1 inhibitor	0

I sin basecase har GSK ikke inkludert kostnader til tredjelinjebehandling. De argumenterer med at siden de fleste pasientene vil ha fått PARP-hemmer før tredjelinje, vil det være veldig små forskjeller i ressursbruk og effekter mellom armene. Det er i modellen lagt inn to alternative muligheter for å modellere behandling i tredje linje: basert på innspill fra norske kliniske eksperter og basert på estimater brukt av GSK i en tidligere innsending til NICE (TA528 (21)). I denne behandlingslinjen er det lagt inn en administrasjonskostnad på 3 039 NOK for intravenøs behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har konferert anslår at de fleste BRCAwt-pasienter som progredierer etter førstelinjebehandling vil få til tilbud om PARP-hemmer som vedlikeholdsbehandling i andrelinje ved respons på platinumkjemoterapi, slik GSK modellerer. Legemiddelverket mener likevel det er problematisk å legge inn en mye høyere andel (42,75 % vs 4,47 %) etterfølgende PARP-hemmer enn det som ble gitt i studien, da dette gir økt ressursbruk uten at en tilsvarende økning i forventet effekt kan modelleres. Det er allerede stor usikkerhet knyttet til de umodne overlevelsedataene, og Legemiddelverket velger derfor å bruke etterfølgende behandling slik det er gitt i PRIMA-studien, men ekskluderer eksperimentelle behandlinger som er gitt. Det var hhv. 1,44 % og 1,23 % av pasientene i

niraparibarmen som fikk PARP-hemmer og immunterapi, og 4,47 % og 1,22 % i komparator armen. Legemiddelverket aksepterer at kostnaden ved behandling med PD-(L)1-hemmer ikke er tatt med i analysen. Å modellere effekten av disse behandlingene og ikke kostnadene har minimal påvirkning på resultatene. Det er usikkert hvordan en eventuell innføring av niraparib til BRCAwt i første linje vil påvirke bruk av vedlikeholdsbehandling i senere linjer; det er ikke etablert behandlingsretningslinjer for ev. rebehandling med PARP-hemmer.

Legemiddelverket er enig i GSKs valg om å modellere etterfølgende behandling som en engangskostnad heller enn å forsøke å modellere basert på eksterne kilder for behandlingslengder og doseringer etc. I beregningene er median PFS brukt som proxy for behandlingslengder for PARP-hemmere i 2L; Legemiddelverket har ikke etterprøvd om dette samsvarer med behandlingslengder i norsk klinisk praksis, da det i vår hovedanalyse er under 5 % av pasientene som får PARP-hemmer og det betyr lite for resultatene. GSK har videre antatt at en av tre pasienter vil få den pegylerte lysosomale varianten av doksorubicin. Denne er anbefalt i Handlingsprogrammet, og Legemiddelverket har fått bekreftet at det er flere enn en av tre som får dette i klinisk praksis. Vi har i en scenarioanalyse undersøkt kostnadseffektiviteten når samtlige pasienter får pegylert lysosomal doksorubicin (Tabell 27).

Tredjelinjebehandling er ikke spesifikt beskrevet i handlingsprogrammet og klinikere har bekreftet at tredjelinjebehandling trolig vil være lik uavhengig om PARP-hemmer er gitt i første eller andre linje. De to valgmulighetene for modellering av behandling utover andrelinje påvirker IKER i hver sin retning: med behandling som anslått av GSKs norske klinikere reduseres IKER med 2 %, med anslag fra publisert litteratur øker den med <1 %. Legemiddelverket aksepterer eksklusjon av kostnader til tredjelinjebehandling i analysen.

Vi antar at vedlikeholdsbehandling med niraparib vil erstatte vedlikeholdsbehandling med bevacizumab for pasientgruppen med HRD negativ, BRCAwt sykdom og høy risiko for tilbakefall. For pasienter med BRCAwt og HRD positiv sykdom vil olaparib i kombinasjon med bevacizumab være et behandlingsalternativ. For pasienter med BRCAwt sykdom og lav risiko for tilbakefall vil niraparib kunne gis i tillegg til «vent-og-se» monitorering. Når det gjelder 2. linjes vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmer (rebehandling), er det mer usikkert i hvilken grad dette vil gis i norsk klinisk praksis.

GSK hadde i modellen lagt inn olaparib (2L PARP-hemmer) i pakninger á 50 mg og 448 kapsler; Legemiddelverket endret dette til pakninger á 150 mg og 56 tabletter, da dette er forskrivningspraksis i norsk klinisk praksis.

Kostnader for oppfølging av sykdommen og behandlingen

Ressursbruk i forbindelse med oppfølging av sykdommen i spesialisthelsetjenesten er beregnet med utgangspunkt i ressursbruken antatt for olaparib i første linje i NICEs vurdering av denne (19). Det er dessuten spesifikke overvåkningskrav for behandling med niraparib, beskrevet i SPC og i Legemiddelverkets vurdering av niraparib i andre linje for BRCAwt-populasjonen (3). Kostnader er hentet fra Legeforeningens normaltariiff for avtalespesialister 2019-2020 (24). Tabell 22 viser ressursbruk for ulike helsetjenester per syklus.

Pasientene i niraparibarmen fikk oppfølging hos onkolog hver måned, og hadde en CT-skan hver 3. måned. Ved oppstart av behandling, ble det tatt blodprøver hver uke for fullstendig blodtelling den første måneden, og deretter hver måned. I tillegg ble blodtrykk og hjerterytme målt hver uke de første to månedene og deretter hver måned frem til behandlingen ble avsluttet. Etter avsluttet behandling, ble måling av blodtrykk og hjerterytme redusert til hver 3. måned. Det antas at denne oppfølgingsplanen også vil gjelde i norsk klinisk praksis. Ved progresjon går disse pasientene tilbake til oppfølging hver måned, med CT-skan, blodtelling og blodtryksmåling hver 3. måned.

Pasientene i «vent-og-se»-armen fikk oppfølging hos onkolog, med CT-skan, fullstendig blodtelling og blodtryksmåling, hver 3. måned. Dette oppfølgingsregimet følges både i PFD- og PD-stadiene.

Tabell 22: Ressursbruk helsetjenester for hver syklus (å 4 uker) slik GSK har modellert det (kilde: innsendt dokumentasjon)

Intervention	Health state	Out-patient visit oncology	CT scan	Complete blood count	Blood pressure & heart rate*	Total cost per cycle (NOK)
Unit cost (NOK) Feil! Bokmerke er ikke definert. ⁱ		710	2 690	124	710	--
Niraparib	PFD on-treatment (cycle 1)	1,0	0,0	4,0	4,0	4 046
	PFD on-treatment (cycle 2)	1,0	0,0	1,0	4,0	3 674
	PFD on treatment (cycle 3+)	1,0	0,3	1,0	1,0	2 441
	PFD off-treatment	0,3	0,3	0,3	0,3	1 411
	PD	1,0	0,3	0,3	0,3	1 885
RS	PFD on-treatment	0,3	0,3	0,3	0,3	1 411
	PFD off-treatment	0,3	0,3	0,3	0,3	1 411
	PD	0,3	0,3	0,3	0,3	1 411

* Blood pressure and heart rate monitoring assumed to be the same cost as out-patient visit

Legemiddelverkets vurdering

Oppfølgingskostnadene som er inkludert i modellen er i tråd med de Legemiddelverket har akseptert i tidligere metodevurderinger for indikasjonen. GSK har antatt hyppigere oppfølging ved progresjon for pasientene som har fått PARP-hemmer i førstelinje enn pasienter som ikke fikk vedlikeholdsbehandling. Legemiddelverket anser det som usannsynlig at vedlikeholdsbehandling i førstelinje vil være styrende for hyppighet av oppfølging etter progresjon, men heller at det er behandlingsvalg i andrelinje som er styrende for oppfølging. Legemiddelverket har derfor endret dette i modellen. Behandling med PARP-hemmer krever større ressursbruk til oppfølging, noe som ikke reflekteres i modellen for de pasientene i

komparatorarmen (ca. 5 %) som får etterfølgende behandling med en PARP-hemmer. Ressursbruken er altså noe underestimert, og kan overestimere IKER.

