

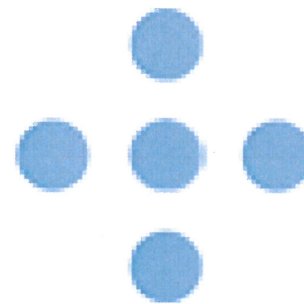


Beslutningsforum for nye metoder

Dato: 19. oktober 2015

Kl.: 17.00 - 18.00

Sted: Thon Hotel Bristol, Oslo



Adm. direktører i de Regionale helseforetakene
Øistein Myhre Winje, observatør fra de Regionale brukerutvalg
Bjørn Guldvog, helsedirektør - observatør

Kopi:

Fagdirektører i de Regionale helseforetakene
Hanne Husom Haukland, med. rådgiver
Anne May Knudsen, rådgiver
Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-108/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 75 51 29 36

Sted/dato:
Bodø, 12.10.2015

Møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 19. oktober 2015 – innkalling

Herved innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder

**mandag, den 19. oktober 2015 – fra kl. 17.00
på Thon Hotel Bristol, Oslo.**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til AD-møtesekretariatet, stabsdirektør Karin Paulke på tlf. 75 51 29 36.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Lars Vorland
adm. direktør

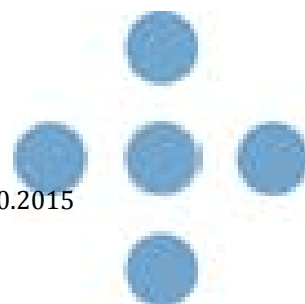
Vedlegg

Møtedato: 19. oktober 2015

Arkivnr.:
2014/182-111/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/dato:
Bodø, 12.10.2015



Sak 39-2015 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte, den 19. oktober 2015:

Sak 39-2015	Godkjenning av innkalling og saksliste	Side	1
Sak 40-2015	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 18. september 2015	Side	2
Sak 41-2015	Olaparib (Lynparza®) <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13 første ledd, jf. Fvl. § 13 første ledd nr. 2.</i>	Side	7
Sak 42-2015	Referatsaker 1. Brev til Oslo universitetssykehus HF av 25. september 2015 ad. Søknad om dispensasjon for bruk av nivolumad ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak, tilbakemelding fra Beslutningsforum for nye metoder 2. Brev fra Oslo universitetssykehus HF av 28. september 2015 ad. Søknad om dispensasjon for bruk av nivolumab ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak 3. E-post fra Sekretariatsleder for Nasjonalt system for innføring av nye metoder av 29. september 2015 med vedlagt notat med innspill til LIS' mandat for forhandlinger	Side	65
Sak 43-2015	Eventuelt	Side	92

Bodø, den 12. oktober 2015

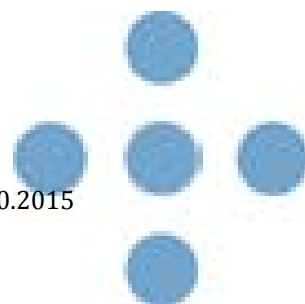
Lars Vorland
adm. direktør

Møtedato: 19. oktober 2015

Arkivnr.:
2014/182-112/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.10.2015



Sak 40-2015

Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 18. september 2015

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 18. september 2015 til godkjenning.

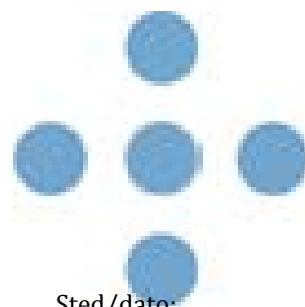
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 18. september 2015 godkjennes.

Bodø, den 12. oktober 2015

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder,
den 18. september 2015



Protokoll - godkjent

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-103/012Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 75 51 29 36Sted/dato:
Oslo, 19.10.2015

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	18. september 2015 – kl. 9.45
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Oslo - møterom 115

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Øistein Myhre Winje	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik Sandbu	ass. direktør for helsefag, forskning og utdanning, Helse Midt-Norge RHF - <i>møtte for Kjell Åsmund Salvesen</i>
Anne May Knudsen	rådgiver, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	helsedirektør - observatør
Kjell Åsmund Salvesen	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Alice Beathe Andersgaard	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF

Sak 34-2015 Godkjenning av innkalling og saksliste

- Sak 34-2015 Godkjenning av innkalling og saksliste
- Sak 35-2015 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 15. juni 2015
- Sak 36-2015 Forhandlinger med Roche Norge AS om en avtale om kjøp av Kadcylla - mandat for Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS)
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.
- Sak 37-2015 Referatsaker
1. Brev av 24. juni 2015 til HINAS avd. LIS ad. innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten - mandat til LIS (Legemiddelinnkjøpssamarbeid)
 2. Brev av 6. juli 2015 til MSD Norge AS ad. tilgjengelighet av Keytruda (pembrolizumab) - innspill til Bestillerforum og Beslutningsforum fra MSD, tilbakemelding fra leder for Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av *sak 32-2015/1 Referatsaker*
- Sak 38-2015 Eventuelt
- A. Overføring av betalingsansvar fra Helsedirektoratet til de regionale helseforetakene
 - B. Håndtering av kommende store kostnadsøkninger knyttet til nye kreftmedikamenter

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes med de endringer som kom frem under behandling av saken.

Sak 35-2015 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 15. juni 2015

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 15. juni 2015 godkjennes.

Sak 36-2015 Forhandlinger med Roche Norge AS om en avtale om kjøp av Kadcylla - mandat for Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder godkjenner mandatet for forhandlinger med Roche Norge AS om en avtale om kjøp av Kadcylla.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber om at endelig mandat oversendes formelt til Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS).

Sak 37-2015 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev av 24. juni 2015 til HINAS avd. LIS ad. innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten - mandat til LIS (Legemiddelinnkjøpssamarbeid)
2. Brev av 6. juli 2015 til MSD Norge AS ad. tilgjengelighet av Keytruda (pembrolizumab) - innspill til Bestillerforum og Beslutningsforum fra MSD, tilbakemelding fra leder for Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 32-2015/1 Referatsaker

Beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

Sak 38-2015 Eventuelt

A. Overføring av betalingsansvar fra Helsedirektoratet til de regionale helseforetakene

Lars Vorland, adm. direktør i Helse Nord RHF innledet kort med bakgrunn i brev fra Helsedirektoratet til Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) av 28. mai 2015 ad. Finansieringsansvaret for Imbruvica (ibrutinib) overføres til de regionale helseforetakene.

Det er ønskelig med et møte med Helse- og omsorgsdepartementet for å diskutere hvordan Helsedirektoratet bør overføre betalingsansvaret for medikamenter til de regionale helseforetakene.

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen om overføring av betalingsansvar fra Helsedirektoratet til de regionale helseforetakene til orientering.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber adm. direktør Lars Vorland som leder av Beslutningsforumet å følge opp saken ovenfor Helse- og omsorgsdepartementet.

B. Håndtering av kommende store kostnadsøkninger knyttet til nye kreftmedikamenter

Baard Christian Schem, fagdirektør i Helse Vest RHF innledet med bakgrunn i notat av 17. september 2015 som var ettersendt.

I de nærmeste årene forventes det en kraftig økning av kostnader til nye kreftmedikamenter. Dette er legemidler som er effektive og med få bivirkninger i forhold til dagens behandling. Den første store og kostnadskrevende legemiddelgruppen betegnes PD1-hemmere. Utfordringen nå er i hvilken grad disse medikamenter skal anvendes frem til Beslutningsforum har avgjort om, når og i hvilken grad de skal tas i bruk. Videre er det behov for dialog med eier om hvordan de langsiktige kostnadsøkningene skal møtes.

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder ber RHF-ene i fellesskap om å ta opp med Helse- og omsorgsdepartementet hvordan den forventede meget kraftige økningen av kostnader til medikamenter skal møtes.
2. Beslutningsforum for nye metoder godkjenner ikke bruken av PD1-hemmere for lungekreft på nåværende tidspunkt, siden det ikke foreligger verken markedsføringstillatelse for medikamentene, kliniske eller helseøkonomiske data som gir grunnlag for vurdering.

Oslo, den 19. oktober 2015

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

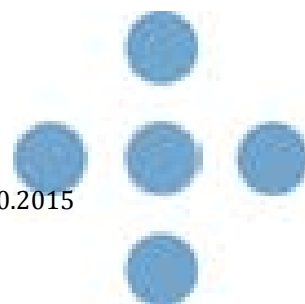
Stig Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Møtedato: 19. oktober 2015
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.10.2015



Sak 41-2015

Olaparib (Lynparza®)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Olaparib (Lynparza®)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Fagdirektørene anbefaler at Olaparib (Lynparza®) kan innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft.
2. Beslutningen bør kun gjelde, dersom kostnadene holdes på samme nivået eller lavere enn det som var forhandlet fram av Legemiddelinnkjøpssamarbeidet pr. 1. september 2015. Beslutningen bør gjelde inntil oppdaterte overlevelsesdata er tilgjengelige og nye analyser er gjennomført.

Bodø, den 12. oktober 2015

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Olaparib (Lynparza®)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir.tlf.:
Geir Tollåli

Sted/Dato:
Bodø, 02.10.15

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 19.10.15 – Olaparib (Lynparza®)

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Olaparib (Lynparza®) kan innføres som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft.

Beslutningen bør kun gjelde dersom kostnadene holdes på samme nivået eller lavere enn det som var forhandlet fram av LIS per 01.09.2015. Beslutningen bør gjelde inntil det er tilgjengelige oppdaterte overlevelseshdata og nye analyser er gjennomførte.

Bakgrunn:

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Olaparib (Lynparza®) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs ovarialkreft den 15.12.2014. basert på et metodevarsel. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av AstraZeneca, og har nå oppdatert vurderingen etter nye Lis-forhandlinger.

Ovarialkreft er den mest vanlige gynekologiske kreftformen og den 6. vanligste kreftform blant kvinner i Norge. Ca. 450 nye tilfeller oppdages årlig. Ovarialkreft (eggstokk-kreft) er kreft utgått fra cellene i eggstokkene. Betegnelsen ovarialkreft omfatter også kreft i eggleder og primær peritonealkreft. Sykdommen klassifiseres i stadiuminndeling, stadier fra I – IV, der stadium IV er mest alvorlig. En mindre del av ovarialkrefttilfellene (5-10 %) er arvelige. I familier med ovarialkreft har man funnet mutasjoner (endringer) i bestemte gener, BRCA-mutasjoner (kalt BRCA1- og BRCA2-genet). Ovarialkreft kan også klassifiseres etter tidligere respons på platinabasert kjemoterapi. Tidligere respons er veiledende for videre terapivalg, i denne anledning omtales derfor platinasensitiv behandling.

Det anslås i den innsendte dokumentasjonen at det i Norge årlig er omtrent 20 pasienter med ovarialkreft som er aktuelle for behandling med Olaparib (Lynparza®). SLV skriver i rapporten at flere pasienter kan være aktuelle for behandlingen, og anslår at det reelt kan komme opp i 20-40 pasienter per år.

Monoterapi til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs ovarialkreft har som mål å forlenge tiden til ny sykdomsprogresjon og å utsette tiden til neste behandling med kjemoterapi. Det finnes ingen kurativ behandling.

Hovedstudien for effekt og sikkerhet av Olaparib (Lynparza®) hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft er en randomisert dobbeltblindet placebo kontrollert fase 2 studie. Studien sammenlignet effekten av Olaparib (Lynparza®), gitt som vedlikeholdsbehandling til sykdomsprogresjon, med ingen vedlikeholdsbehandling ved serøs ovarialkreft som responderte etter å ha fullført to eller flere tidligere platina-baserte kjemoterapier. SLV peker på at det er en stor usikkerhet i effektestimaterne. I tillegg gjøres det nå blant annet en fase 3 studie. Oppdaterte endelige overlevelseshdata fra studiene er forventet å kunne gi sikrere anslag på overlevelseshgevinsten av Olaparib (Lynparza®). Resultater vil foreligge i 2017 og 2018.

Hos pasienter som har fått tilbakefall av sykdommen og som har BRCA-mutasjoner kan Olaparib (Lynparza®) utsette videre spredning av kreften med om lag 7 måneder. Når det gjelder kostnadseffektivitet viser den oppdaterte hovedanalysen med nye legemiddelpriser at merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår blir [REDACTED]. Merkostnaden mellom denne behandlingen og «vent og se» per vunnet leveår blir [REDACTED]. Legemiddelverket anser behandling med Olaparib (Lynparza®) for å være i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling.

LIS har etter at rapporten ble ferdigstilt forhandlet fram nye priser (det er disse prisene som er referert i denne anbefalingen). Det ligger link til rapporten med oppdatert notat fra SLV nederst i dette dokumentet. Enkelte opplysninger i det notatet er unntatt offentlighet, de tilsvarende opplysningene som er gjengitt her vil også være unntatt offentlighet. Sekretariatet for Bestillerforum RHF har utarbeidet et følgebrev som er vedlagt.

Nasjonale retningslinjer som omfatter ovarialkreft er for tiden under utarbeidelse hos Helsedirektoratet.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. <u>Med gjeldende LIS-priser:</u> Merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår er [REDACTED]. Det er i øvre sjikt av det som vurderes som kostnadseffektiv behandling.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Behandlingen kan utsette videre spredning av kreften med om lag 7 måneder. SLV vurderer at det er stor usikkerhet i effektestimaterne blant annet på grunn av utvalgsstørrelsen og mulighet for systematisk bias knyttet til påfølgende behandling i placebogrupper.

3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Alvorlige bivirkninger ble inkludert i modellen. I hovedanalysen hadde bivirkninger ingen påvirkning på nyttenivå, kun på kostnader. Kostnadene ved bivirkninger påvirker resultatet i modellen lite.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Samlet sett vil en innføring av metoden medføre en økt legemiddelkostnad på 10,5 millioner kroner i år 5. Om pasienter med somatiske mutasjoner, eller BRCA-liknende mutasjoner, inkluderes vil antallet øke, evt. kunne fordoble seg. I så fall vil budsjettkonsekvensen øke tilsvarende.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioritering mellom pasientgrupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene som utarbeides nå må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Det er per i dag ulik praksis i regionene med å teste for genmutasjoner. I den helseøkonomiske hovedanalysen er ikke kostnaden for BRAC-testing inkludert da det antas at de fleste pasientene har gjennomført testing for arvelige mutasjoner tidligere.

	I følge tilleggsopplysninger fra SLV viste kostnadseffektivitetsanalysen at omfang av testing og selve testkostnaden ikke ga vesentlige utslag. Hvis det antas at ingen pasienter er testet tidligere og det benyttes en enhetskostnad per test på 7000 NOK (arvelige mutasjoner) vil IKER øke med ca. 20 000 per pasient. Kostnaden er avhengig av hvor stor volumøkningen faktisk blir, og enhetskostnaden. Fremtidig ressursbruk vil også avhenge av om det i tillegg introduseres testing av somatiske (svulstvev) mutasjoner for noen pasienter.
--	---

Vedlegg og linker:

- Vedlegg 1 Konfidensiell rapport med oppdatert notat
- Vedlegg 2 Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
- Link til rapport: <https://nyemetoder.no/metoder/olaparib-lynparza>



4. september 2015

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

Bestilling: ID-nr 2014_039: «Olaparib i behandling av platina-sensitiv eggstokkreft»**Ny LIS-pris for olaparib – Oppdatering av hurtig metodevurdering:**

Etter at Legemiddelverket ferdigstilte hurtig metodevurdering av olaparib (Lynparza) har LIS vært i forhandling med AstraZeneca om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på 10,00 % på AUP- eks. mva nivå. Dette gir en noe lavere IKER (inkrementell kostnadseffektivitet) enn den vurderingen som var basert på pris fra 01.08. Den tidligere vurderingen av kostnadseffektiviteten for olaparib fra 24.08.15 endres.

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av olaparib sammenliknet med «vent og se» ligger i intervallet 0,00 - 0,00 kr pr vunnet kvalitetsjusterte leveår. I den oppdaterte hovedanalysen med nye legemiddelpriser blir merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår 0,00 kr. Merkostnaden per vunnet leveår blir 0,00 kr. Legemiddelverket anser behandling med olaparib for å være i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling.

Usikkerheten knyttet til størrelsen på effektestimaterne er vesentlig og Legemiddelverket anbefaler at analysen gjøres på nytt når oppdaterte overlevelsesdata blir tilgjengelig.

Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient. Beregninger basert på ny LIS pris.

	Olaparib	“Vent og se”	Differanse
Totale kostnader	0,00	219 351	0,00
Hvorav kostnader til legemidlet	0,00	0	0,00
Kvalitetsjusterte leveår (QALY)	2,56	1,68	0,87
Leveår	3,51	2,37	1,15
Merkostnad per vunnet QALY			0,00
Merkostnad per vunnet leveår			0,00

Statens Legemiddelverk, 04-09-2015

Kristin Svanqvist

Seksjonssjef

Hilde Røshol
Marianne Rolstad
Randi Krontveit

Saksbehandlere

Hurtig metodevurdering

Lynparza (olaparib) som
monoterapi til
vedlikeholdsbehandling av
platinasensitive pasienter med
tilbakefall av BRCA mutert
høygradig serøs eggstokkreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

25-08-2015
Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. 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 og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Olaparib (Lynparza) er et nytt legemiddel til vedlikeholdsbehandling av eggstokkreft hos pasienter som har fått tilbakefall av sykdom etter operasjon og primærbehandling med kjemoterapi. 20-40 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

Eggstokkreft hos pasienter som har fått tilbakefall av sykdom etter operasjon og primærbehandling er en meget alvorlig tilstand. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Hos pasienter som har fått tilbakefall av sykdommen og som har mutasjoner (endringer) i bestemte gener kalt BRCA kan olaparib utsette videre spredning av kreften med om lag 7 måneder.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av olaparib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag. Behandlingsalternativet til vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi for pasienter som har fått tilbakefall av sykdommen er i dag «vent og se».

AstraZeneca har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner olaparib med «vent og se». dvs. ingen aktiv behandling. Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av olaprib sammenliknet med «vent og se» ligger i intervallet 670 000 - 1,2 mill pr QALY. I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for olaparib sammenliknet med «vent og se» på 876 936 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er 668 173 NOK. Samlet sett vurderes forutsetningene i hovedanalysen som rimelige.

Legemiddelverket anser behandling med olaparib for ikke å være en kostnadseffektiv behandling med dagens pris.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lynparza (olaparib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av olaparib monoterapi som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs ovarialkreft. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten AstraZeneca.

Alvorlighet og prognosetap

Residiverende ovarialkreft, dvs pasienter som har fått tilbakefall av sykdom etter operasjon og primærbehandling, er en meget alvorlig tilstand. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer 17 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si 88 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Ved tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft (PSROC) er gjentatte behandlinger med platinabasert kombinasjonsterapi aktuelt. Ved platinasensitiv 1. gangs residiv har retningslinjer til nå indikert ny platina basert kjemoterapi (2. linje), i ulike kombinasjoner, ikke etterfulgt av vedlikeholdsbehandling. Da flere kjemoterapikurer øker risikoen for kumulativ toksisitet og evt. resistensutvikling vil pasientene ha behandlingsfrie «vent å se» intervaller mellom kurene.

Olaparib benyttes som vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi og gis direkte etter respons på 2. linje platinabasert kjemoterapi eller ved senere platinaregimer. Vedlikeholdsbehandlingen har som mål å forlenge tiden til ny sykdomsprogresjon og utsette tiden til neste behandling med kjemoterapi. Det finnes ingen kurativ behandling. Det anslås at 20-40 pasienter er aktuelle for slik behandling hvert år i Norge.

Olaparib gis oralt som kapsler to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 800 mg. Pasientene bør starte behandling senest 8 uker etter at deres siste dose med et platinabasert regime er avsluttet. Det er anbefalt at behandlingen fortsetter til progresjon av underliggende sykdom. I klinisk praksis vil seponering av behandling være vurdert ut i fra klinisk bilde, bildediagnostikk kombinert med tumormarkører.

Effekt

Hovedstudien for effekt og sikkerhet av olaparib hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft (PSROC) var en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert fase 2 studie (Studie 19). Studien sammenlignet effekten av olaparib med ingen vedlikeholdsbehandling hos pasienter som responderte etter å ha fullført to eller flere tidligere platina-baserte kjemoterapier.

Primært utfallsmål i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt av utprøver (investigator) og retrospektivt av en sentral uavhengig komité. For hele studiepopulasjonen var median PFS 8,4

måneder i olaparibgruppen og 4,8 måneder i placebo gruppen. Forlengelsen i PFS var statistisk signifikant (HR: 0,35; 95 % KI 0,25 - 0,49, $p < 0,0001$).

Det var undergruppen med BRCA mutasjon (n=136) som hadde størst effekt av olaparib og godkjent bruk av legemidlet er begrenset til disse pasientene. Median PFS i olaparibgruppen var 11,2 måneder sammenliknet med 4,3 måneder i placebogruppen, og forlengelsen i PFS var statistisk signifikant (HR 0,18; 95 % KI 0,10 – 0,31, $p < 0,0001$).

Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen til olaparib som monoterapi er forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad, og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk olaparib som monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet (fatigue), hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, anemi, nøyтроpeni, lymfopeni, økt gjennomsnittlig cellevolum og økt kreatinin.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten av resultater fra Studie 19 til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Det mest aktuelle behandlingsalternativet for vedlikeholdsbehandling med olaparib etter avsluttet platinabasert kjemoterapi for residiverende ovarialkreft er «vent og se» og i samsvar med Studie 19.

Kostnadseffektivitet

Produsentens analyse

AstraZeneca har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner olaparib med «vent og se»/placebo. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av olaparib basert på data fra Studie 19. Resultatene fra hovedanalysen er vist i Tabell 1.

Tabell 1 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient. Utreknet med maksimalpris gjeldende fra 01.08.2015.

	Olaparib	“Vent og se”	Differanse
Totale kostnader	984 683	219 351	765 332
Hvorav kostnader til legemidlet	790 112	0	790 112
Leveår	2,56	1,68	0,87
Kvalitetsjusterte leveår (QALY)	3,51	2,37	1,15
Merkostnad per vunnet QALY			876 936
Merkostnad per vunnet leveår			668 173

Det er utført en rekke scenario- og sensitivitetsanalyser som viser at usikkerheten i modellen først og fremst ligger i framskrivning av effektdata og estimert behandlingsvarighet med olaparib.

- Det ligger en stor usikkerhet i effektestimatene i modellen på grunn av utvalgsstørrelsen (n=136 for gruppen med BRCA mutasjoner).
- Muligheten for påfølgende behandling med PARP inhibitorer etter progresjon i placebogruppen introduserer i tillegg ytterligere usikkerhet rundt effektestimatet for OS.
- Antagelser om behandlingsslengde og omfang av forlenget behandling etter progresjon har stor betydning for kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av olaparib sammenliknet med «vent og se» ligger i intervallet 670 000 - 1,2 mill NOK pr QALY.

