

RAPPORT

ORDNAT INFÖRÄNDE AV OLAPARIB

Sammanfattning

För att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel över hela landet togs år 2011 ett beslut att utveckla en nationell samverkansprocess mellan alla landsting, ett flertal myndigheter och läkemedelsföretagen för strukturerat införande av nya läkemedel. Avsikten var att på så goda grunder som möjligt introducera nya läkemedel i vården utan onödigt dröjsmål¹.

Uppdraget att ta fram ett förslag på en nationell process för införande av nya läkemedel leddes av Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) genom projektet Ordnat införande i samverkan (OtiS)². För två år sedan inleddes en pilotstudie för att testa och utveckla denna process och AstraZenecas nya läkemedel olaparib, för behandling av en allvarlig form av äggstockscancer, valdes ut som ett av fyra pilotläkemedel.

Det tog endast tre månader för införande- och uppföljningsprotokollet att vara på plats och förutsättningar för att patienter i hela landet, snabbt skulle få tillgång till en ny och effektivare behandling än den konventionella kemoterapin var stora. Den inledande processen för implementeringen av läkemedlet har beskrivits som ett skolboksexempel på hur den bör tillämpas. Efter det regulatoriska godkännandet av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA skickade AstraZeneca in en subventionsansökan och processen för hälsoekonomisk bedömning påbörjades. Parallellt med detta utarbetades ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll. TLV beslutade om subventionering och det Nationella vårdprogrammet uppdaterades med att innehålla en tydlig rekommendation i linje med OtiS. Ett omfattande arbete som genomfördes mycket snabbt.

Processen gav ett samlat kunskapsunderlag som vägledning i hur läkemedlet skulle introduceras och följas upp. Man antog att förutsättningarna fanns på plats för att patienter i hela landet snabbt skulle få tillgång till en ny och effektiv behandling. Men tyvärr har det framkommit i dialog med Nationella vårdprogramgruppen att de, som expertgrupp, varit exkluderad från dialog med projektgruppen för ordnat införande vilket är olyckligt.

Det har nu gått två år sedan pilotstudien inleddes och läkemedlet anses nu infört. Tyvärr har överlämningen från den nationella processen till regionerna och dess kliniker inte fungerat som det var tänkt. Det finns fortfarande stora regionala skillnader i både remittering och tillgång till diagnostiska tester, för att avgöra vem som skall erbjudas behandlingen, som till faktiskt behandling av denna specifika form av äggstockscancer. I den här rapporten kommer vi ge vår återkoppling på hur processen för ordnat införande har fungerat, vilka möjligheter och hinder som finns samt hur vi gemensamt kan se till att syftet med ordnat införande - att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig läkemedelsanvändning i hela landet, blir verklighet.

Rapportens upplägg och innehåll

Rapporten inleds med en kort beskrivning av AstraZeneca och deras läkemedel olaparib för BRCA-muterad äggstockscancer. Sedan ges en bakgrundsbeskrivning av sjukdomen och hur situationen ser ut i Sverige. Rapporten fokuserar därefter på projektet OtIS, dess syfte och process. Sedan beskrivs möjligheter, utmaningar och lärdomar av processen för OtIS, utifrån processen med AstraZenecas läkemedel olaparib. Vi gör även en noggrannare genomgång av införandet av olaparib i Västra Götalandsregionen, baserat på införande- och uppföljningsprotokollet från pilotprojektet inom OtIS.

Bakgrund AstraZeneca och dess läkemedel olaparib

AstraZeneca är ett forskningsbaserat och innovationsdrivet bioläkemedelsföretag med fokus på forskning, utveckling och marknadsföring av receptbelagda läkemedel. Bolaget utvecklar individanpassade läkemedel inom sjukdomsområdena cancer, hjärta/kärl och metabola sjukdomar, andningsvägar, inflammation och autoimmunitet.