Håndtering av uønskede hendelser

Behandlingsrelaterte uønskede hendelser er hentet fra PRIMA-studien. Alle hendelser av grad ≥ 3 med en forekomst på over 5 % i en av armene er inkludert i modellen. Enhetskostnadene er hentet fra Legeforeningens Normaltariff for avtalespesialister og Legemiddelverkets tidligere metodevurdering av olaparib i førstelinje (9); det antas at behandling av trombocytopeni påløper samme kostnad som behandling av anemi. Hendelsene antas å inntreffe i første syklus, og alle kostnader knyttet til håndtering av disse er derfor modellert i første syklus. Nyttetap er hentet fra NICEs vurderinger av olaparib førstelinje og niraparib andrelinje (19, 21). Sikkerhetsdata er for hele pasientpopulasjonen i PRIMA, som antas å være representativ for BRCAwt-populasjonen. GSK har også sendt inn en oversikt over bivirkningsfrekvens for BRCAwt-populasjonen som viser forekomst av uønskede hendelser for begge armene, men delt inn etter flat dosering og persontilpasset dosering ved behandlingsoppstart.

Tabell 23: Forekomst av og kostnader knyttet til bivirkninger slik GSK har modellert dem (kilde: innsendt dokumentasjon)

Bivirkning	Forekomst niraparibarm	Forekomst placeboarm	Enhetskostnad (NOK)	Nyttetap
Anemi	31 %	2 %	10 810	0,119
Trombocytopeni	29 %	0 %	10 810	0,090
Redusert platetall	13 %	0 %	0	0,090
Nøytropeni	13 %	1 %	9 582	0,090
Hypertensjon	6 %	1 %	398	0,020
Redusert nøytrofiltall	8 %	0 %	710	0,090

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener fem prosent forekomst er en litt høy grense for hvilke uønskede hendelser som inkluderes i analysen, men anser at inklusjon av andre relevante uønskede hendelser ikke vil påvirke resultatene i nevneverdig grad. Enhetskostnadene er relevante og i tråd med de Legemiddelverket har brukt i tidligere metodevurderinger. Vi aksepterer uønskede hendelser slik de er modellert, men vil påpeke at disse inkluderer hendelser som inntraff før protokollendringen. Det er derfor ikke usannsynlig at forekomst i norsk klinisk praksis, der en større andel vil starte på en lavere dosering (200 mg), vil være noe lavere enn modellert.

Behandling i livets slutfase

Det er inkludert en engangskostnad på 59 001 NOK for terminal pleie.

Legemiddelverkets vurdering

Modellering av ressursbruk i forbindelse med terminal pleie som en engangskostnad er i tråd med retningslinjene våre. Vi velger å redusere denne kostnaden til den Legemiddelverket la til grunn i den siste metodevurderingen for dette sykdomsområdet (57 844 NOK) for konsistens i rapportene våre (13).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer at kostnader til transport og omsorg ikke er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Vi godtar innsendte kostnader, og har gjort følgende endringer i modellen:

- Andelen i komparatorarmen som får etterfølgende behandling med PARP-hemmer endres fra anslåtte 42,75 % til andelen i PRIMA-studien (4,47 %)
- Oppfølging i PD-stadiet settes likt for begge armer, slik at oppfølging i intervensjonsarmen endres fra hver måned til hver 3. måned
- Andelen som stopper behandling etter tre år endres fra 85 % til 100 %
- Kostnader knyttet til livets slutfase endres fra 59 001 til 57 844
- Styrke og pakningsstørrelse for olaparib (2L PARP-hemmer) endres fra 50 mg 448 pk til 150 mg 56 pk.

Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

GSKs basecase-analyse er presentert i tabellen under.

Tabell 24: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. (maksimal AUP uten mva.). Per pasient. Diskonterte tall.

	Niraparib	Vent-og-se	Differanse
Totale kostnader (NOK)	905 049	355 965	549 084
Totale QALYs	3,477	2,936	0,540
Totale leveår	4,617	3,903	0,713
Merkostnad per vunnet QALY	1 015 907 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	769 742 NOK/LY		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har etter en kritisk vurdering av innsendt dokumentasjon laget en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i GSKs analyse, bortsett fra de endringene vi har presentert i kapitlene 3 og 4. Endringene vi har gjort og hvordan disse påvirker analyseresultatene er presentert i Tabell 25. Hver forutsetning er i tabellen endret uavhengig av hverandre og viser hver endrings isolerte påvirkning på IKER. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre.

Tabell 25: Endring i forutsetninger - Legemiddelverkets hovedanalyse

	GSK Basecase	Legemiddelverket Hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER
Alder	60 år	63 år	Kap. 3.1	+ 19 239
Behandlingsstopp	85 %	100 %	Kap. 3.2	- 3 114
Framskrivning av TTD	Weibull	Log-logistisk	Kap. 3.2	+ 104 858
Framskrivning av OS	Lognormal (begge armer)	Lognormal og log-logistisk vektet 50 / 50 (begge armer)	Kap. 3.4.1	+ 160 545
Andel som får 2L PARP-hemmer	Norsk klinisk praksis	PRIMA-studien	Kap. 4.1.2 og kap. 3.4.1	+ 200 237
Terminal pleie	59 001	57 844	Kap. 4.1.2	+ 60
Besøk hos spesialist for niraparibarmen i PD-stadiet	Hver måned	Hver 3. måned (som i komparatorarmen)	Kap. 4.1.2	- 32 527
Pakningsstørrelse og pris olaparib	50 mg i 448 pk	150 mg i 56 pk	Kap. 4.1.2	-42 943

Legemiddelverkets hovedanalyse er presentert i Tabell 26.

Tabell 26: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Niraparib	«Vent-og-se»	Differanse
Totale kostnader (NOK)	871 269	194 308	676 961
Totale QALYs	3,20	2,75	0,45
Totale leveår	4,25	3,65	0,6
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 491 782 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 134 530 NOK/LY		

IKER med LIS-pris er [REDACTED] NOK/QALY og [REDACTED] NOK/LY.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

GSK har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i GSK sin basecase analyse er kostnadene til etterfølgende behandling for begge armene, og framskrivning av behandlinglengder og totaloverlevelse (OS) for niraparibarmen. I GSKs egne beregninger, er det 39 % sannsynlighet for at niraparib er kostnadseffektiv ved en betalingsvillighet på 715 000 NOK. GSK har også

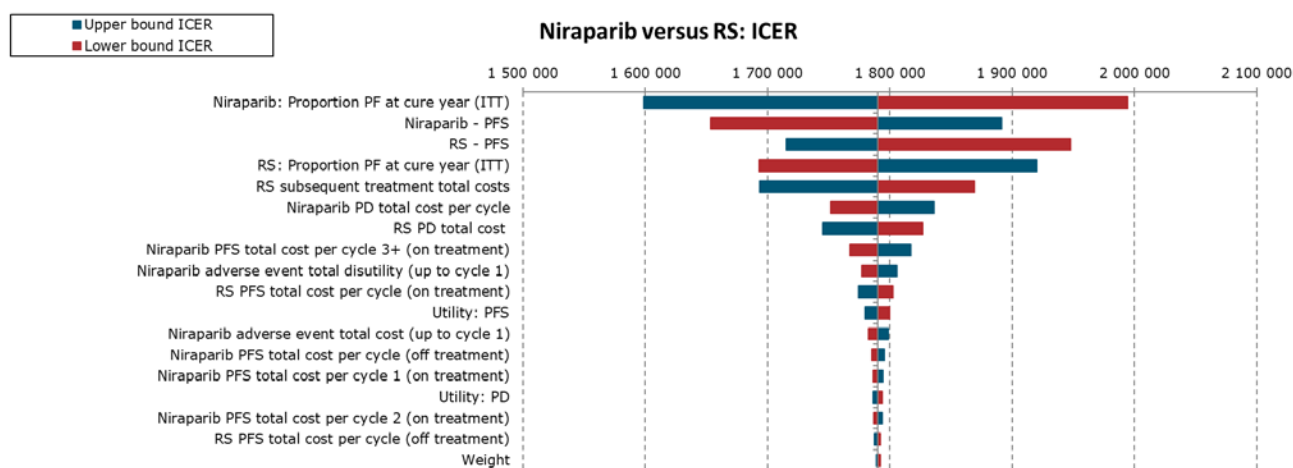
utført en rekke scenarioanalyser for å teste egne forutsetninger i modellen, så vel som probabilistiske sensitivitetsanalyser der alle faktorer utenom legemiddelkostnader ble variert.

Enveis sensitivitetsanalysene i modellen bruker verdiene fra 95 % konfidensintervall rundt hver parameter; for parameter der konfidensintervall ikke er tilgjengelig, brukes en standardfeil, antatt å være 20 % av gjennomsnittet, til å beregne et 95 % konfidensintervall. Det er i modellen mulig å endre denne antatte variasjonen rundt standardfeilen.