I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for olaparib sammenliknet med «vent og se» er 876 936 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er 668 173 NOK. Samlet sett vurderes forutsetningene i hovedanalysen som rimelige.

Legemiddelverket anser behandling med olaparib for ikke å være en kostnadseffektiv behandling med dagens pris.

En eventuell reduksjon i prisen på behandling med olaparib vil bedre kostnadseffektiviteten.

Pasientgruppen som er aktuelle for behandling med olaparib har per i dag ingen annen aktiv behandling. Ovarialkreft oppdages sent og for de fleste er sykdommen langtkommen ved diagnosetidspunktet. For denne pasientgruppen vil olaparib være et tilbud som gir forlenget tid til progresjon og kjemoterapibehandling etter de første linjer med behandling og mulig økt livskvalitet.

Usikkerheten knyttet til størrelsen på effektestimatene er vesentlig og Legemiddelverket anbefaler at analysen gjøres på nytt når oppdaterte overlevelsesdata fra Studie 19 evt. data fra den pågående fase III studie (SOLO-2), blir tilgjengelig.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk olaparib ved tilbakefall av platinasensitiv ovarialkreft vil være fra 10-20 millioner NOK per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
LOGG	9
1 BAKGRUNN	11
1.1 OVARIALKREFT.....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.3 BEHANDLING	12
1.3.1 <i>Behandling med olaparib (Lynparza) (6)</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	13
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer til olaparib (Lynparza)</i>	15
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	16
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier (6, 8-10)</i>	17
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	22
2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET	22
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	22
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)	22
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	23
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	24
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	24
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	26
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	26
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	26
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	26
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)</i>	27
4.1.6 <i>Parametrisk estimering av kliniske effektdata</i>	28
4.1.7 <i>Kostnader (input data)</i>	29
4.2 RESULTATER.....	31
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	31
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	32
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	33
4.4.1 <i>Pasientpopulasjonen i analysen</i>	33
4.4.2 <i>Intervensjon</i>	33
4.4.3 <i>Komparator</i>	33
4.4.4 <i>Modellstruktur</i>	33
4.4.5 <i>Analyseperspektiv</i>	34
4.4.6 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	34
4.4.7 <i>Kostnadsdata</i>	36
4.4.8 <i>Resultater og kostnadseffektivitet</i>	37
4.4.9 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	37
4.5 OPPSUMMERING	37

5	LEGMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER	38
5.1	KOSTNAD PER QALY VED ULIKE PRISNIVÅER	38
6	DISKUSJON/PRIORITERINGSKRITERIER.....	38
7	BUDSJETTKONSEKVENSER	40
	REFERANSER	43
	. 44	
	VEDLEGG 1 - KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	45
	VEDLEGG 2	49
	VEDLEGG 3	50
	VEDLEGG 4 - KOMMENTARER FRA PRODUSENT	51

LOGG

Bestilling:	ID_2014_039 Olaparib i behandling av platina-sensitiv eggstokkreft.	
Forslagstiller:	Bestillingen er basert på metodevarsel	
Legemiddelfirma:	AstraZeneca	
Preparat:	Lynparza	
Virkestoff:	Olaparib	
Indikasjon:	Lynparza er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer på platinabasert kjemoterapi.	
ATC-nr:	L01XX46	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	178 dager
	Rapport ferdigstilt:	24-08-2015
	Utreidere:	Hilde Røshol Randi Krontveit Marianne Rolstad
	Kliniske eksperter:	Gunnar B Kristensen, -Oslo universitetssykehus, avd. Radiumhospitalet Henrica Maria Johanna Werner, -Haukeland Universitetssykehus Bjørn Hagen, -St. Olavs hospital og NTNU
	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
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BRCA	Breast cancer susceptibility gene
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FIGO	Fédération International de Gynécologie et d'Obstétrique
FST	Første påfølgende behandling eller død
HR	Hasard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly (ADP ribose) polymeraseenzymer
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
PSROC	Platinasensitiv residiverende ovarialkreft
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
SST	Andre påfølgende behandling eller død
TFST	Tid til første påfølgende behandling eller død
TSST	Tid til andre påfølgende behandling eller død
VEGF	Vaskulær endotelial vekstfaktor

1 BAKGRUNN

1.1 Ovarialkreft

Ovarialkreft (eggstokk-kreft) er kreft utgått fra cellene i eggstokkene. Betegnelsen ovarialkreft omfatter også kreft i eggleder og primær peritonealkreft. Ovarialkreft er den mest vanlige gynekologiske kreftformen og den 6. vanligste kreftform blant kvinner i Norge og ca. 450 nye tilfeller av oppdages årlig. I Norge steg forekomsten fram mot midten av 1980-tallet, men har etter dette holdt seg nokså stabilt (1).

Ovarialkreft ses hyppigere hos kvinner som ikke har født eller har født få barn. Mange barnefødsler og p-pillebruk beskytter. En mindre del av ovarialkrefttilfellene (5-10 %) er arvelige, idet man i familier med ovarialkreft har funnet BRCA1- og BRCA2-genet. Kvinner med familiehistorie for bryst eller ovarialkreft og kjent BRCA-mutasjon har en kumulativ livstids risiko for å utvikle ovarialkreft på 40-50 % ved BRCA 1 og 20-30 % ved BRCA 2 sammenliknet med 2 % livstidsrisiko i den allmenne befolkningen (2).

Gjennomsnittsalder er 59 år ved diagnosetidspunktet. Sykdommen gir lite plager i tidlige stadier og 60-70 prosent av pasientene har langtkommen sykdom med spredning utenfor eggstokkene når diagnosen stilles (3).

Sykdomsstadium ved diagnose og mengden av resttumor etter kirurgi har størst påvirkning på prognosen. Screening av friske kvinner er ikke aktuelt i dag, med unntak av kvinner med arvelig risiko for brystkreft og eggstokkreft.

Stadiuminndeling av platinaovarialkreft (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO)

I: Tumor er begrenset til ovariene.

II: Tumor involverer en eller begge ovarier og utbredelse i det lille bekken.

III: Tumor involverer en eller begge ovarier med spredning utenfor det lille bekken, intraabdominalt og/eller lymfeknuter retroperitonealt eller i lyskene, og/eller leverens overflate.

IV: Fjernmetastaser til leverparenkymet og/eller utenfor bukhulen (pleuraeksudat skal ha positiv cytologi).

Stadium III innebærer lokalavansert sykdom med spredning til bukhulen mens stadium IV innebærer at sykdommen har spredd seg til organer utenfor bukhulen, som lever og lunger. Sykdommen har høy dødelighet, og relativ femårsoverlevelse for ovarialkreft samlet er omkring 45 % mens for avansert ovarialkreft (stadium III-IV) er femårsoverlevelsen ca. 29 % (1).

Ovarialkreft med BRCA mutasjoner

BRCA 1 er assosiert med en tidligere sykdomsdebut enn BRCA 2 og utgjør størstedelen av BRCA mutasjoner hos ovarialkreftpasienter. I en studie på norske pasienter ble det vist at 23 % av ovarialkreftpasientene i Sør-Norge var BRCA1 mutasjonsbærere. Det er sannsynligvis en del geografiske variasjoner (4).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

At eggstokkreft hos pasienter som har fått tilbakefall av sykdom etter operasjon og primærbehandling er en meget alvorlig tilstand underbygges også av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå, som vist i tabell 1 under.

Tabell 1 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	57
Forventet QALE uten sykdom	19,75
Forventet QALE subpopulasjon BRCAm standardbehandling *	2,37
Antall mistede QALYs ved ovarialkreft subpopulasjon (absolutt prognosetap)	17,38
Mistet i % pga sykdom (relativt prognosetap)	88%

*Beregnet med helseøkonomisk modell (Astra Zeneca)

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (5).

Ovarialkreft er en sykdom som tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet. Aktuell pasientpopulasjon har fått tilbakefall av kreftsykdommen etter operasjon og primærbehandling.

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med olaparib (Lynparza) (6)

Olaparib er en hemmer av poly (ADP ribose) polymeraseenzymer (PARP). Olaparib fikk godkjent markedsføringstillatelse i desember 2014, som det første legemidlet innen denne gruppen. Olaparib blir brukt til behandling av "BRCA-mutert ovarialkreft" når tidligere standard behandling med platina-basert kjemoterapi har virket på kreftsykdommen.

Godkjent indikasjon: Olaparib (Lynparza) er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert (kimbanen og/eller somatisk)

høygradig serøs kreft i ovarialepitel eller eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig respons eller delvis respons) på platinabasert kjemoterapi.

Pasienter er berettiget behandling med olaparib hvis de har fått bekreftet en skadelig eller mistenkt skadelig *BRCA*-mutasjon (dvs. en mutasjon som forstyrrer normal genfunksjon) enten i kimbanen eller i svulsten (påvist ved hjelp av en egnet validert test).

Målet med vedlikeholdsbehandling er å forlenge tiden til sykdomsprogresjon og utsette tiden til neste behandling med kjemoterapi (opprettholde remisjon og utsette residiv).

Virkningsmekanisme:

Olaparib er en potent hemmer av humane poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer, og har vist seg å hemme veksten av selekterte tumorcellelinjer *in vitro* og tumorvekst *in vivo*, enten som eneste behandling eller i kombinasjon med etablerte kjemoterapier.

Se evt. preparatomtalen www.legemiddelverket.no for nærmere beskrivelse.

Kliniske effektdata er omtalt under Kap 2.

Dosering

Anbefalt dose av olaparib (Lynparza) er 400 mg (åtte kapsler) som tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 800 mg. Pasientene bør starte behandling senest 8 uker etter at deres siste dose med et platinabasert regime er avsluttet. Det er anbefalt at behandlingen fortsetter til progresjon av underliggende sykdom. Det finnes ikke data på gjentatt behandling med olaparib ved etterfølgende tilbakefall.

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til olaparib som monoterapi har vært forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE¹ 1 eller 2), og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk olaparib som monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet (fatigue), hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, anemi, nøytropeni, lymfopeni, økt gjennomsnittlig cellevolum og økt kreatinin.

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger

Det finnes retningslinjer for behandling av ovarialkreft i veileder utarbeidet av Norsk Gynekologisk Forening (7) og i Oncolex (3). Nasjonale retningslinjer som omfatter ovarialkreft er for tiden under utarbeidelse hos Helsedirektoratet.

Den primære behandlingen av ovarialkreft er vanligvis kirurgi. Formålet er å fjerne alt tumorvev og oppnå en nøyaktig stadiumbestemmelse. Dersom cytoreduktiv kirurgi skal ha effekt, må resttumor være liten (i størrelsesorden 1 - 2 cm i diameter), fortrinnsvis ingen resttumor.

¹ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Prognosen er dårligere når tumorvev står igjen. Maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden er fortsatt den anbefalte målsettingen for all primærkirurgi ved avansert ovarialcancer.

Ved sykdom begrenset til bekkenhulen (FIGO stadium 1 og stadium 2):

Makroskopisk radikal kirurgi er hovedbehandlingen og en forutsetning for helbredelse. Eventuell etterfølgende kjemoterapi har til hensikt å fjerne mulig gjenværende svulstvev og dermed forebygge tilbakefall. Pasienter med eggstokkreft i stadium I tilhørende lavrisikogruppen trenger ikke kjemoterapibehandling

Ved svulstutbredelse utenfor bekkenet (FIGO stadium 3 og stadium 4):

Kirurgi benyttes i kombinasjon med kjemoterapi. Når svulstvevet ikke lar seg fjerne radikalt, er strategien maksimal kirurgisk svulstreduksjon for å optimalisere etterfølgende kjemoterapi. Kjemoterapi gis oftest postoperativt, men i enkelte tilfeller preoperativt for å redusere svulstmassen og dermed gjøre svulsten teknisk operabel.

Medikamentell behandling/postoperativ kjemoterapi (stadium 3-4)

I følge europeiske behandlingsretningslinjer er dagens standardregime en kombinasjon av karboplatin og paklitaksel (Carboplatin® AUC=5-6 og Paclitaxel® 175mg/m² kroppsoverflate gitt over 3 timer hver 3. uke), og det gis vanligvis seks kurer/behandlinger (7). Dette er i samsvar med anbefalt regime oppgitt i Oncolex (3).

Bruk av bevacizumab (Avastin) i lav dose (7,5 mg/ m²) som tillegg til standard kjemoterapi og som forlenget behandling alene utover behandling med kjemoterapi er anbefalt som førstelinjebehandling hos en undergruppe høyrisikopasienter med ovarialkreft² (FIGO stadium III suboptimalt debulked eller inoperable + stadium FIGO IV).

² Anbefalt innført av beslutningsforum RHF på bakgrunn av en metodevurdering hos Legemiddelverket – fra 2014. http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Avastin_f%c3%b8rstelinje_ovarialkreft_2014.pdf

Behandling av tilbakefall

Ovarialkreft kan også klassifiseres etter tidligere respons på platinabasert kjemoterapi. Tidligere respons er veiledende for videre terapivalg.

- Platinasensitiv: Sykdommen svarer på initiell platinabasert kjemoterapi, men tilbakefall av sykdommen skjer etter ≥ 12 måneder
- Delvis platinasensitiv: Sykdommen svarer på initiell platinabasert kjemoterapi, men tilbakefall av sykdommen skjer mellom 6-12 måneder.
- Platinaresistent: Tilbakefall av sykdommen skjer innen 6 måneder etter initiell platinabasert kjemoterapi.

Andre linje kjemoterapi:

Dersom det ikke foreligger karboplatin/cisplatin- eller paklitaksel- resistens (respons under første linje og residiv senere enn 6 måneder), er gjentatt behandling med platinabasert kombinasjonskjemoterapi standarden.

Ved progresjon av sykdom under behandling eller innenfor 6 måneder etter avsluttet platina-basert behandling (resistens) kan andre cytostatika vurderes, f.eks. liposomalt doksorubicin, ukentlig paklitaksel, hexametylmelamine, topotecan, eller gemcitabin (7).

1.3.3 Behandlingsalternativer til olaparib (Lynparza)

Olaparib benyttes om vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi og gis direkte etter respons på 2. linje platinabasert kjemoterapi eller evt. ved senere platinaregimer. Pasientene må ha påvist mutasjon i gener (*BRCA*) som gir økt risiko for eggstokkkreft og brystkreft før behandling igangsettes. Målet med behandlingen er å forlenge tiden til sykdomsprogresjon og utsette tiden til neste behandling med kjemoterapi.

Hos platinasensitive pasienter er gjentatte behandlinger med platinabasert kombinasjonsterapi aktuelt. Ved platinasensitiv 1. gangs residiv har retningslinjer til nå indikert ny platina basert kjemoterapi (2. linje), i ulike kombinasjoner, *ikke* etterfulgt av vedlikeholdsbehandling. Pasientene behandles ikke med kjemoterapi kontinuerlig fordi behandling er forbundet med bivirkninger (hematologisk toksisitet, kvalme, diare og evt. neuropati). Antall behandlinger øker risikoen for kumulativ toksisitet og evt. resistensutvikling. Pasientene vil derfor ha behandlingsfrie «vent og se» intervaller mellom kjemoterapikurene.

Bevacizumab (Avastin) har godkjent bruk iht. preparatomtalen i andrelinje behandling for pasienter med platinasensitiv residiverende ovarialkreft i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin ved første tilbakefall av platinasensitiv ovarialkreft. Denne bruken av bevacizumab er imidlertid ikke metodevurdert/ innført i Norge.

VEGF hemmere og PARP hemmere har svært ulik virkningsmekanisme. Bevacizumab er et monoklonalt antistoff mot VEGF, mens olaparib er en PARP hemmer som fungerer best for en

spesifikk pasientgruppe med BRCA mutasjon. Kliniske eksperter oppgir at man generelt ikke vurderer bevacizumab for de samme pasienter som er aktuelle for olaparib. Olaparib gis iht. indikasjon som vedlikeholdsbehandling tidligst *etter* 2. gangs platinabasert kjemoterapi,

Trabecetidin (Yondelis) i kombinasjon med pegylert liposomal doksorubicin (Caleyx) er også indisert til behandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarialkreft. Kliniske eksperter opplyser at denne kombinasjonen for tiden blir brukt i svært lite omfang for pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarialkreft i Norge, dvs hos de som ikke kan benytte karboplatin i kombinasjon med doksorubicin.

På bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter og, informasjon i dagens retningslinjer, er Legemiddelverkets vurdering at 'vent og se' vil være det mest reelle behandlingsalternativ for vedlikeholdsbehandling med olaparib etter avsluttet platinabasert kjemoterapi for residiverende ovarialkreft. Dette er i samsvar med sammenlikningsalternativet «vent og se»/placebo som er valgt i den helseøkonomiske analysen (Kap 4.)

1.3.4 Pasientgrunnlag

Søker har anvendt følgende forutsetninger for beregning av antall pasienter i Norge:

- Antall kvinner i Norge er omtrent 2,5 millioner med en årlig populasjonsvekst på 1,1 %
- Insidensen av ovarialkreft er 18,2 per 100 000
- Andelen av disse som har avansert serøs ovarialkreft (stadium III til IV) er 70 %
- Andelen pasienter med kjent positiv BRCA mutasjonsstatus ved diagnosetidspunkt er 15 %, 57 % mottar og responderer på 2. linje kjemoterapi dvs. 15,7 pasienter
- Andelen pasienter med ukjent BRCA mutasjonsstatus som henvises og tester positivt er 38 %, 57 % mottar og responderer på 2. linje kjemoterapi dvs. 7,5 pasienter

Dette gir et anslag på omtrent 20 pasienter per år i Norge. I Appendiks 2 er det vist en detaljert tabell over disse beregningene.

Anslaget fra AstraZeneca antas å være noe underestimert. Anslaget på antall pasienter er kun basert på kimbanemutasjoner og ikke somatiske mutasjoner. BRCA mutasjoner kan forekomme både i kimbanen og i tumoren (somatisk BRCA mutasjon). AstraZeneca antar at dersom man tar med somatiske mutasjoner vil antallet pasienter i Norge øker med 3-5 per år tilsvarende da omtrent 25 pasienter per år. Etter innspill fra norske kliniske eksperter antas det at antallet pasienter som er aktuelle for behandling med olaparib vil være enda høyere hvis man skal ta med de pasientene som har somatiske mutasjoner eller BRCAliknende mutasjoner.

Enkelte pasienter i stadium I til II vil også kunne være aktuelle for behandling (iht. produsent utgjør disse 1-2 pasienter per år i Norge). Det anslås derfor at reelt antall pasienter kan komme opp i 20-40 per år.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Olaparib fikk godkjent markedsføringstillatelse i Norge i desember 2014.

Dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenning av olaparib i Europa er basert på bl.a. to doseresponsstudier og en fase 2 effektstudie (8).

2.1.1 Beskrivelse av studier (6, 8-10)

Hovedstudien for effekt og sikkerhet av olaparib hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft (PSROC) er en randomisert dobbeltblindet placebo kontrollert fase 2 studie (Studie 19). Studien sammenlignet effekten av olaparib gitt som vedlikeholdsbehandling til sykdomsprogresjon med ingen vedlikeholdsbehandling ved serøs ovarialkreft som responderte (iht. RECIST og/eller iht. CA-125-kriteriet) etter å ha fullført to eller flere tidligere platina-baserte kjemoterapier.

Tabell 2 Studie 19

	Studie 19/D0810C00019
Design	Randomisert dobbeltblindet placebokontrollert
Pasientpopulasjon	Pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft, n=265) Subgruppe med BRCA mutasjon (n=136)
Intervensjon	Olaparib kapsler 400 mg x 2 (n=136 og n=74 BRCA mutasjon)
Komparator	Placebo to ganger daglig (n=129 og n=62 BRCA mutasjon)
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære utfallsmål	OS (Totaloverlevelse) DCR (Sykdomskontrollrate) HRQoL (Helserelatert livskvalitet) TFST (Tid til første påfølgende behandling eller død) TSST (Tid til andre påfølgende behandling eller død)

Kun pasienter med delvis platinasensitiv sykdom (platinafritt intervall på 6 til 12 måneder) og pasienter med platinasensitiv sykdom (platinafritt intervall på > 12 måneder) som responderte etter å ha fullført siste platinabaserte kjemoterapi ble inkludert. Pasientene kunne ikke tidligere ha mottatt olaparib eller annen PARP-hemmende behandling. Pasientene kunne tidligere ha mottatt bevacizumab, unntatt i regimet umiddelbart før randomisering. Pasientene ble randomisert 40 dager (median) ut i studien etter å ha fullført siste platina-baserte kjemoterapi. Pasientene hadde i gjennomsnitt fått 3 tidligere kjemoterapiregimer (fra 2-11) og 2,6 tidligere platina-baserte kjemoterapier. De fleste pasientene hadde en funksjonsstatus iht. ECOG på 0 (81 % i olaparib-

gruppen og 74 % i placebo-gruppen). Mindre enn 3 % av pasientene hadde en funksjonsstatus som var minst 2.

Primært utfallsmål var PFS målt av utprøver (investigator) og retrospektivt av en uavhengig komite.

Resultater

For studien sett under ett, ble det vist statistisk signifikant økt progresjonsfri overlevelse (PFS) hos de pasientene som ble behandlet med olaparib sammenliknet med placebo (hasard ratio (HR) 0,35; 95 % konfidens intervall (KI) 0,25 – 0,49; $p < 0,00001$).

