

Uppföljning av nationellt ordnat införande av
läkemedel

Lynparza (olaparib) underhållsbehandling vid platinumkänslig recidiverande ovarialcancer

Innehållsförteckning

1. Sammanfattning.....	3
2. Bakgrund.....	3
3. Metod.....	4
3.1 Datakällor.....	4
3.2 Studiepopulation.....	4
3.3 Definitioner.....	4
3.4 Utfallsmått.....	5
3.5 Etik.....	5
4. Resultat.....	5
5. Diskussion.....	10
6. Referenser.....	12

1. Sammanfattning

Inom ramen för nationellt ordnat införande av nya läkemedel sammanfattar denna uppföljningsrapport införandet och användningen av Lynparza för behandling av äggstockscancer, inklusive cancer i äggledare eller primär peritonealcancer.

Denna studie avser att beskriva den grupp patienter som påbörjat behandling med olaparib fram till och med 31 december 2017, i vilken utsträckning läkemedlet använts enligt den godkända indikationen, övergripande följsamhet och effekt av behandlingen samt om tillgången till läkemedlet varit jämlik. Studien använder nationella registerdata ur Socialstyrelsens Patientregister och Cancerregister, läkemedelsutköp från Socialstyrelsens Läkemedelsregister och socioekonomiska data över utbildning och inkomst från Statistiska centralbyrån.

Användningen av olaparib under de första tre åren sedan dess marknadsföringsgodkännande i december 2014 var något mindre än prognostiserat. Totalt behandlades 100 patienter med äggstockscancer med olaparib. Inga skillnader i behandling mellan olika delar av landet kunde urskiljas.

Av de 100 patienter som behandlades avbröt 57 patienter behandlingen (mediantid till avbrott av behandlingen var 289 dagar). Totalt avled 26 patienter under studieperioden (medianöverlevnadstid var 1002 dagar). Dessa utfall motsvarar väl vad som setts i kliniska studier.

Trots tillgång till nationella register av hög kvalitet så utgör avsaknad av viss klinisk information en begränsning för denna studie. Avsaknad av sådan information försvårar exempelvis bedömningen av huruvida olaparib användes enligt dess godkända indikation. Därtill medför avsaknad av information om BRCA-status samt vilken kemoterapi som använts i sjukhusmiljö att det inte gått att identifiera alla patienter med äggstockscancer som kan varit aktuella för behandling.

2. Bakgrund

SKL:s projekt Ordnat införande i samverkan (OtIS), delprojekt 6.1 i den nationella läkemedelsstrategin, valde 2014 Lynparza (olaparib) som pilotläkemedel till ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll (SKL, 2015). Som en del av detta pilotprojekt sammanfattar denna rapport införandet och användningen av Lynparza under perioden 2015–2017 för behandling av äggstockscancer, inklusive cancer i äggledare eller primär peritonealcancer.

Äggstockscancer (ovarialcancer) definieras som en malign tumör utgående från vävnaderna i en äggstock eller den yttre delen av äggledarna. Viss typ av cancer i bukhinnan (primär peritonealcancer) och äggledarcancer (primär tubarcancer) är båda sällsynta tumörsjukdomar med likartad klinik och histologi som ovarialcancer och handläggs, stadieindelas och behandlas därför som ovarialcancer (Regionala cancercentrum, 2015).

Recidiverande ovarialcancer bedöms som ett tillstånd med hög svårighetsgrad, då prognosen är dålig med hög risk för sjukdomsprogression och död. Lynparza representerar ett nytt behandlingskoncept efter framgångsrik återfallsbehandling av patienter med platinumkänsligt återfall av höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer med mutation i BRCA genen (germline eller somatisk). Lynparza är en peroral underhållsbehandling.