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

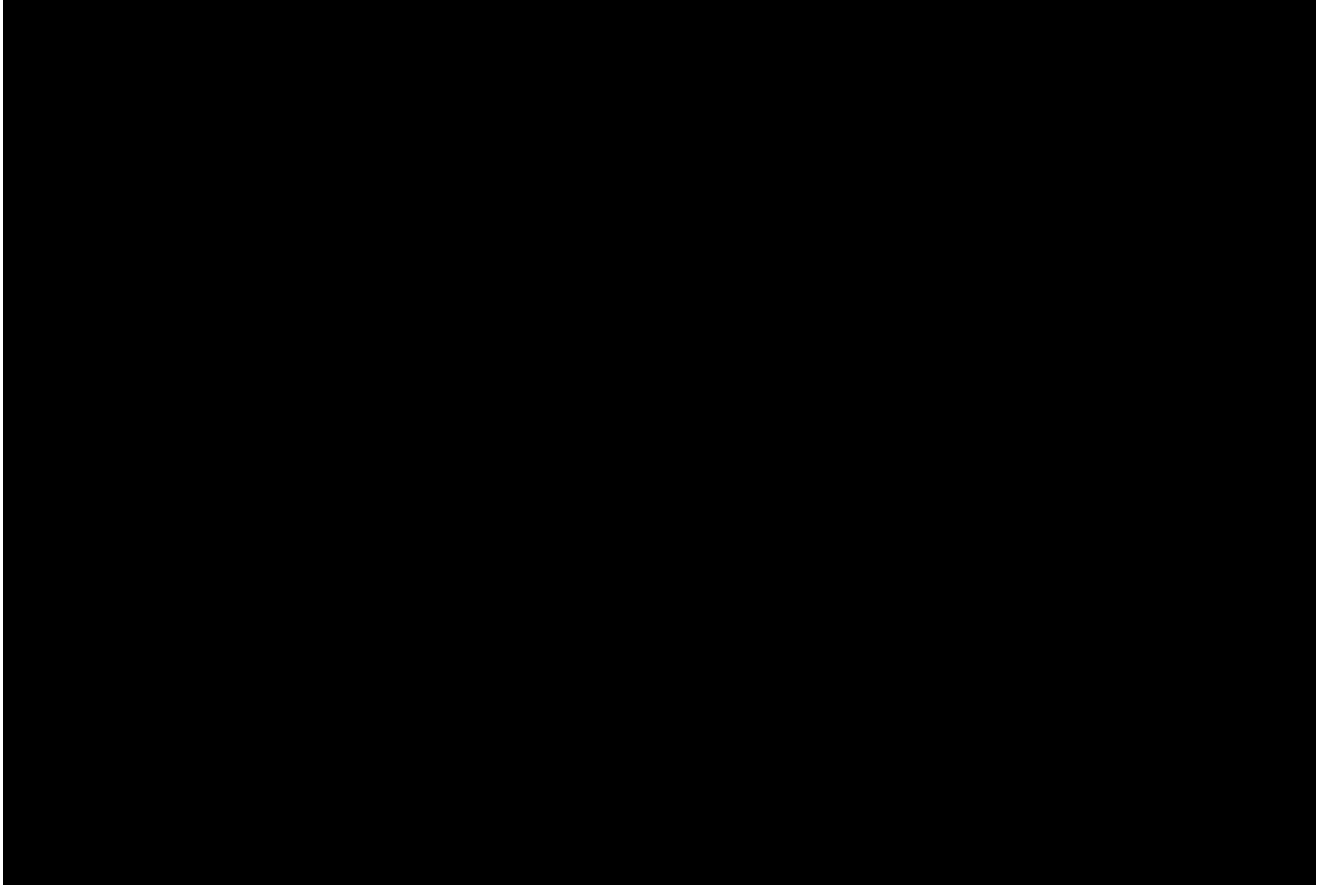
- OS-framskrivning for niraparib
- OS-framskrivning for «vent-og-se»
- PFS-framskrivning for niraparib
- PFS-framskrivning for «vent-og-se»
- Andelen pasienter som antas kurert (ingen videre påløpende kostnader etter år 7)
- Etterfølgende behandlinger

Resultatene for et utvalg sensitivitetstestede parameter er presentert i Figur 15.



Figur 15: Tornado diagram over parametrene som betyr mest for IKER, framskrivning av OS og PFS har størst innvirkning og er ekskludert i figuren.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer (rabatter) for niraparib er presentert i Figur 16. I beregningene inngår maksimale legemiddelpriser for alle legemidlene i analysen.



Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 27 under.

Scenarioanalysene er basert på loglogistisk funksjon for OS alene som en forenkling da beregning av den vektete IKER-en er utført ved å vekte kostnadene og helseeffektene for hver individuelle parametriske funksjon (loglogistisk og lognormal 50/50).

Tabell 27: Scenarioanalyser basert på log-logistisk funksjon

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets hovedanalyse (loglogistisk og lognormal 50/50)	Se [4.2.2] for alle endringer	-	1 491 782	
	Loglogistisk funksjon for OS danner utgangspunkt for analysene under			1 789 912	
1	Tidspunkt for kurasjon	7 år	10 år	1 962 363 (+172 451)	
2	OS-ekstrapolering	Log-logistisk	Lognormal	1 279 794 (-510 118)	
3	Andel etterfølgende PARP-hemmer i komparatorarmen	PRIMA	Norsk klinisk praksis §	1 442 647 (-347 265)	
4	Etterlevelse	100 %	90 %	1 611 520 (-178 392)	
5	Doseintensitet	PRIMA-studien	Alle får 200 mg flat dose	1 956 515 (+166 603)	
6	Behandlingsvarighet	Log-logistisk	Weibull	1 677 346 (-112 566)	
7	Pegylert lysosomal doksyubicin-bruk	33 %	100 %	1 766 547 (-23 365)	

§ Denne scenarioanalysen modellerer kun *kostnadene* ved økt bruk av PARP-hemmer i 2L og inkluderer ikke den overlevelsesgevinsten som er ventet å følge denne bruken

Parameterne som har størst innvirkning på IKER er framskrivning av totaloverlevelse og forventet doseintensitet, inkludert etterlevelse av behandling. Det er betydelig usikkerhet knyttet til framskrivningen av OS, pga. svært umodne data. Legemiddelverket mener begge de to AFT framskrivningsfunksjonene gir plausible OS kurver, og har derfor valgt å vekte disse 50/50 i hovedanalysen. Det er også usikkerhet i behandlingsvarighet, doseintensitet og etterlevelse/svinn, og disse parameterne påvirker IKER i ulike retninger.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for niraparib sammenlignet med «vent og se»/aktiv overvåkning:

1 491 782 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP, uten mva.)

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for alle inkluderte legemidler i analysen (LIS-pris uten mva.)

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 62,4 millioner NOK (maksimal AUP) eller [REDACTED] NOK (LIS-pris) inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 62,4 millioner NOK (maksimal AUP) eller [REDACTED] NOK (LIS-pris alle inkluderte legemidler) inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

En eventuell innføring av niraparib som vedlikeholdsbehandling i første linje til pasienter uten BRCA-mutasjoner, flytter denne behandlingen fram fra senere linje. Utgiftene til niraparib vil trolig øke noe fordi flere pasienter sannsynligvis vil kvalifisere for behandling (fullstendig eller delvis respons på platinumbasert kjemoterapi) og behandlingens lengde er lengre i første enn andre linje. En nylig publisert norsk oversikt viser at median behandlingens lengde med niraparib 2L er 7,6 måneder (17). En innføring i første linje vil samtidig bety reduserte utgifter for spesialisthelsetjenesten i andre linje, da man i dagens praksis ikke rebehandler pasienter med PARP-hemmere. Disse besparelsene knyttet til mindre bruk av niraparib i 2L ved innføring i 1L er ikke inkludert i det estimerte budsjettet over. Reelle budsjettkonsekvenser er derfor trolig lavere enn det Legemiddelverkets beregninger viser.

6 OPPSUMMERING

Høygradig, avansert, kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Dagens standardbehandling består av cytoreduktiv kirurgi etterfulgt av platinabasert kjemoterapi og deretter vedlikeholdsbehandling hos pasienter med høy risiko for tilbakefall. Niraparib vedlikeholdsbehandling i 1. linje representerer et nytt behandlingsalternativ for pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. Disse pasientene får i dag vedlikeholdsbehandling med bevacizumab (+ olaparib ved HRD+ sykdom), ved høy risiko for tilbakefall. Pasienter med lav risiko for tilbakefall tilbys kun «vent og se» monitorering.