Det ble også inkludert pasienter med BRCA mutasjon. Det er denne undergruppen som har størst effekt av olaparib og som legemidlet er godkjent for. Metodevurderingen av olaparib er derfor begrenset til denne pasientgruppen. BRCA gruppen bestod av 136 pasienter hvor henholdsvis 74 og 65 fikk olaparib eller placebo. Tabellen nedenfor viser baseline karakteristika for undergruppen med BRCA mutasjon:

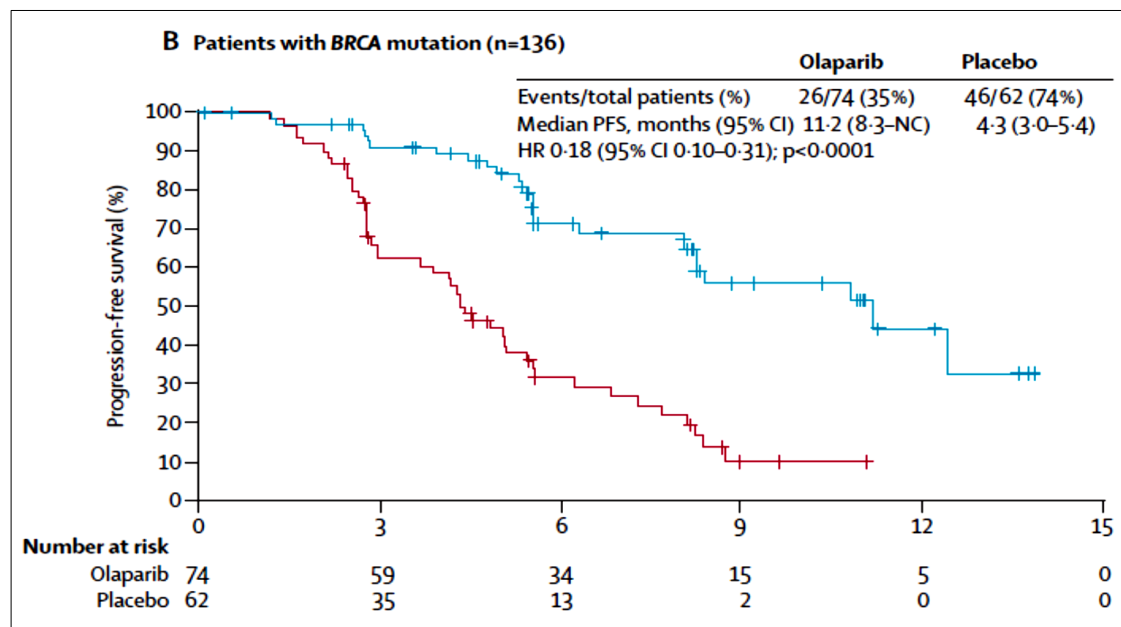
Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika i undergruppen med BRCA mutasjon, Studie 19

	Olaparib (n=74)	Placebo (n=62)
Mean age (SD)	57.6	55.5
ECOG performance status		
Normal activity (0)	83.8 %	72.6 %
ECOG performance status – restricted activity (1)	14.9 %	24.2 %
ECOG performance status – in bed <50% of the time (2)	0.0 %	1.6 %
Unknown	1.4 %	1.6 %
Platinum sensitivity to penultimate platinum based therapy		
>6-≤12 months	37.8 %	41.9 %
>12 months	62.2 %	58.1 %
Objective response to most recent therapy		
Complete response (CR)	48.6 %	54.8 %
Partial response (PR)	51.4 %	45.2 %

Resultater effektmål

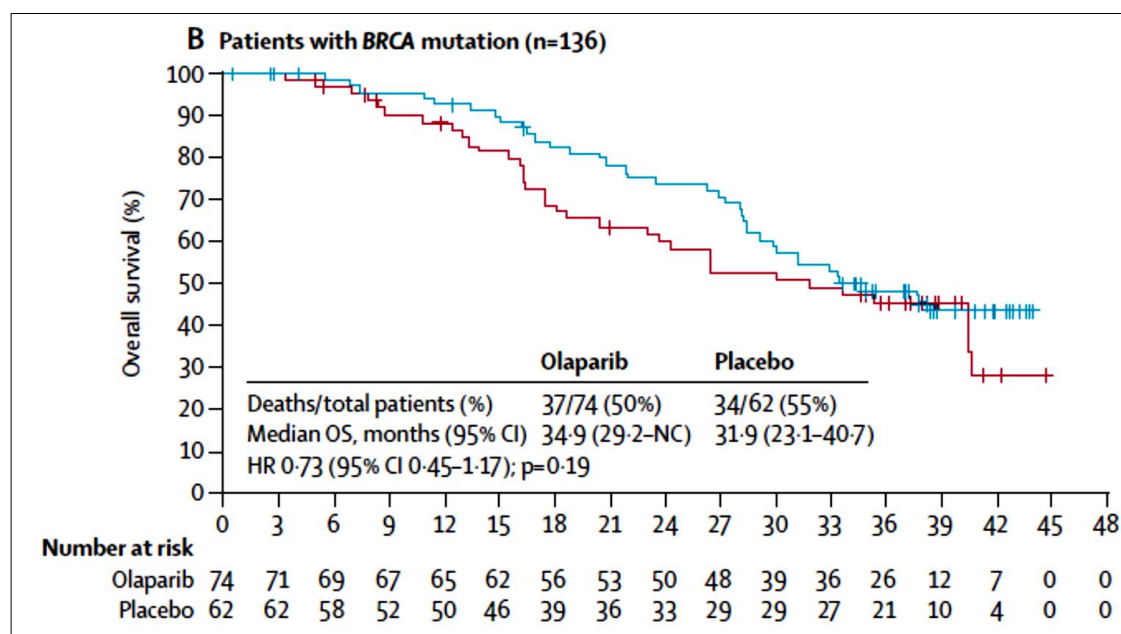
Median PFS i olaparibgruppen var 11,2 måneder sammenliknet med 4,3 måneder i placebogruppen, og forlengelsen i PFS var statistisk signifikant (HR 0,18; 95 % KI 0,10 – 0,31, $p < 0,0001$).

Figur 1 Kaplan-Meier kurve av progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter med BRCA mutasjon



Median totaloverlevelse (OS) var 3 måneder lenger for olaparibgruppen sammenliknet med placebo. Forskjellen mellom gruppene var ikke signifikant (HR 0,73; 95 % KI 0,45-1,17; p=0,19).

Figur 2 Kaplan-Meier kurve av totaloverlevelse (OS) hos pasienter med BRCA mutasjon

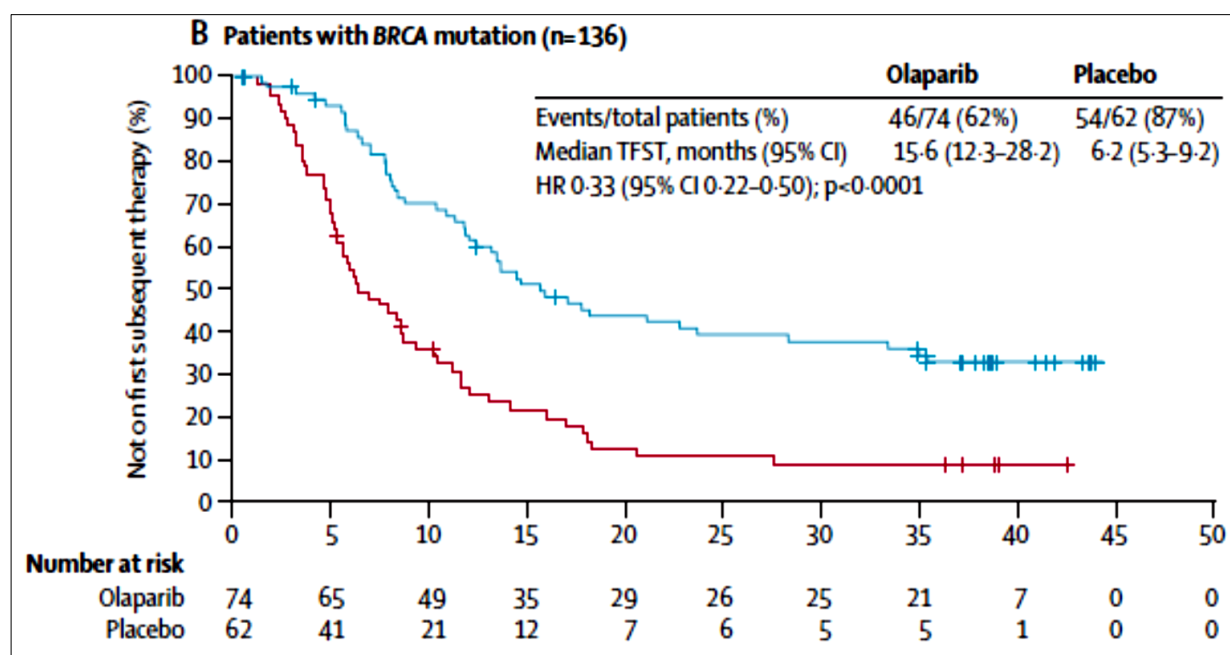


Det var ikke tillatt med behandlingsbytte fra placebo til olaparib i studien. Imidlertid fikk omtrent en fjerdedel av pasientene i placebogruppen (14/62; 22,6 %) bytte til PARP inhibitor etter progresjon ved at de ble innrullert i andre studier. Dette var tillatt ved noen av studiestedene som deltok. Pasientene som mottok PARP inhibitor på denne måten ble fortsatt fulgt opp i forhold til

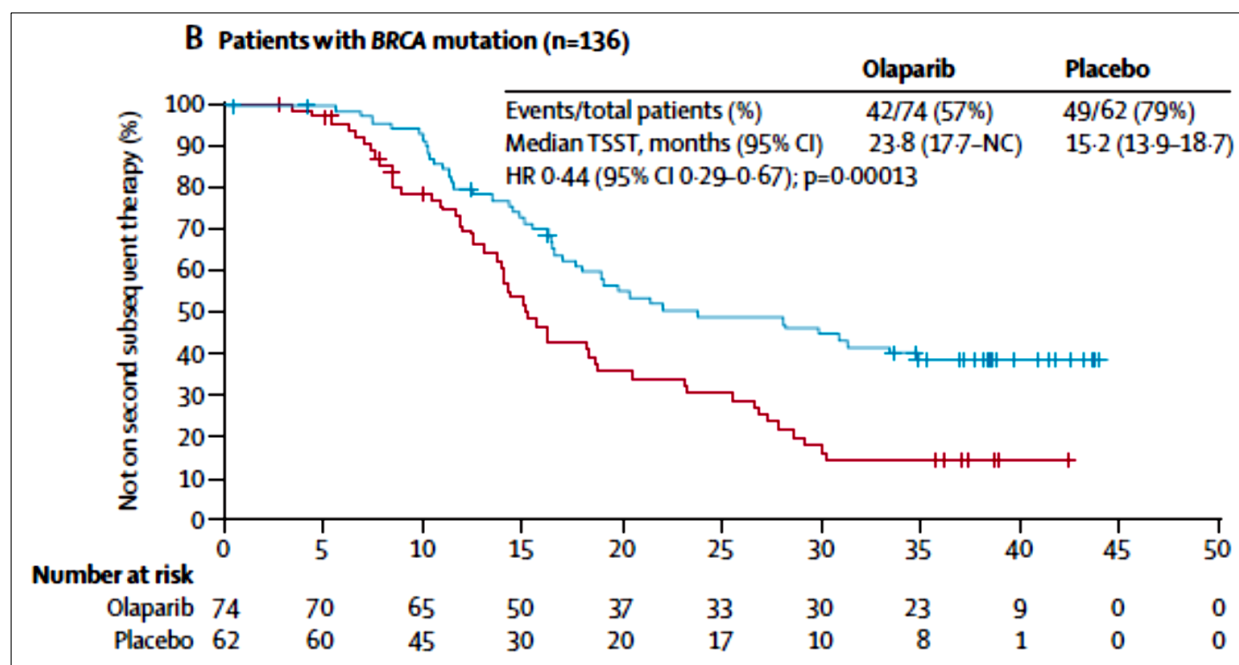
OS. Ingen av pasientene i olaparibarmen kunne innrulleres i andre studier med PARP inhibitor behandling.

Det ble ikke gjort radiologiske målinger for å se etter progresjon etter den primære PFS analysen. European Medicines Agency (EMA) ba derfor om post hoc eksplorative analyser: tid til behandlingsslutt eller død (TDT), tid til første påfølgende behandling eller død (TFST) og tid til andre påfølgende behandling eller død (TSST). TDT og TFST kan anses som «proxys» for symptomatisk sykdomsprogresjon med fordelene av lenger oppfølgingstid enn PFS. TSST anses som «proxy» for andre gangs sykdomsprogresjon og kan vise behandlingsnyttens utover initial progresjon. Median tid til disse hendelsene var signifikant lenger for gruppen som fikk olaparib sammenliknet med placebo, se figur 3 og 4.

Figur 3 Kaplan-Meier kurve av tid til første påfølgende behandling eller død (TFST)



Figur 4 Kaplan Meyer kurve av tid til andre påfølgende behandling eller død (TSST)



Tabell 4 Oppsummering av utfallsmål og resultater for gruppen med BRCA mutasjon, Studie 19.

PFS	n (hendelser/ pasienter) (%)	Median PFS (mnd)	HR	95 % KI	p-verdi
olaparib	26/74 (35 %)	11,2	0,18	0,10-0,31	< 0,00001
placebo	46/62 (74 %)	4,3			
TFST*	n	Median TFST (mnd)	HR	95 % KI	p-verdi
Olaparib	46/74 (62,2 %)	15,6	0,33	0,22-0,50	< 0,00001
Placebo	54/62 (87,1 %)	6,2			
TSST*-	n	Median TSST (mnd)	HR	95 % KI	p-verdi
olaparib	42/74 (57 %)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
placebo	49/62 (79 %)	15,2			
Interim OS (52 % frafall)	n	Median OS (mnd)	HR	95 % KI	p-verdi
olaparib	37/74 (50 %)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
placebo	34/62 (55 %)	31,9			

*TFST- Tid fra randomisering til starten av første påfølgende behandling eller død

TSST- Tid fra randomisering til starten av andre påfølgende behandling eller død

Endelige oppdaterte resultater for overlevelse fra studien skal foreligge i 2017.

Resultater bivirkninger

For gruppen pasienter med BRCA mutasjon ble 62 % av bivirkningene klassifisert som milde eller moderate (CTCAE grad 1 eller 2). Alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) var fatigue (7 % for olaparib vs. 3 % for placebo) og anemi (5 % for olaparib vs. <1 % for placebo). Bivirkninger som ledet til seponering var sjeldne og sammenliknbare i de to gruppene (hhv. 7/74 og 2/62).

2.1.2 Pågående studier

Studien SOLO-2 er en pågående fase 3 studie som sammenlikner olaparib med placebo i tilsvarende gruppe pasienter med BRCA mutasjon. Primært endepunkt er PFS og datainnsamlingen fortsetter til 2018. Det pågår også en studie som skal se på effekt hos pasienter med kimbane eller somatisk BRCA mutasjon. Olaparib undersøkes også for flere andre mulige indikasjoner.

2.2 Helserelatert livskvalitet

Pasientrapporterte livskvalitetsmål er registrert i Studie 19 ved grader av forbedring og forverring i "FACT/NCCN Ovarian Symptom Index" (FOSI), "Trial Outcome Index" (TOI) og "Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian total score" (FACT-O total). Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert mellom olaparib og placebo.

Eksterne kilder er også benyttet for å estimere nyttevekter i den helseøkonomiske analysen. (Se nærmere omtale av nyttevekter i Kap 4).

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)³

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjonene er i samsvar med godkjent bruksområde for olaparib. Undergruppen med BRCA mutasjon har størst effekt av olaparib, og det er denne gruppen legemidlet er godkjent for. Pasientene som var inkludert er i rimelig samsvar med norsk pasientpopulasjon mht. alder og ECOG funksjonsstatus. Kliniske eksperter har kommentert at pasientene i studien i gjennomsnitt hadde gjennomgått tre tidligere kjemoterapikurer (intervall 2-11). Godkjent bruksområde for olaparib er etter to eller flere kjemoterapier. Iht. kliniske eksperter vil det ofte være aktuelt å gi olaparib etter to kurer og det fremheves at det er ukjent, men mulig at pasientene vil kunne svare noe bedre når de mottar behandling noe tidligere i behandlingsforløpet.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Doseringen i henhold til preparatomtalen er 400 mg to ganger daglig, og dette er i samsvar med doseringen i studiepopulasjonen. Gjennomsnittsdosen i studien var 676 mg daglig, en

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

dosereduksjon forårsaket av behandlingsopphold og dosejusteringer pga bivirkninger. Det er usikkert om dosejusteringer i studien vil tilsvare dosejusteringer i klinisk praksis.

Median behandlingsvarighet for olaparib (i undergruppen med BRCA mutasjoner) var 11 måneder (beregnet når 59 av 74 hadde stoppet behandling). Det er usikkert om behandling/seponering i klinisk praksis vil samsvare med behandlingsvarighet og kriterier for seponering i den kliniske studien.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft og BRCA mutasjon har per i dag ingen standardbehandling ved tilbakefall. Ved platinasensitiv 1. gangs residiv har retningslinjer til nå indikert ny platinabasert kjemoterapi (2. linje) i ulike kombinasjoner *ikke* etterfulgt av vedlikeholdsbehandling.

På bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter og informasjon i dagens retningslinjer (se 1.3.3), er Legemiddelverkets vurdering at «vent og se» (tilsvarende placebo i Studie 19) vil være det mest reelle behandlingsalternativ til vedlikeholdsbehandling med olaparib etter avsluttet platinabasert kjemoterapi for residiverende ovarialkreft. Dette er i samsvar med sammenlikningsalternativet «vent og se»/placebo som er valgt i den helseøkonomiske analysen (Kap 4.)

Utfallsmål (O)

Det benyttes relevante og anerkjente utfallsmål for effekt i studien. Valg av PFS som primærendepunkt er akseptabelt for denne pasientgruppen.

OS var et sekundært utfallsmål. TSST og TFST var eksplorative utfallsmål analysert post-hoc for å undersøke om olaparib utsatte tid til første påfølgende behandling etter progresjon og om en eventuell behandlingsfordel vedvarte utover progresjon (Se 2.1.1)

Kun sykdomsspesifikke instrumenter for måling av livskvalitet ble benyttet. For den helseøkonomiske analysen er det en svakhet at studien ikke inkluderte instrumenter som gir et direkte mål av nytteverdier.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

- Det ble gjennomført sentral, «skjult» randomiseringsprosedyre. Behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer (bl.a. fordeling etter stadium av sykdom, funksjonsstatus, samt type, varighet og respons av tidligere kjemoterapi).
- Valg av utfallsmål var i tråd med gjeldende retningslinjer for dokumentasjon av kreftlegemidler. Det ble benyttet standardiserte kriterier (RECIST) for radiologisk vurdering av størrelse på og endring i svulster. Progresjonsfri overlevelse (PFS) kan i en del tilfeller aksepteres som et primært endepunkt i kreftstudier, bl.a. når videre oppfølging/behandling av pasientene påvirker totaloverlevelsen (OS) og reduserer muligheten for å oppdage relevante effekter på OS. TFST og TSST er i studie 19 definert som eksplorative endepunkt som brukes for å støtte preliminare PFS data og estimere PFS data ved gjentatte tilbakefall (PFS2). Tid til neste behandling kan iht. EMA benyttes som en «proxy» for PFS2 der det ikke er

hensiktsmessig å gjennomføre standardiserte progresjonsmålinger ved gjentatte tilbakefall i den kliniske studien (11).

- Det ligger en stor usikkerhet i effektestimatene på grunn av utvalgsstørrelsen. Studien sett under ett inkluderte 265 pasienter, men subgruppen som er aktuell for vurderingen (BRCA mutasjon) inkluderte bare 136 pasienter.
- Hos placebopasienter var det en mulighet for å få påfølgende behandling med PARP inhibitorer etter progresjon ved innrullering i andre studier. Dette var ikke aktuelt for pasienter i olaparibarmen. Dette kan introdusere en systematisk bias, og det antas derfor en ubalanse som favoriserer placebo i forhold til olaparib med hensyn på OS. Dette introduserer usikkerhet i størrelsen på effektforskjellen som er estimert for OS.
- Det var også tillatt å forlenge behandling med olaparib utover progresjon i studie 19 hvis utprøver vurderte at pasienten hadde nytte av det. Slik blir PFS et usikkert mål på behandlingsslengde og tid til behandlingsslutt relativt subjektivt. Samtidig kan man ikke utelukke at dette også innvirker på OS for olaparibarmen i studien.

Oppsummering

Overlevelseshdata fra undergruppen med BRCA mutasjon er usikre både for PFS og OS. Oppdaterte endelige OS data fra studie 19 og den større fase III studien SOLO- 2 i samme pasientpopulasjon er forventet å kunne gi sikrere anslag på overlevelseshgevinsten av olaparib. Resultatene vil foreligge i hhv. 2017 og i 2018.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

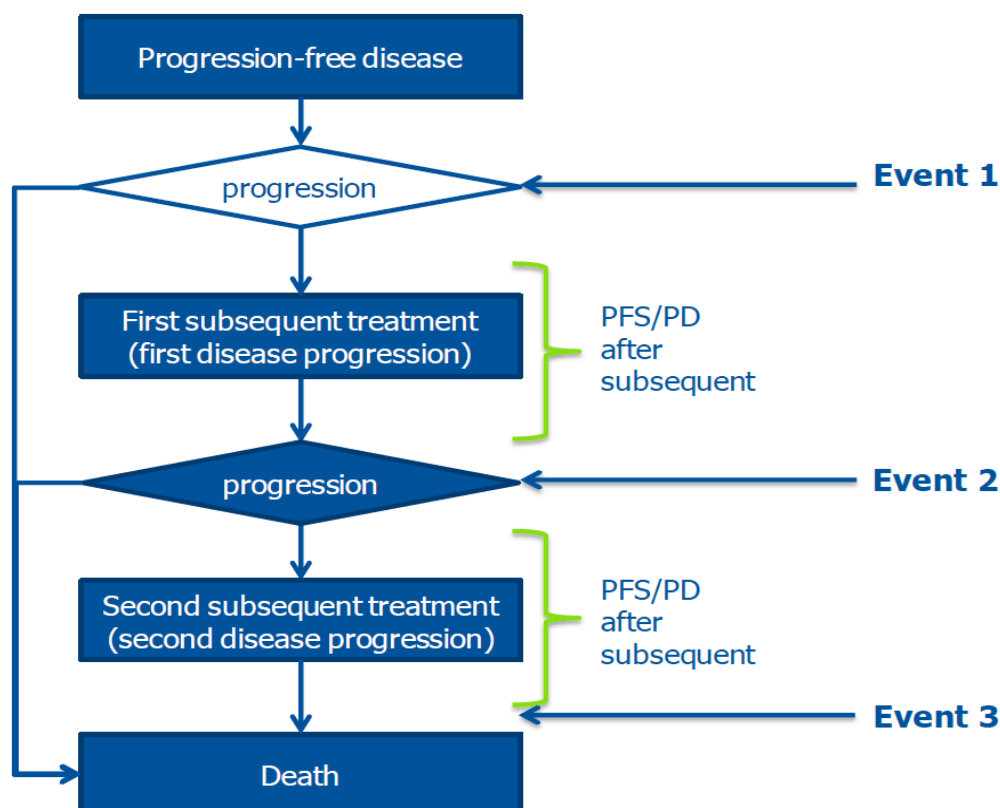
AstraZeneca har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på en økonomisk modell. Olaparib sammenliknes med «vent og se»/placebo. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen har AstraZeneca benyttet en kohort-basert semi-markovmodell. Modellen består av fire helsetilstander: PFS (progresjonsfri), første etterfølgende kjemoterapi (FST), andre etterfølgende kjemoterapi (SST) og død.

Figur 1 viser modellstrukturen.

Figur 1 Modellstruktur. Kilde: AstraZeneca



Note: Diamond boxes are events in the model; square boxes are health states.
PFS: Progression-free survival, PD: Progressed Disease.