NT-rådet rekommenderade 2015 Lynparza för behandling av patienter som svarat (partiellt eller komplett remission) på platinuminnehållande kemoterapi för sent återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av BRCA muterad (germline eller somatisk) höggradig serös ovarialcancer. Samtidigt betonades vikten av att endast använda Lynparza enligt den godkända indikationen.

Syftet med den nationella införande- och uppföljningsplanen för olaparib var att på nationell nivå eftersträva:

- Att rätt patienter får behandling, enligt indikation och rekommendation
- Jämlik vård – att alla patienter får tillgång till läkemedlet
- Effekt och säkerhet i klinisk användning

Denna uppföljningsrapport avser att beskriva den grupp patienter som påbörjat behandling med olaparib fram till och med 31 december 2017, i vilken utsträckning läkemedlet använts enligt den godkända indikationen, övergripande följsamhet och effekt av behandlingen, samt att tillgången till läkemedlet varit jämlik med avseende på bostadsort och socioekonomi.

3. Metod

3.1 Datakällor

Detta är en kohortstudie med nationella registerdata ur Socialstyrelsens Patientregister och Cancerregister, läkemedelsutköp från Socialstyrelsens Läkemedelsregister och socioekonomiska data över utbildning och inkomst från Statistiska centralbyrån (Socialstyrelsen, 2018; Statistiska centralbyrån, 2018).

Data ur dessa register har sambearbetats på individnivå. Dessutom användes försäljningsdata från E-hälsomyndigheten för att kunna identifiera användning av olaparib i sjukhusmiljö (E-hälsomyndigheten, 2018). Studiens design samt utfallsmått beskrivs i detalj i vetenskaplig tidskrift (Eriksson, 2018).

3.2 Studiepopulation

Alla patienter som påbörjat behandling med olaparib (ATC-kod: L01XX46) från marknadsföringsgodkännande till 31 december 2017.

3.3 Definitioner

För att kvantifiera användningen av olaparib bland patienter med ovarial cancer användes data från Cancerregistret och Patientregistret för att identifiera äggstockscancer, inklusive cancer i äggledare och peritonealcancer (C56.9, C57.0, C57.9, C48.2).

Användning av olaparib härleddes från Läkemedelsregistret (50 mg kapslar; 4 burkar om 112 kapslar vardera). Utöver datum för läkemedelsutköp och förskrivningsmängd användes information om dosering, användning och ändamål för att studera doseringsmönster.

I denna studie indelas landsting och regioner enligt Regionala cancercentrum (RCC). Indelningen avviker avseende Hallands län, som här sorteras helt under RCC Väst, istället för att på kommunnivå delas mellan RCC Syd respektive RCC Väst.

Socioekonomiska faktorer definierades enligt utbildning (högsta avslutade) och inkomst (sammanräknad förvärvsinkomst). Utbildning kategoriserades enligt låg (≤ 9 år), medel (9–12 år), och hög (> 12 år).

3.4 Utfallsmått

För att avgöra vilken indikation olaparib användes inom granskades diagnos- och åtgärds-koder i Patientregistret samt data som registrerats i Cancerregistret. Därtill undersöktes registrerade uppgifter om ordinationsorsak i Läkemedelsregistret. Information i de nationella registren utvärderades även utifrån möjlighet att avgöra om olaparib användes i BRCA-positiva patienter och i patienter med platinumkänsligt återfall av äggstockscancer.

Behandlingsutfall som studerades var tid till avbrott i behandling samt totalöverlevnad. Tid till behandlingsavbrott definierades som tiden mellan start av behandling med olaparib och slut på förskrivna mängd läkemedel eller dödsfall. Totalöverlevnad definierades som tiden mellan start av behandling med olaparib till dödsfall. Patienter som kvarstod på behandling vid studiens slut censurerades. Behandlingsutfallen visualiserades med Kaplan–Meier-kurvor.

3.5 Etik

Studien är godkänd av den regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (dnr 2012-1236-31-4; 2015-1790-32).