Denne metodevurderingen har vært avgrenset til en subgruppe av den indikasjonen som EMA har gitt markedsføringstillatelse for (BRCAwt). Generelt ønsker ikke Bestillerforum å avgrense metodevurderinger til kun en subgruppe allerede på oppdragstidspunktet. Det er ønskelig at metodevurderinger følger den indikasjon det er søkt om markedsføringstillatelse for. Det bør leveres en helseøkonomisk analyse basert på godkjent indikasjon (her total ITT populasjon) og eventuelt en tilleggsanalyse basert på den foreslåtte subgruppen. Dette ble ikke bestilt eller levert. Det har i denne saken derfor bare vært mulig å gjøre en analyse av BRCAwt populasjonen, og ikke den totale ITT populasjonen, noe som må tas hensyn til i vurderingen. Kostnadseffektivitet av PARP-hemmer i første linje til BRCAm-populasjonen ble vurdert i ID2018_121 (9).

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Innsendt dokumentasjon for å vise klinisk effekt av niraparib er basert på en analyse av den *post hoc*-definerte BRCAwt-populasjonen fra den pivotale, dobbelt blindede, placebokontrollerte fase 3 studien PRIMA. I denne populasjonen ble det observert en median PFS-gevinst for niraparib på omtrent 3,6 måneder (HR= 0.7) sammenlignet med placebo. OS-data var umodne ved datakutt, med kun 13 % av hendelsene nådd, så nytten av vedlikeholdsbehandling på totaloverlevelse er ikke mulig å vurdere. Data for tid til neste progresjon (PFS2) var også umodne (15 % hendelser i total populasjonen) (25). Legemiddelverket mener effekten av niraparib til BRCAwt populasjonen er godt dokumentert og klinisk relevant, men det er likevel metodologiske utfordringer og usikkerhet knyttet til de effektestimatene som beregnes i ikke-stratifiserte subgrupper.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Analysene er gjort på en *post hoc*-definert subpopulasjon, noe som i seg selv medfører usikkerhet i alle de relative effektestimatene. Videre vanskeliggjør de umodne PFS2- og OS-dataene ekstrapoleringen av langtids effekt for førstelinjes vedlikeholdsbehandling med niraparib, og tilfører en betydelig grad av usikkerhet i det relative effektestimatet for OS. Framskrivningen er høyst usikker, men er forsøkt harmonisert med de anslagene Legemiddelverket har fått fra klinikere i forbindelse med denne og tidligere metodevurderinger på forventet overlevelsesgevinst.

Det er flere andre kilder til usikkerhet i analysene som kan påvirke kostnadseffektiviteten av metoden, slik som behandlingsslengde, doseintensitet og etterlevelse/svinn, og spesielt to forhold kan bidra til overestimering av effektestimater:

- 1) PRIMA-studien inkluderte en høyrisiko populasjon der flertallet hadde behov for neoadjuvant kjemoterapi eller hadde makroskopisk restsykdom. Disse pasientene får i norsk klinisk praksis bevacizumab (+olaparib for HRD+ pasienter), og norske pasienter har derfor trolig noe mer optimistiske overlevelsesprognoser, men også høyere kostnader til behandling.
- 2) Andelen pasienter i studien som fikk etterfølgende behandling med PARP-hemmer er lav sammenliknet med norske forhold (ca. 5 % vs. 30-50 %). Sammenliknet med norske forhold er altså behandling etter progresjon i studiens kontrollarm suboptimal og underestimerer forventet OS i kontrollarmen.

Det er i modellen ikke mulig å gjøre justeringer i effektestimater for å belyse hvor stor påvirkning valg av komparator (bevacizumab vs «vent og se») har i analysene. Det er heller ikke mulig å gjøre en god justering av bruk av PARP-hemmer i andrelinje, all den tid en justering av bruk bare endrer kostnader og ikke effekt og ingen framskrivingsfunksjoner klarer å modellere forventet OS-gevinst av å gi PARP-hemmer i 2.linje. Legemiddelverket har gjort scenarioanalyser (nr.3 i Tabell 28: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse) med en høyere andel PARP-hemmer i andrelinje (økte kostnader, ingen effektjustering) for pasienter i «vent og se»-armen, noe som reduserer IKER betydelig.

Ved oppstart av PRIMA-studien fikk alle pasientene niraparib 300 mg/dag, flertallet av pasientene hadde behov for dosereduksjon, og det kom en protokollendring som har ført til to godkjente doseringer (200 mg og 300 mg). I analysen ligger bivirkningsforekomsten for hele studien til grunn, noe som trolig overestimerer hva som kan forventes i norsk klinisk praksis, der 200 mg daglig vil gis til de fleste pasientene. Nyttetap og ressursbruk i forbindelse med håndtering av bivirkninger vil derfor trolig være lavere i norsk klinisk praksis enn modellert, noe som vil gi en lavere IKER enn den Legemiddelverket har presentert.

Det er nylig publisert data fra en annen randomisert, dobbeltblindet fase III studie som sammenlikner niraparib vedlikeholdsbehandling med rutine overvåkning i 1. linje (PRIME). I denne studien er BRCAwt en pre-definert subgruppe og en bredere pasientpopulasjon er innrullert (dvs også pasienter med lav risiko for tilbakefall). Studien er ikke en del av denne metodevurderingen, og er ikke vurdert av Legemiddelverket, men resultatene er summert i GSKs vedlegg til rapporten.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Niraparib finnes i pakker med 56 og 84 tabletter à 100 mg; med følgende maksimalpriser (NOK): 56 tabletter: 71 703,20 og 84 tabletter: 107 536,70. Det koster 78 000 NOK (maksimal AUP, inkl. mva.) eller 62 500 (maksimal AUP uten mva.) å behandle en pasient med 200 mg niraparib/dag per måned. En innføring av niraparib vil medføre noe økt ressursbruk for spesialisthelsetjenesten. Det er behov for tettere oppfølging hos onkolog, med hyppigere blodprøver, blodtelling og blodtrykksmåling enn ved bruk av standardbehandling («vent og se»). Det er ikke behov for innføring av nye tester, da BRCA-testing allerede utføres i klinisk praksis. En innføring av niraparib i aktuell indikasjon vil for en stor del av

pasientene bety at vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmer flyttes fram en linje (fra 2. til 1. linje) og PARP-hemmer i andre linje vil erstattes av rutine overvåkning. Den totale ressursbruken vil øke sammenlignet med dagens bruk i andre linje fordi

- o det trolig totalt vil være *flere* BRCAwt-pasienter får tilbud om PARP-hemmer (er generelt i bedre form til å motta kjemoterapi og høyere sannsynlighet for å respondere på kjemoterapi) enn i dag, og
- o *behandlingslengden* trolig blir noe lengre.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Det absolutte prognosetapet er beregnet til 14,9 QALY. Ovarialkreft er en alvorlig sykdom, og pasienter uten BRCA-mutasjoner har dårligere prognose enn pasienter med BRCA-mutasjoner. Gitt at pasientene i studien, som beregningene er gjort på, ville fått behandling med bevacizumab heller enn «vent-og-se»-monitorering, kan prognosen være noe bedre enn beregnet, men Legemiddelverket antar at dette ikke påvirker APT i særlig grad.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med et forventet pasientantall på 93 nye pasienter i året og behandlingsstopp etter tre år, har Legemiddelverket beregnet at budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er på 62,4 millioner NOK (maksimal AUP) eller [REDACTED] NOK (LIS-pris) inkl. mva. i det femte budsjettåret. For spesialisthelsetjenestens totale budsjett er den årlige budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret 62,4 millioner NOK (maksimal AUP) eller [REDACTED] NOK (LIS-pris alle inkluderte legemidler) inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 11-07-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere
Helga Haugom Olsen
Tove Ragna Reksten
Mathyn Vervaart

REFERANSER

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2021.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft: Helsedirektoratet; 2021 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokk-eggleder-og-bukhinnekreft>].
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ID2017_059: Niraparib (Zejula) for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy. 2019. Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Niraparib%20\(Zejula\)%20ID2017_059%20hurtig%20metodevurdering%20underlivskreft%20offentligversjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Niraparib%20(Zejula)%20ID2017_059%20hurtig%20metodevurdering%20underlivskreft%20offentligversjon.pdf).
4. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ID2019_107: Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. 2021. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_107_Niraparib_Zejula_ovariekreft_metodevurdering_offentlig.pdf.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ID2020_034: Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. 2021. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_034_Niraparib_Zejula_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf.
6. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020;38(11):1222-45.
7. 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.
8. Oncolex. Eggstokk- og egglederkreft: Oslo universitetssykehus HF; 2014 [updated 17.07.2014. Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>].
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ID2018_121: 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.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Zejula 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_no.pdf.
11. Kreftregisteret. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. 2021.

