
OLAPARIB (LYNPARZA)

KRÆFT I ÆGGESTOKKENE, ÆGGELEDERNE ELLER
PRIMÆR KRÆFT I BUGHINDEN

OPSUMMERING

Baggrund

Olaparib (Lynparza) er som monoterapi indiceret til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin-sensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggeledere og primær kræft i bughinden. Omkring 175 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af AstraZeneca.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab (P1) og placebo (P2) som vedligeholdelsesbehandling af patienter uden BRCA1/2-mutation.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for Olaparib (Lynparza) ca. [REDACTED] sammenlignet med placebo. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 968.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Olaparib (Lynparza) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED]. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 73 mio. DKK om året.

Konklusion

Behandling med Olaparib (Lynparza) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Olaparib (Lynparza).

Hvis efterfølgende kemoterapi inkluderes i analysen, reduceres de inkrementelle omkostninger, men resulterer dog fortsat i betydelige meromkostninger.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HGSC	High-Grade serøst adenokarcinom
BRCA	Breast cancer
gBRCAmut	Patienter med BRCA-mutation
non-gBRCAmut	Patienter uden BRCA-mutation
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med olaparib (Lynparza®)	7
1.3.1 Komparator	8
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	14
3.2 Ansøgers scenarieanalyse	14
3.1 Amgros' hovedanalyse	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	17
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	17

5 Diskussion	18
---------------------	-----------

6 referencer	19
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	AstraZeneca
Handelsnavn:	Lynparza
Generisk navn:	Olaparib
Indikation:	Monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin sensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden.
ATC-kode:	L01XX46

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	31-01-2019
Endelig rapport færdig:	06-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	34 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Louise Greve Dal Mark Friberg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Olaparib (Lynparza) er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med platin sensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggeledderne og primær kræft i bughinden. AstraZenica (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af olaparib (Lynparza) og har den 31.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med olaparib (Lynparza) med behandling med bevacizumab og placebo.

1.2 Patientpopulation

Kræft i æggestokkene, herunder kræft i æggeledderne og primær kræft i bughinden, opstår i epitelceller. Fremadrettet bliver de samlet kaldt for kræft i æggestokkene. Kræft i æggestokkene er en heterogen gruppe med forskellige histologiske under typer. Dette gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer (1,2). Kræft i æggestokkene er den 4. hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år og 80 % af patienterne er postmenopausale (2). Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde pr. år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark (3). Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi kræften oftest bliver opdaget i stadium III-IV på grund af uspecifikke symptomer, hvor spredning udover æggestokkene allerede har fundet sted, men også på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) (2). Overlevelsen er bl.a. afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-års overlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie I, II, III eller IV på henholdsvis 87 %, 70 %, 30 % og 15 % (tal fra 2005-2016) (2).

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer har været beskrevet. Antal fødsler og brug af p-piller spiller en væsentlig rolle i livstidsrisikoen for at udvikle kræft i æggestokkene (1). Desuden menes ca. 30 % af HGSC-tilfældene at være genetisk betinget, med breast cancer (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte (2).

1.3 Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er at forlænge overlevelsen og øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at få fjernet alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt korrekt stadietildeling (2). Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel (6 serier). Patienter med efterladt makroskopisk tumorevæv (og alle stadium IV-patienter) tilbydes samme slags kemoterapi i kombination med bevacizumab efter operation (se nedenfor) (4). Omkring 60-80 % af patienterne vil opnå komplet eller partielt respons efter 1. linjebehandling, men ca. 80 % af disse patienter vil få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi (2). Patienter med tilbagefald har generelt en dårlig prognose, og formålet med videre behandling er symptomlindring og levetidsforlængelse. Her er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, det vil sige tidsrummet fra afslutning af platinbaseret kombinationskemoterapi til recidiv. Dette tidsinterval er afgørende for valg af efterfølgende behandling (4). Patienter, der primært blev makroskopisk radikalt opereret, vil også blive vurderet med henblik på mulighed for ny operation.