4. Resultat

Kohorten bestod av 109 patienter som startade behandling med olaparib under studieperioden. Totalt uthämtades 858 förpackningar. Därtill visade försäljningsdata under samma tidsperiod att ytterligare 105 förpackningar, vilka inte kan härledas till enskilda patienter, inhandlats av sjukhus.

Alla patienter kunde observeras kontinuerligt under åtminstone två års tid innan behandlingsstart. Median uppföljningstid var 391 dagar (variationsbredd: 10–1038 dagar).

Av de 109 patienterna hade 89 konfirmerad äggstockscancer, cancer i äggledare eller peritonealcancer rapporterad i Cancerregistret (majoriteten diagnostiserades med avancerad cancer, FIGO-stadium III–IV). Ytterligare 11 patienter hade en diagnos för äggstocks-, äggledar- eller peritonealcancer i Patientregistret. De återstående 9 patienterna förskrevs olaparib för bröst- eller

prostatacancer. Således behandlades totalt 100 patienter enligt indikation för äggstockscancer (inklusive äggledar- och peritonealcancer). Patientkaraktäristika för dessa patienter presenteras i Tabell 1.

Tabell 1. Grunddata för patienter med äggstockscancer behandlade med olaparib

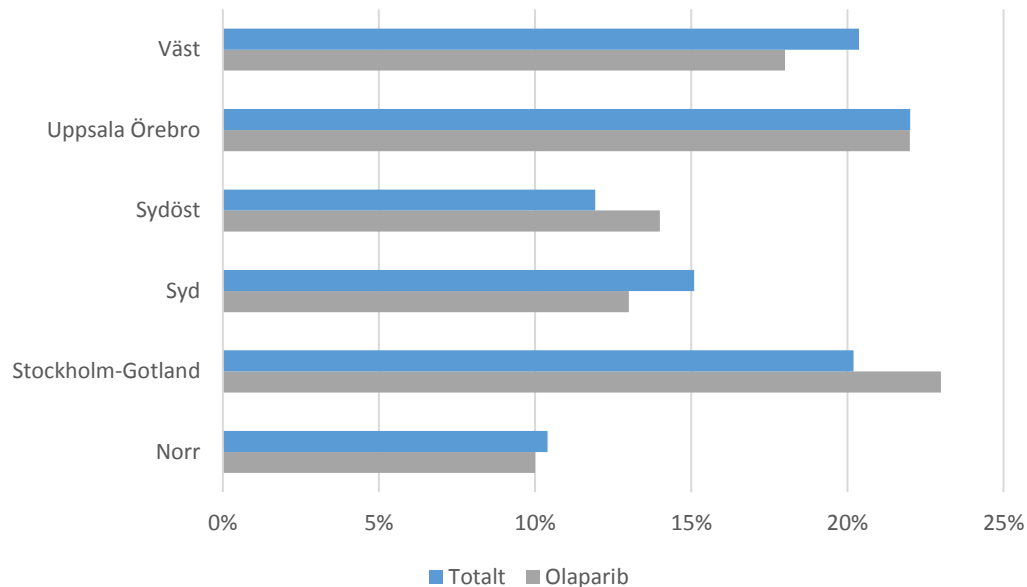
	Patienter med äggstockscancer behandlade med olaparib <i>n</i> = 100
Ålder, år (median, variationsbredd)	59 [42-83]
Tumörer	
<i>Bland patienter rapporterade till Cancerregistret</i>	<i>n</i> = 89
Äggstock	67 (75 %)
Äggledare eller peritoneal	22 (25 %)
<i>Bland patienter ej rapporterade till Cancerregistret*</i>	<i>n</i> = 11
Äggstock	10 (91 %)
Äggledare eller peritoneal	1 (9 %)
Kategorisering av tumör	
<i>Bland patienter rapporterade till Cancerregistret</i>	<i>n</i> = 89
Stadieindelning enligt (FIGO) vid diagnostillfälle	
I	4 (3 %)
II	9 (10 %)
III	52 (58 %)
IV	16 (18 %)
Saknas	8 (9 %)
Histologi vid diagnostillfälle #	
Serös	74 (83 %)
Endometrioid	3 (3 %)
Annan	12 (13 %)
Tidigare cancer eller familjehistoria av cancer	
<i>Bland alla patienter med äggstockscancer behandlade med olaparib</i>	<i>n</i> = 100
Tidigare bröstcancer	28 (28 %)
Familjehistoria	
Bröstcancer	53 (53 %)
Gynekologisk cancer	27 (27 %)
Både bröst- och gynekologisk cancer	25 (25 %)
All cancer	57 (57 %)