12. 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
13. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering 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. 2021. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_009_%20Olaparib_Lynparza_i%20kombo%20med%20Bevacizumab-1.linje%20vedlik.behan.%20ved%20ovarialkreft%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20-offentlig%20versjon.pdf.
14. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. J Natl Cancer Inst. 2013;105(2):141-8.
15. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. Obstet Gynecol. 1999;93(1):21-4.
16. Gallacher D, Kimani P, Stallard N. Extrapolating Parametric Survival Models in Health Technology Assessment Using Model Averaging: A Simulation Study. Med Decis Making. 2021;41(4):476-84.
17. Vilming B, Fallås-Dahl J, Bentzen A-G, Ingebrigtsen VA, Nilsen EB, Vistad I, et al. Real-life data of niraparib maintenance treatment in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):5560-.
18. 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.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA598]: Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. 2019.
20. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28(19):3107-14.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA528]: Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. 2018.
22. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2018;19(8):1117-25.
23. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):Cd012419.
24. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020. 2020.
25. 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.
26. Guy H, Travers K, Hawkes C, Walder L, Malinowska I, Gupta D. 373 Systematic literature review of efficacy and safety of first-line maintenance therapy trials in advanced ovarian cancer. International Journal of Gynecologic Cancer. 2020;30(Suppl 4):A73.

27. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
28. Monk BJ, Mirza MR, Vergote I, Li Y, Malinowska I, Gupta D, et al. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight and platelet count: Blinded pooled interim safety data from the ENGOT-OV26/PRIMA study. *Gynecologic Oncology*. 2019;154:3-4.
29. Colombo N, Moore KN, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya AS, et al. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):5539-.
30. Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):632-42.
31. Mathews CA, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):5541-.
32. Buzzonetti A, Fossati M, Catzola V, Scambia G, Fattorossi A, Battaglia A. Immunological response induced by abagovomab as a maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: relationship with survival-a substudy of the MIMOSA trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(10):1037-45.
33. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, Sehouli J, Meier W, Wimberger P, et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1554-61.
34. Bois AD, Floquet A, Kim JW, Rau J, Campo JMD, Friedlander M, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): Results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(18_suppl):LBA5503-LBA.
35. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3374-82.
36. Floquet A, Vergote I, Colombo N, Fiane B, Monk BJ, Reinthaller A, et al. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):37-42.
37. Friedlander M, Rau J, Lee CK, Meier W, Lesoin A, Kim JW, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann Oncol*. 2018;29(3):737-43.
38. Vergote I, du Bois A, Floquet A, Rau J, Kim JW, Del Campo JM, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;155(2):186-91.
39. Zang R, Wu L, Zhu J, Kong B, Kim B-G, Yao Y, et al. Pazopanib (Paz) monotherapy in Asian women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian, Fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):5512-.

40. Kim JW, Mahner S, Wu LY, Shoji T, Kim BG, Zhu JQ, et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):2-10.
41. 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.
42. Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Sevela P, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Annals of Oncology*. 2019;30:v894-v5.
43. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928-36.
44. 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.
45. 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.
46. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317-28.
47. Ferron G, De Rauglaudre G, Chevalier A, Combe P, Joly F, Lortholary A, et al. Impact of adding nintedanib to neoadjuvant chemotherapy (NACT) for advanced epithelial ovarian cancer (EOC) patients: the CHIVA double-blind randomized phase II GINECO study. *Journal of clinical oncology*. 2019;37.
48. Vergote I, Scambia G, O'Malley DM, Van Calster B, Park SY, Del Campo JM, et al. Trebananib or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced ovarian cancer (TRINOVA-3/ENGOT-ov2/GOG-3001): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):862-76.
49. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403-15.
50. Ray-Coquard I, Cibula D, Mirza MR, Reuss A, Ricci C, Colombo N, et al. Final results from GCIG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(2):439-48.
51. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ID2014_039: Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft2015. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lynparza%20oppdatert%20notat%20+%20rapport.pdf>.

APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK

FORMÅL OG BAKGRUNN

GSK oppdaterte i februar 2020 eit systematisk litteratursøk frå 2019 av effekt og sikkerheit av førstelinje vedlikehaldsbehandling for avansert ovarialkreft. Søket skulle identifisere kliniske utfall knytt til vedlikehaldsbehandling etter kjemoterapi med anten PARP-hemmar, anti-angiogenetisk terapi (inkludert VEGF-hemmarar), tyrosinkinasehemmar eller anti-idiotypisk antistoff. Søket inkluderte dessutan hormonterapi og aromatasehemmarar. Søkestrategi og søkestreng er ikkje dokumentert.

Legemiddelverket fekk i første omgang oversendt ein poster presentert på European Society of Gynaecological Oncology State of the Art (ESGO-SOA) Conference 2020 (26), men fekk ettersendt ein rapport på gjennomførbarheiten av ei indirekte samanlikning mot relevante komparatorar der litteratursøket var betre skildra.

Søket blei gjennomført i følgjande databasar:

- EMBASE
- Medline and Medline (R) In-Process (EMBASE interface 1947 til 2020)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials Centre (Cochrane library)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Health Technology Assessment Database (1989 til 2020)
- CRD National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database (EED)
- ScHARRHUD (2006 til 2020)
- EuroQol database (1970 til 2020)

Vidare vart det søkt etter litteratur (frå april 2017-2020) gjennom

- Søk i Google Scholar
- Søk i clinicaltrials.gov
- søk i tilgjengeleg evidens frå produsentar
- søk i nettsidene til produsentar av komparatorar
- screening av referansar i identifiserte oversiktsartiklar
- søk i relevante kongressar (udefinert)

INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIUM (PICOS)

Inklusjons- og eksklusjonskriteria er presentert i Tabell 28. Inklusjonskriteria for pasientpopulasjon var breie, og inkluderte pasientar som hadde mottatt ei linje kjemoterapi utan krav til type. Det var ingen avgrensingar til om pasientane hadde fått kjemoterapi neoadjuvant (NACT) eller ikkje, eller om vedlikehaldsterapien vart starta samtidig med eller etter avslutta kjemoterapi. Det var heller ingen krav til at pasientane hadde respondert (heilt eller delvis) på førstelinje kjemoterapi. Alle typar vedlikehaldsterapi vart vurdert som relevante. Det vart søkt breitt etter randomiserte kontrollerte studiar (RCT), ikkje-RCT og observasjonsstudiar/registerstudiar.

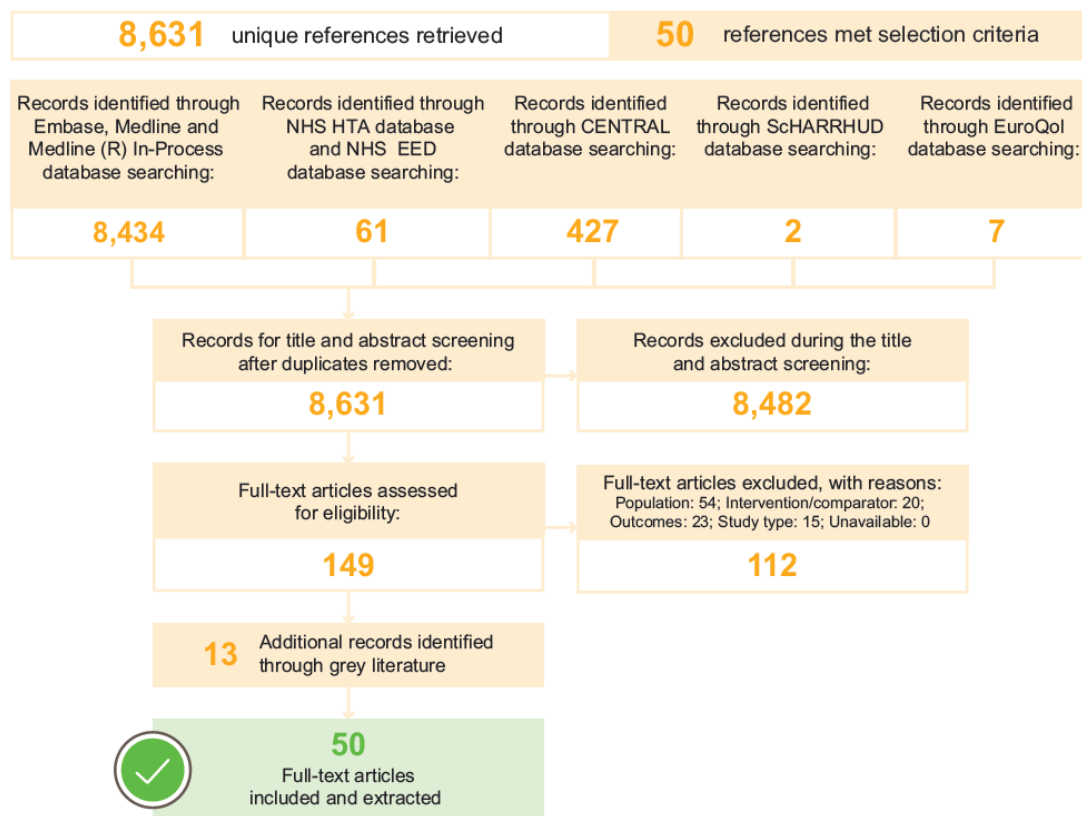
Tabell 28: Inklusjons- og eksklusjonskriterium i litteratursøket (figur frå (26))