Patienter med recidiv ≥ 6 måneder fra endt kemoterapi, som har haft primær effekt, betragtes som platin-sensitive. For disse patienter anbefales der i 2. linjebehandling en platinbaseret kombinationskemoterapi i form af enten carboplatin og paclitaxel eller carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin. Behandlingen afhænger endvidere af patienternes BRCA1/2 mutationsstatus:

Patienter med BRCA 1/2-mutation (arvelige eller somatiske)

Til patienter med mutation i BRCA1/2 og platin-sensitivt recidiv tilbydes vedligeholdelsesbehandling med polymerase (PARP)-hæmmeren olaparib, såfremt de har respons på 2. linje platinbaseret kombinationskemoterapi (4).

Patienter uden BRCA 1/2-mutation

Størstedelen af patienterne, der ikke får bevacizumab i 1. linjebehandling, tilbydes bevacizumab i kombination med ovenstående platinbaserede kombinationskemoterapi i 2. linjebehandling, efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling der fortsættes i alt 15 måneder eller til progression. Bevacizumab gives kun en gang i patientens behandlingsforløb (4).

Hvis patienten oplever platin-sensitivt tilbagefald efter 2. linjebehandling, introduceres en ny linje platinbaseret kemoterapi. Hvis patienten ikke har fået bevacizumab tidligere, kan det tilbydes som beskrevet ovenfor. Nuværende behandlingsalgoritme efter 1. linjebehandling for patienter med platin-sensitiv, recidiverende kræft i æggestokkene er opsummeret i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Behandlingsalgoritme for patienter med platin-sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene efter 1. linjebehandling.

	Patienter med BRCA1/2-mutation	Patienter uden BRCA1/2 mutation	
2. linjebehandling*	Platinbaseret kombinationskemoterapi efterfulgt af olaparib vedligeholdelsesbehandling	Platinbaseret kombinationskemoterapi i kombination med bevacizumab efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling	Platinbaseret kombinationsterapi
Efterfølgende behandlingslinjer**	Ny linje platinbaseret kemoterapi		

*1. linjebehandling er typisk carboplatin og paclitaxel (6 serier), eventuelt i kombination med bevacizumab (patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv og/eller stadium IV sygdom).

**Patienter kan få bevacizumab i forbindelse med deres platinbaseret kombinationskemoterapi, hvis de ikke har modtaget den før. Beslutningen er baseret på en individuel vurdering i samarbejde med patienten. Bevacizumab kan kun gives en gang.

1.3 Behandling med olaparib (Lynparza®)

Indikation

Olaparib (Lynparza) er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin-sensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden.

Olaparib blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i 2014 som vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende HGSC i æggestokkene som responderer på platinbaseret kemoterapi. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) godkendte den 11. juni 2015 olaparib som standardbehandling til patienter dækket af den oprindelige EMA-indikation.

Platin-sensitivitet vurderes at være forbundet med PARP-hæmmersensitivitet pga. høj prævalens af forandringer/mutationer i DNA-reparationsmekanismer i platinfølsom kræft i æggestokkene. På baggrund af dette har ansøger søgt EMA om udvidelse af indikationen til at dække platin-sensitiv patienter med high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, *uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype*. Dermed tager Medicinrådets protokol kun udgangspunkt i den udvidede patientpopulation, dvs. patienter uden BRCA1/2-mutation.

Virkningsmekanisme

Olaparib (Lynparza) er en selektiv hæmmer af PARP 1/2/3. PARP 1/2/3 er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer deres reparation. Tumorceller har tit defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, såsom BRCA-mutationer eller defekt homolog rekombination (*homologous recombination deficiency* (HRD)), hvilket resulterer i genomisk ustabilitet og akkumulering af mutationer. Rationalet er, at den celledræbende effekt af PARP-inhibition er særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2 mutation eller positiv HRD. Celledøden sker primært i tumorcellerne, da normale celler ikke har samme mængder af genomiske skader som tumorceller (5).