Bland patienter med äggstockscancer påbörjade en majoritet (96 av 100) behandling med olaparib enligt den rekommenderade dosen 400 mg två gånger dagligen. En ny förskrivning med reducerad dos av läkemedlet gjordes till 14 patienter (mediantid efter behandlingsstart: 78 dagar). Dispenseringsmönster

indikerade dosreducering för ytterligare 13 patienter. Överlag hade 59 patienter potentiella avbrott i behandlingen (variationsbredd: 1–74 dagar).

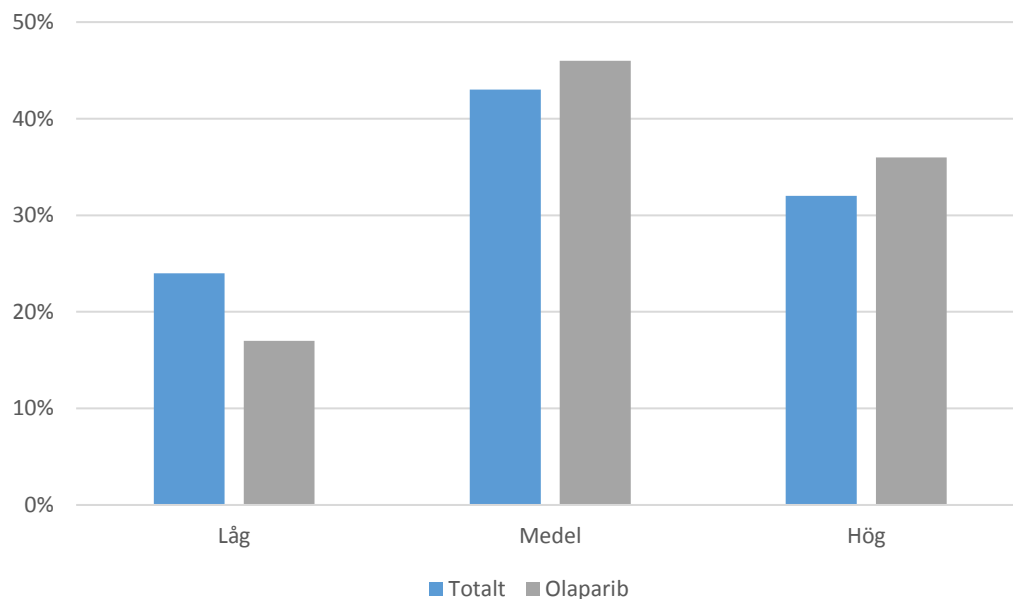
Användning av olaparib enligt socioekonomiska faktorer återfinns i Figur 1–3.