Selection criteria	 Inclusion criteria	 Exclusion criteria
 Population	Patients with OC who have received one line of previous chemotherapy treatment	Studies that do not include patients of interest to the SLR Studies with a mixed patient population that do not present outcomes separately for patients of interest and patients not of interest, with only a minority of patients being of interest Patients who have received more than one line of previous chemotherapy treatment
 Interventions/ comparators	Any maintenance therapy for OC	No intervention/comparators of interest
 Outcomes	Efficacy (e.g. PFS, OS, TTD, duration of treatment, TTNT, TFST, TSST, SD, PD, RFS, PFS2, platinum-free interval, RR, HRQoL) Safety (e.g. adverse events)	No reported outcomes of interest (i.e. only reporting pharmacodynamics, pharmacokinetics, genetic, cellular, or molecular outcomes)
 Study type	RCTs, non-RCTs, observational studies (including patient registries)	Individual case study reports, reviews, letters, comment articles
 Publication type	Article, conference abstract, conference paper, article in press	Short survey, letter, editorial, review

HRQoL, health-related quality of life; OC, ovarian cancer; OS, overall survival; PD, progressed disease; PFS, progression-free survival; PFS2, second PFS; PICOS, population, interventions, comparators, outcomes and study type; RFS, recurrence-free survival; RCT, randomised controlled trial; RR, response rate; SD, stable disease; SLR, systematic literature review; TFST, time to first subsequent treatment; TSST, time to second subsequent treatment; TTD, time to treatment discontinuation, TTNT, time to next treatment

STUDIESELEKSJON

Alle samandraga vart vurdert av to uavhengige fagfellar, og usemje vart løyst ved å involvere ein tredje fagfelle. Fullstendige publikasjonar valt ut etter gjennomgang av samandraga vart vurdert på same måte. PRISMA-flytskjemaet i Figur 1 skildrar prosessen med seleksjon av relevante studiar. Dei femti identifiserte fulltekstartiklane dekkja 18 kliniske studiar; tolv av studiane var randomiserte, kontrollerte studiar og seks ikkje-randomiserte studiar. Av dei tolv randomiserte studiane, såg seks på vedlikehaldsbehandling gitt etter avslutta kjemoterapi (Tabell 29), og seks såg på vedlikehaldsbehandling starta opp samtidig med kjemoterapi (Tabell 30).



CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; EED, Economic Evaluation Database; HTA, Health Technology Assessment; NHS, National Health Service; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; SchARRHUD, School of Health and Related Research Health Utilities Database; SLR, systematic literature review

Figur 17: PRISMA-flytskjema for seleksjon av studier (figur frå (26))

Tabell 29: Identifiserte randomiserte, kontrollerte studiar med vedlikehaldsbehandling etter avslutta kjemoterapi

Treatment arms	PRIMA(27, 28)	SOLO-1(25, 29-31)	MIMOSA (32, 33)	AGO-OVAR16(34-38)	NCT0122792 8(39, 40)	PAOLA-1(41, 42)
Intervention arms						
Niraparib	X					
Olaparib		X				
Olaparib + bevacizumab						X
Pazopanib				X	X	
Abagovomab			X			
Placebo + bevacizumab						X
Placebo arms						
Placebo	X	X	X	X	X	

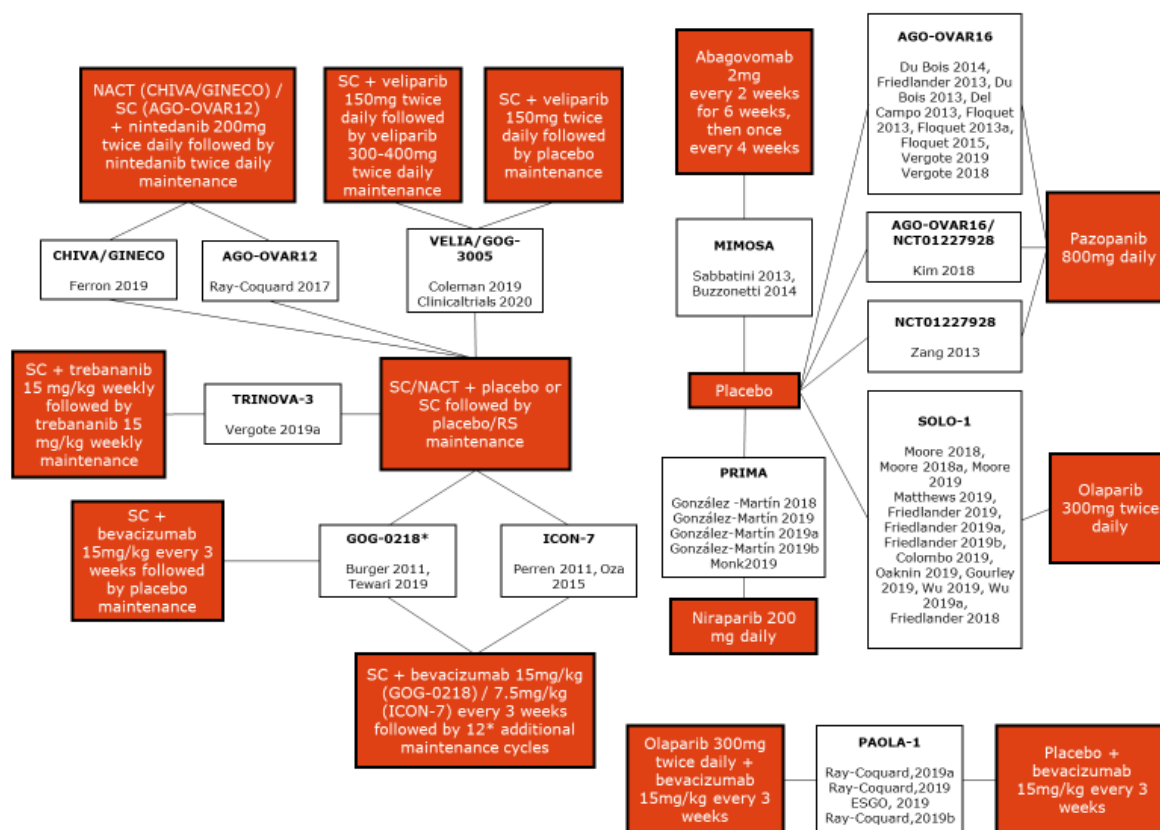
Tabell 30: Randomiserte, kontrollerte studiar med oppstart av vedlikehaldsbehandlingen samtidig med kjemoterapi

Treatment arms	ICON-7(43, 44)	GOG-0218(45, 46)	CHIVA/GINEC O(47)	TRINOVA-3(48)	VELIA/GOG-3005(49)	AGO-OVAR12(50)
SC + bevacizumab followed by bevacizumab*	X	X				
NACT + nintedanib followed by nintedanib			X			
SC + nintedanib followed by nintedanib						X
SC + trebananib followed by trebananib				X		
SC + veliparib followed by veliparib					X	
SC + bevacizumab followed by placebo/routine surveillance		X				
SC + veliparib followed by placebo					X	
SC + placebo followed by placebo				X	X	
SC + placebo/routine surveillance	X	X				
NACT + placebo followed by placebo			X			X

SC: standard kjemoterapi, NACT: neoadjuvant kjemoterapi

INKLUDERTE STUDIAR

Studiane som vart vurdert for indirekte samanlikningar er vist i nettverksdiagramma i Figur 18. Alle tilgjengelege referansar til artiklar, samandrag og konferansepublikasjonar er lista under kvar studie.



