

---

# OLAPARIB (LYNPARZA)

---

KRÆFT I ÆGGESTOKKENE, ÆGGELEDERNE ELLER  
PRIMÆR KRÆFT I BUGHINDEN

# OPSUMMERING

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo (P1) og bevacizumab (P2) som vedligeholdelsesbehandling af patienter med BRCA1/2-mutation i 1. linje efterfølgende kemoterapi.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de 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. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 992.000 DKK per patient.

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

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 525.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 5, ved sammenligning med placebo. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 14 mio. DKK i år 5.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 5, ved sammenligning med bevacizumab. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 1 mio. DKK i år 5.

## 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).

## 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      |
| PFS-kurve    | Progressionsfri overlevelseskurve |
| SAIP         | Sygehusapotekernes indkøbspriser  |

# INDHOLD

---

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| <b>Opsummering</b>      | <b>2</b> |
| Liste over forkortelser | 3        |

---

|  |          |
|--|----------|
| <b>1 Baggrund</b>                      | <b>6</b> |
| 1.1 Problemstilling                    | 6        |
| 1.2 Patientpopulation                  | 6        |
| 1.3 Nuværende behandling               | 6        |
| 1.3 Behandling med olaparib (Lynparza) | 7        |
| 1.3.1 Komparator                       | 8        |
| 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål   | 8        |

---

|  |          |
|--|----------|
| <b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b> | <b>9</b> |
| 2.1 Model, metode og forudsætninger              | 9        |
| 2.1.1 Modelbeskrivelse                           | 9        |
| 2.1.2 Analyseperspektiv                          | 10       |
| 2.1.3 Omkostninger                               | 10       |
| Administrationsomkostninger                      | 11       |
| 2.2 Følsomhedsanalyser                           | 15       |

---

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>3 Resultater</b>       | <b>16</b> |
| 3.2 Ansøgers hovedanalyse | 16        |
| 3.1 Amgros' hovedanalyse  | 17        |

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4 Budgetkonsekvenser</b>                 | <b>19</b> |
| 4.1 Ansøgers estimater                      | 19        |
| 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel     | 19        |
| 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser         | 19        |
| 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser | 20        |

---

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| <b>Diskussion</b> | <b>21</b> |
|-------------------|-----------|

  

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>6 referencer</b> | <b>22</b> |
|---------------------|-----------|

# LOG

| Ansøgning        |   |
|------------------|---|
| Lægemiddelfirma: | AstraZeneca   |
| Handelsnavn:     | Lynparza  |
| Generisk navn:   | Olaparib  |
| Indikation:      | Monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial kræft i æggestokke, æggeleder eller primær kræft i bughinden, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemoterapi |
| ATC-kode:        | L01XX46   |

| Proces                                    |   |
|---|---|
| Ansøgning modtaget hos Amgros:            | 04-09-2019  |
| Endelig rapport færdig:                   | 09-10-2019  |
| Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning: | 35 dage   |
| Arbejdsgruppe:                            | <b>Pernille Winther Johansen</b><br>Line Brøns Jensen<br>Louise Greve Dal<br>Mark Friborg |

| 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 monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin-sensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemo-terapi. AstraZeneca (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af olaparib (Lynparza) og har den 04.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af olaparib (Lynparza) som stan- dardbehandling 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 be- handling med placebo og bevacizumab.

## 1.2 Patientpopulation

Kræft i æggestokkene, kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden benævnes fremadrettet kræft i ægge- stokkene. Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark (1).

Omkring 90 % af alle tilfælde af kræft i æggestokkene er af epitelial type (karcinomer) svarende til ca. 500 nye patienter om året. Non-epiteliale kræftformer udgør resten svarende til ca. 50 nye patienter om året. Den epi- teliale type er en heterogen gruppe med stor variation, hvorfor der findes mange histologiske undertyper. Den histologiske variation gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer (2,3). Histologisk skelnes mellem low- og high-grade epitelialt karcinom, hvor sidstnævnte har den dårligste prognose. Serøst adenokarci- nom er den hyppigst forekomne epiteliale undertype (52 %), hvoraf hovedparten er high-grade serøst adenokar- cinom (HGSC). HGSC udgør ca. 75 % af de samlede high-grade epiteliale karcinomer svarende til 290 nye patien- ter om året (4).