Ett av de senaste läkemedel som AstraZeneca introducerat är olaparib (Lynparza), vilket idag är det första och enda godkända läkemedlet i EU inom klassen PARP-hämmare. Läkemedlet godkändes av europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i december 2014 för samtliga 28 EU-länder samt Norge, Island och Liechtenstein för behandling av avancerad äggstockscancer hos patienter med BRCA-mutation³. Läkemedlet godkändes samtidigt av den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, i USA. Godkännandena är ett stort framsteg

då det inte tidigare funnits någon målinriktad behandling för patienter med BRCA-muterad äggstockscancer som visat sig ha bättre effekt än konventionell kemoterapi.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är den näst vanligaste gynekologiska cancer bland kvinnor i Sverige, ca 700 kvinnor insjuknar årligen i sjukdomen. Sjukdomen kallas ibland för bukens tysta tumör eftersom den inte ger några tydliga symptom i början. På grund av detta ställs ofta diagnosen sent, och den höga dödligheten beror främst på att sjukdomen ofta hunnit sprida sig innan diagnosen fastställs, vilket försvårar prognosen⁴. En majoritet av patienterna, ca 60 procent, diagnostiseras först när canceren nått ett avancerat stadium vilket avsevärt minskar chanserna för en framgångsrik behandling⁵.

Sverige har, tillsammans med de övriga nordiska länderna, de högsta insjuknandesiffrorna i världen i äggstockscancer⁶. Riskerna för att

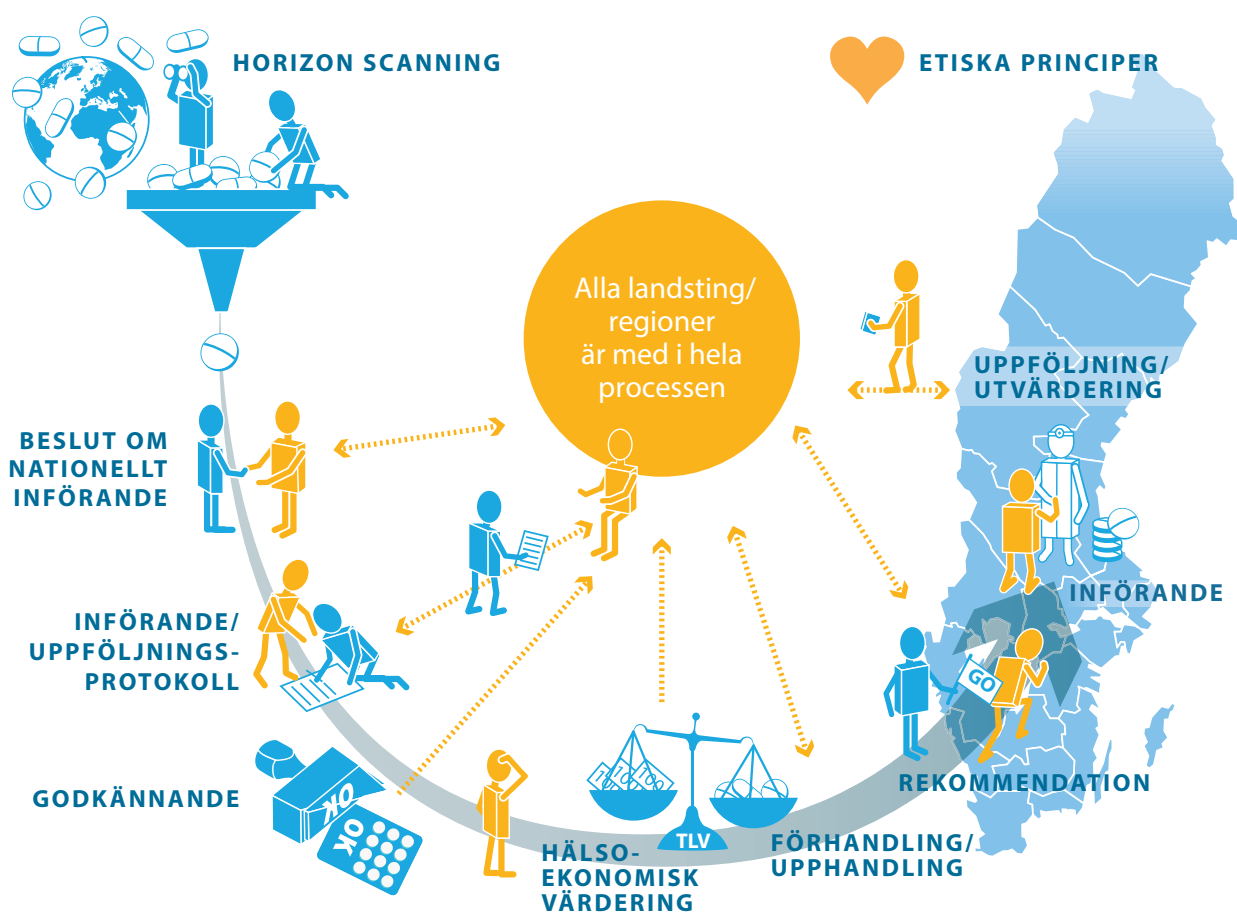
drabbas av äggstockscancer står i relation till ett flertal faktorer, bland annat genetiska arvsanlag, hög ålder, miljöfaktorer och bröstcancer. Risken för att utveckla äggstockscancer ökar hos kvinnor med vissa specifika genetiska anlag. De två generna BRCA1 och BRCA2 är kopplade till ärftlig äggstockscancer och en mutation i någon av dessa gener är den viktigaste kända orsaken till ärftlig bröst- och äggstockscancer⁷. Identifierade individer med BRCA-mutation kan sedan dra nytta av ökad övervakning och tidiga insatser⁸. Historiskt sett har individer testats för BRCA-mutation baserat på vissa kriterier där familjehistorik av cancer varit en drivande faktor. Studier idag visar att ca 2/3 av samtliga BRCA-mutationer är ärftliga och ca 1/3 är förvärvade⁹. Mot denna bakgrund