Figur 1. Fördelning av patienter diagnostiserade med äggstockscancer samt behandlade med olaparib per region



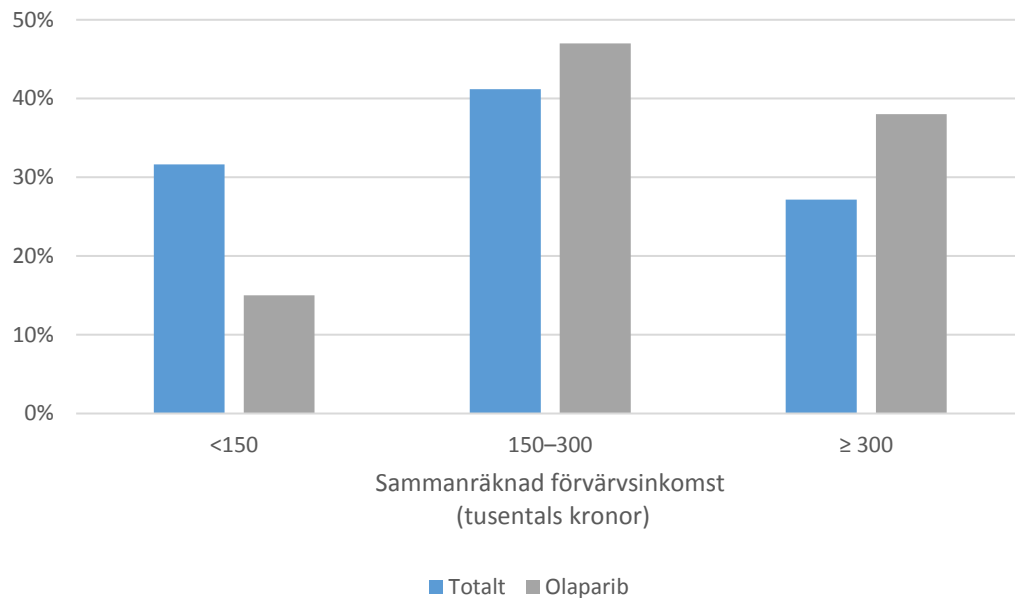
Andelar per RCC region baserade på antal patienter diagnostiserade med äggstockscancer 2005–2015 (vid liv 25 februari 2015) respektive antal behandlade med olaparib

Figur 2. Fördelning av patienter diagnostiserade med äggstockscancer samt behandlade med olaparib per nivå av utbildning



Utbildningsgrad: låg, ≤ 9 år; medel, 9–12 år; hög, > 12 år. Andelar per utbildningsnivå baserade på antal patienter diagnostiserade med äggstockscancer 2005–2015 (vid liv 25 februari 2015) respektive antal behandlade med olaparib

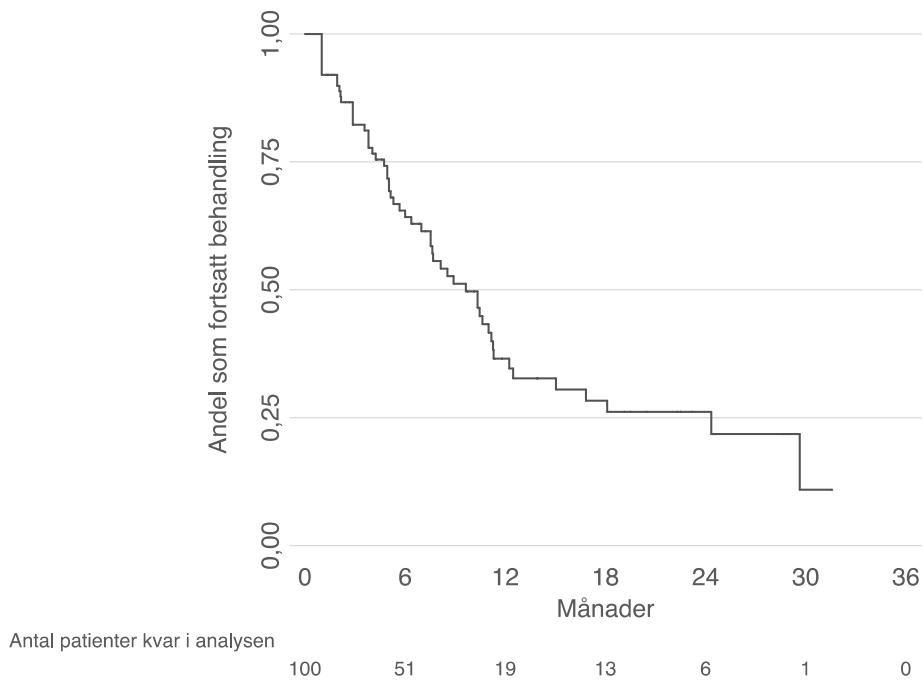
Figur 3. Fördelning av patienter diagnostiserade med äggstockscancer samt behandlade med olaparib per sammanvägd årlig förvärvsinkomst