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder spiller antal fødsler og brug af p-piller en væsentlig rolle i livstidsrisikoen (3). Det anslås, at højst 20 % af HGSC er genetisk betinget, med breast cancer (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte (2). Forekomsten af BRCA-mutationer hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk undertype er 15- 20 %, heraf udviser HGSC den højeste frekvens af mutation, mens andre typer af karcinomer (endometroid adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og carcinosarcom) udviser varierende lavere frekvenser (5). BRCA1/2- mutation er associeret med bedre prognose hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk type (6). Ifølge forslag til nationale guidelines anbefales tests for BRCA-mutationsstatus til alle patienter med kræft i æg- gestokkene enten ved diagnose eller recidiv (7). Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patien- ter er BRCA-muterede.

## 1.3 Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er helbredelse, alternativt at forlænge overlevel- sen og øge livskvaliteten.

Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at fjerne alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal opera- tion) samt korrekt stadieinddeling (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 tumorstvæv dvs. ikke-radikalt opererede patienter (og alle stadium-IV og inoperable patienter) tilbydes 1. linjebehandling i form af platinbaseret kemoterapi enten som monoterapi eller i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med et targeteret lægemiddel, som hæmmer VEGF (bevacizumab) (8). I klinisk praksis skelnes der mellem patienter, hvor der er efterladt mere end eller lig med og mindre end 10 mm tumorstvæv efter operation. Sidstnævnte gruppe (< 10 mm) får ikke tilbudt vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

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).

## 1.4 Behandling med olaparib (Lynparza)

### Indikation

Olaparib (Lynparza) er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin-sensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøst epitelial kræft i æggestokkene, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemoterapi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt olaparib i tabletform til:

- Vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) (2014)
- Vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype (2017)
- Vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene (2019)

Olaparib er i Danmark anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, som responderer på platinbaseret kemoterapi.

### Virkningsmekanisme

Olaparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2/3, som er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer DNA-reparation. Når funktionen af PARP 1/2/3 hæmmes, akkumuleres DNA-skader, hvilket slutteligt forårsager celledød. Til forskel fra raske celler har tumorceller ofte defekter i deres DNA-reparationsmekanismer som BRCA-mutationer eller defekt homolog rekombination (homologous recombination deficiency (HRD)), hvilket resulterer i genomisk ustabilitet og akkumulering af mutationer. Effekten af PARP-inhibition er særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation (9).

### Dosering

Olaparib gives i tabletform (2 tabletter á 150 mg, to gange dagligt) indtil uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år, hvis der ikke er sygdomsprogression.

### 1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret placebo og bevacizumab som komparatorer for hhv. P1 og P2, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

| Population   | Komparator  |
|--|-------------|
| <b>P1:</b> Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som ikke er kandidater til bevacizumab          | Placebo     |
| <b>P2:</b> Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som vurderes at være kandidater til bevacizumab | Bevacizumab |

### 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

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

- **P1:** Hvad er værdien af vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med placebo hos nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som ikke er kandidater til bevacizumab?
- **P2:** Hvad er værdien af vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med bevacizumab hos nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene?



## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med olaparib (Lynparza) med behandling med placebo (P1) og bevacizumab (P2). Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitoring, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

I modellen opstartes patienter i behandling med olaparib (Lynparza) i 1. linje, efter de har modtaget en behandlingsperiode (seks cyklusser) med kemoterapi.

For olaparib (Lynparza)-armen er behandlingsslængden baseret på tid til behandlingsophør (TTD) i SOLO1-studiet (10). Da der er et behandlingsloft på to år (behandlingen afsluttes efter maksimalt to år), benyttes behandlingsophørskurver direkte fra studiet som basis for den estimerede behandlingsslængde. Et mindre antal af patienterne i behandling med olaparib (Lynparza) modtager fortsat behandling efter behandlingsloftet, men da det er usikkert hvad der sker med patienter efter 45-50 måneder, antager ansøger, at ingen patienter behandles efter 52 måneder. Dette giver en gennemsnitlig tid til behandlingsophør på 20,4 måneder for olaparib (Lynparza) og 14,9 måneder for placebo.

Behandlingsslængden for bevacizumab er baseret på trunkeede progressionsfri overlevelseskurver (PFS-kurver) fra både ICON7 og GOG-2018 studierne (11,12), der skæres ved 15 måneder. Ansøger argumenterer for, at dette er tilstrækkeligt, da indikationen for bevacizumab i 1. linjebehandling af æggestokkekræft er, at behandlingen skal ske til progression eller til maksimalt 15 måneder, alt efter hvad der forekommer først.