ändrades rekommendationerna så att alla kvinnor med äggstockscancer, oavsett familjehistoria, bör erbjudas BRCA-mutationstest genom provtagning på tumörvävnad.

Ordnat införande av olaparib – syfte, process och nuläge

Ordnat införande är en nationell process för införandet av nya läkemedel, utan onödigt dröjsmål. Alla patienter ska ha rätt till en tidig och effektiv behandling oavsett bostadsort, socioekonomi, kön eller ålder.

En förenklad bild av processen för ordnat införande ser ut så här¹⁰:



För att sjukvården ska kunna förbereda introduktionen av nya läkemedel krävs planering. Därför görs en spaning efter kommande nya läkemedel, så kallad horizon scanning. Horizon scanning inleder den nationella införandeprocessen och för vissa läkemedel utarbetas även en tidig bedömningsrapport för att närmare se över hur en ny behandling kan komma att utmana befintliga strukturer och processer inom hälso- och sjukvården. För olaparib utarbetades en tidig bedömningsrapport som publicerades under slutet av 2014. Olaparib valdes sedan ut som ett av pilotläkemedlen i processen för ordnat införande, i början av året 2015, när läkemedlet nyligen godkännts. Läkemedlet ansågs få en potentiellt stor inverkan på vården samt för aktuella patienter med avancerad äggstockscancer.

Det finns tre nivåer av ordnat införande av nya läkemedel som beskriver graden av samverkan mellan landstingen. Olaparib fick nivå 1, vilket är den högsta graden av samverkan¹¹. Det innebär att olaparib rekommenderades att införas på nationell nivå med införande- och uppföljningsprotokoll. Protokollet, som är ett kunskapsunderlag och en sammanställning av tillgänglig information om läkemedlet, innehåller praktiska riktlinjer för införande och uppföljning i landstingen. I protokollet ska framgå vad som är nödvändigt att göra i alla landsting och vad som görs i mån av resurser för uppföljning¹².

Parallellt med processen för ordnat införande av olaparib, genomförde TLV en hälsoekonomisk utvärdering för att bedöma om läkemedlet skulle ingå i förmånssystemet. TLV:s beslutsfattande om läkemedelsförmåner vilar på tre grundläggande kriterier:

- människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde
- behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ges företräde i vården
- kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter¹³.

TLV ansåg att den form av äggstockscancer som olaparib godkännts för är ett tillstånd av högsta svårighetsgrad, med dålig prognos och en hög risk för sjukdomsprogression och död. Kostnaden på 964 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ansågs av TLV som rimlig med hänsyn tagen till tillståndets svårighetsgrad. TLV beslöt att olaparib skulle omfattas av högkostnadsskyddet¹⁴.

NT-rådet ställde sig bakom TLV:s beslut och rekommenderar landstingen att använda och följa upp olaparib i enlighet med ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll. Enligt protokollet uppmanas uppföljningen på lokal/regional nivå ske enligt enskilda landsting och regioners planering. Den nationella uppföljningen ska utföras av en arbetsgrupp vid Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i Stockholms läns landsting. De indikatorer som ska följas på nationell nivå är¹⁵:

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

Tidsplanen för den nationella slutrapporten över uppföljningen är satt till senast andra kvartalet år 2017. Den regionala uppföljningen av introduktionen av olaparib ska ske enligt regionerna/landstingens egen planering. Inget landsting eller region har ännu sammanställt något uppföljningsprotokoll.