Figur 18: Nettverksdiagram over relevante studiar

DATAUTTREKK

Prosedyre for uttrekk av data er ikkje skildra. Data som låg til grunn for ei vurdering av gjennomførbarheiten av indirekte samanlikningar inkluderte

- Studiedesign
 - o Randomisering, blinding, oppfølgingstid, loss-to-follow-up
- Pasientpopulasjon
 - o Geografi, klinikktipe, tidspunkt, tal på studiestader
 - o Alder, etnisitet og rase, region, ECOG, primær tumorlokasjon, histologi, FIGO-stadium, cytoreduktivkirurgi, primær vs sekundær (etter [neoadjuvant] kjemoterapi) kirurgisk svulstreduksjon, tal på kjemoterapisyklusar, respons på kjemoterapi, BRCA-mutasjonsstatus,
- Komparator
 - o Aktiv behandling, placebo (tablett, injeksjon), ingen behandling (vent-og-sjå)
 - o Behandlingslengde, stoppreglar
- Utfallsmål
 - o PFS: verktøy (RECIST 1.0, RECIST 2.0), vurdering (utprøver, blinda vurderingskomité), vurderingsintervall, RFS

- o OS: målestart (frå randomisering, ukjent, ulike tidspunkt for randomisering), interimanalyser

KVALITETSVURDERING OG EIGNAHEITSVURDERING

Det er ikkje skildra noko kvalitetsvurdering av dei identifiserte studiane, men det er levert ei omfattande oppsummering og vurdering av skilnader mellom studiane når det gjeld design, populasjon og utfallsmål. GSKs studie av niraparib (PRIMA-studien) er skildra i [kapittel 2](#) og pasientpopulasjonen er skildra i [kapittel 3.1](#). I denne metodevurderinga er det berre BRCAwt-pasientar som vurderast; informasjon og data for denne populasjonen er ikkje tilgjengeleg for mange av dei identifiserte studiane. Dei viktigaste grunnane til at dei einskilde studiane som vart identifisert i litteratursøket ikkje kunne samanliknast med PRIMA-studien er samanfatta i Tabell 31. Skilnader i tidspunkt for oppstart av vedlikehaldsbehandling (saman med vs. etter avslutta kjemoterapi) er skildra [over](#).

Tabell 31: Skilnader mellom studiar som hindrar gjennomføring av robuste indirekte samanlikningar med niraparib (PRIMA)

Trial	Reasons for excluding trials from a potential ITC with PRIMA
SOLO-1	• Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery • Disparity between BRCAmut disease biomarker status • Interim-immature OS data
ICON-7	• Lack of common comparator within the network • Differing measurement of PFS and OS starting time point due to trial design
MIMOSA	• Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery • PFS was not assessed • Interim-immature OS data
AGO-OVAR16	• Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery
NCT01227928	• Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery
GOG-0218	• Lack of common comparator within the network • Differing measurement of PFS and OS starting time point due to trial design
PAOLA-1	• Lack of common comparator within the network • Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery • Immature OS data
CHIVA/GINECO	• Lack of common comparator within the network • Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery • Differing measurement of PFS and OS starting time point due to trial design • Interim-immature OS data
TRINOVA-3	• Lack of common comparator within the network • Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery • Differing measurement of PFS and OS starting time point due to trial design
VELIA/GOG-3005	• Lack of common comparator within the network • Inclusion of patients with no residual disease following debulking surgery • Differing measurement of PFS and OS starting time point due to trial design • Immature OS data
AGO-OVAR12	• Lack of common comparator within the network • Differing measurement of PFS and OS starting time point due to trial design

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har på bakgrunn av den innsendte dokumentasjonen ikkje godt nok grunnlag til å vurdere kvaliteten på litteratursøket som er gjort. I samband med tidlegare metodevurderingar innan dette behandlingsfeltet (4, 5, 9, 13, 51) har vi gjort oss kjende med aktuell forskning og aktive studiar, og vi har vurdert at det er ei rekke faktorar som gjer indirekte samanlikningar mellom ulike kliniske studiar vanskelege. Mange av skilnadene er det ikkje mogleg å justere for, slik som at BRCA-status er ukjent i ein av dei mest relevante komparatorstudiane (ICON-7). Sjølv om enkelte skilnader kan justerast for, vil dessutan totalen av justeringar som må til føre til svært stor uvisse i eventuelle berekna effektestimater. Legemiddelverket aksepterer derfor vurderingane GSK har gjort rundt kor vidt det er gjennomførbart å

gjere indirekte samanlikningar for den delen av pasientpopulasjonen i PRIMA som i norsk klinisk praksis ville ha fått aktiv behandling i staden for studiekomparator «vent-og-sjå».

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREKNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut fra dagens behandling med aktiv overvåking av sykdommen.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er innspill fra kliniske eksperter, data fra Kreftregisteret og fra relevante kliniske studier for den aktuelle subgruppen av pasienter. Legemiddelverket har lagt en gjennomsnittsalder på 63 år til grunn (se kap. 3.1)
- 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 aldre². 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)³. Tabell 10 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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ 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.

Tabell 32: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,9

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

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem *et al*⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

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*, delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>]

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ 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.

⁷ 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.

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

⁹ 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.

snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. 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 helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². 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).

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² 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	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter
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 3: BUDSJETTBEREGNINGER

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Zejula (niraparib) 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 Zejula (niraparib) besluttes å tas i bruk. Dersom Zejula ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2. Pasientene som vurderes for Zejula som vedlikeholdsbehandling i første linje, får i dag bevacizumab (+olaprib for pasienter med HRD positiv sykdom) dersom de har høy risiko for tilbakefall, eller ingen aktiv behandling ved lav risiko for tilbakefall. I tabellene brukes «vent og se» for å beskrive dagens behandlingstilbud, i linje med det som ble gitt i den pivotale kliniske studien. Insidensen for ovarialkreft har vært rimelig stabil de seneste årene (1). Pasientantallet er anslått av klinikere Legemiddelverket har drøftet denne utredningen med.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib)	93	93	93	93	93
Vent og se	0	0	0	0	0

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib)	0	0	0	0	0
Vent og se	93	93	93	93	93

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har beregnet legemiddelutgiftene for spesialisthelsetjenesten med de forutsetninger vi har lagt til grunn i den helseøkonomiske analysen. Det forutsettes en maksimal behandlingstid på 3 år. Legemiddelutgiftene er presentert i norske kroner for maksimal AUP inkludert mva. Utgiftene er ikke diskontert.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Zejula blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	459 131	141 332	70 174	0	0
Zejula (niraparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		459 131	141 332	70 174	0
Zejula (niraparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			459 131	141 332	70 174
Zejula (niraparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				459 131	141 332
Zejula (niraparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					459 131

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 4.

Tabell 4: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib) blir innført	kr 42,699,155	kr 55,843,065	kr 62,369,235	kr 62,369,235	kr 62,369,235
Zejula (niraparib) blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	kr 42,699,155	kr 55,843,065	kr 62,369,235	kr 62,369,235	kr 62,369,235

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 62,4 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Ettersom en stor andel av pasientene som inngår i pasientestimatet trolig får PARP-hemmer i andre linje i dag, vil en eventuell innføring i første linje redusere bruken og dermed kostnadene ved behandling i andre linje. Legemiddelverket har ingen gode tall på hverken antall pasienter dette gjelder eller forskjeller i behandlingslengder og dermed forbruk, og denne potensielle reduksjonen i utgifter er ikke inkludert i beregningene. Vi vil likevel påpeke at den reelle budsjettkonsekvensen vil være lavere enn estimert så lenge de pasientestimatene vi har fått fra det kliniske fagmiljøet stemmer.

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten. Kostnader som inngår i disse beregningene er beskrevet i detalj i kapittel 4.1.2, og inkluderer mellom annet kostnader til oppfølging, etterfølgende behandling og håndtering av bivirkninger.

Ved en eventuell innføring av Zejula som vedlikeholdsbehandling til pasienter uten BRCA-mutasjoner og som har respondert helt eller delvis på platinumbasert kjemoterapi i første linje, vil behandlingskostnadene i praksis flyttes fra andre til første linje for en stor andel av pasientene. Denne reduksjonen i utgifter i spesialisthelsetjenestens totale så vel som legemiddelbudsjett er *ikke* tatt hensyn til i disse budsjettberegningene.