Behandling med bevacizumab består af to faser:

- en indledende fase, hvor det administreres i kombination med kemoterapi
- en vedligeholdelsesfase, hvor bevacizumab administreres alene

Ansøger har inkluderet efterfølgende behandlingslinjer i indsendte analyse. Brugen af efterfølgende behandling til patienter behandlet med olaparib (Lynparza) og placebo er baseret på SOLO1 studiet (10), dog beskriver ansøger, at disse studiedata stadig er meget umodne. I studiet modtog 35 % af patienterne, der blev behandlet med olaparib (Lynparza) efterfølgende behandling, mens 72 % af patienterne i placebo-armen modtog efterfølgende behandling. Patienterne modtog i gennemsnit tre linjer af efterfølgende behandling.

De efterfølgende behandlingslinjer bestod hovedsageligt af kemoterapi, men både patienter i olaparib (Lynparza)-armen og i placebo-armen modtog efterfølgende behandling med en PARP-hæmmer. Det var 19,6 % af patienterne, som modtog efterfølgende behandling og som tidligere havde modtaget olaparib (Lynparza) og 51 % af patienterne i placebo-armen, der efterfølgende modtog behandling, der blev behandlet med en PARP-hæmmer.

Ansøger har antaget, at andelen af patienter der modtager efterfølgende behandling efter 1. linjebehandling med bevacizumab, vil være tilsvarende andelen i placebo-armen.

Ansøger har antaget, at andelen af patienter der modtager olaparib (Lynparza) og niraparib i de efterfølgende behandlingslinjer fordeler sig som hhv. 70 % og 30 %, hvilket argumenteres at være tilsvarende lægemidlernes markedsandel i dansk kontekst.

#### ***Amgros' vurdering***

Ansøger nævner selv i ansøgningen at studiedata endnu er umodne. Det betyder også, at der ikke er data for overlevelse. På baggrund af dette finder Amgros det ikke retvisende at inkludere efterfølgende behandlingslinjer i hovedanalysen.

Ansøgers anvendelse af et behandlingsloft på to år er i overensstemmelse med produktresuméet for olaparib (Lynparza) til 1. linjebehandling og findes acceptabelt.

Amgros ekskluderer efterfølgende behandling i egen hovedanalyse, men accepterer analysens øvrige modeltilgang.

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % per år.

#### Amgros' vurdering

Amgros finder, at analysens perspektiv er i overensstemmelse med gældende metodevejledning og findes acceptabel. Tidshorisonten findes ligeledes acceptabel, da de behandlingsrelaterede omkostninger overvejende falder i de første to år, hvor den aktive behandling med olaparib (Lynparza) og bevacizumab sker.

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøgers analyser inkluderer omkostninger til lægemidler både til intervention og komparatorer. Anvendte priser har ansøger hentet fra Medicinpriser.dk. Lægemidlernes anvendte doser er baseret på de respektive produktresuméer. Se tabel 2.

Ansøger har i indsendte analyse inkluderet omkostninger til olaparib (Lynparza), bevacizumab, niraparib og kemoterapi.

Da bevacizumab administreres som vægtbaseret dosis, har ansøger estimeret gennemsnitsvægten for en patient. Her er den gennemsnitlige vægt fra SOLO1 studiet (10), på 67,2 kg anvendt. Både en dosis på 7,5 mg/kg og en på 15 mg/kg anses i dansk klinisk praksis for at være ligeværdige doseringer. Ansøger antager på baggrund heraf, at fordelingen mellem de to doser er 50 % af patienterne i bevacizumab-armen behandles med hver af doserne. Til efterfølgende behandling med bevacizumab, har ansøger anvendt dosis fra OCEANS studiet (13) på 15 mg/kg.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, AIP, Medicinpriser.dk.

|             | Pakningsstørrelse | Styrke   | Pakningspris [DKK] |
|-------------|-------------------|----------|--------------------|
| Olaparib    | 56 tabletter      | 150 mg   | 19.166,20          |
| Niraparib   | 84 kapsler        | 100 mg   | 63.600,00          |
| Bevacizumab | 4 ml              | 25 mg/ml | 2.199,42           |
| Bevacizumab | 16 ml             | 25 mg/ml | 8.108,09           |
| Doxorubicin | 10 ml             | 2 mg/ml  | 2.752,00           |
| Carboplatin | 45 ml             | 10 mg/ml | 203,00             |
| Paclitaxel  | 50 ml             | 6 mg/ml  | 201,50             |
| Docetaxel   | 4 ml              | 20 mg/ml | 150,00             |
| Cisplatin   | 100 ml            | 1 mg/ml  | 80,00              |

#### Amgros' vurdering

Ansøger har antaget, at 50 % af patienterne i bevacizumab-armen behandles med en dosis på hhv. 7,5 mg/kg og 15 mg/kg. Amgros finder argumentationen for valget mangelfuldt og udfører følsomhedsanalyser, hvor bevacizumab dosis varieres mellem maksimal og minimal dosis.