Vikten av diagnostik och testning

Idag har vi genom diagnostik och testning möjlighet att bättra individanpassa behandlingen för varje enskild patient. Nya läkemedel som lanseras har ofta specifika verkningsmekanismer riktade mot specifika tumörer s.k. målinriktade läkemedel, och genom att testa patienterna kan vi ta reda på vilka patienter som kommer ha mest nytta av behandlingen. Med ökad testning kan

vi se till att rätt patient får rätt behandling och då kan stora vinster göras, både för patienterna såväl som för samhället. Diagnostik behöver vara på plats i samband med marknadsgodkännande av nytt läkemedel. Tyvärr är det inte så i många fall, vilket motverkar snabb och likvärdig vård. Diagnostik behöver involveras tidigare i processer för att hinna sätta upp validerade metoder. AstraZeneca skulle gärna se att en nationell diagnostisk strategi utarbetades så att vi bättre kan vara rustade för framtidens individualiserade cancervård.

I införandeprotokollet för olaparib bedömde kliniska experter att alla patienter som omfattas av den godkända indikationen bör erbjudas behandling. Behandling med olaparib förutsätter testning för BRCA-mutation. För att identifiera högriskpatienter ansågs att alla patienter med höggradig serös äggstockscancer skulle informeras och erbjudas test för BRCA-mutation via vävnad efterföljt av blod. För att möjliggöra nya rekommendationer beskrivs i införandeprotokollet att regionen behöver upprätta logistik för provtagning av tumörvävnad från primärtumör, och inte enbart blod, samt upparbeta rutiner och logistik för hantering och analys av prover¹⁶. Protokollet förutspådde även att personal skulle behöva utbildning vid de kliniker som handlägger återfallsbehandling för att kunna informera patient och närstående om det genetiska testet för selektion till eventuell behandling med olaparib.

Vid tiden för implementeringen av införandeprotokollet var BRCA-test implementerad i begränsad form i landet. Patienter med faktorer i familjen som talade för ärftlighet föranledde testning, som då endast togs på blod, för att utreda ärftlighet och som analyserades vid Lunds Universitet/sjukhus.

Sammanfattande utmaningar och möjligheter

Avsikterna med ordnat införande – att uppnå en mer jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel – är goda. Men det finns utmaningar och därför har myndigheten

Med ökad testning kan vi se till att rätt patient får rätt behandling och då kan stora vinster göras, både för patienterna såväl som för samhället.

för vård- och omsorgsanalys (Vårdanalys) på regeringens uppdrag (S2016/01693/FS) genomfört en förstudie med syftet att belysa förutsättningarna för en utvärdering av ordnat införande av nya läkemedel. Första delrapporten presenterades i juli 2016 och uppdraget ska slutredovisas juli 2017.

Vårdanalys lyfter i delrapporten fram möjligheterna med processen men också utmaningarna. AstraZeneca delar många av de tankar som lyfts i rapporten och listar några nedan.

Utmaningar

Processen för ordnat införande är komplex och involverar ett stort antal aktörer, däribland samtliga landsting, SKL, ett flertal myndigheter, läkemedelsföretag och patientorganisationer. Detta är i grunden positivt eftersom det inbjuder till ökad samverkan mellan dessa parter. Nedan listas några av de utmaningar vi har identifierat:

- **Sjukvårdsprofessionen har generellt inte varit involverade i OtIS i god tid.** Detta har inneburit att viktiga insikter och erfarenheter inte har beaktats. När det gäller införandet av olaparib var laboratorier, patologer och den nationella expertgruppen inte involverade



För att nationella
kunskapsunderlag ska
bli användbara i den
kliniska verksamheten
ute i regionerna behöver
kunskapsunderlagen
bättre integreras i
befintliga strukturer.

alls. Dessa grupper hade ingen möjlighet att bidra i processen och var därmed heller inte förberedda på de nya arbetssätt, rutiner och strukturer som skulle komma att krävas.