Pasienten starter i progresjonsfri tilstand. Siste runden av kjemoterapi er da avsluttet og det er innledet vedlikeholdsbehandling med olaparib/«vent og se». I hver modellsyklus, som er 1 måned, har pasienten en risiko for å progredierte og bevege seg derfra til første etterfølgende kjemoterapi eller død. Den kliniske nytten av behandling med olaparib oppnås ved at TFST, TSST eller tid til død forlenges.

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ble neddiskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi, og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge.

Det er gjort probabilistiske sensitivitetsanalyser der relevante parametere knyttet til kostnader, pasient karakteristika, kliniske data og nyttevekter er tilegnet sannsynlighetsfordelinger for å beregne samlet usikkerhet i resultatene. Resultatene er presentert som CEAC (cost-effectiveness acceptability curves). Deterministisk sensitivitetsanalyse hvor verdier for kostnader, nyttevekter

og kliniske data er variert med +/- 25 % er utført. I tillegg er det utført scenarioanalyser hvor ulike parametriske modeller for de kliniske utfallsmålene kan velges og hvor det er muligheter for individuell parametrisering av begge behandlingsarmene og korrigerer for bruk av PARP inhibitorer i placeboarmen.

Sensitivitets- og scenarioanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for olaparib
- Framskrivning av forløpsdata utover den kliniske studieperioden
- Ulike kriterier for estimering av behandlingsslengde med olaparib
- Nyttevekter for de ulike helsetilstandene, spesielt for progresjonsfri tilstand

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på disse parameterne som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 *Analyseperspektiv*

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Hovedanalysen er utført uten produksjonsvirkninger.

Modellen har en tidshorisont på 15 år, som i prinsippet tilsvarende livstid.

4.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Populasjonen i modellen er basert på subpopulasjonen i Studie 19, dvs. platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft. Pasientene som simuleres er antatt å ha en gjennomsnittsalder på 57,7 år og en gjennomsnittsvikt på 73,3 kilo. Det vises til kapittel 2.1.1 for nærmere beskrivelse av studien.

4.1.3 *Intervensjon*

Gjennomsnittsdosen i studien var 676 mg daglig, en dosereduksjon forårsaket av behandlingssopphold og dosejusteringer pga. bivirkninger. Dette er identisk med dosen som er brukt i modellen.

Beregnet gjennomsnittlig behandlingsvarighet i modellen for olaparib er 20,6 måneder. Dette estimatet er i hovedanalysen basert på parametriske modeller for forløpsdata for TFST som ekstrapoleres utover studieperioden. Tid til behandlingsslutt basert på PFS (RECIST og RECIST samt økende CA 125) er inkludert som sensitivitetsanalyser (Se 4.1.6).

4.1.4 *Komparator (sammenliknende behandling)*

I modellen sammenlignes olaparib med «vent og se». Dette er begrunnet med at olaparib antas å være den eneste vedlikeholdsbehandlingen for denne indikasjonen (Se 3.1).

Beregnet gjennomsnittlig behandlingsvarighet i modellen for «vent og se» er 8,6 måneder. Dette estimatet er i hovedanalysen basert på parametriske modeller for forløpsdata for TFST som ekstrapoleres utover studieperioden. Tid til behandlingsslutt basert på PFS (RECIST og RECIST samt økende CA 125) er inkludert som sensitivitetsanalyser. (Se 4.1.6)

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Effekt- og helsenytte data i modellen er hentet fra undergruppen i Studie 19 med BRCA mutasjoner (2.1.1) Det er et fortrinn at studien har relevant kontrollarm og således er en direkte sammenlikning mot komparator.

Studie 19 rapporterte effektdata for opptil 45 måneder etter randomisering. For å ekstrapolere resultatene utenfor denne tidshorisonnten ble det brukt parametriske forløpsanalyser som er nærmere beskrevet i kapittel 4.1.6.

Bivirkninger

Kostnader og nyttetap av bivirkninger ble inkludert i modellen hvis de i studien ble gradert til 3 og opptrådte hos flere enn 2 % av populasjonen. I hovedanalysen hadde bivirkninger ingen påvirkning på nyttenivå, kun på kostnader.

Nyttevekter/QALY-vekter

Livskvaliteten til pasientene under behandlingen er et viktig aspekt. AstraZeneca bruker QALY-vekter (nyttevekter) for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike behandlingsfaser og helsestadier.

Ved litteraturgjennomgang ble det ikke funnet livskvalitetsvekter for pasienter med platinasensitiv residiverende ovarialkreft i progresjonsfritt stadium på vedlikeholdsbehandling. I Studie 19 ble HRQoL målt vha. FACT-O (livskvalitetsmål spesifikt for eggstokkreft), et ikke generisk måleinstrument. Mappingteknikker ble brukt for å utlede nyttevekter for progresjonsfritt stadium basert på FACT-O i den kliniske studien. Mapping ble gjort med en publisert algoritme (FACT-G) til EQ-5D-baserte indeksverdier (12). FACT-G er et livskvalitetsinstrument for kreft generelt, men mangler en subskala for ovarialkreft.

For helsetilstandene der pasientene får gjentatt behandling med kjemoterapi etter progresjon ble det brukt nyttevekter fra en studie som inkluderte pasienter med platina-sensitiv residiverende ovarialkreft.

Helsetilstand	Nyttevekter
Progresjonsfri - på vedlikeholdsbehandling	0,769*
Progresjonsfri - avbrutt vedlikeholdsbehandling	0,713*
Første påfølgende kjemoterapi	0,718 (13)
Andre påfølgende kjemoterapi	0,649 (13)

*) Parexel 2014, upublisert rapport

4.1.6 Parametrisk estimering av kliniske effektdata

Forflytning av pasienter mellom de ulike helsetilstandene blir modellert ved å benytte tidsavhengige overgangssannsynligheter. Disse estimeres ved å tilpasse pasientdataene fra Studie 19 til parametriske modeller for forløpsdata som ekstrapoleres utover studieperioden.

Parametriske modeller ble tilpasset studiedataene for følgende endepunkter:

- Tid fra randomisering til første påfølgende behandling (TFST) eller død
- Tid fra FST til andre påfølgende behandling (TSST) eller død
- Tid fra SST til død

Andelen pasienter som mottar behandling med olaparib eller placebo i et gitt tidsrom i modellen kan estimeres ved hjelp av tre alternativer:

- PFS iht RECIST
- PFS iht RECIST samt økende CA 125
- Tid til reell behandlingsslutt

I Studie 19 kunne pasienter motta behandling utover progresjon og derfor ble tid til behandlingsslutt valgt i hovedanalysen. Tid til behandlingsslutt basert på PFS (RECIST og RECIST samt økende CA 125) er inkludert som sensitivitetsanalyser.

Valg av parametrisk modell for de ulike endepunktene er beskrevet og utført iht litteratur (14). Kliniske og statistiske kriterier ligger til grunn for valg av modell for de ulike endepunktene separat. Antagelse om proporsjonal hasard (PH) er vurdert ved log-log plot, og avhengig av om kurvene for olaparib og placebo er parallelle eller ikke, anvendes behandlingsjustert modell eller uavhengig modell for hver arm. Flere parametriske modeller er blitt vurdert for alle utfall og valgt fordeling i hovedanalyse er basert på AIC/BIC og visuell vurdering mot Kaplan-Meier kurvene fra Studie 19. For TFST ble PH antagelsen vurdert som oppfylt, og behandlingsjustert modell valgt i hovedanalysen. For tid til behandlingsslutt ble det valgt uavhengig modell for hver arm. For TSST og tid fra SST til død ble bare uavhengige modeller vurdert da det i disse segmentene av behandlingen ikke lenger er randomiserte sammenlikninger.

Fordi et antall pasienter i placebogrupper fikk påfølgende behandling med PARP inhibitor etter progresjon, er det i tillegg lagt inn mulighet for korrigering for dette. Valgt korrigeringsmetode for OS er slik at risiko for å flytte seg fra FST eller SST i placebogrupper settes lik den tilsvarende risiko i olaparibgruppen. Som sensitivitetsanalyse kan det velges å bruke studiebasert ITT-analyse dvs. uten korrigering for påfølgende bruk av PARP inhibitor i placebogrupper etter progresjon. Imidlertid er det ikke mulig å korrigere for eventuell behandlingseffekt av å fortsette behandling med olaparib i olaparibarmen etter RECIST progresjon.

4.1.7 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnad

Legemiddelkostnaden for olaparib er 44 846 NOK (AUP eks mva) per forpakning med 448 kapsler a 50 mg. Anbefalt dose av olaparib er 800 mg per dag.

Legemiddelkostnad ved faktisk observert dose på 675,9 mg pr dag er brukt i modellen. Dette var også gjennomsnittsdosen i Studie 19.

Lynparza kostnad per måned (NOK 2015):

Dose per admin¹	Unit cost per mg	Cost per day	Days per month	Cost per month
675.9 mg	kr. 2.00	kr. 1 353	30.44	kr. 41 188

¹⁾ Gjennomsnittsdose i studien

Kilde: AstraZeneca

Ved en dose på 675,9 mg per dag blir legemiddelkostnaden per dag 1 353 NOK. Det er ikke regnet med svinn i hovedanalysen.

Progresjonsfritt stadium

Enhetskostnadene ble hentet fra Normaltariffen for avtalespesialister, bortsett fra for CT bryst som ble hentet fra Kunnskapssenteret. Ressursbruken ble i hovedanalysen basert på gjennomsnittet av estimatene fra to norske kliniske eksperter. Data fra litteraturen ble brukt i sensitivitetsanalyse (15, 16).

For PFS ble kostnadene ved oppfølging av pasientene på 1 323 NOK i hovedanalysen.

FST og SST

Enhetskostnadene ble hentet fra Normaltariffen for avtalespesialister, bortsett fra for CT bryst som ble hentet fra Kunnskapssenteret. Ressursbruken ble i hovedanalysen basert på estimatene fra de kliniske ekspertene. I sensitivitetsanalyse ble ressursbruk knyttet til konsultasjon basert på metodevurderinger fra NICE (TA 284 og TA 285), og CT bryst basert på TA 284.

For FST og SST ble kostnadene ved oppfølging av pasientene anslått til 4 034 NOK i hovedanalysen.

Palliativ behandling ved livets slutfase

Det ble antatt at 45 % av pasientene i palliativ fase ble pleiet på sykehus, 5 % på institusjon som gir palliativ behandling og 50 % ble pleiet hjemme. Kostnader ved palliativ behandling ble basert på lengden av oppholdet for siste innleggelse (13,9 dager).

Kostnaden ved oppfølging av pasientene i palliativ fase var 62 895 NOK i hovedanalysen. Denne kostnaden er omtrent i samsvar med en tidligere metodevurdering for bevacizumab ved ovarialkreft (17).

Kostnader ved kjemoterapi

Bruk av kjemoterapi-behandlinger ble hentet fra Studie 19. Disse dataene ble brukt til å estimere kostnadene ved kjemoterapi i modellen.

Kjemoterapieregimer som ble rapportert hos fler enn 3 % av den BRCA-muterte subpopulasjonen og som inkluderte godkjente kreftbehandlinger (dvs. ingen eksperimentelle behandlinger) ble inkludert i kostnadsberegningene. I sensitivitetsanalyser ble det brukt kjemoterapieregimer basert på ekspertuttalelser fra norske klinikere. Noen av kjemoterapieregimene blir sjelden brukt i Norge, og kostnadene ved disse er ikke inkludert når kjemoterapikostnadene er kalkulert basert på norske ekspertuttalelser.

Doseringer ble basert på det norske nettstedet www.oncolex.no og the Gynaecology network group of the Yorkshire Cancer Network. Antall administrerte sykluser ble estimert fra en rekke ulike kilder. I modellen ble behandling med karboplatin, paklitaxel og topotecan administrert som et engangstilfelle.

Enhetskostnader ved kjemoterapibehandlinger (AUP eks mva) ble hentet fra Statens legemiddelverk. (www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek). Det billigste alternativet ble valgt i hovedanalysen. Deling av forpakning («vial sharing») var ikke tillatt i hovedanalysen, men i sensitivitetsanalyse ble «vial sharing» inkludert.

Administrasjonskostnader i forbindelse med kjemoterapi ble inkludert i modellen.

Ved progresjon ble pasienter i modellen som ble klassifisert som ikke-platina sensitive behandlet med ikke-platina baserte kjemoterapier. Pasienter som ikke opplevde sykdomsprogresjon innen seks måneder ble re-behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Test for BRCA-mutasjon

Testkostnaden ble ikke inkludert i hovedanalysen.

Bivirkninger

I modellen ble hver bivirkning som var relatert til vedlikeholdsbehandlingen antatt å vare i en måned (en modellsyklus), og den totale kostnaden relatert til bivirkningen ble pådratt i den første modellsyklusen. Enhetskostnadene ble kalkulert på bakgrunn av DRG-baserte estimater i hovedanalysen. I sensitivitetsanalyse ble det brukt alternative estimater basert på norske ekspertuttalelser. Kostnadene ved bivirkninger påvirker resultatet i modellen lite.

Indirekte kostnader

Produksjonstap knyttet til jobbfravær ved sykdom og behandling er ikke inkludert i hovedanalysen. Sykdommens natur og svært alvorlig syke pasienter gjør det ikke sannsynlig å anta stor forskjell mellom behandlingsalternativene.

4.2 Resultater

Resultatene vist i dette kapittelet er fra analysene til AstraZeneca beregnet utfra pris gjeldende fra 01.08.2015.

De totale direkte kostnadene består av følgende elementer:

Kostnader (diskonterte)	Olaparib	Vent og se	Inkrementelle kostnader
Totale kostnader	NOK 984 677	NOK 219 351	NOK 765 326
Legemiddelkostnad ved vedlikeholdsbehandling	NOK 790 107	NOK 0	NOK 790 107
Totale kostnader ved kjemoterapi	NOK 94 643	NOK 133 699	-NOK 39 055
Oppfølgingskostnader ved sykdom	NOK 97 572	NOK 85 300	NOK 12 272
Bivirkningskostnader	NOK 2 355	NOK 352	NOK 2 003

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 5 viser resultatene i AstraZeneca sin hovedanalyse. Modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4 % per år. Hovedanalysen er basert på:

- Justering for bruk av PARP inhibitor i placeboarmen.
- Behandlingsjustert modell for tid til FST med log-normal parametrisering.
- Weibull er lagt til grunn for tid til SST og tid til død.
- Behandlingslengde er basert på reell behandlingslengde i studien, og ikke tid til sykdomsprogresjon iht RECIST.

Tabell 5 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Olaparib	Placebo	Differanse
Totale kostnader	984 677	219 351	765 326
Totale QALYs	2,56	1,68	0,87
Totale leveår	3,51	2,37	1,15
Merkostnad per vunnet QALY			876 929
Merkostnad per vunnet leveår			668 168

4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

AstraZeneca har utført både deterministisk og probabilistisk sensitivitetsanalyse. Toveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Nytteverdier for de ulike helsetilstandene, spesielt progresjonsfritt stadium
- Legemiddelkostnaden for olaparib

Det er utført en rekke scenarioanalyser bl.a. for å se hvordan ulike forløpsdatamodeller påvirker resultatet. Scenarioanalysene viser at resultatet er sensitivt for:

- Korrigering for PARP inhibitor i placeboarmen: ikke korrigering for PARP inhibitor i placeboarmene øker IKER med omtrent 310 000 NOK alt annet likt (IKER 1 190 876).
- Uavhengige eller behandlingsjusterte parameteriseringer: valg av uavhengig parameterisering for TFST reduserer IKER med omtrent 210 000 NOK, alt annet likt (IKER 669 558).
- Ulike parametriske funksjoner: samtidig valg av ujustert studiebasert ITT analyse (PARP inhibitor i placeboarmen) og valg av en generalisert gamma parameterisering av TFST øker IKER med omtrent 530 000 NOK (IKER 1 407 978).
- Tid til behandlingsslutt: valg av PFS iht til RECIST som tid til behandlingsslutt reduserer IKER med omtrent 300 000 NOK, alt annet likt (IKER 586 751).
- Tidshorisont: valg av 5 års horisont øker IKER med omtrent 260 000 NOK, alt annet likt (IKER 1 135 242). Valg av 10 års tidshorisont øker IKER med 26 000 NOK (IKER 902 620)

Scenarioanalysene viser at resultater er mindre sensitivt for endringer i pasientkarakteristika, diskonteringsrate, metoder for estimering av QALY og testkostnader.

Den probabilistiske analysen gir en kostnad per QALY på kr 500 000 i 3.0 % av simuleringene. Ved terskler på NOK 750 000, 1 000 000 og 1 250 000 per QALY er sannsynligheten for at olaparib er kostnadseffektiv versus «vent og se» på respektive 31,9 %, 65,7 % og 84,1 %.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Pasientpopulasjonen i analysen

Pasientpopulasjonen er basert på studiepopulasjonen i Studie 19. Denne samsvarer godt med godkjent bruksområde og pasienter som norske kliniske eksperter mener er aktuelle for behandling.

4.4.2 Intervensjon

Vedrørende dosering av olaparib er det i modellen brukt faktisk observert dose i stedet for anbefalt dose i preparatomtalen. Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dose til grunn (Se 3.1). Varighet av behandling er basert på faktisk behandlingsvarighet i studien. Dette gjenspeiler reell kostnad og effekt.

4.4.3 Komparator

Hovedkomparator i analysen fra AstraZeneca er «vent og se». Kliniske eksperter mener at dette er det mest aktuelle alternativet for denne pasientpopulasjonen.

4.4.4 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant. I denne modellen er det introdusert nye stadier sammenliknet med konvensjonelle kreftmodeller (TFST, TSST).

Produsenten gir flere argumenter som etter Legemiddelverkets vurdering kan støtte valg av firetilstands modell fremfor den mer brukte tre tilstands modellen innen onkologi:

- FST kan være et mer relevant endepunkt enn PFS i vedlikeholdsbehandling av kreft fra et klinisk og pasientrettet perspektiv. PFS er basert på radiologisk progresjon (RECIST kriterier). Vedlikeholdsbehandling kan bremse sykdomssymptomer selv ved dokumentert radiologisk progresjon og utsette behovet for neste kjemoterapi. Utsatt tid til første/neste kjemoterapi er et mål i seg selv ved vedlikeholdsbehandling av kreft, og endepunktene FST og SST gir anslag for utsettelsen av påfølgende ny kjemoterapi.

Astra Zeneca framhever at denne måten å modellere på gir et bedre anslag på kostnader og ressursbruk siden dette beregnes direkte fra reell behandlingstid og ikke radiologisk sykdomsprogresjon. Siden studien tillot å fortsette behandling utover progresjon hvis klinikerne vurderte at det var til nytte for pasienten, kan dette framstå som realistisk.

Norske kliniske eksperter oppgir at en del pasienter vil kunne fortsette vedlikeholdsbehandling etter sykdomsprogresjon der de vurderer at pasienten kan ha nytte av det. Når pasienten er i residiv situasjon har man spesielt fokus på bivirkningsprofil og livskvalitet ved behandling.

- Ekstrapolering basert på TFST kan redusere usikkerhet i preliminaire PFS/OS data fordi det er større antall hendelser/observasjoner ved et gitt tidspunkt/datacutoff for utfallsmålet TFST enn for PFS/OS (fra Studie 19: TFST 100/136 vs. PFS 72/136).

Firetilstandsmodeller er beskrevet i litteraturen (18) som en fleksibel modell som tar hensyn til vanlige utfordringer i helseøkonomiske modeller innen onkologi:

- Relativt liten utvalgsstørrelse
- Begrenset/kortvarig oppfølgingstid
- Surrogatendepunkter
- Mulig bias på grunn av behandlingsbytte/påfølgende behandling

Modellen er basert på bruk av data fra post-hoc/eksplorative analyser for TFST og TSST som kan gi grunnlag for bias. Legemiddelverket har ikke evaluert om resultatet fra en slik modell gir et optimistisk resultat sammenliknet med en tradisjonell modell (progresjonsfri, progresjon, død) basert direkte på PFS og OS data.

Valgt modellstruktur tilrettelegger for korrigering av behandling med olaparib etter radiologisk progresjon, noe om antas å være relevant i klinisk praksis samt justering for påfølgende behandling med olaparib eller andre PARP-inhibitorer i placeboarmen i den kliniske studien. Dette er nærmere omtalt under 4.4.6.

4.4.5 Analyseperspektiv

Tidsperspektivet i analysen er 15 år. Ved 5 års tidshorisont er fortsatt ca. 23% av pasientene i olaparibarmen i live. Anslaget er i samsvar med en rapportert median totaloverlevelse i Studie 19 på 35 måneder. Ved 10 og 15 års tidshorisont er hhv. ca 4% og 1% av pasientene i olaparibarmen fortsatt i live, og de siste 5 årene har mindre påvirkning på resultatet i analysen.

Legemiddelverket vurderer at en tidshorisont på 10-15 år er rimelig, basert på preliminaire effektdata og valgte tidsperspektiv i lignende vurderinger.

4.4.6 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt- og helsenyttedata i modellen er hentet fra undergruppen i Studie 19 med BRCA mutasjoner. Parametriseringene er basert på et relativt lavt antall pasienter og dette introduserer en usikkerhet som trolig forklarer hvorfor modellen er sensitiv for valg av parametrisk funksjon og om man velger behandlingsjustert eller uavhengig parametrisering.

Eksplorative analyser av OS; korrigering for tilleggsbehandling til PARP inhibitor i placeboarmen etter progresjon:

Fordi et antall pasienter i placebogruppen fikk påfølgende behandling med PARP inhibitor etter progresjon, har AstraZeneca utført flere analyser for å utrede betydningen for OS:

- Gjennomgang av pasientkarakteristika av de placebopasientene som fikk påfølgende PARP inhibitor
- Konvensjonell OS analyse
- Avansert OS analyse med korrigeringsmetoder

Angående pasientkarakteristika så man at de pasientene som fikk påfølgende behandling kunne ha en noe dårligere prognose. Individuelle pasientplot viste at det i gjennomsnitt gikk 12 måneder mellom progresjon og påfølgende behandling. Ved å sammenlikne Kaplan-Meier kurvene for

varigheten av placebobehandling med varigheten av PARP inhibitorbehandling, var det tydelig at pasienter som byttet til PARP inhibitor etter progresjon hadde forlenget tid til neste hendelse, og at disse pasientene dermed hadde en nytte av påfølgende PARP inhibitorbehandling.

På grunn av dette og fordi den konvensjonelle OS analysen viste ingen signifikant økt OS for olaparib, ble det gjort en post hoc analyse basert på eksklusjon av de studiestedene som tillot påfølgende behandling med PARP inhibitor etter progresjon hos placebopasienter. Denne analysen viste signifikant lenger median OS for olaparib på 34,9 måneder (n=57) sammenliknet med placebo på 26,6 måneder (n=40) med HR 0,52 (95 % KI 0,28-0,97).