Dosering

Indikationsudvidelsen medfører også en ændring i administrationsformen. Olaparib (Lynparza) er tidligere blevet givet i kapselform (50 mg, 8 kapsler ad gangen, 2 gange dagligt). Med indikationsudvidelsen ændres dette til tabletform (150 mg, 2 tabletter ad gangen, 2 gange dagligt) indtil progression.

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret bevacizumab og placebo som komparatorer for hhv. P1 og P2, se tabel 2.

Tabel 2: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Patienter uden BRCA1/2-mutation og med recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeleder eller primær kræft i bughinden, som vurderes at være kandidater til bevacizumab. Patienterne skal være platinsensitive, dvs. responderet (komplet eller partiel respons) på platinbaseret kemoterapi.	Bevacizumab
P2: Patienter uden BRCA1/2-mutation og med recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeleder eller primær kræft i bughinden, som vurderes at være kandidater til bevacizumab. Patienterne skal være platinsensitive, dvs. responderet (komplet eller partiel respons) på platinbaseret kemoterapi.	Placebo

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af olaparib (Lynparza) som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom og respons på platinbaseret kemoterapi?
- **P2:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom og respons på platinbaseret kemoterapi?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med olaparib (Lynparza) med behandling med bevacizumab og placebo. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

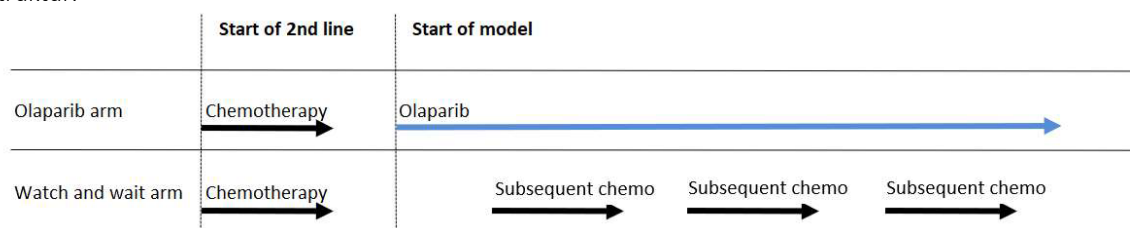
Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner olaparib (Lynparza) med både placebo og bevacizumab. Sammenligningen med bevacizumab er lavet på baggrund af data fra to kliniske studier. Studierne bygger på forskellige grundlag, der ikke findes sammenlignelige af Medicinrådet fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene. Et af argumenterne til at sammenligningen ikke findes meningsfuld er forskel i opgørelsen af patienter. I studiet for bevacizumab (OCEANS) er der ikke lavet en opgørelse af patienternes BRCA1/2-mutation, hvilket er tilfældet i studiet for olaparib (Lynparza) (Studie 19) der inddeler patienterne i to kohorter. På baggrund af dette finder Amgros ikke, at sammenligningen mellem olaparib (Lynparza) og bevacizumab kan anvendes til at estimere de inkrementelle omkostninger ved de to behandlinger og sammenligningen vil derfor ikke blive præsenteret.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 2. linjebehandling af ovariecarcinom. Behandling med olaparib (Lynparza) initieres efter en behandlingsperiode med kemoterapi (seks cykluser) og definerer modellens startpunkt.

Efterfølgende behandling med kemoterapi antages at være forskellig mellem behandlingsarmene, da der ikke gives kemoterapi i olaparib (Lynparza) armen, hvilket er tilfældet for placeboarmen. Figur 1 viser modellens struktur.



Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

Ansøger har baseret behandlingslængden for olaparib (Lynparza) på gennemsnitlig tid til behandlingsophør. Det argumenteres at progressionsfri overlevelse (PFS) også ville være mulig til at estimere behandlingslængden, men da den gennemsnitlige tid til behandlingsophør er længere, benyttes denne. Tiden patienten befinder sig i PFS for olaparib (Lynparza) er 13,3 måneder, mens gennemsnitlig tid til behandlingsophør er estimeret til at være 22,3 måneder.

For placebo er gennemsnitlig PFS 6,2 måneder mens gennemsnitlig tid til behandlingsophør er 5,7 måneder. Da placebo ikke er forbundet med nogle behandlingsomkostninger, er det af mindre vigtighed hvor lang den gennemsnitlige behandlingstid estimeres at være. I ansøgers hovedanalyse estimeres gennemsnitlig behandlingslængde at være identisk med gennemsnitlig tid til behandlingsophør.

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt at inkludere efterfølgende kemoterapi i deres analyse. Dette findes ikke relevant, da komparator i Medicinrådets protokol for olaparib (Lynparza) er defineret som placebo. Ved at inkludere kemoterapi inkluderes en ekstra linje behandling til analysen for placeboarmen.

Amgros vælger at ekskludere efterfølgende kemoterapi fra ansøgers analyse og præsentere dette som Amgros' hovedanalyse. Modellens andre valg accepteres.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 2 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at den gennemsnitlige behandlingslængde med olaparib (Lynparza) og komparatorer ligger inden for denne tidshorisont. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters SPC'er og priserne er fra Amgros, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP.

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Olaparib (Lynparza)	150 mg	600	56 stk.	████████	Amgros

Ansøgers analyse inkluderer udover omkostninger til intervention og komparator også omkostninger til kemoterapi, se tabel 4. Doxorubicin er doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) og ansøger har antaget, at den gennemsnitligt er på 1,75 m² i analysen.

Tabel 4: Lægemiddelpriser for kemoterapi, SAIP.

	Styrke [mg/ml]	Pakningsstørrelse [ml]	Dosis [mg]	Pris [DKK]	Kilde
Doxorubicin	2	10	30/m ²	████████	Amgros
Carboplastin	10	15	700	████████	Amgros
	10	45	700	████████	Amgros

Amgros' vurdering

Amgros ekskluderer omkostninger til efterfølgende kemoterapi i Amgros' hovedanalyse. Ansøgers tilgang accepteres ellers.

Hospitalsomkostninger

Da olaparib (Lynparza) administreres oralt, har ansøger ikke inkluderet nogle administrationsomkostninger. For kemoterapi har ansøger inkluderet omkostninger til administration af lægemidlerne. Det er gjort i form af DRG-takster, se tabel 5. Ansøger antager at taksten for lægebesøg og cancer add-on dækker 90 minutter og derudover er en takst for 50 % af en sygeplejerske omkostning blevet tilføjet for de resterende 60 minutter.

Tabel 5: Omkostninger til lægemiddeladministration.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Lægebesøg	672	BG50A	Ambulante DRG-takser 2017
Cancer add-on	1.219	DG30L	Ambulante DRG-takser 2017
Tillæg per time	262	Timeomkostning (sygeplejerske)	Amgros værdisætning af enhedsomkostninger

Omkostningen per administration afhænger af en række antagelser, som ansøger har lavet for hver behandling.

Behandling med kemoterapi inkluderer 60 minutter for doxorubicin og 60 minutter for carboplatin, hvorved den totale tid for kemoterapi antages at være 120 minutter af ansøger. Ansøgers antagelser kan ses i tabel 6.

Tabel 6: Ansøgers antagelser vedrørende kemoterapi.

	Administrationstid	Enhedspris	Administration/ måned	Administrationsomkostning/ måned
Kemoterapi	120	2.153	1	3.264

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne hvor der er inkluderet omkostninger til lægebesøg, Sygeplejerske og forskellige scanninger.

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang accepteres, men omkostninger til efterfølgende kemoterapi ekskluderes fra Amgros' hovedanalyse.

Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse. Ansøger har inkluderet omkostningen for bivirkninger ved behandlingsstart, da det argumenteres, at bivirkninger forekommer oftere ved behandlingsstart, se tabel 7.

Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkning af grad 3 eller mere. For olaparib (Lynparza) og placebo har ansøger benyttet de rapporterede bivirkningsrater for hele patientpopulationen (både BRCA muterede og ikke-muterede patienter) fra et fase to studie (7). Ansøger argumenterer, at dette er repræsentativt da forskellen mellem BRCA-muterede patienter og den overordnede patientpopulation kun varerede i mindre grad. Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG/DAGS-takster. Ansøger har i forbindelse med ressourceforbruget ved bivirkninger antaget, at de lægemidler, der benyttes i forbindelse med bivirkninger, ikke udgør nogen stor omkostning og har derfor valgt at ekskludere dem.

Tabel 7: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med olaparib (Lynparza) og placebo.

	Olaparib [%]	Placebo [%]
Træthed	7	3
Anæmi	5	<1
Neutropeni	4	<1

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmoniterings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i tabel 8.

Tabel 8: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

	Patienttid [minutter]
Lægebesøg	20
Sygeplejerskebesøg	20
CT-scanning	30
Vaginal ultralyd	30
Abdominal /pelvis MRI	30
Patient transporttid	90

Lægebesøg, sygeplejerskebesøg og vaginale ultralydsundersøgelser antages af ansøger at ske ved samme besøg i de tilfælde hvor det er muligt. CT-scanninger og MRI af abdomen og pelvis antages altid at kræve individuelle besøg. I tabel 9 er ansøgers estimerede patientomkostninger per måned vist.

Tabel 9: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned.

	Olaparib (Lynparza)	Placebo	Kemoterapi
Antal besøg per måned	1,33	0,66	1,66
Patienttid, besøg [timer]	0,93	0,49	1,10
Patienttid, transport [timer]	2,00	0,99	2,49
Patienttid, omkostning [DKK]	535	270	1.021
Transportomkostning [DKK]	133	66	166
Patientomkostning per måned [DKK]	668	336	1.187

Amgros' vurdering

Amgros ekskluderer omkostninger i forbindelse med kemoterapi fra Amgros' hovedanalysen.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Diskonteringsrate 3 % og 5 %
- Lægemiddelpri for Olaparib (Lynparza) +/- 20 %
- Lægemiddelpri for kemoterapi +/- 20 %
- Monitoreringsomkostninger +/- 20 %
- Administrationsomkostninger +/-20 %

- Patienttid og transportomkostninger +/- 20 %
- Omkostninger til bivirkninger +/- 20 %

Amgros' vurdering

Da ansøger har inkluderet efterfølgende kemoterapi i alle følsomhedsanalyser, vælger Amgros derfor ikke at præsentere disse. Det skal dog nævnes, at det eneste parameter der har større indflydelse på resultaterne, er den pris olaparib (Lynparza) indkøbes til.

3 RESULTATER

3.2 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo til at være ca. [REDACTED].

Tabel 10: Resultatet af ansøgers hovedanalyse hvor efterfølgende kemoterapi inkluderes, DKK.

	Olaparib (Lynparza)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	73.061	108.440	-35.379
Patientomkostninger	14.372	20.097	-5.724
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Amgros accepterer de antagelser der ligger til grund for ansøgers hovedanalyse, kun efterfølgende kemoterapi findes ikke i tråd med det kliniske spørgsmål. Ansøger har indsendt en scenarieanalyse hvor efterfølgende kemoterapi er ekskluderet, men bygger ellers på samme antagelse som i ansøgers hovedanalyse. Denne scenarieanalyse vil blive anvendt som Amgros' hovedanalyse.

3.1 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af, at Amgros ekskluderer af efterfølgende kemoterapi fra Amgros' hovedanalyse.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 889.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 968.00 DKK per patient.