Andelar per inkomstnivå baserade på antal patienter diagnostiserade med äggstockscancer 2005–2015 (vid liv 25 februari 2015) respektive antal behandlade med olaparib

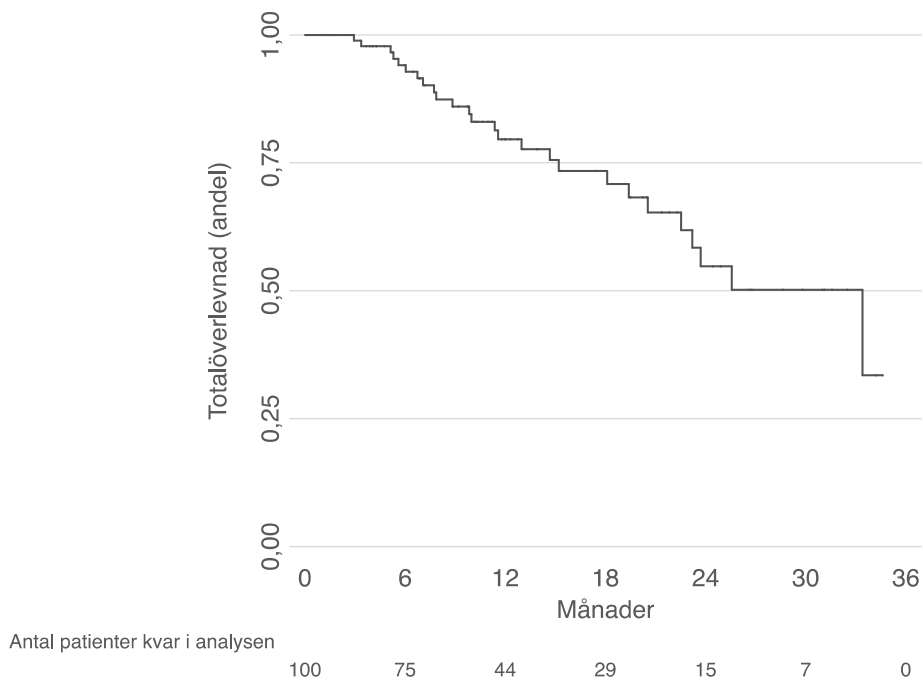
Totalt avbröt 57 patienter behandlingen med olaparib under studieperioden. Mediantid till avbrott var 289 dagar (95 % konfidensintervall [KI]: 226, 338) (Figur 4). Bland patienter med längre än ett års uppföljning behandlades 44 % med olaparib åtminstone ett år. Bland patienter med längre än två års uppföljning behandlades 33 % med olaparib åtminstone två år.

Figur 4. Tid till behandlingsavbrott för patienter med äggstockscancer behandlade med olaparib



Totalt avled 26 patienter under studieperioden, av vilka en majoritet inte längre behandlades med olaparib vid tidpunkten för dödsfallet. Median överlevnadstid från behandlingsstart med olaparib var 1002 dagar (95 % KI: 676–ej uträkningsbart) (Figur 5).

Figur 5. Totalöverlevnad för patienter med äggstockscancer behandlade med olaparib



5. Diskussion

Denna studie beskriver de patienter som påbörjat behandling med olaparib under de första tre åren sedan dess marknadsföringsgodkännande i december 2014.