- **Regionernas/landstingens olika förutsättningar.** Det finns stora skillnader vad gäller ekonomiska resurser, journalsystem, beslutsstöd och andra rutiner. Dessa skillnader innebär att förutsättningarna för att följa de nationella rekommendationerna varierar.
- **Svag länk mellan nationella beslut och lokal implementering.** Inga resurser eller budget fördelas i och med det nationella protokollet och ingen tidsplan eller delmål finns inkluderade.
- **Avsaknad av central styrning i regionerna/landstingen.** Införandet av olaparib skulle innebära stora strukturella förändringar och påverkan och krävde nationell styrning. Trots detta finns inga regionala projektgrupper och ansvaret överlämnas till lokala "eldsjälar" som personligen engagerat sig i frågan.
- **Horisontell prioritering.** Eftersom ordnat införande inte omfattar mer regionala resurser, personal och budget ställs olika behandlingar och tester mot varandra. Vad måste göras först?
- **Uppföljning finns på pappret.** Uppföljning diskuteras tidigt i processen och inkluderas i protokollet men hur den ska ske rent praktiskt är tyvärr inte lika väl beskrivet. Uppföljning borde prioriteras högre eftersom uppföljning och utvärdering är centralt för att klargöra om läkemedlet använts enligt rekommendationerna. Viktigt är även att följa upp implementeringen av diagnostik/testning.

I slutändan är det landstingen och förskrivarna som beslutar vilka läkemedel som ska användas. Landstingen, med sina olika förutsättningar, behöver ges tydliga rutiner för hur införandet ska struktureras och styras, vilken organisation och

kompetens som krävs, vilka resurser som behövs samt hur uppföljningen ska ske för att fullt ut nå målen kring ordnat införande.

Möjligheter

Trots stora utmaningar så ser AZ också flera möjligheter:

- Samverkan med flera aktörer skapar många förutsättningar för att vården ska kunna bli bättre.
- Att fler aktörer är involverade i processen av nya läkemedel skapar också ett större engagemang vilket bidrar till kunskapsutveckling.
- Tiderna för bedömning, beslut och rekommendationer har för många läkemedel kortats jämfört med för några år sedan.

Skillnader i landstingens system för införande av nya läkemedel kan innebära onödig väntan på nya läkemedel. De löpande nationella rekommendationerna kan därför bidra till att landstingen anpassar sina system för ett snabbare införande och ökad geografisk jämlikhet. Landstingen får dessutom i högre utsträckning komma med synpunkter till införande- och uppföljningsprotokoll, vilket även det bör underlätta förankringen kring nya läkemedel och skapa ett snabbt lokalt införande. TLV:s processer beskrivs också vara mer samordnade med NT-rådets nu jämfört med tidigare, vilket bidrar till en smidigare kunskapsöverföring av läkemedel mellan de båda aktörerna.

För att nationella kunskapsunderlag ska bli användbara i den kliniska verksamheten ute i regionerna behöver kunskapsunderlagen bättre integreras i befintliga strukturer.

Situationen idag i Sverige – nedslag Västra Götaland

Det har nu gått två år sedan införandet av olaparib och läkemedlet anses infört i landet. Dock ser vi stora regionala skillnader hur väl testning och behandling implementerats, vilket

innebär att patientens tillgång till läkemedlet avgörs av var och när patienten söker vård. Enligt dagens kunskap är det Stockholm och Lund som har implementerat enligt införandeprotokollet med en regional struktur och process på plats för testning och behandling. Samtliga berörda patienter testas för BRCA-mutation vid primär diagnos. Patienter med en konstaterad BRCA-mutation vid ett platinumkänsligt återfall får behandling enligt indikation. Andra landsting har påbörjat testning men som inte är fullt ut implementerad. Det innebär att i 19 landsting har en regional process startat, men alla patienter testas inte enligt protokollet. Även om tillgängligheten av BRCA-testning ökat, sker den fortfarande inte i den omfattande skala som rekommenderas i ordnat införande och i Nationella vårdprogrammet¹⁷. Konsekvensen blir att patienten därmed riskerar att stå utan behandling och missar tillgång till bästa möjliga vård.

I den konsekvensbeskrivning av det ordnade införandet av olaparib som togs fram för Västra Götalandsregionen (VGR) beskrivs hur läkemedlet ska implementeras i regionen¹⁸. Ansvar för införandet läggs på sjukhusen och de enheter som idag handlägger patienterna med äggstockscancer. I konsekvensbeskrivningen uppskattas antalet nya patienter som är aktuella för behandling med olaparib vara cirka 15–20 patienter per år i VGR. Enligt statistik behandlades år 2016 sex patienter med läkemedlet för sin sjukdom¹⁹. Två år efter införandet (februari 2017) är inte rutiner för BRCA-testning fullt implementerade. Testning på blod fungerar bra medan vävnad fortfarande inte är implementerat enligt införandeprotokollet i regionen vilket leder till att man riskerar att missa en tredjedel av alla BRCA-muterade. Som tidigare nämnts så beror de goda exempel som finns på eldsjälarna som engagerat sig i frågan. Men högkvalitativ cancervård kan inte vara beroende av lokala eldsjälarna utan måste byggas på tydliga strukturer och välfungerande processer. Att arbeta med tumördiagnostik, där mutationsanalyser ska tolkas, kräver nya kunskaper, rutiner och nätverk inom sjukvården. Dessa nya arbetsuppgifter och samarbeten förväntas implementeras hos en profession