*Amgros udarbejder scenarieanalyser, der undersøger effekten af varierende bevacizumab dosis. Derudover udskiftes alle lægemiddelpriser angivet i AIP med SAIP. Analysens øvrige omkostninger findes acceptable.*

## Administrationsomkostninger

For bevacizumab og kemoterapi har ansøger estimeret administrationsomkostningerne som et lægebesøg med en takst for cancer omkostning som antages at omfatte 90 minutters behandling. Hertil er yderligere tillagt en omkostning for en times sygeplejerske tid. De anvendte enhedsomkostninger er vist i tabel 3.

Ansøger har valgt ikke at inkludere administrationsomkostninger for olaparib (Lynparza), da det administreres oralt.

Tabel 3: Enhedsomkostninger til lægemiddeladministration.

|               | Enhedsomkostning | Kode            | Kilde  |
|---------------|------------------|-----------------|--|
| Lægebesøg     | 701              | BG50A           | DAGS-takst fra 2017                                      |
| Cancer        | 1.271            | DG30L           | DAGS-takst fra 2017                                      |
| Sygeplejerske | 271              | Time omkostning | Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger |

Ansøger estimerer administrationsomkostninger på baggrund af det tidsforbrug det forventes administrationen med de forskellige lægemidler vil medføre. Behandlingen med bevacizumab antages at vare 30 minutter ved alle administration, på trods af ansøger argumenterer for, at tidsforbruget er større ved de første to administrationer, som forventes at have en varighed på hhv. 90 og 60 minutter, da tolerance overfor lægemidlet undersøges. Ansøger har valgt en konservativ tilgang hvor den ekstra tid til de første to administrationer ikke inkluderes i analysen.

Administration med kemoterapi angiver ansøger ofte vil inkludere infusion med carboplatin, efterfulgt af infusion med liposomal doxorubicin. Hver infusion estimeres at have en varighed på 60 minutter, så den fulde behandling derved antages at have en længde på 120 minutter. De estimerede administrationsomkostninger er vist i tabel 4.

I de tilfælde, hvor bevacizumab og kemoterapi gives i kombination, vil patienten modtage bevacizumab hver anden uge, mens kemoterapi administreres hver fjerde uge. Ansøger antager, at behandling med bevacizumab og kemoterapi kan gives ved samme hospitalsbesøg, hvor bevacizumab behandlingen tager 30 minutter, mens kemoterapien tager 120 minutter.

Tabel 4: Estimerede administrationsomkostninger.

|             | Administrationstid [min.] | Enhedsomkostning [DKK] | Administrationer/måned | Administrationsomkostning/måned [DKK] |
|-------------|---------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Bevacizumab | 30                        | 1.972                  | 1,45                   | 2.739                                 |
| Kemoterapi  | 120                       | 2.243                  | 1                      | 2.152,5                               |

## Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret hospitalsomkostninger til kemoterapi og bevacizumab som et lægebesøg med en add-on cancer takst. Dertil er tillagt en omkostning til en times sygeplejersketid. Amgros finder ikke denne tilgang accep-

tabel, da DRG-taksterne må ses som værende dækkende for alle omkostninger ved en behandling hvorved inklusion af yderligere omkostninger vil medføre en overestimering af omkostningerne. Amgros ekskluderer omkostninger for en times sygeplejersketid og for det ambulante besøg fra egen hovedanalyse, da dette forventes at være inkluderet i DAGS-cancer-taksten.

*Amgros ekskluderer omkostninger til en times sygeplejersketid og DAGS-taksten for et ambulante besøg i forbindelse med kemoterapi. Analysens øvrige omkostninger findes acceptable.*

## Hospitalsomkostninger

Omkostninger til monitorering af de forskellige behandlingsalternativer estimerer ansøger på baggrund af DAGS-takster fra 2017, der er fremskrevet til 2019-niveau. Ansøger har antaget, at omkostninger til blodprøver er inkluderet i taksten for et lægebesøg og inkluderer derfor ikke dette separat. Der er inkluderet omkostninger til læge/sygeplejerske-besøg, CT-scanning og vaginal ultralydsscanning, se tabel 5.