Etter spørsmål fra Legemiddelverket leverte AstraZeneca en utdypende forklaring på korrigering for PARP-inhibitor bruk hvor flere ulike avanserte korrigeringsmetoder var vurdert. Disse gav HR i området 0,52 – 0,66 avhengig av metode. Det framheves at siden antallet pasienter er relativt lavt spesielt mot slutten av klinisk oppfølgingstid, så er flere av de statistiske metodene for slik korreksjon uegnet. Legemiddelverket anser dette for å være rimelige vurderinger. Resultatene er framlagt og er i samsvar med hovedanalysen.

Post-hoc analysen basert på eksklusjon av studiesteder som tillot behandling av PARP inhibitor etter progresjon hos placebopasienter, kan underestimere IKER. Den ukorrigerte analysen basert på ITT studiedata antas imidlertid å overestimere IKER. Den mest sannsynlige IKER antas derfor til å ligge et sted mellom disse gitt at man mener de andre forutsetningene (avsnitt 4.2.1) er rimelige.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og generell overlevelse (OS) fra studien er ikke benyttet direkte i modellen. OS i modellen er basert på forløpsdatamodeller for endepunktene tid til første etterfølgende behandling (TFST) eller død og tid til andre etterfølgende behandling eller død (TSST). Behandlingsjustert modell valgt i hovedanalysen kan diskuteres da det kan se ut som PH antagelsen er brutt ved at kurvene i log-log plottet krysser hverandre tidlig i perioden fra igangsatt behandling. Det kan i så fall velges uavhengig modellering i de to armene, noe som bedrer kostnadseffektiviteten.

Modellen predikerer en median OS i olaparibarmen på 38 mnd., omtrent 3 måneder lenger enn median OS fra studiedata (34,9 mnd.). Det knytter seg derfor ytterligere usikkerhet rundt OS og effekten på kostnadseffektiviteten. Dette er kommentert av NICE og i en publisasjon som evaluerer modellstrukturen (18, 19).

Livskvalitetsdata

Livskvalitet i tilstanden progresjonsfri er basert på mapping fra sykdomsspesifikk FACT-O til EQ-5D. Publisert mappingalgoritme er basert på FACT-G (12).

Det er flere svakheter i helsenyttedataene som medfører økt usikkerhet i resultatene. Mapping er i seg selv en kilde til usikkerhet, og er et dårligere alternativ enn å måle nytteverdier direkte. Det er gunstig dersom man kan finne publiserte validerte algoritmer og/eller data som kan benyttes til validering. Livskvalitetsvektene i progresjonsfritt stadium (0,708 – 0,768) ligger innenfor intervallet av nyttevekter basert på EQ-5D data i progresjonsfritt stadium i en annen

metodevurdering for pasienter med ovarialkreft; Bevacizumab gitt som førstelinjebehandling av fremskreden ovarialkreft i kombinasjon med kjemoterapi etterfulgt av monoterapi med bevacizumab (Nyttevekter målt til 0,6571 - 0,812, fra 0 til 54 ukers oppfølging) (17). Pasientgruppene er imidlertid ikke direkte sammenliknbare og nyttevekter i bevacizumab-studien er derfor ikke godt egnet til å validere beregnede nytteverdier i progresjonsfritt stadium hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft. AstraZeneca har benyttet flere ulike metoder for å beregne nyttevekter, og de ulike metodene estimerer vektene omtrent likt.

Nyttevektene i tilstanden progresjonsfri er variert med +/- 25 % i enveis sensitivitetsanalyser (0,96; 0,58), og det gir stort utslag på IKER (648 593 – 1 353 418 NOK). Den pågående fase 3 studien med olaparib i tilsvarende pasientpopulasjon som innhenter livskvalitetsdata i progresjonsfritt stadium med EQ-5D og vil gi sikrere anslag.

For helsetilstandene i modellen der pasientene får gjentatt behandling med kjemoterapi etter progresjon, er nyttevektene hentet fra en tidligere helseøkonomisk analyse der pasientene har platinasensitiv residiverende ovarialkreft (13). Denne ble funnet etter systematisk litteratursøk. Pasientene i studien med trabecetidin er etter Legemiddelverkets vurdering ikke direkte sammenliknbare med pasientene som har fått progresjon i olaparibstudien. Nyttevektene i stadiene med progresjon har imidlertid mindre betydning for IKER.

4.4.7 Kostnadsdata

Legemiddelkostnad

Fra 01.08.2015 er legemiddelkostnaden for olaparib 44846 NOK (AUP eks mva) per forpakning med 448 kapsler a 50 mg.

Kostnad per måned for Lynparza blir da (NOK 2015):

Dose per admin	Unit cost per mg	Cost per day	Days per month	Cost per month
675.9 mg	kr. 2	kr. 1 353	30.44	kr. 41 188

Ved en dose på 675,9 mg per dag blir legemiddelkostnaden per dag 1 353 NOK.

Svinn

I hovedanalysen til AstraZeneca er det forutsatt at det ikke blir svinn av legemiddel. Kliniske eksperter mener det er aktuelt at pasientene får utlevert legemiddel for en måneds forbruk om gangen. Det er vanskelig å anslå svinn i klinisk praksis, men det er urealistisk å ikke anta noe svinn ved utlevering av en måneds forbruk. Om man inkluderer noe svinn vil det ikke være av stor betydning for IKER.

Kostnad ved BRCA test

Det er antatt at 80 % allerede er testet. Ifølge klinikere kan antall som allerede er testet variere betydelig mellom helseregioner. Hvis man antar at færre allerede er testet vil IKER øke noe.

4.4.8 Resultater og kostnadseffektivitet

Resultat

Kostnader (diskonterte)	Olaparib	Vent og se	Inkrementelle kostnader
Totale kostnader	NOK 984 683	NOK 219 351	NOK 765 332
Legemiddelkostnad ved vedlikeholdsbehandling	NOK 790 112	NOK 0	NOK 790 112

Kostnadseffektivitet

	Olaparib	Placebo	Differanse
Totale kostnader	984 683	219 351	765 332
Totale QALYs	2,56	1,68	0,87
Totale leveår	3,51	2,37	1,15
Merkostnad per vunnet QALY			876 936
Merkostnad per vunnet leveår			668 173

4.4.9 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har AstraZeneca i hovedsak gjort relevante sensitivitetsanalyser.

4.5 Oppsummering

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av olaparib sammenliknet med «vent og se» ligger i intervallet 670 000 - 1,2 mill. NOK pr QALY. Det er utført en rekke scenario- og sensitivitetsanalyser som viser at usikkerheten i modellen først og fremst ligger i framskrivning av effektdata og estimert behandlingsvarighet med olaparib.

I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for olaparib sammenliknet med «vent og se» på 876 936 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er 668 173 NOK. Samlet sett vurderes forutsetningene i hovedanalysen som rimelige.

Legemiddelverket anser behandling med olaparib for ikke å være en kostnadseffektiv behandling med dagens pris.

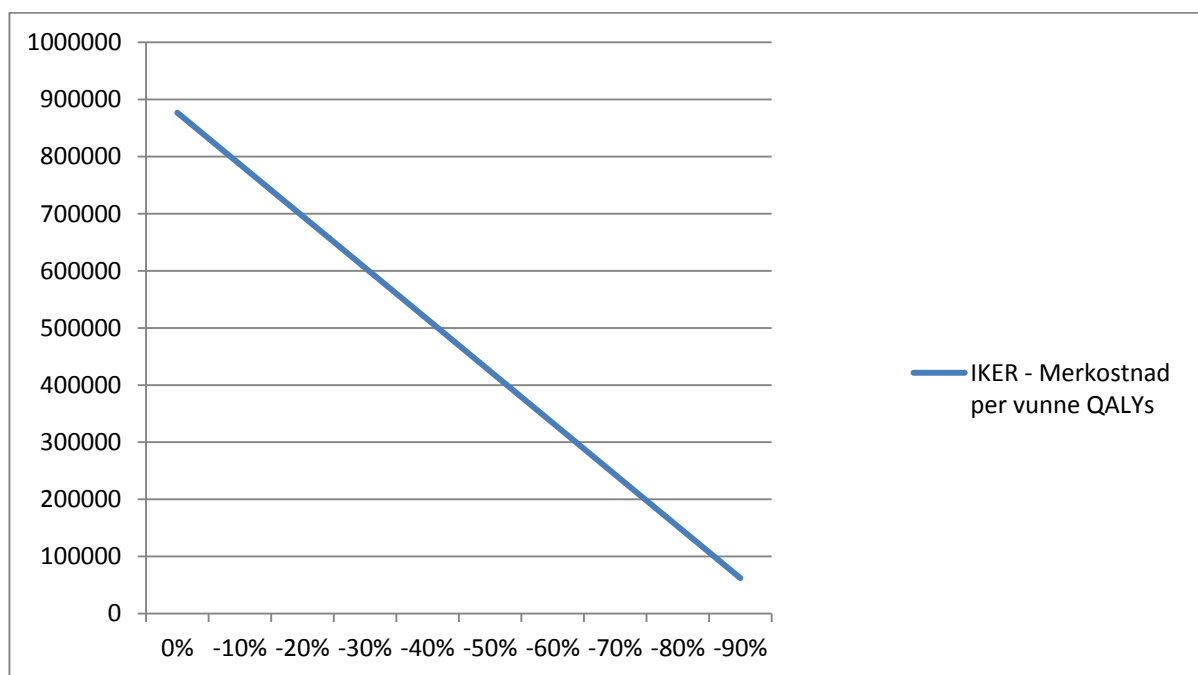
5 LEGMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

5.1 Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

Med pris per 01.08.2015 har olaparib en antatt merkostnad per vunnet QALY på om lag 870 000 NOK sammenlignet med «vent og se». (Se 4.2.1 for forutsetninger/scenario i hovedanalysen).

Legemiddelverket har for analysen olaparib vs. «vent og se» gjort beregninger for ulike prisnivåer for olaparib. Ved å variere prisen på olaparib kan en se hvordan merkostnad per vunnet QALY endrer seg i takt med dette. Figuren under viser en direkte sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på Lynparza (X-aksen) og merkostnad per vunnet QALY i NOK (Y-aksen). Beregningene er vist i Appendiks 3.

Tabell 6- Sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på Lynparza og merkostnad per vunnet QALY i NOK (regnet ut fra maksimalpris gjeldende fra 01.08.2015)



6 DISKUSJON/PRIORITERINGSKRITERIER

Tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft er en alvorlig sykdom. Pasienter opplever redusert livskvalitet og redusert forventet levetid og det finnes ingen kurativ behandling.

Vedlikeholdsbehandling med olaparib 800 mg daglig har dokumentert effekt på forlengelse av progresjonsfri overlevelse på ca 7 måneder sammenlignet med placebo/«vente og se» hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert serøs ovarialkreft.

Kostnadseffektivitet av olaparib er vurdert mot gjeldende behandling- «vent og se» Det å ta i bruk olaparib som vedlikeholdsbehandling hos denne pasientgruppen innebærer økte behandlingskostnader sammenlignet med «vent og se» og må veies opp mot den dokumenterte kliniske effekten.

AstraZeneca har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner olaparib med «vent og se»/placebo. I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for olaparib sammenliknet med «vent og se» på 876 936 NOK med ny maksimalpris for olaparib. Merkostnad per vunnet leveår er 668 173 NOK. Samlet sett vurderes forutsetningene i hovedanalysen som rimelige.

Det er utført en rekke scenario og sensitivitetsanalyser som viser at usikkerheten i modellen først og fremst ligger i framskrivning av effektdata og estimert behandlingsvarighet med olaparib.

- Det ligger en stor usikkerhet i effektestimatene i modellen på grunn av utvalgsstørrelsen (n=136 for gruppen med BRAC mutasjoner).
- Muligheten for overgang til PARP inhibitorer etter progresjon i placebogruppen introduserer i tillegg ytterligere usikkerhet rundt effektestimatet for OS.
- Antagelser om behandlingsslengde og omfang av forlenget behandling etter progresjon har stor betydning for kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av olaparib sammenliknet med «vent og se» ligger i intervallet 670 000- 1,2 mill. NOK pr QALY. Resultatet fra hovedanalysen er om lag 870 000 NOK og samlet sett vurderes forutsetningene i denne analysen som rimelige. Legemiddelverket anser behandling med olaparib for ikke å være en kostnadseffektiv behandling med dagens pris.

Pasientgruppen som er aktuelle for behandling med olaparib har per i dag ingen annen aktiv behandling. Ovarialkreft oppdages sent og for de fleste er sykdommen langt kommen ved diagnosetidspunktet. For denne pasientgruppen vil olaparib være et tilbud som gir en helsegevinst i form av forlenget tid til progresjon og forlenget tid til ny kjemoterapibehandling.

En eventuell reduksjon i prisen på behandling med olaparib (Lynparza) vil bedre kostnadseffektiviteten.

Siden usikkerheten knyttet til størrelsen på effektestimatene er vesentlig, anbefaler Legemiddelverket at analysen gjøres på nytt når oppdaterte overlevelsesdata fra studie 19 evt. data fra pågående fase III studie (SOLO-2), blir tilgjengelig.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med olaparib i de første fem årene dersom legemidlet anbefales brukt er presentert i Tabell 2.

Tabell 2 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med olaparib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Olaparib	9,3	13,5	15,3	17,7	19,0
Vent og se	13,9	9,0	6,6	4,4	3,4

Pasientanslaget fra AstraZeneca antas å være noe underestimert. Anslaget er kun basert på kimbanemutasjoner og ikke somatiske mutasjoner. BRCA mutasjoner kan forekomme både i kimbanen og i tumoren (somatisk BRCA mutasjon). Etter innspill fra norske kliniske eksperter antas det at antallet pasienter som er aktuelle for behandling med olaparib vil være enda høyere hvis man skal ta med de som pasientene som har somatiske mutasjoner eller BRCAliknende mutasjoner. Enkelte pasienter i stadium I til II vil også kunne være aktuelle for behandling (iht. produsent utgjør disse 1-2 pasienter per år i Norge). Det anslås derfor at reelt antall pasienter kan komme opp i 20-40 per år.

Legemiddelkostnaden per pasient per måned beregnes ved å inkludere merverdiavgift samt justere for antall dager medisinen brukes per måned. Vi får da en legemiddelkostnad per måned på 60 938 NOK.

Legemiddelkostnad per måned for olaparib er beregnet i tabellen under. Den totale budsjettvirkningen per år fremkommer også i tabellen nedenfor.

Måned	Pasienter på behandling	Antall pasienter per måned	Kostnad per måned – år 1 (NOK)	Kostnad per måned – år 2 (NOK)	Kostnad per måned – år 3 (NOK)	Kostnad per måned – år 4 (NOK)	Kostnad per måned – år 5 (NOK)
1	100 %	9,3	566 198 kr	825 665 kr	934 979 kr	1 080 301 kr	1 160 446 kr
2	98 %	9,1	553 708 kr	807 452 kr	914 354 kr	1 056 471 kr	1 134 848 kr
3	95 %	8,8	539 137 kr	786 203 kr	890 292 kr	1 028 669 kr	1 104 983 kr
4	93 %	8,6	524 566 kr	764 954 kr	866 230 kr	1 000 867 kr	1 075 119 kr
5	86 %	8,0	487 097 kr	710 315 kr	804 357 kr	929 377 kr	998 325 kr
6	79 %	7,4	449 628 kr	655 675 kr	742 483 kr	857 886 kr	921 531 kr
7	73 %	6,8	412 159 kr	601 035 kr	680 609 kr	786 396 kr	844 736 kr
8	67 %	6,2	378 853 kr	552 467 kr	625 611 kr	722 848 kr	776 475 kr
9	61 %	5,7	345 547 kr	503 898 kr	570 612 kr	659 301 kr	708 213 kr
10	55 %	5,1	312 241 kr	455 330 kr	515 613 kr	595 754 kr	639 952 kr
11	50 %	4,6	283 099 kr	412 832 kr	467 489 kr	540 151 kr	580 223 kr
12	45 %	4,2	253 956 kr	370 335 kr	419 365 kr	484 547 kr	520 494 kr
Budsjett-virkning			5 106 188 kr	7 446 161 kr	8 431 995 kr	9 742 568 kr	10 465 345 kr

Dersom legemidlet ikke anbefales brukt vil det ikke bli noen budsjettkonsekvenser siden alternativet er «vent og se». Budsjettvirkningen kan derfor ses direkte i tabellen over.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med olaparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 10,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Om pasienter med somatiske mutasjoner, eller BRCAliknende mutasjoner, inkluderes vil antallet øke, evt. kunne fordoble seg. I så fall vil budsjettkonsekvensen øke tilsvarende.

Statens legemiddelverk, 24-08-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Kreftregisteret, inkludert statistikk fra 2013. 2015.
2. Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Beesley J, Chen X, et al. Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Human mutation*. 2012;33(4):690-702. Epub 2012/01/19.
3. Oncolex. Eggstokk- og egglederkreft. Oslo Universitetssykehus. 2013.
4. Moller P, Hagen AI, Apold J, Maehle L, Clark N, Fiane B, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713-7. Epub 2007/06/19.
5. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
6. Preparatomtale Lynparza. 2014.
7. Forening NG. Veileder i gynekologisk onkologi. 2009.
8. CHMP assessment report - Xarelto.Procedure No. EMEA/H/C/003726/0000. 2013.
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382-92. Epub 2012/03/29.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61. Epub 2014/06/03.
11. EMA. Evaluation of anticancer medicinal products in man - Appendix 1: Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2013.
12. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224. Epub 2014/02/15.
13. NICE. TA222. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. 2011.
14. Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. <http://www.nicedsu.org.uk> 2011.
15. al Fe. Cost-Effectiveness of Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of Women with Relapsed Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in the UK: Analysis Based on the Final Survival Data of the OVA-301 Trial. *Value Health*. 2013;16 (4):507-16.
16. Harmandayan GZ, Gao F, Mutch DG, Virgo KS, Gibb RK, Johnson FE. Ovarian cancer patient surveillance after curative-intent initial treatment. *Gynecologic oncology*. 2011;120(2):205-8. Epub 2010/11/16.
17. Legemiddelverk S. Legemiddeløkonomisk vurdering Bevacizumab (Avastin) til førstelinjehandling av fremskreden ovarialkreft. 2013.
18. Hettle R, Posnett J, Borrill J. Challenges in economic modeling of anticancer therapies: an example of modeling the survival benefit of olaparib maintenance therapy for patients with

BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Journal of medical economics. 2015;1-9. Epub 2015/03/05.

19. NICE. Appraisal consultation document 2. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (BRCA 1 or 2, mutated, relapsed, platinum-sensitive) - olaparib (maintenance) [ID735]. 2015.

VEDLEGG 1 - KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 2

Oversikt over beregning av pasientpopulasjon som er aktuelle for behandling med olaparib (Lynparza) i Norge

Variables	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
Total female population under care of health care organisation ¹	2 567 000	2 595 237	2 623 785	2 652 646	2 681 825
Incidence of OC (per 100,000) ²	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
Proportion with advanced OC: Stage III to IV ³	70%	70%	70%	70%	70%
Proportion of advanced OC with high grade serous OC ¹³	88%	88%	88%	88%	88%
Patients with known BRCA status at diagnosis					
Proportion of patients with known BRCA status at diagnosis ⁴	80%	85%	90%	90%	90%
Patients with positive BRCA status ⁵	15%	15%	15%	15%	15%
Patients who receive 1st line platinum based chemotherapy	95%	95%	95%	95%	95%
Patients who respond to 1st line platinum based chemotherapy ⁶	85%	85%	85%	85%	85%
Patients who receive and respond to 2nd line chemotherapy ⁷	57%	57%	57%	57%	57%
Population eligible for Olaparib	15.7	16.9	18.1	18.3	18.5
Patients with unknown BRCA status at diagnosis					
Proportion of patients with unknown BRCA status at diagnosis ⁸	20%	15%	10%	10%	10%
Patients who receive 1st line platinum based chemotherapy	95%	95%	95%	95%	95%
Patients who respond to 1st line platinum based chemotherapy ¹¹	80%	80%	80%	80%	80%
Patients who receive and respond to 2nd line chemotherapy ¹²	57%	57%	57%	57%	57%
Proportion of patients referred to BRCA testing ⁹	80%	80%	80%	80%	80%
Patients with positive BRCA status ¹⁰	38%	38%	38%	38%	38%
Population eligible for Lynparza	7.5	5.7	3.8	3.9	3.9
Total population					
Total population	23.2	22.6	21.9	22.2	22.4
Patients starting Lynparza	9.3	13.5	15.3	17.7	19.0

¹ Statistics Norway: <http://www.ssb.no/en/befolkning>

² The direct method was used to estimate the incidence per 100,000 person years, age standardised to the EU standard population; truncated to age group 15-99, for malignant ovarian cancers diagnosed in 1995-2002, by EU cancer registry, see Oberaiger et al Acta Oncologica 2012; 51: 441-5

³ Proportion of patients diagnosed with Stage II to IV ovarian was estimated using data from UK Registries for ovarian cancer patients diagnosed during 2004-2007. The % reported were imputed using chained equations to ascertain the probable stage distribution for tumour with missing stage. For further information see Maringe et al Gynecol Oncol 2012; 127: 75-82.

⁴ Due to the Norwegian guidelines for breast cancer and ovarian cancer, a large proportion of the eligible population could be expected to be tested

⁵ Metcalfe et al Gynecol Oncol 2009; 112: 68-72; Møller et al (2007); Malander (2004)

⁶ Tan et al Journal of Clinical Oncology 2008; 26(34) 5530-5536; expert estimations

⁷ Tan et al Journal of Clinical Oncology 2008; 26(34) 5530-5536; expert estimations

⁸ Due to the Norwegian guidelines for breast cancer and ovarian cancer, a large proportion of the eligible population could be expected to be tested

⁹ Due to the Norwegian guidelines for breast cancer and ovarian cancer, a large proportion of the eligible population could be expected to be tested

¹⁰ Dann et al Gynecol Oncol 2012; 125: 677-682

¹¹ In the first-line treatment of advanced ovarian cancer objective response rates for platinum-based paclitaxel of up to 81% (range 62% to 81%) have been reported (Marchetti et al (2010) First-line treatment of advanced ovarian cancer: current research and perspectives. Expert Rev Anticancer Ther; 10 (1): 47-60.

¹² Tan et al Journal of Clinical Oncology 2008; 26(34) 5530-5536; expert estimations

¹³ Kobel et al International Journal of Gynecological Pathology 2010; 29:203-2011

VEDLEGG 3

Beregning av merkostnad per vunnet QALYs ved ulike prisnivåer. Sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på Lynparza og merkostnad per vunnet QALY i NOK er regnet ut fra ny maksimalpris gjeldende fra 01.08.2015).