som idag är underbemannad och hårt belastad. Arbetet måste också ofta ske utan ytterligare resurser.

I införandeprotokollet står det att införandet på regional nivå kommer att följas löpande genom uppföljning av antal patienter som behandlas och kostnader per sjukhus/enhet. För denna uppföljning ansvarar sjukhusen i samverkan med Enheten för läkemedel och hjälpmedel inom ramen för ordnat införande. Sedan februari 2015 har ingen uppföljning publicerats eller delgivits AstraZeneca för någon region/landsting.

Nu två år efter överlämning från den nationella processen till den regionala implementeringen är det av stor vikt att bättre förstå vad som fungerade bra och vilka delar som behöver förbättras.

- Varför har implementeringen av införandeprotokollet tagit tid?
- Vilka utmaningar har funnits och finns fortfarande?
- Hur har uppföljningen fungerat?
- Vilka ytterligare förutsättningar krävs?
- Hur ska man göra nästa gång?

AstraZeneca vill gärna vara en del av lösningen för att skapa möjligheter där vi kan säkra jämlik vård.

- ¹Janusinfo, Stockholms Läns Landsting. 2014-09-23. Nationellt införande av nya läkemedel – för patienter och allmänhet. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/For-patienter-och-allmanhet/> (Hämtad 2017-02-06)
- ²Janusinfo, Stockholms Läns Landsting. 2014-09-23. Information om OtlS-projektet. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Information-om-OtlS-projektet/> (Hämtad 2017-02-03)
- ³<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm> (2017-02-13)
- ⁴Cancer Genome Atlas Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474:609-15.
- ⁵<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>. (2017-02-11)
- ⁶<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/survival/ovarian-cancer-survival-statistics> (2017-02-14)
- ⁷<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003130-pdf.pdf> (2017-02-13)
- ⁸Levy DE, et al. Underutilization of BRCA1/2 testing to guide breast cancer treatment: black and Hispanic women particularly at risk. Genet Med. 2011;13:349-55.
- ⁹Jeanine Staples and Annkathryn Goodman (2013). PARP Inhibitors in Ovarian Cancer, Ovarian Cancer - A Clinical and Translational Update, Dr. Ivan Diaz-Padilla (Ed.), ISBN: 978-953-51-1030-9, InTech, DOI: 10.5772/52888
- ¹⁰<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Sa-fungerar-ordnat-inforande/> (2017-02-15)
- ¹¹http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-uppfoljningsprotokoll-olaparib-version-20.pdf (2017-02-15)
- ¹²<http://www.vardanalys.se/Global/Rapporter%20pdf-filer/2016/Utv%C3%A4rdering%20av%20ordnat%20inf%C3%B6rande%20av%20nya%20l%C3%A4kemedel%20-%20en%20f%C3%B6rstudie.pdf> (2017-02-09)
- ¹³http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/bes150224-lynparza.pdf (2017-02-14)
- ¹⁴http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/bes150224-lynparza.pdf (2017-02-14)
- ¹⁵http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-uppfoljningsprotokoll-olaparib-version-20.pdf (2017-02-15)
- ¹⁶http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-uppfoljningsprotokoll-olaparib-version-20.pdf (2017-02-16)
- ¹⁷Pfisterer J, et al. Management of Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. Semin Oncol. 2006;33:Suppl:S12-S16.
- ¹⁸http://www.vgregion.se/upload/Regionkanslierna/prioriteringar/Ordnat%20inf%C3%B6rande/Beslut%20O%20fr%202008/2015/Konsekvensbeskrivning%20ordn%20inf%20Lynparza_slutversion.pdf (2017-02-15)
- ¹⁹Estimerat antal patienter baserat på försäljningsstatistik från QuintilesIMS



AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén, B674
Astraallén, 151 85 Södertälje

www.astrazeneca.se