Tabel 11: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK.

	Olaparib (Lynparza)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	74.339	6.632	67.707
Patientomkostninger	14.627	4.026	10.600
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at olaparib (Lynparza) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Olaparib (Lynparza) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Olaparib (Lynparza) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 12 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne samlet for placebo og bevacizumab.

Tabel 12: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Olaparib (Lynparza)	80	138	151	145	71	2	5	5	5	5
Placebo	103	109	92	93	147	173	216	212	213	204
Bevacizumab	23	13	13	13	27	31	39	38	38	37

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Da Amgros og Medicinrådets fagudvalg som tidligere nævnt, ikke finder at sammenligning mellem olaparib (Lynparza) og bevacizumab kan laves på det datagrundlag ansøger har indsendt, vil Amgros udføre egen budgetkonsekvensanalyse, hvor omkostningerne ved bevacizumab ikke medtages i analysen.

Ansøger har derudover også antaget, at der vil være mellem 71 og 151 patienter om året, der ved anbefaling vil modtage olaparib (Lynparza®). I Medicinrådets protokol er det angivet, at der er en forventning om 175 patienter per år vil være egnet til behandling med olaparib (Lynparza) til den pågældende indikation. I ansøgers analyse er det antaget at 15 % af patienterne modtager bevacizumab hvis ikke olaparib (Lynparza) godkendes, på baggrund heraf reduceres patientantallet med 15 %. Det resterende 85 % af patienterne antages at modtage placebo eller olaparib (Lynparza).

På baggrund af dette udfører Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor bevacizumab ekskluderes fra analysen og patientantallet ændres til 149 patienter per år.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af olaparib (Lynparza) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 13.

Tabel 13: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til patienttid og transport i budgetkonsekvensanalysen. Dette er ikke i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning.

Ansøgers estimater inddrager som sagt omkostninger til bevacizumab og derfor udarbejder Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor disse omkostninger er ekskluderet. Derudover vil omkostninger til patienttid og transport ligeledes blive ekskluderet fra Amgros budgetkonsekvensanalyse.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Incidens af patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er 149 personer per år.
- Omkostninger til bevacizumab er ekskluderes
- Omkostninger til patienttid og transport ekskluderes
- Efterfølgende kemoterapi ekskluderes, men inddrages i en scenarieanalyse

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af olaparib (Lynparza) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] per år efter første års anbefaling, ved et markedsoptag på 50 %, se tabel 14.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 73 mio. per år efterfølgende første år.

Tabel 14: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 50 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ved samme antagelser som i Amgros' hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med efterfølgende kemoterapi inkluderet, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [REDACTED] efter første års anbefaling, se tabel 15.

Tabel 15: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion er efterfølgende kemoterapi, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med olaparib (Lynparza) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza).

Hvis efterfølgende kemoterapi inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne, men resulterer dog fortsat i betydelige meromkostninger.

6 REFERENCER

1. J. A. Ledermann F. A. Raja C. Fotopoulou A. Gonzalez-Martin N. Colombo C. Sessa. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6,1):vi24-vi32.
2. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer [Internet]. 2016. Available from: <http://www.dgcg.dk/index.php/guidelines/ovariecancer-guidelines>
3. NORDCAN A of the NCR. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer [Internet]. [cited 2018 Nov 15]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
4. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epitelliale tumorer. 2016;1–25. Available from: <http://www.dgcg.dk/>
5. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
6. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 26];30:2039–45. Available from: www.jco.org/podcasts
7. 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. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Feb 26];15(8):852–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>
8. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V, Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 26];139(1):10–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993045/pdf/nihms810174.pdf>
9. Rebecca Byler Dann, Julie A. DeLoia, Kirsten M. Timms, Kristin K. Zorn, Jennifer Potter, Darl D. Flake II, Jerry S. Lanchbury TCK. BRCA1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. 2012; Available from: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(12\)00177-1/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(12)00177-1/pdf)