Prosent	Pris	IKER – merkostnad per vunne QALYs
0 %	44 846,32	876 936
-10 %	40 361,69	786 403
-20 %	35 877,06	695 870
-30 %	31 392,42	605 337
-40 %	26 907,79	514 804
-50 %	22 423,16	424 271
-60 %	17 938,53	333 738
-70 %	13 453,90	243 205
-80 %	8 969,26	152 672
-90 %	4 484,63	62 139

VEDLEGG 4 - KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Ingen kommentarer fra produsent til den endelige rapporten.

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 09. september 2015

Sak til beslutning – Lynparza (Olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 25.08.2015 med tittel «Lynparza (Olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft». I tillegg er det er oppdatert notat for Lynparza (olaparib) som ligger foran rapporten og som er datert 04.09.2015.

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 15.12.2014. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel.

De seks medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang, og alle medlemmene har den 08.09.2015 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene v/Beslutningsforum for nye metoder. Følgende kommentar er gjort av Helsedirektoratets medlemmer i Bestillerforum RHF: «Vi ser at indikasjon for legemiddel er BRCA-mutasjon; nedarvet eller somatisk. I en av referansene (Lancet 2014), er det brukt en MYRIAD BRCA assay. Den koster ca. 4000 USD. I Norge ville man antakelig valg en testmetode tilpasset «norske» mutasjoner (i alle fall for de som er nedarvet), ev. full sekvensering. Noen av pasientene testes både for somatisk og nedarvet mutasjon. Valg av gentestingsmetode og regime (bare test av tumor ev. både tumor og blod) vil påvirke kostnadene».

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingen vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen



Ellen Nilsen
Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten
Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
E.mail: Nyemetoder@helsedirektoratet.no

Møtedato: 19. oktober 2015

Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 12.10.2015

Sak 42-2015

Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. Brev til Oslo universitetssykehus HF av 25. september 2015 ad. Søknad om dispensasjon for bruk av nivolumad ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak, tilbakemelding fra Beslutningsforum for nye metoder
2. Brev fra Oslo universitetssykehus HF av 28. september 2015 ad. Søknad om dispensasjon for bruk av nivolumab ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak
3. E-post fra Sekretariatsleder for Nasjonalt system for innføring av nye metoder av 29. september 2015 med vedlagt notat med innspill til LIS' mandat for forhandlinger

Forslag til beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

Bodø, den 12. oktober 2015

Lars Vorland
Adm. direktør

Møtedato: 19. oktober 2015
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.10.2015

Sak 42-2015/1

**Brev til Oslo universitetssykehus HF av 25.
september 2015 ad. Søknad om dispensasjon
for bruk av nivolumad ved ikke-småcellet
lungekreft i påvente av Beslutningsforums
vedtak, tilbakemelding fra Beslutningsforum
for nye metoder**

Se vedlagt kopi.

Oslo universitetssykehus HF
v/fagdirektør Kjell Magne Tveit
Sykehusveien 18
1385 Asker

Dette brevet sendes kun elektronisk til e-postadressen post@oslo-universitetssykehus.no.

Deres ref.:
u/reg

Vår ref.:
2014/182-116/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 75 51 29 36

Sted/dato:
Bodø, 25.9.2015

Søknad om dispensasjon for bruk av nivolumad ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak, tilbakemelding fra Beslutningsforum for nye metoder

Vi viser til brev av 21. juli 2015 fra dr. med. Odd Terje Brustugun, overlege ved lungekreftforskningsenheten på Radiumhospitalet ad. søknad om dispensasjon for bruk av nivolumad ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak.

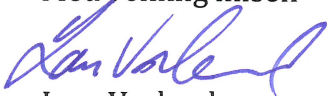
Beslutningsforum for nye metoder har i møte, den 18. september 2015 behandlet sak 38-2015 *Eventuelt*, sak B ad. håndtering av kommende store kostnadsøkninger knyttet til nye kreftmedikamenter. Denne saken ble etteranmeldt til møtet i Beslutningsforum for nye metoder med bakgrunn i ovennevnte brev.

Beslutningsforum for nye metoder fattet følgende beslutning i denne saken:

1. *Beslutningsforum for nye metoder ber RHF-ene i fellesskap om å ta opp med Helse- og omsorgsdepartementet hvordan den forventede meget kraftige økningen av kostnader til medikamenter skal møtes.*
2. *Beslutningsforum for nye metoder godkjenner ikke bruken av PD1-hemmere for lungekreft på nåværende tidspunkt, siden det ikke foreligger verken markedsføringstillatelse for medikamentene, kliniske eller helseøkonomiske data som gir grunnlag for vurdering.*

Dette til deres informasjon.

Med vennlig hilsen



Lars Vorland
adm. direktør
Leder for Beslutningsforum for nye metoder

Kopi til:
dr. med. Odd Terje Brustugun

Beslutningsforum for nye metoder (AD-ene i RHF-ene)
Øistein Myhre Winje, observatør fra de regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog - helsedirektør, observatør

Fagdirektører i RHF-ene

Møtedato: 19. oktober 2015
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.10.2015

Sak 42-2015/2

**Brev fra Oslo universitetssykehus HF av 28.
september 2015 ad. Søknad om dispensasjon
for bruk av nivolumab ved ikke-småcellet
lungekreft i påvente av Beslutningsforums
vedtak**

Se vedlagt kopi.

Sentralbord: 02770

Beslutningsforum for nye metoder
v/ledercc: Fagdirektør Kjell Magne Tveit, OUS
Bestillerforum v/leder
Styret i Norsk lungekreftgruppeOdd Terje Brustugun, overlege dr.med.
Fagansvarlig overlege, lungekreftenheten
Avdeling for kreftbehandling
Kreft- og kirurgiklinikken
Epost: otr@ous-hf.no

Vår ref.:	Deres ref.:	Saksbeh.:	Dato:
	2014/182-116/012		28.9.15

Oppgis ved all henvendelse

RE: Søknad om dispensasjon for bruk av nivolumab ved ikke-småcellet lungekreft i påvente av Beslutningsforums vedtak

Det vises til mitt brev av 21. juli 2015, og Beslutningsforums svar av 25. september. Det dreier seg altså om fagmiljøets søknad om å få benytte anti PD1-hemmeren nivolumab som behandling til pasienter med lokalavansert eller metastaserende lungekreft som har sykdomsprogresjon etter minst en linje kjemoterapi.

Vi har forståelse for at dette er en meget krevende sak, med store økonomiske implikasjoner, og som det derfor vil ta lang tid å vurdere til fulle. Vi har likevel hatt en forståelse av at man ved å åpne opp for «dispensasjoner» har lagt grunnlag for unngå at enkeltpasienter blir skadelidende av en potensielt langvarig prosess, og at man har åpnet opp for muligheten for bruk i påvente av en fullstendig vurdering, inkludert ikke minst de helseøkonomiske forhold.

Det er derfor grunnlag til å stille spørsmålstegn ved avgjørelsen som nå er fattet, og som synes å være tuftet på følgende tre premisser; 1) manglende markedsføringstillatelse, 2) manglende kliniske data og 3) manglende helseøkonomiske data. Under går jeg punktvis gjennom dette:

1: Som anført i mitt brev av 21. juli fikk PD1-hemmeren nivolumab-BMS den 20. juli 2015 markedsføringstillatelse i EU for ikke-småcellet lungekreft, og innen 30 dager fikk det dermed slik tillatelse også i Norge. Premiss 1 er derfor ikke korrekt.

2: Til nevnte søknad ble det vedlagt en publisert stor fase III-studie (New England Journal of Medicine 9. juli 2015), som sammenlignet nivolumab mot standardbehandlingen docetaxel, hvor nivolumab-behandling ga en langt bedre overlevelse med langt lavere bivirkningsprofil. Videre nevnte jeg at det på årets ASCO ble publisert data som viser en tilsvarende effekt av nivolumab ved ikke-plateepitelkarsinom. Denne studien ble nå 27. september publisert i samme tidsskrift (NEJM, vedlagt), med de data som framkom i ASCO-presentasjonen. Det foreligger dermed to store fase III-studier som underbygger rasjonalet for å ta medikamentet i bruk. Premiss 2 er derfor heller ikke korrekt.

3: Som nevnt over oppfattet vi dispensasjonsåpningen dithen at man kunne søke om tillatelse til

bruk av metoder før en fullstendig vurdering og beslutning forelå. Man skulle tro denne saken, med en etter fagmiljøets mening kvantesprangmessig forbedring av behandlingsmulighetene til en pasientgruppe med meget dårlig prognose, og med svært gunstig bivirkningsprofil, burde være velegnet for en slik dispensasjon. Det er opplagt behov for en helseøkonomisk analyse, og ikke minst en grundig pris-forhandling før endelig beslutning tas. Men i perioden fram til slik beslutning er fattet bør medikamentet etter fagmiljøets mening gjøres tilgjengelig.

Nå har BMS riktignok valgt å ikke søke om prissetting av nivolumab-BMS, som altså fikk markedsføringstillatelse i sommer, men avventer EU sin beslutning av tilsvarende preparat som går under navnet Opdivo. Dette preparatet har allerede norsk markedsføringstillatelse for indikasjonsområdet metastaserende malignt melanom. Den 24/9-15 ble det avgitt «positive opinion» i CHMP/EMA for utvidelse av indikasjonsområdet til også å omfatte «treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy in adults». EU-kommisjonens godkjenning av denne utvidelsen forventes å foreligge innen kort tid, senest 62 dager etter 24/9, dette vil samtidig effektueres i Norge.

Vi ber om at beslutningen revurderes i lys av de nevnte punkter.

Med vennlig hilsen



Odd Terje Brustugun
Overlege dr med
Lungekreftenheten
Radiumhospitalet
Oslo universitetssykehus

og

Leder, Norsk lungekreftgruppe

Vedlegg: Borghaei et al, NEJM 27. september 2015

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer

H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlhäufl, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Poddubskaya, D.E. Gerber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, L. Crinò, G.R. Blumenschein, Jr., S.J. Antonia, C. Dorange, C.T. Harbison, F. Graf Finckenstein, and J.R. Brahmer

ABSTRACT

BACKGROUND

Nivolumab, a fully human IgG4 programmed death 1 (PD-1) immune-checkpoint-inhibitor antibody, disrupts PD-1-mediated signaling and may restore antitumor immunity.

METHODS

In this randomized, open-label, international phase 3 study, we assigned patients with nonsquamous non–small-cell lung cancer (NSCLC) that had progressed during or after platinum-based doublet chemotherapy to receive nivolumab at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks or docetaxel at a dose of 75 mg per square meter of body-surface area every 3 weeks. The primary end point was overall survival.

RESULTS

Overall survival was longer with nivolumab than with docetaxel. The median overall survival was 12.2 months (95% confidence interval [CI], 9.7 to 15.0) among 292 patients in the nivolumab group and 9.4 months (95% CI, 8.1 to 10.7) among 290 patients in the docetaxel group (hazard ratio for death, 0.73; 96% CI, 0.59 to 0.89; $P=0.002$). At 1 year, the overall survival rate was 51% (95% CI, 45 to 56) with nivolumab versus 39% (95% CI, 33 to 45) with docetaxel. With additional follow-up, the overall survival rate at 18 months was 39% (95% CI, 34 to 45) with nivolumab versus 23% (95% CI, 19 to 28) with docetaxel. The response rate was 19% with nivolumab versus 12% with docetaxel ($P=0.02$). Although progression-free survival did not favor nivolumab over docetaxel (median, 2.3 months and 4.2 months, respectively), the rate of progression-free survival at 1 year was higher with nivolumab than with docetaxel (19% and 8%, respectively). Nivolumab was associated with even greater efficacy than docetaxel across all end points in subgroups defined according to prespecified levels of tumor-membrane expression ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, and $\geq 10\%$) of the PD-1 ligand. Treatment-related adverse events of grade 3 or 4 were reported in 10% of the patients in the nivolumab group, as compared with 54% of those in the docetaxel group.

CONCLUSIONS

Among patients with advanced nonsquamous NSCLC that had progressed during or after platinum-based chemotherapy, overall survival was longer with nivolumab than with docetaxel. (Funded by Bristol-Myers Squibb; CheckMate 057 ClinicalTrials.gov number, NCT01673867.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Borghaei, Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Ave., Philadelphia, PA 19111, or at hossein.borghaei@fccc.edu.

This article was published on September 27, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1507643

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

EFFECTIVE OPTIONS ARE LIMITED FOR PATIENTS with nonsquamous non–small-cell lung cancer (NSCLC) whose disease progresses after first-line chemotherapy. Docetaxel was approved as a second-line treatment for advanced NSCLC on the basis of longer survival than that with best supportive care.¹⁻³ Newer agents, such as pemetrexed and erlotinib, which have a better side-effect profile than docetaxel, have either been shown to be noninferior to docetaxel or have failed to show superiority to docetaxel with respect to overall survival when they are used as second-line therapy.^{4,5}

The programmed death 1 (PD-1) receptor expressed on activated T cells is engaged by the tumor-expressed ligands PD-L1 and PD-L2 to down-regulate T-cell activation and promote tumor immune escape (i.e., the mechanism by which tumor cells escape recognition and elimination by the immune system).⁶ Nivolumab, a fully human IgG4 PD-1 immune-checkpoint-inhibitor antibody, disrupts PD-1–mediated signaling and may restore antitumor immunity.⁷⁻⁹

In phase 1 studies, nivolumab monotherapy showed durable antitumor activity and encouraging results on survival in all NSCLC subtypes.^{7,9,10} Among heavily pretreated patients with advanced nonsquamous NSCLC, nivolumab was associated with a response rate of 17.6%, overall survival rates of 42% at 1 year, 23% at 2 years, and 16% at 3 years, and a progression-free survival rate of 18% at 1 year.¹⁰ We report the results of a randomized, open-label, international phase 3 study comparing nivolumab with docetaxel in previously treated patients with advanced nonsquamous NSCLC.

METHODS

PATIENTS

Eligible patients had documented stage IIIB or IV or recurrent nonsquamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection and had also had disease recurrence or progression during or after one prior platinum-based doublet chemotherapy regimen. Patients with known *EGFR* mutation or *ALK* translocation were allowed to have received or be receiving an additional line of tyrosine kinase inhibitor therapy, and a continuation of or switch to maintenance therapy with pemetrexed, bevacizumab, or erlotinib was allowed in all patients.

Patients had to be 18 years of age or older, have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 or 1 (on a scale from 0 to 5, with higher numbers indicating greater tumor-related disability; a score of 0 indicates no symptoms, and 1 mild symptoms), and have adequate hematologic, hepatic, and renal function; patients with central nervous system metastases were eligible if the metastases had been treated and were stable. Tumor tissue obtained before treatment was required for use in biomarker analyses but was not used in the selection of patients. Exclusion criteria were autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, systemic immunosuppression, prior treatment with immune-stimulatory antitumor agents including checkpoint-targeted agents, and prior use of docetaxel. Complete eligibility criteria are provided in the study protocol, available with the full text of this article at NEJM.org.

STUDY DESIGN AND TREATMENTS

From November 2012 through December 2013, we enrolled 792 patients, of whom 582 underwent randomization; 292 patients were randomly assigned to receive nivolumab at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks, and 290 were randomly assigned to receive docetaxel at a dose of 75 mg per square meter of body-surface area every 3 weeks (Fig. S1A in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). Both drugs were administered intravenously. Patients were treated until disease progression or discontinuation of treatment owing to toxic effects or for other reasons (Fig. S1B in the Supplementary Appendix).

Randomization was stratified according to prior maintenance treatment (yes vs. no) and line of therapy (second line vs. third line). For patients in the nivolumab group, treatment could continue beyond initial disease progression if the investigator assessed that the patient was having clinical benefit and did not have an unacceptable level of side effects from the study drug. Requirements for treatment delay or discontinuation because of treatment-related adverse events were specified in the protocol, as were requirements regarding reductions in the docetaxel dose owing to toxic effects, which conformed with the prescribing information on the product label. Reductions in the nivolumab dose were not permitted.

END POINTS AND ASSESSMENTS

The primary end point was overall survival. Patients were followed for survival continuously while they were receiving treatment and every 3 months after the discontinuation of treatment. All the patients who underwent randomization were followed for survival, unless they had withdrawn consent for survival follow-up. For patients who withdrew consent for survival-related follow-up or were lost to follow-up, information regarding survival was obtained by means of a search of publicly available sources.

Secondary efficacy end points included the rate of investigator-assessed confirmed objective response, progression-free survival, efficacy according to tumor PD-L1 expression level, and patient-reported outcomes. All the patients who underwent randomization were followed for disease progression, except those who had withdrawn consent or who were lost to follow-up.

Tumor response was assessed with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1,¹¹ at week 9 and every 6 weeks thereafter until disease progression. Safety was assessed by an evaluation of the incidence of clinical adverse events and laboratory variables, which were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Select adverse events (those with a potential immunologic cause) were grouped according to prespecified categories. Analyses of patient-reported outcomes are ongoing.

PD-L1 BIOMARKER ANALYSIS

Tumor PD-L1 protein expression was assessed retrospectively in prospectively collected, pretreatment (archival or recent) tumor-biopsy specimens with the use of a validated, automated immunohistochemical assay (Dako North America) that used a rabbit antihuman PD-L1 antibody (clone 28-8, Epitomics). Tumor PD-L1 expression was confirmed when staining of the tumor-cell membrane (at any intensity) was observed at prespecified expression levels of 1% or higher, 5% or higher, and 10% or higher in a section that included at least 100 tumor cells that could be evaluated.

STUDY OVERSIGHT

The study was designed by the academic authors in collaboration with the sponsor (Bristol-Myers Squibb); the sponsor worked jointly with the

investigators to collect and analyze data. The study protocol was approved by an institutional review board or ethics committee at each participating center. The study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines as defined by the International Conference on Harmonisation. Written informed consent was collected from all the patients before enrollment.

An independent data and safety monitoring committee provided oversight of safety and efficacy. On April 16, 2015, the committee declared that overall survival among patients receiving nivolumab was superior to that among those receiving docetaxel. We report here the results of the interim analysis, including overall survival, objective response rate, progression-free survival, and safety, which are based on data from a March 18, 2015, database lock. Updated efficacy results with additional follow-up are reported for overall survival only, on the basis of data from a July 2, 2015, database lock.

All the authors attest that the study was conducted in accordance with the protocol and vouch for the accuracy and completeness of the data and analyses. The first draft of the manuscript was written by the first and last authors; all the authors contributed to subsequent drafts and made the decision to submit the manuscript for publication. All the authors signed a confidentiality agreement with the sponsor. Medical-writing support, funded by the sponsor, was provided by StemScientific.

STATISTICAL ANALYSIS

Overall survival and progression-free survival were analyzed with the use of a two-sided log-rank test stratified according to prior maintenance treatment (yes vs. no) and line of therapy (second line vs. third line). Hazard ratios and confidence intervals were estimated with the use of a stratified Cox proportional-hazards model. Survival curves and rates were estimated with the use of the Kaplan-Meier method. The rates of objective response were compared with the use of a stratified, two-sided Cochran-Mantel-Haenszel test. Nonconventional benefit (i.e., a reduction in the size or number [or both] of target lesions with simultaneous appearance of new lesions or initial progression followed by either tumor reduction or no further progression for at least two tumor assessments) in pa-

Table 1. Baseline Characteristics, Stratification Factors, and Prior Therapy.*

Characteristic	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)	Total (N = 582)
Age — yr			
Median	61	64	62
Range	37–84	21–85	21–85
Age ≥75 yr — no. (%)	20 (7)	23 (8)	43 (7)
Male sex — no. (%)	151 (52)	168 (58)	319 (55)
Race — no. (%)†			
White	267 (91)	266 (92)	533 (92)
Asian	9 (3)	8 (3)	17 (3)
Black	7 (2)	9 (3)	16 (3)
Other	9 (3)	7 (2)	16 (3)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	84 (29)	95 (33)	179 (31)
1	208 (71)	194 (67)	402 (69)
Not reported	0	1 (<1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)			
IIIB	20 (7)	24 (8)	44 (8)
IV	272 (93)	266 (92)	538 (92)
Smoking status — no. (%)			
Current or former smoker	231 (79)	227 (78)	458 (79)
Never smoked	58 (20)	60 (21)	118 (20)
Unknown	3 (1)	3 (1)	6 (1)
Positive <i>EGFR</i> mutation status — no. (%)§	44 (15)	38 (13)	82 (14)
Positive <i>ALK</i> translocation status — no. (%)§	13 (4)	8 (3)	21 (4)
Positive <i>KRAS</i> mutation status — no. (%)§	28 (10)	34 (12)	62 (11)
Prior maintenance therapy — no. (%)	122 (42)	111 (38)	233 (40)
No. of prior systemic regimens — no. (%)¶			
1	256 (88)	259 (89)	515 (88)
2	35 (12)	31 (11)	66 (11)
Other	1 (<1)	0	1 (<1)
Type of prior systemic therapy — no. (%)			
Platinum-based therapy	292 (100)	290 (100)	582 (100)
ALK inhibitor	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
EGFR tyrosine kinase inhibitor	29 (10)	24 (8)	53 (9)
Best response to most recent prior systemic regimen according to the investigator — no. (%)			
Complete or partial response	73 (25)	68 (23)	141 (24)
Stable disease	103 (35)	96 (33)	199 (34)
Progressive disease	111 (38)	116 (40)	227 (39)
Unknown or not reported	5 (2)	10 (3)	15 (3)

* No formal comparison was performed for the baseline characteristics listed here. *ALK* denotes anaplastic lymphoma kinase, *EGFR* epidermal growth factor receptor, and *KRAS* Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue.

† Race was self-reported. Other race included one patient in the nivolumab group who was American Indian or Alaska Native, eight in the nivolumab group who were of undefined race, one in the docetaxel group who was Native Hawaiian or other Pacific Islander, and six in the docetaxel group who were of undefined race.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability; a score of 0 indicates no symptoms, and 1 mild symptoms. One patient in the docetaxel group had an ECOG performance-status score of 1 at screening, which met the eligibility criteria, but his score worsened after randomization owing to grade 3 pericardial effusion. On day 1 of treatment, his ECOG performance-status score was 3. This patient was included in our analyses since he had undergone randomization and was part of the intention-to-treat population.

§ Mutation status (*EGFR* or *KRAS*) or *ALK* translocation status was not determined by means of centralized testing. Determination of mutation status was not mandatory per the protocol but was reported by the investigator and collected from case-report forms.

¶ The number of prior lines of therapy was defined as the number of lines of prior therapy received for advanced, metastatic, or recurrent disease. One patient in the nivolumab group had received one prior regimen as neoadjuvant therapy.

|| Patients may have been treated with more than one type of therapy.

tients treated beyond initial progression was not included in response-based analyses (objective response rate or progression-free survival).

Prespecified subgroup analyses were performed for overall survival, objective response rate, and progression-free survival to assess the consistency of treatment effects in patient subgroups. All the prespecified subgroup analyses of survival, including unstratified hazard ratios and 95% confidence intervals, are reported in the Supplementary Appendix. Hazard ratios were not computed for subgroups that had fewer than 10 patients in a treatment group. Additional prespecified analyses were performed to evaluate the prognostic and predictive roles of prestudy status with respect to PD-L1 expression, with an interaction P value of less than 0.20 considered to be a signal of predictive association.