Estimat av utgifter per pasient

Tabell 5: Utgifter per pasient per år for andre relaterte kostnader enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten – dersom Zejula blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	87 982	35 378	20 587	16 779	10 804
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		87 982	35 378	20 587	16 779
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			87 982	35 378	20 587
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				87 982	35 378
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					87 982

Tabell 6: Utgifter per pasient per år for andre relaterte kostnader enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten – dersom Zejula IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	102 117	28 343	18 576	13 148	9 260
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		102 117	28 343	18 576	13 148
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			102 117	28 343	18 576
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				102 117	28 343
Kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					102 117

Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom niraparib tas i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Niraparib innføres:	kr 50,881,470	kr 67,315,522	kr 75,756,263	kr 77,316,751	kr 78,321,521
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 42,699,155	kr 55,843,065	kr 62,369,235	kr 62,369,235	kr 62,369,235
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 8,182,315	kr 11,472,457	kr 13,387,028	kr 14,947,515	kr 15,952,286
Minus:	kr 9,496,918	kr 12,132,836	kr 13,860,426	kr 15,083,144	kr 15,944,351
Niraparib innføres ikke					
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	0	0	0	0	0
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 9,496,918	kr 12,132,836	kr 13,860,426	kr 15,083,144	kr 15,944,351
= Budsjettvirkning av anbefaling	kr 41,384,552	kr 55,182,686	kr 61,895,837	kr 62,233,607	kr 62,377,170

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

GSK synes det er positivt at SLV har hensyntatt vårt innspill til første rapportutkast om å anvende vektet snitt av den log-logistiske og log-normale funksjonen i fob. med ekstrapoleringen av OS. Vi har likevel følgende kommentarer til rapporten: 1) et vektet snitt bør også anvendes ved ekstrapolering av TTD (som for OS); 2) Snittalderen til pasientene er lavere enn det SLV legger til grunn; 3) Nylig publiserte data fra PRIME-studien¹ viser enda bedre effekt av niraparib i en populasjon som i enda større grad reflekterer norsk klinisk praksis (og bestillingen). Vi mener data fra studien bør omtales i rapporten for gi et mest mulig opplyst og balansert beslutningsgrunnlag 4) En betydelig større andel av pasientene behandles i dag med PARP-hemmer i andrelinje (2L) og 5) Relevant komparator er rutinemessig overvåkning (RS)

1) Vektet snitt av TTD-kurvene bør benyttes på lik linje med OS-kurvene

GSK synes det er positivt å registrere at SLV har anvendt en vektet OS-kurve. Da det er reell usikkerhet og flere plausible fordelinger for å modellere også TTD, mener GSK SLV også bør benytte vektete TTD-kurver med samme begrunnelse som for OS. Det er flere plausible kurver og reell usikkerhet, og SLVs valg av én funksjonsform hensyntar ikke denne usikkerheten på en tilfredsstillende måte.

Vi mener også det metodologisk ville vært bedre å lage en vektet OS (og TTD)-kurve fremfor å vekte kostnader og gode leveår for hver av kurvene. Dette vil også gjøre det mer *håndterbart* å inkludere flere vektete kurver samtidig. Vårt forslag innebærer en liten økning i ICER (ca + NOK 2000), men er prinsipielt og metodologisk mer robust. Det legger også bedre til rette for sensitivitetsanalyser, herunder endrede priser.

2) Gjennomsnittsalder i 1L BRCAwt populasjonen bør justeres

Det er gjennomsnittsalderen for 1L BRCAwt-populasjonen som *helhet* bør ligge til grunn for beregning av alvorlighet og betalingsvillighet.

SLV har etter en grundig vurdering i tidligere vedtak for 1L BRCAm-populasjonen konkludert med en gjennomsnittsalder på 53 år.² Median alder i PRIMA-studien er høyere enn gjennomsnittspopulasjonen i klinisk praksis. BRCAm-populasjonen i PRIMA-studien har en median alder på 56 år, men SLV konkluderte i sine vurderinger av denne populasjonen at gjennomsnittsalder i klinisk praksis er 53 år. Det er dermed rimelig å anta at alderen for 1L BRCAwt-populasjonen i PRIMA på tilsvarende vis også er høyere enn for 1L BRCAwt-populasjonen som *helhet*. Derfor bør alderen også for 1L BRCAwt-populasjonen i PRIMA justeres for bedre å reflektere relevant pasientgruppe i norsk klinisk praksis. Vi mener det bidrar til et ubalansert beslutningsgrunnlag når SLV ikke forsøker å justere alderen for dette, og med det overestimerer gjennomsnittsalderen for populasjonen som *helhet*.

GSK har estimert gjennomsnittsalderen for 1LBRCAwt-populasjonen ved å justere median alder i PRIMA (63 år) for BRCAwt-populasjonen med forholdet mellom BRCAm-populasjonene i hhv. SOLO-1 og PRIMA, dvs. 53/56 år. Dermed estimeres gjennomsnittsalderen for 1L BRCAwt som *helhet* til i underkant av 60 år ($63 \cdot 53/56$)

Vi savner ellers en tydeligere begrunnelse fra SLV for at alderen i PRIMA ikke bør justeres for å bedre reflektere gjennomsnittsalderen for 1L BRCAwt-populasjonen som *helhet*. Vi synes også at argumentet om at kliniske eksperter mener median alder er relevant for norske forhold er misvisende. Det er nok riktig at pasienter med karakteristikaene som i PRIMA forøvrig også kan ha en alder som i PRIMA.

Bestillerforum bestilte imidlertid en HTA for 1L BRCAwt-populasjonen som helhet, og den består også av pasienter med mildere risikoprofil, slike som i SOLO-1.

Når to legemidler brukes i den samme populasjonen skal alvorligheten vurderes likt. Dersom SLV hadde benyttet tilsvarende prinsipp for aldersestimat i BRCAm-populasjonen som de gjør i denne saken, ville alder (og dermed alvorlighetsgrad og betalingsvillighet) for 1L BRCAm-populasjonen blitt vurdert annerledes enn hva som var tilfelle for olaparib. Det ville i så tilfelle hatt betydning for den endelige prioriteringsbeslutningen i BRCAm.

3) Nylig publiserte data fra Prime-studien underbygger effekten i en klinisk relevant populasjon

GSK har også ettersendt dokumentasjon fra den nylig publiserte PRIME-studien.¹ SLV har ikke inkludert informasjon om denne studien i sin rapport da dataene ble publisert kort tid før ferdigstillelse av metodevurderingen. Vi mener data fra studien bidrar til å opplyse saken, redusere usikkerheten om effekt i en klinisk relevant populasjon og dermed styrke beslutningsgrunnlaget. Etter avtale med SLV oppsummerer vi derfor studien med data nedenfor.

Denne prospektive randomiserte, dobbeltblinde, fase 3-studien sammenligner niraparib med RS og viste at niraparib med individualisert startdosering (200 vs. 300 mg basert vekt og platetall) i nylig diagnostisert ovariekreft som 1L vedlikeholdsbehandling ga en statistisk signifikant og klinisk meningsfull forbedring i PFS sammenlignet med RS. I BRCAwt-gruppen, som var en predefinert subgruppe, var mPFS på 19,3 vs. 8,3 og HR 0,48 ($P < 0,001$) (til sammenligning mPFS i PRIMA på 10,9 vs. 7,4 og HR 0,69 ($p = 0,0029$)), uavhengig av biomarkørstatus og postoperativ restsykdomsstatus. PRIME-studien inkluderte en populasjon med bedre prognose ved at pasienter med stage III uten resttumor ble inkludert, samtidig som inoperable pasienter ble ekskludert. Totalt ble dermed en bredere del av 1L-populasjonen inkludert.

4) Kostnadene ved PARP i andrelinje i komparatorarm bør inkluderes

I dag brukes PARP-hemmer i stor grad i andrelinje i klinisk praksis. GSK mener at en mer realistisk andel pasienter som mottar PARP-hemmer i 2L, i tråd med klinikernes estimering på 42,75 %, bør legges til grunn for vurderingen og at SLVs antagelse om at kun 4,47 % av pasientene får PARP-hemmer i 2L ikke er i tråd med norsk klinisk praksis.

5) Sammenligningsalternativet er routine surveillance

Bestillerforum ba om en HTA for 1L BRCAwt-populasjonen som helhet. Routine Surveillance (RS) er det mest brukte alternativet i 1L BRCAwt-populasjonen, og dermed den mest relevante komparatoren i metodevurderingen. Dersom GSK hadde levert en analyse som sammenlignet niraparib med bevacizumab, ville det ikke informert om kostnadseffektiviteten til niraparib i 1L BRCAwt-populasjonen som helhet.

Tilbakemelding fra klinikere er at bevacizumab heller *ikke* er det mest brukte alternativet i 1L BRCAwt-populasjonen som helhet i dag, slik det heller ikke var i BRCAm-populasjonen før PARP ble standard behandling for disse pasientene. Det ville heller ikke løst noe problem, slik SLV antyder i rapporten, å sende inn en analyse for PRIMA-populasjonen som helhet da PARP allerede er standardbehandling i BRCAm-populasjonen.

Referanser

1 Li N. et al. 2022. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Presented at the Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2022 Annual Meeting on Women's Cancer, 18-21 March 2022, Poenix, Arizona.

2. ID2018_121 Olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi

ⁱ <https://unilabs.no/pasient/radiologi/prisliste>