Olaparib för behandling av äggstockscancer användes av 100 patienter. Inga skillnader i behandling mellan olika delar av landet kunde urskiljas medan möjliga socioekonomiska skillnader i användning av olaparib observerades. På grund av relativt få studerade patienter samt avsaknad av viss klinisk information och användning av en bred definition av den totala populationen (äggstockscancer av alla typer) genomfördes inga fördjupande analyser av observerade skillnader mellan socioekonomiska grupper.

Av de 100 patienter som behandlades med olaparib för äggstockscancer avbröt 57 patienter behandlingen. Mediantid till avbrott av behandlingen var 289 dagar. Ett fåtal patienter behandlades för bröst- eller prostatacancer (utanför läkemedlets indikation).

Majoriteten av de 26 patienter som avled under studieperioden behandlades inte med olaparib vid dödstillfället. Median överlevnadstid var 1002 dagar.

Utöver dessa observationer undersöktes hur olaparib använts i klinisk praxis i Sverige. De patientkaraktäristika som gått att härleda från de nationella registren pekar på att de liknar de i den kliniska studien Study 19 (Ledermann 2014; Hettle 2015). Vi kunde också observera att olaparib användes utanför dess godkända indikation, specifikt för behandling av bröstcancer trots att evidensen för detta var begränsad under studieperioden.

Användningen av olaparib för behandling av äggstockscancer var under prognostiserade nivåer. Före läkemedlets introduktion uppskattades 50–75 patienter bli aktuella för behandling per år (SKL, 2015), vilket kan jämföras med de 100 patienter som behandlades under de första tre åren. En eventuell förklaring till denna observerade skillnad kan vara att identifieringen av patienter för behandling påverkats av ofullständiga rutiner för genetiskt test för BRCA mutation.

Trots tillgång till nationella register av hög kvalitet utgör avsaknad av viss klinisk information en begränsning för denna studie. Sådan data inkluderar t.ex. tid till progression efter den näst sista platinumbehandling och svar under den senaste platinumregimen innan behandling med olaparib. Avsaknad av sådan information försvårar bedömningen av huruvida läkemedlet användes enligt dess godkända indikation och hur väl patientkaraktäristika överensstämmer med den kliniska studien Study 19 (Ledermann, 2014). Därtill medför avsaknad av information om BRCA-status samt vilken kemoterapi som använts i sjukhusmiljö att det inte gått att identifiera alla patienter med äggstockscancer som kan varit aktuella för behandling.

Stockholm den 7 november 2018

Kontaktperson och projektledare

Irene Eriksson

Apotekare

Strategiska Vårdgivarfrågor

Hälso- och sjukvårdsförvaltningen

Stockholms läns landsting

Medverkande i projektet:

Irene Eriksson, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Kjell Bergfeldt, Regionalt Cancercentrum, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen,
Stockholms läns landsting

Kristina Aggefors, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Sven-Åke Lööv, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Björn Wettermark, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

6. Referenser

E-hälsomyndigheten (2018). www.ehalsomyndigheten.se

Eriksson I, (2018). Real-world use and outcomes of olaparib: a population-based cohort study. Targeted Oncology. In press. doi: 10.1007/s11523-018-0604-z

Hettle R, Posnett J, Borrill J (2015) 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. J Med Econ 18 (7):516-524. doi:10.3111/13696998.2015.1024682

Ledermann J, Harter P, et al. (2014) 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 15 (8):852-861. doi:10.1016/s1470-2045(14)70228-1

Regionala cancercentrum (2015). Äggstockscancer: Nationellt vårdprogram. <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardprogram/>

SKL (2015). Olaparib (Lynparza) som underhållsbehandling vid platinumkänslig recidiverande ovarialcancer-Införande/uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel (pilotförsök)

Socialstyrelsen (2018). www.socialstyrelsen.se

Statistiska centralbyrån, (2018). www.scb.se