Demographic and efficacy analyses included all the patients who underwent randomization. Safety analyses included all the treated patients (those who received at least one dose of study drug). At the time of the interim analysis, 413 patients had died (93% of the 442 deaths required for the final analysis). The boundary for declaring superiority with respect to overall survival at the interim analysis was a P value of less than 0.0408, on the basis of the O'Brien–Fleming alpha-spending function. The protocol specified that if superiority with respect to overall survival was shown, the response rate and progression-free survival would then be tested hierarchically at the 5% alpha level. Formal testing for the primary end point was based on the interim analysis. An updated P value is provided, which was based on data from the July 2, 2015, database lock.

RESULTS

PATIENTS AND TREATMENT

Of the 582 patients who underwent randomization, 287 were treated with nivolumab and 268 were treated with docetaxel. Five patients in the nivolumab group and 22 in the docetaxel group did not receive the assigned study drug (Fig. S1 in the Supplementary Appendix). The minimum follow-up for overall survival was 13.2 months.

The median age of the patients was 62 years. Most patients had an ECOG performance-status score of 1, had stage IV cancer, and were current or former smokers (Table 1, and Table S1 in the Supplementary Appendix). The baseline charac-

teristics were balanced between the treatment groups, with slight between-group imbalances in the percentages of male patients and patients younger than 65 years of age.

A median of 6 doses (range, 1 to 52) of nivolumab and 4 doses (range, 1 to 23) of docetaxel were administered. Among the patients in the nivolumab group, 83% received at least 90% of the planned dose intensity. Among the patients in the docetaxel group, 66% received at least 90% of the planned dose intensity. At least one dose delay occurred in 39% of the patients in the nivolumab group and in 37% of those in the docetaxel group. Most of the delays in the nivolumab group (117 of 219 cycles [53%]) and in the docetaxel group (99 of 147 cycles [67%]) lasted 7 days or less; 45% of the delays in the nivolumab group and 46% of those in the docetaxel group were due to adverse events. A total of 26% of the patients in the docetaxel group required a dose reduction.

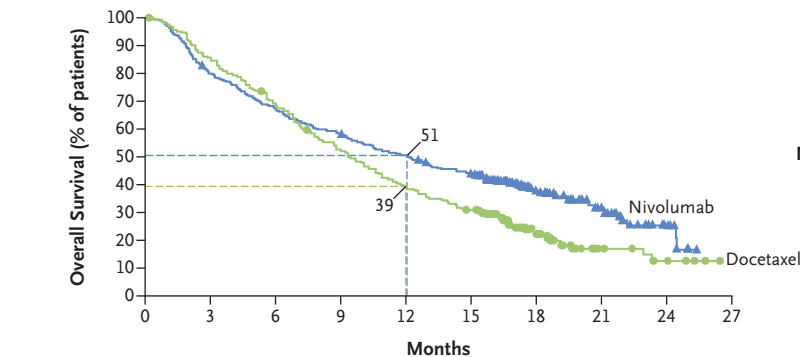
At the time of the interim analysis, 15% of the patients in the nivolumab group and no patients in the docetaxel group were continuing treatment (Table S2 in the Supplementary Appendix). Subsequent systemic cancer therapy was received by 42% of the patients in the nivolumab group and by 50% of those in the docetaxel group. In the nivolumab group, 23% of the patients received subsequent docetaxel; 2% of the patients in the docetaxel group received subsequent immunotherapy (Table S3 in the Supplementary Appendix).

EFFICACY

Overall Survival

Overall survival was significantly longer with nivolumab than with docetaxel (Fig. 1A). At the time of the interim analysis (minimum follow-up for overall survival, 13.2 months), the median overall survival was 12.2 months (95% confidence interval [CI], 9.7 to 15.0) with nivolumab and 9.4 months (95% CI, 8.1 to 10.7) with docetaxel, representing a 27% lower risk of death with nivolumab (hazard ratio, 0.73; 96% CI, 0.59 to 0.89; $P=0.002$). The overall survival rate at 1 year was 51% (95% CI, 45 to 56) with nivolumab and 39% (95% CI, 33 to 45) with docetaxel.

The hazard ratios in the analysis of overall survival favored nivolumab across most prespecified patient subgroups; the exceptions were the subgroups of patients who were receiving third-line therapy (66 patients), those who lived

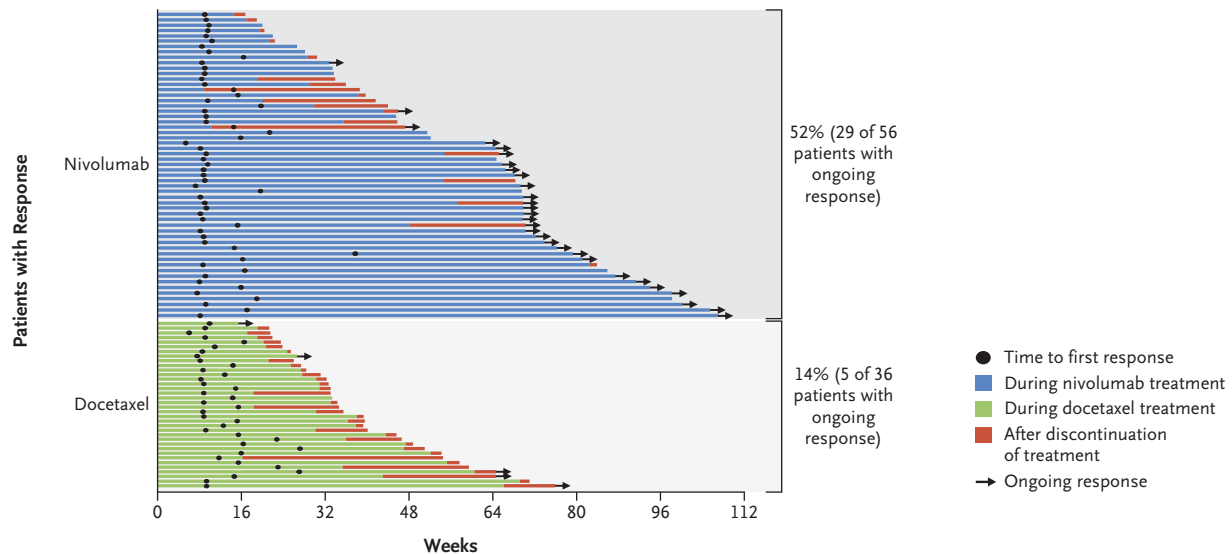
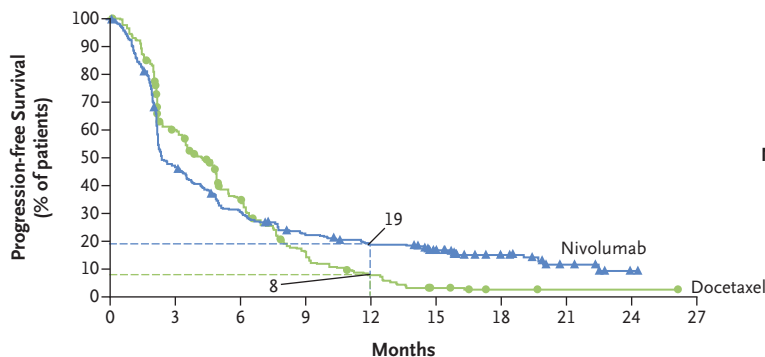
A Overall Survival

	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

B Duration of Response**C Progression-free Survival**

	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Progression- free Survival (95% CI) mo	1-Yr Progression- free Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	234/292	2.3 (2.2–3.3)	19 (14–23)
Docetaxel	245/290	4.2 (3.5–4.9)	8 (5–12)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.92 (95% CI, 0.77–1.11); P=0.39

No. at Risk

Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

Figure 1 (facing page). Overall Survival, Duration of Response, and Progression-free Survival.

Data are based on a March 18, 2015, database lock. The analyses of overall survival and progression-free survival included all the patients who underwent randomization. Panel A shows the Kaplan–Meier curves for overall survival. Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of overall survival at 1 year. Panel B shows the characteristics of response and disease progression as assessed by the investigator, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. Bars indicate progression-free survival. Arrows indicate ongoing response at the time of data censoring. Panel C shows the Kaplan–Meier curves for progression-free survival, which was defined as the time from randomization to the date of the first documented event of tumor progression, death, or last tumor assessment that could be evaluated before subsequent therapy (data-censoring date). Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of progression-free survival at 1 year.

in the rest-of-the-world geographic region, which included South America, Asia, and Australia (98), those with central nervous system metastases (68), those who had never smoked (118), and those with *EGFR* mutation–positive status (82) (Fig. 2, and Fig. S2 in the Supplementary Appendix).

With additional follow-up (minimum, 17.2 months), the median overall survival was 12.2 months (95% CI, 9.7 to 15.1) with nivolumab and 9.4 months (95% CI, 8.1 to 10.7) with docetaxel, representing a 28% lower risk of death with nivolumab (hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.60 to 0.88; $P < 0.001$) (Fig. S3 in the Supplementary Appendix). At 18 months, the rate of overall survival was 39% (95% CI, 34 to 45) with nivolumab and 23% (95% CI, 19 to 28) with docetaxel.

Objective Response

The rate of confirmed objective response was significantly higher with nivolumab than with docetaxel (19% [95% CI, 15 to 24] vs. 12% [95% CI, 9 to 17], $P = 0.02$) (Table 2, and Fig. S4 in the Supplementary Appendix). The median time to response was 2.1 months (range, 1.2 to 8.6) in the nivolumab group and 2.6 months (range, 1.4 to 6.3) in the docetaxel group (Table 2 and Fig. 1B). The median duration of response in the nivolumab group was 17.2 months (range, 1.8 to

22.6+ [with the + indicating censored data because of an ongoing response]), and the median duration of response in the docetaxel group was 5.6 months (range, 1.2+ [with the + indicating censored data because the patient discontinued treatment without disease progression] to 15.2+ [with the + indicating censored data because of an ongoing response]).

Progression-free Survival

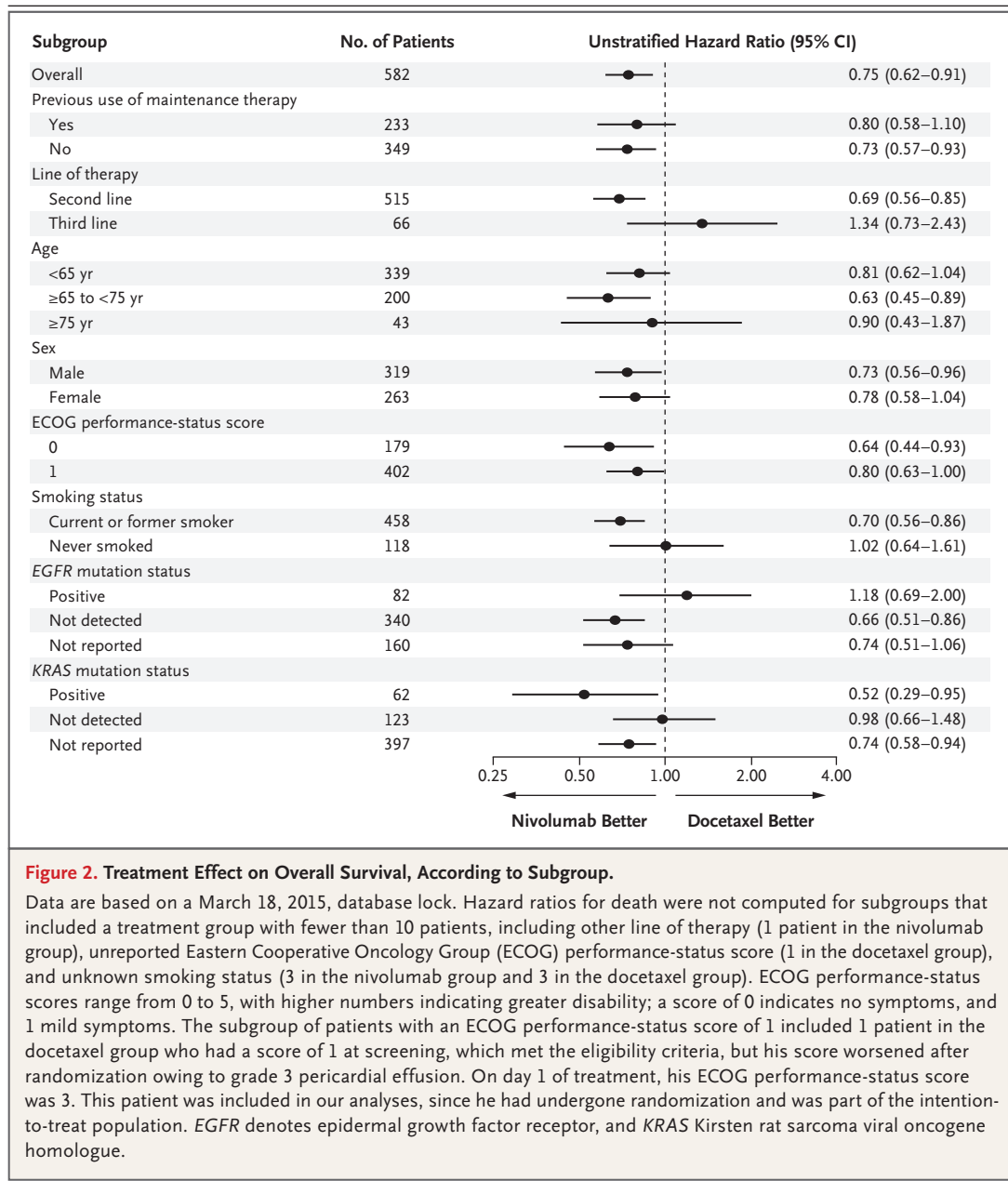
The median progression-free survival was 2.3 months (95% CI, 2.2 to 3.3) in the nivolumab group and 4.2 months (95% CI, 3.5 to 4.9) in the docetaxel group (Fig. 1C). The rate of progression-free survival at 1 year was 19% (95% CI, 14 to 23) with nivolumab and 8% (95% CI, 5 to 12) with docetaxel, and the hazard ratio for disease progression or death was 0.92 (95% CI, 0.77 to 1.1; $P = 0.39$) (Fig. 1C). The hazard ratios in the analysis of progression-free survival numerically favored nivolumab across most prespecified subgroups, except for the subgroups of patients who were receiving third-line therapy, those in the rest-of-the-world geographic region, those who had never smoked, those with an undetected *KRAS* mutation (123 patients), and those with *EGFR* mutation–positive status (Fig. S5 in the Supplementary Appendix).

A total of 71 patients in the nivolumab group (24%) continued treatment after initial progression, of whom 16 (23%) had a nonconventional pattern of benefit. The characteristics of the patients who were treated after disease progression, including change in tumor burden over time, are provided in Figure S6 and Table S4 in the Supplementary Appendix.

PD-L1 Expression

Among the 582 patients who underwent randomization, 455 (78%) had quantifiable PD-L1 expression. Rates of PD-L1 expression were balanced between the two groups (Table S5 in the Supplementary Appendix). At the time of the interim analysis, a test for interaction suggested a strong predictive association between PD-L1 expression and clinical outcome at all expression levels for all efficacy end points (Table S6 in the Supplementary Appendix).

Nivolumab was associated with longer overall survival and progression-free survival (Fig. S7 in the Supplementary Appendix) and higher objec-



tive response rates (Table S5 in the Supplementary Appendix) than docetaxel at the prespecified PD-L1 expression levels of 1% or higher, 5% or higher, and 10% or higher. Progression-free survival across all prespecified PD-L1 subgroups, on the basis of data from the database lock for the interim analysis, is provided in Figure S8A in the Supplementary Appendix. Overall survival according to PD-L1 expression level, on the basis of data from the July 2, 2015, database lock, is shown in Figure S8B in the Supplementary Ap-

pendix; the difference in overall survival between the two study groups among patients whose tumors expressed PD-L1 was still evident with additional follow-up. The median duration of response was longer with nivolumab than with docetaxel across all the PD-L1 expression levels (Table S5 in the Supplementary Appendix).

SAFETY

The frequencies of adverse events of any grade and any cause were similar in the two groups,

but fewer adverse events of grade 3 or 4 were reported with nivolumab than with docetaxel (Table S7 in the Supplementary Appendix). Treatment-related adverse events were low in severity with nivolumab and were less frequent with nivolumab than with docetaxel (69% vs. 88% of patients had events of any grade, and 10% vs. 54% had events of grade 3 or 4) (Table 3, and Table S8 in the Supplementary Appendix). The most frequently reported treatment-related adverse events of any grade in the nivolumab group were fatigue (in 16% of patients), nausea (in 12%), decreased appetite (in 10%), and asthenia (in 10%). The most frequently reported treatment-related adverse events of any grade in the docetaxel group were neutropenia (in 31% of patients), fatigue (in 29%), nausea (in 26%), and alopecia (in 25%). Treatment-related serious adverse events were less frequent in the nivolumab group than in the docetaxel group (7% vs. 20% of patients had events of any grade, and 5% vs. 18% had events of grade 3 or 4) (Table S9 in the Supplementary Appendix).

The most frequently reported ($\geq 2.5\%$ of patients) treatment-related select adverse events of any grade were rash (in 9% of patients in the nivolumab group and 3% of those in the docetaxel group), pruritus (in 8% and 1%, respectively), erythema (in 1% and 4%, respectively), diarrhea (in 8% and 23%, respectively), hypothyroidism (in 7% of patients in the nivolumab group and none in the docetaxel group), increased alanine aminotransferase level (in 3% and 1%, respectively), increased aspartate aminotransferase level (in 3% and 1%, respectively), infusion-related reaction (in 3% and 3%, respectively), and pneumonitis (in 3% and $<1\%$, respectively) (Table S10 in the Supplementary Appendix). Across categories, the median time to the onset of treatment-related select adverse events of any grade in the nivolumab group ranged from 0.9 to 31.1 weeks (Table S11 in the Supplementary Appendix).

Of the patients who had a treatment-related select adverse event in any category (Table S11 in the Supplementary Appendix), 11 to 70% were treated with immune-modulating agents (generally glucocorticoids), per guidelines specified in the protocol. Across categories, 44 to 100% of the treatment-related select adverse events resolved, with the median time to resolution ranging from 0.1 to 12.1 weeks (Table S11 in the Supple-

Table 2. Tumor Response with Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer.*

Variable	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)
Objective response†		
No. of patients	56	36
% of patients (95% CI)	19 (15–24)	12 (9–17)
Estimated odds ratio (95% CI)	1.7 (1.1–2.6)	
P value	0.02	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	4 (1)	1 (<1)
Partial response	52 (18)	35 (12)
Stable disease	74 (25)	122 (42)
Progressive disease	129 (44)	85 (29)
Could not be determined	33 (11)	47 (16)
Time to response — mo‡§		
Median	2.1	2.6
Range	1.2–8.6	1.4–6.3
Duration of response — mo‡¶		
Median	17.2	5.6
Range	1.8 to 22.6+	1.2+ to 15.2+

* Data are based on a March 18, 2015, database lock.

† Confirmed complete and partial responses were assessed by the investigator according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. The 95% confidence interval (CI) is based on the Clopper–Pearson method. The analysis was stratified according to prior maintenance therapy (yes vs. no) and prior line of therapy (second line vs. third line). The strata-adjusted odds ratio (nivolumab vs. docetaxel) and the two-sided P value were calculated with the use of the Cochran–Mantel–Haenszel method.

‡ The analysis was performed with data from all the patients who had a response (56 patients in the nivolumab group and 36 in the docetaxel group).

§ The time to response was defined as the time from randomization to the date of first documented complete or partial response.

¶ Results were calculated with the use of the Kaplan–Meier method. The duration of response was defined as the time between the date of first response and the date of first documented event of progression, death, or last tumor assessment that was evaluated before subsequent therapy (data-censoring date). The + symbol indicates a censored value. The value of 1.2 was censored because the patient discontinued treatment without disease progression, and the other values were censored because the response was ongoing at the time of the analysis.

mentary Appendix). The median time to resolution of treatment-related select endocrinopathies was not reached, because a proportion of these events were not expected to resolve. The frequencies of treatment-related adverse events, serious adverse events, and adverse events leading to discontinuation of the study drug were similar in the subgroups of patients with a PD-L1 expression level of 1% or higher and those with a PD-L1 expression level of less than 1% (Table S12 in the Supplementary Appendix).

Table 3. Treatment-Related Adverse Events Reported in at Least 10% of the Patients Treated with Nivolumab or Docetaxel.*

Event	Nivolumab (N=287)		Docetaxel (N=268)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with an event (percent)</i>			
Any event	199 (69)	30 (10)	236 (88)	144 (54)
Fatigue	46 (16)	3 (1)	78 (29)	13 (5)
Nausea	34 (12)	2 (1)	70 (26)	2 (1)
Decreased appetite	30 (10)	0	42 (16)	3 (1)
Asthenia	29 (10)	1 (<1)	47 (18)	6 (2)
Diarrhea	22 (8)	2 (1)	62 (23)	3 (1)
Peripheral edema	8 (3)	0	28 (10)	1 (<1)
Myalgia	7 (2)	1 (<1)	30 (11)	0
Anemia	6 (2)	1 (<1)	53 (20)	7 (3)
Alopecia	1 (<1)	0	67 (25)	0
Neutropenia	1 (<1)	0	83 (31)	73 (27)
Febrile neutropenia	0	0	27 (10)	26 (10)
Leukopenia	0	0	27 (10)	22 (8)

* Data are based on a March 18, 2015, database lock. Safety analyses included all the patients who received at least one dose of study drug. Some patients had more than one adverse event. No treatment-related grade 5 events (deaths) were reported at the time of the database lock. The association of one death (from encephalitis) in a patient in the nivolumab group was changed from not related to treatment to treatment-related after the database lock. A treatment-related death of a patient in the docetaxel group, which occurred before the database lock, was reported as grade 4 febrile neutropenia.

Discontinuation of the study drug due to treatment-related adverse events occurred less frequently with nivolumab than with docetaxel (in 5% vs. 15% of patients) (Tables S13 and S14 in the Supplementary Appendix). The most common treatment-related adverse event leading to discontinuation was pneumonitis in the nivolumab group (in 1% of patients) and fatigue in the docetaxel group (in 3%).

One death in each of the two treatment groups was assessed by the investigator as being related to treatment. One patient in the nivolumab group died from encephalitis (which was reported before the database lock, but the causality was changed after the database lock), and one patient in the docetaxel group died from febrile neutropenia.

DISCUSSION

Despite the increased number of treatment options for NSCLC, minimal improvement in overall survival has been noted, except among patients with *EGFR* mutations or *ALK* translocations.

Docetaxel is regarded as the standard of care for previously treated patients with advanced NSCLC and is an appropriate comparator in this trial. In our phase 3 study involving patients with advanced nonsquamous NSCLC, nivolumab was associated with a significant survival benefit over docetaxel (27% lower risk of death at a minimum follow-up of 13.2 months), which persisted with extended follow-up (28% lower risk of death at a minimum follow-up of 17.2 months). The overall survival curve observed in the nivolumab group in this population is consistent with the results of a prior study of nivolumab.¹⁰ Furthermore, a delay in the separation of overall survival curves with nivolumab and docetaxel is consistent with the results observed with other immune system-modifying agents in patients with advanced melanoma.¹²

In a recent phase 3 study involving patients with nonsquamous NSCLC, the median survival was 1.4 months longer with docetaxel plus ramucirumab, a vascular endothelial growth factor 2 inhibitor, than with docetaxel alone (11.1 months vs. 9.7 months; hazard ratio for

death, 0.83).¹³ In our study, overall survival was 2.8 months longer with nivolumab monotherapy than with docetaxel (median, 12.2 months vs. 9.4 months; hazard ratio for death, 0.73); this benefit persisted with extended follow-up. A total of 22 of 290 patients (8%) who were randomly assigned to receive docetaxel were never treated; however, those patients were followed for overall survival, and the effect on the overall results was minimal. The benefit of nivolumab was further reflected by a significantly higher objective response rate as compared with docetaxel (19% vs. 12%) and a markedly better durability of response (median, 17.2 months vs. 5.6 months). The duration of response with nivolumab is longer than that with other treatment options for patients who have had disease progression during or after prior platinum-based doublet chemotherapy or targeted agents.^{4,14,15}

Nivolumab was associated with significantly longer overall survival and a significantly higher response rate than docetaxel but not with longer progression-free survival. A crossing of the progression-free survival curves was noted, with a progression-free survival rate of 19% at 1 year, as compared with 8% with docetaxel, representing a delay in benefit with nivolumab that may be typical with immunotherapy. The numerically lower median progression-free survival observed with nivolumab is not due to underperformance, because the median progression-free survival reported here is consistent with that observed in another study of nivolumab.¹⁰ However, it may be explained in part by the higher median progression-free survival with docetaxel observed in this study (4.2 months), as compared with previously reported data from patients with nonsquamous NSCLC (2.8 months¹⁶ and 3.7 months¹³).

It is also possible that the observed results regarding progression-free survival may be driven by certain subgroups of patients, as suggested by the subgroup analyses for smoking status and *EGFR* mutation. The outcomes observed in patients with *EGFR* mutation–positive tumors may be attributed to better outcomes in this subgroup in the docetaxel group, as compared with patients with *EGFR* wild-type tumors in the docetaxel group. However, the interpretation of these results is limited by the wide confidence intervals for the calculated hazard ratios in a small subgroup of patients and possibly by the incomplete collection of mutation data. A biologic rationale

for different outcomes in patients who never smoked and in those with *EGFR* mutation–positive tumors may be related to low levels of mutational heterogeneity, because preliminary data suggest that sensitivity to immune-checkpoint inhibitors may be high in tumors bearing high levels of somatic mutations.^{17,18} However, this study was not designed to test this hypothesis.

The current study, which enrolled patients regardless of tumor PD-L1 expression level and included a control group, showed a predictive association between PD-L1 expression and benefit from anti-PD-1 treatment. Analyzed tumor samples included archived tissue, which suggests that the results may be applicable in a real-world context in which fresh tissue may not be available or repeat biopsy may not be feasible. For each of the prespecified expression levels examined, the P value for the descriptive treatment–biomarker interaction met the prespecified threshold, which suggests a predictive association with clinical benefit. Although the benefit of nivolumab was observed in the overall population, the magnitude of benefit across all the efficacy end points appeared to be greater among patients whose tumors expressed PD-L1 than among those whose tumors did not express PD-L1 (Figs. S7 and S8 and Table S5 in the Supplementary Appendix).

Consistent with the results of a recent phase 1 study of pembrolizumab in patients with NSCLC,¹⁹ there was a trend toward a greater response rate as the PD-L1 expression level increased; however, a meaningful separation of the overall survival curves was observed across all prespecified expression levels. Among patients whose tumors expressed PD-L1 (at the $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, and $\geq 10\%$ expression levels), nivolumab nearly doubled median overall survival as compared with docetaxel. No meaningful differences in overall survival were noted between nivolumab and docetaxel among patients whose tumors did not express PD-L1. These data are in contrast to results in patients with squamous-cell NSCLC, in whom PD-L1 expression did not affect nivolumab clinical activity.^{20,21} These observations may imply inherent differences in the immune milieu of the histologic features of squamous-cell cancer versus nonsquamous cancer, suggesting that these may be two distinct diseases.

Although there was no difference in overall survival between nivolumab and docetaxel among

patients whose tumors did not express PD-L1, the improved safety profile and durability of responses to nivolumab suggest that it might be a reasonable option for patients regardless of PD-L1 expression. Additional research is warranted to characterize subgroups of patients whose disease progresses early and who may benefit from combination therapies.

The safety profile of nivolumab observed in this study is consistent with that in prior studies and was favorable in comparison with docetaxel, with most patients having adverse events of low severity. Only a small percentage of patients in the nivolumab group reported immune-related adverse events, including pneumonitis, and these

events were managed with the use of protocol guidelines.

In conclusion, nivolumab led to a statistically superior survival benefit over docetaxel in unselected patients with advanced, previously treated nonsquamous NSCLC.

Supported by Bristol-Myers Squibb.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank the patients and their families, as well as the participating study teams, for making this study possible; the staff of Dako North America for collaborative development of the automated immunohistochemical assay for assessing the programmed death 1 ligand; and Anna Labroschiano, M.P.H., for serving as the protocol manager. Earlier versions of the manuscript were prepared with medical-writing and editorial assistance provided by Elyse Smith, Ph.D., and Lisa Sullivan, M.A., of Stem Scientific, with funding from Bristol-Myers Squibb.

APPENDIX

The authors' full names and academic degrees are as follows: Hossein Borghaei, D.O., Luis Paz-Ares, M.D., Leora Horn, M.D., David R. Spigel, M.D., Martin Steins, M.D., Ph.D., Neal E. Ready, M.D., Ph.D., Laura Q. Chow, M.D., Everett E. Vokes, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Esther Holgado, M.D., Fabrice Barlesi, M.D., Ph.D., Martin Kohlhaüfl, M.D., Ph.D., Oscar Arrieta, M.D., Marco Angelo Burgio, M.D., Jérôme Fayette, M.D., Ph.D., Hervé Lena, M.D., Elena Poddubskaya, M.D., David E. Gerber, M.D., Scott N. Gettinger, M.D., Charles M. Rudin, M.D., Ph.D., Naiyer Rizvi, M.D., Lucio Crinò, M.D., George R. Blumenschein, Jr., M.D., Scott J. Antonia, M.D., Ph.D., Cécile Dorange, M.S., Christopher T. Harbison, Ph.D., Friedrich Graf Finckenstein, M.D., and Julie R. Brahmer, M.D.

The authors' affiliations are as follows: the Fox Chase Cancer Center, Philadelphia (H.B.); Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville (L.P.-A.), Vall d'Hebron University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona (E.F.), and Hospital de Madrid, Norte Sanchinarro, Madrid (E.H.) — all in Spain; Vanderbilt-Ingram Cancer Center (L.H.), and Sarah Cannon Research Institute and Tennessee Oncology (D.R.S.) — both in Nashville; Thoraxklinik, Heidelberg University Hospital, Heidelberg (M.S.) and Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Gerlingen (M.K.) — both in Germany; Duke University Medical Center, Durham, NC (N.E.R.); University of Washington, Seattle (L.Q.C.); University of Chicago Medicine and Biological Sciences, Chicago (E.E.V.); Aix Marseille University, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille (F.B.), Centre Léon Bérard, Lyon (J.F.), and Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes (H.L.) — all in France; Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City (O.A.); Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS, Meldola, Forlì-Cesena (M.A.B.), and Ospedale di Perugia, Perugia (L.C.) — both in Italy; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow (E.P.); University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (D.E.G.); Yale Comprehensive Cancer Center, New Haven, CT (S.N.G.); Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York (C.M.R., N.R.); University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston (G.R.B.); H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL (S.J.A.); Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ (C.D., C.T.H., F.G.F.); and the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore (J.R.B.).

REFERENCES

1. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
2. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
3. Taxotere (docetaxel) U.S. prescribing information: May 2010 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020449s059lbl.pdf).
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
5. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-8.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
7. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28:3167-75.
8. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-56.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
10. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-12.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
13. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on plati-

num-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.

14. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2436-9. abstract.

15. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.

16. Reck MR, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with

previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.

17. Champiat S, F  rt   C, Lebel-Binay S, et al. Exomics and immunogenics bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 2014; 3(1):e27817.

18. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology: mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8.

19. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.

Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:2018-28.

20. Brahmer JR, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.

21. Rizvi NA, Mazi  res J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:257-65.

Copyright    2015 Massachusetts Medical Society.

Møtedato: 19. oktober 2015
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.10.2015

Sak 42-2015/3

**E-post fra Sekretariatsleder for Nasjonalt
system for innføring av nye metoder av 29.
september 2015 med vedlagt notat med
innspill til LIS' mandat for forhandlinger**

Se vedlagt kopi.

Fra: Øyvind Melien
Til: Vorland Lars; baard-christian.schem@helse-vest.no
Kopi: Paulke Karin Emmy Liska; "Dirdal, Ingrid (ingrid.dirdal@helse-vest.no)"; Knudsen Anne May; Ellen Nilsen
Emne: VS: LMI innspill til LIS' mandat for forhandlinger
Dato: 29. september 2015 14:03:56
Vedlegg: 2015_09_29_LIS_mandat_LMI_innspill.pdf

Beslutningsforum for nye metoder
v/Adm. dir. Lars Vorland, Helse Nord RHF

Bestillerforum RHF
v/Fagdirektør Baard-Christian Schem, Helse Vest RHF

Hei!

Aktørene i nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten hadde rutinemessig dialogmøte med Legemiddelindustrien (LMI) den 14.09.2015. I møtet deltok foruten representanter fra LMI, RHF-koordinatorene fra Helse Sør-Øst RHF og Helse Midt-Norge RHF, Statens legemiddelverk og sekretariatet.

Blant punktene LMI tok opp i møtet var kommentarer til mandatet for LIS (av 24.6.2015). LMI har i etterkant av møtet utarbeidet et skriftlig innspill i tilknytning til dette. Innspillet fra LMI videreformidles her.

Med vennlig hilsen

Øyvind Melien
Sekretariatsleder, seniorrådgiver
Nasjonalt system for innføring av nye metoder
i spesialisthelsetjenesten
Avdeling medisinsk utstyr og legemidler
tlf. 810 20 050, dir. 24 16 38 20, mobil 948 20 605
E-post: Oyvind.Melien@helsedir.no
Webseite: <https://nyemetoder.no/>

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.helsedirektoratet.no

Fra: Brænden, Kari [mailto:Kari.Braenden@lmi.no]
Sendt: 29. september 2015 11:20
Til: Øyvind Melien; Ellen Nilsen
Kopi: postmottak@hod.dep.no; Statens legemiddelverk; post@kunnskapssenteret.no; torfinn.aanes@hinas.no; harald.johnsen@hinas.no; arnhild.dordi.gjonnes@nho.no
Emne: LMI innspill til LIS' mandat for forhandlinger

Hei,

Som etterspurt i dialogmøtet i metodevurderingssystemet 14.09.2015 har LMI utarbeidet et skriftlig innspill vedrørende LIS' mandat for forhandlinger.

Se vedlegg.

Med vennlig hilsen

Legemiddelindustrien (LMI)

Kari Brænden

sekretær

Notat: LIS' mandat til forhandlinger versus LIS-anbud

Til: Beslutningsforum v/sekretariatet for metodevurdering

Fra: Legemiddelindustrien (LMI)

Dato: 29. september 2015

Som etterspurt i dialogmøtet i metodevurderingssystemet 14.09.2015 har LMI utarbeidet et skriftlig innspill vedrørende LIS' mandat for forhandlinger.

I vårt notat om offentlige anskaffelser på legemiddelområdet/ LIS datert 12. juni 2015 pekte vi på at samspillet mellom Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og offentlige innkjøp gjennom LIS er uklar. Vi bad om en snarlig avklaring på dette, herunder hvilken rolle LIS skal ha i systemet, og pekte samtidig på behovet for utvikling av et rammeverk for forhandlinger.

Vi imøteser derfor Beslutningsforums brev datert 24.06.2015, som referert på LIS' hjemmesider 10.09.2015, som utdyper LIS' rolle i forbindelse med metodevurderingssystemet og samspillet mellom metodevurdering og forhandling.

Vi mener et godt rammeverk for forhandling er et viktig verktøy som kan sikre at nye, innovative legemidler kan tas i bruk innenfor de prioriteringskriteriene og budsjettensyn RHF'ene må ta.

Rammene for slik forhandling må ihht. Lov om offentlige anskaffelser være forutberegnlige, transparente og sikre likebehandling av leverandørene. Vi mener prosessen som LIS nå har etablert ikke sikrer dette. Vi imøteser en god dialog for videreutvikling av systemet for å sikre at både gjeldende regelverk og fremtidige behov for innkjøp og innføringer av legemidler ivaretas på en god måte. LMI utdyper med dette notatet elementer vi anser som viktige i diskusjonen, med LIS-1607 konkurransen «LIS-ONKO» som eksempel.

1 Offentlige anskaffelser må sikre rask tilgang til nye legemidler og et bredt behandlingstilbud

Helsetjenesten har et sørge-for-ansvar for at befolkningen tilbys nødvendige helse- og omsorgstjenester. Mange brukere og pasienter av spesialisthelsetjenester er i en sårbar posisjon, og tjenestetilbudet de får kan ha stor betydning for deres livskvalitet. Det er derfor avgjørende at anskaffelser av helse- og sosialtjenester tar utgangspunkt i behovene til brukerne/pasientene som tjenesten skal dekke. Offentlige innkjøp skal også bidra til at ressursene blir utnyttet effektivt.

Offentlige innkjøp av legemidler bør derfor sikre pasienter og behandlere rask tilgang til et bredt terapeutisk tilbud, og gi forskriver mulighet for å velge den behandlingen som gir best helsemessig verdi for den individuelle pasient. Utfra etiske, samfunnsøkonomiske og innovasjonspolitiske hensyn bør man derfor tilstrebe et system som raskt sikrer at nye, kostnadseffektive legemidler gjøres tilgjengelig for norske pasienter. Vi viser her til den nye Legemiddelmeldingen der nettopp likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler er foreslått som en legemiddelpolitisk målsetning.

Flere av legemidlene som konkurranseutsettes gjennom LIS-anbud og/eller skal gjennom forhandlinger i nasjonalt system for metodevurdering i spesialisthelsetjenesten, er helt nye innovative medisiner hvor det ikke er etablert likeverdig konkurranse. Ytterligere kunnskap og dokumentasjon om nye legemidler kan kun skaffes gjennom bruk i klinisk praksis, og først over tid vil det være mulig å gjøre en reell vurdering av hvorvidt produktene er medisinsk likeverdige.

LMI mener at en videreføring av dagens innretting med parallelle rammeavtaler er viktig og nødvendig, slik at helseforetakene og forskriverne har tilgang til et bredt spekter av legemidler.

2 Utfordringer med samspill mellom forhandlinger og anbud må løses – med LIS1607 konkurransen som eksempel

Konkurransegrunnlaget for LIS-1607 ble publisert i april 2015. LIS etterspurte tilbud på både godkjente og ikke-godkjente virkestoff, hvorav flere allerede var inne i prosess i nytt system for metodevurdering (hos Legemiddelverket og/eller Kunnskapssenteret). I august distribuerte LIS utfallet og anbefalinger som følge av LIS1607. I september offentliggjorde LIS sitt nye mandat for forhandlinger, og innkalte samtidig flere leverandører til forhandlingsmøter. Dagens håndtering av LIS1607-konkurransen og forhandling medfører etter vårt syn flere praktiske og juridiske utfordringer:

- Det er klare mangler knyttet til åpenhet, forutberegnlighet og likebehandling ettersom rammene for vurdering av likeverdighet, forhandling og konkurranseutsetting ikke er tydelige.
- Konkurransegrunnlaget for 1607 beskrev ikke samspillet med forhandlingsmuligheten i metodevurderingssystemet, eller at det ville utføres påfølgende forhandlinger på enkelte virkestoff/områder som også inngikk i anbudet. Dette er ikke i tråd med lovens § 5 tredje ledd og forskriftens § 3-1 fjerde og syvende ledd om at oppdragsgiver skal sikre at hensynet til åpenhet og gjennomsiktighet ivaretas gjennom hele anskaffelsesprosessen.
- Tilbudene gitt i 1607 er nå tilgjengelige for leverandører som skal forhandle i ettertid; dette kan medføre taktiske vurderinger og på sikt gjøre det mindre attraktivt å delta i LIS-anbud. Dette er ikke i tråd med lovens § 5 første ledd og forskriftens § 3-1 annet ledd som presiserer at oppdragsgiver skal sikre at alle leverandørene behandles likt gjennom hele anskaffelsesprosessen. Punkt 3 i LIS' mandat for forhandlinger oppleves som juridisk problematisk og fordrer en gjennomgang.
- Det er ikke åpenhet rundt prosessen for disse forhandlingene, og hvorvidt disse forhandlingene medfører en konkurranseutsetting ved at produkter sammenliknes og følges av eventuelle

anbefalinger/føringer for bruk. Dersom to eller flere produkter skal sammenliknes/konkurranses i forbindelse med forhandlinger, må det utlyses et konkurransegrunnlag som klart definerer kriteriene for slik konkurranse.

- Forhandlinger er krevende i tilfeller hvor ICER og budsjettinnvirkning ikke er avklart.

LMI mener imidlertid at mulighet for forhandlinger under en metodevurdering av et enkelt legemiddel kan være viktig for å sikre at nye lovende innovative legemidler kan tas i bruk på et generelt grunnlag innenfor de prioriteringskriteriene og budsjettensyn RHF'ene må ta, dvs. et positivt vedtak i Beslutningsforum. Dette vil være en prekvalifisering av legemidler for bruk i spesialisthelsetjenesten. Vi anser det derfor ikke som hensiktsmessig at man i disse forhandlingene samtidig konkurransesetter legemidlene. For legemidler der det er fattet positivt vedtak i Beslutningsforum, kan det eventuelt gjennomføres ytterligere konkurranse mellom likeverdige legemidler gjennom forhandlinger/anbud. Det mål være tydelig spesifisert i konkurransegrunnlaget hva slags konkurranseform som benyttes, hva det skal konkurreres på og hvordan dette skal evalueres.

På prinsipielt grunnlag mener LMI at det er både uheldig og uryddig at samme offentlige etat både skal ha et forhandlingsmandat mens et legemiddel er til metodevurdering så vel som at det senere skal utlyse anbud for legemiddelgruppen det er omfattet av. LIS' rolle bør utelukkende være å gjennomføre anbud på oppdrag fra helseforetakene *etter* at metodevurdering er gjennomført. LMI ser at det offentlige i visse tilfeller kan ha et ønske om å forhandle prisene på nye legemidler. Den mest ryddige måte å gjøre det på, vil være å la SLV få det oppdraget. Disse forhandlingene vil uansett foregå i den perioden der SLV arbeider med sin utredning. Slik sett er det også logisk at den etat som utfører metodevurderingen også forhandler om pris. Det vil i så måte bli en parallell til blåreseptordningen der SLV i forhandlinger med leverandør kan komme fram til en refusjonspris. LMI vil derfor foreslå at mandatet som nylig ble gitt til LIS blir overført til SLV, både av prinsipielle og praktiske årsaker.

Det må videre være mulig å søke innsyn i dokumentasjonen knyttet til vurderinger av legemidlers likeverdighet i forbindelse med konkurransesetting. Dersom kostnad og budsjettkonsekvenser av behandling skal sammenliknes bør man ta hensyn til det totale kostnadsbildet, hvor både eventuelle forskjeller i doseringsregime og/eller pasientvennlighet kan påvirke omkostninger for sykehuset.

LMI mener at ordinære anbud primært bør gjelde for etablerte produkter med likeverdig konkurranse, og at den nåværende formen til LIS-ONKO ikke er i tråd med helsepolitiske og næringspolitiske mål om kvalitet på behandlingen samt forskning og innovasjon. Vi søker en dialogbasert videreutvikling av anskaffelser innen onkologiområdet.

3 Forslag til tiltak

Det må utvikles et rammeverk og forutsigbar prosess for forhandlinger som kan sikre norske pasienters tilgang til viktige legemidler. LMI mener:

- Mulighet for forhandlinger med leverandør kan sikre at nye innovative legemidler kan tas i bruk innenfor de prioriteringskriteriene og budsjettensyn RHF'ene må ta.

- All konkurranseutsetting - både gjennom forhandling og anbud - må være forutsigbar, transparent og sikre likeverdig behandling av leverandører.
- Arbeidet knyttet til forhandlinger må sikres tilstrekkelige ressurser for å ivareta disse hensyn; saksbehandlingen av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal ikke medføre unødvendige forsinkelser i pasientenes tilgang til legemidler.
- Det bør informeres om klinikers mulighet til å søke lokalt til fagdirektør vedrørende tilgang til et legemiddel som er under metodevurdering for å sikre tilgang for en enkelt pasient ved medisinsk behov.
- Samspillet mellom LIS-anbefalinger, Legemiddelverkets metodevurderinger, Kunnskapssenterets metodevurderinger, Helsedirektoratets behandlingsretningslinjer, handlingsprogram og eventuelle føringer fra Beslutningsforum for bruk av et legemiddel må være tydelig.
- Forhandlingsmandatet som ble gitt til LIS bør av prinsipielle og praktiske årsaker overføres til SLV

LMI imøteser en åpen og inkluderende prosess for utvikling av en ny nasjonal innkjøpsenhet og strategi for offentlige anskaffelser på legemiddelområdet - med fokus på fremtidige behov og løsninger.

På grunnlag av dette innspillet ber vi om et snarlig møte med Beslutningsforum.

Med vennlig hilsen

Legemiddelindustrien (LMI)



Karita Bekkemellem

Adm. direktør

Kopi:

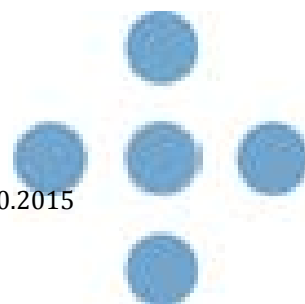
LIS/HINAS, HOD, SLV, NHO, Kunnskapssenteret

Møtedato: 19. oktober 2015

Arkivnr.:
2014/182-114/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 12.10.2015



Sak 43-2015

Eventuelt