Tabel 5: DAGS-takster anvendt til estimering af monitoreringsomkostninger.

|                    | Pris  | Kode  | Beskrivelse              | Kilde             |
|--------------------|-------|-------|--------------------------|-------------------|
| Læge/sygeplejerske | 1.271 | DG30L | Cancer                   | DAGS-takster 2017 |
| CT-scanning        | 2.120 | PG14F | CT-scanning, kompliceret | DAGS-takster 2017 |
| Vaginal ultralyd   | 1.292 | PG14J | UL-scanning, kompliceret | DAGS-takster 2017 |

I mangel på viden om gennemsnitligt antal monitoreringsbesøg for de forskellige behandlingsalternativer, baseres ansøgers estimerer på antagelser fra egen medicinske afdeling. Ansøgers estimerer er vist i tabel 6.

Tabel 6: Estimeret antal besøg per måned for de forskellige behandlingsalternativer, samt estimeret månedlig monitoreringsomkostning.

|                            | Olaparib (Lynparza) | Bevacizumab      | Placebo          | Kemoterapi       |
|----------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Lægebesøg                  | 1                   | 0,33             | 0,33             | 1                |
| Sygeplejerskebesøg         | 1                   | 1,45             | 0,33             | 1                |
| CT-scanning                | 0,33                | 0,33             | 0,33             | 0,33             |
| Vaginal ultralyd           | 0,2                 | 0,2              | 0,2              | 0,2              |
| <b>Månedlig omkostning</b> | <b>3.507 DKK</b>    | <b>3.220 DKK</b> | <b>1.817 DKK</b> | <b>3.507 DKK</b> |

## Amgros' vurdering

*Amgros finder ansøgers tilgang meget usikker og har derfor været i kontakt med klinikere for at få valideret modellens antagelser. De adspurgte klinikere giver udtryk for, at vaginal ultralyd ikke anvendes, hvorfor det ekskluderes fra Amgros' hovedanalyse.*

## Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger af grad  $\geq 3$ , med en frekvens på mindst 2 % i mindst én af behandlingsarmene. Dette er gjort ved at multiplicere antallet af patienter, der er i behandling et pågældende år, med bivirkningsfrekvensen for den behandling patienten modtager. Omkostningerne til de behandlingsrelaterede bivirkninger inkluderes det første år patienten modtager behandlingen, da ansøger argumenterer for at det er i denne periode patienter oplever flest bivirkninger.

Da behandlingen med bevacizumab sker i kombination med kemoterapi argumenterer ansøger for, at der kan være bivirkninger i bevacizumab-armen der skyldes behandling med kemoterapien. Derfor har ansøger valgt at trække bivirkningsfrekvensen for kemoterapi fra bivirkningsfrekvensen for bevacizumab i analysen.

Bivirkningsfrekvenserne for olaparib (Lynparza) og placebo er hentet fra SOLO1 studiet (10), mens frekvenserne for bevacizumab er hentet fra ICON7 studiet (11), eftersom GOG-0218 studiet (12) ifølge ansøger ikke inkluderer bivirkningsfrekvenser for grad  $\geq 3$  for største delen af bivirkningerne separat.

Tabel 7: Bivirkningsfrekvenser til de forskellige behandlingsalternativer.

|                               | Olaparib [%] | Bevacizumab [%] | Placebo [%] | Kemoterapi [%] |
|-------------------------------|--------------|-----------------|-------------|----------------|
| Træthed                       | 3,8          | 0               | 15          | 0              |
| Hovedpine                     | 0,4          | 0               | 2,3         | 0              |
| Anæmi                         | 24,3         | 0               | 1,5         | 0              |
| Diarré                        | 3,1          | 0               | 0           | 0              |
| Hypertension                  | 0            | 6,2             | 0           | 0,3            |
| Neutropeni                    | 8,5          | 16,5            | 4,6         | 15,1           |
| Febril neutropeni             | 0            | 2,6             | 0           | 1,9            |
| Trombocytopeni                | 0,9          | 3,5             | 1,5         | 2,0            |
| Venøs tromboembolisk event    | 0            | 4,3             | 0           | 1,7            |
| Arteriel tromboembolisk event | 0            | 2,7             | 0           | 1,3            |

Omkostninger relateret til bivirkninger estimerer ansøger ved brug af DRG/DAGS-takster. De valgte takster er præsenteret i tabel 8.

Tabel 8: DRG/DAGS-takster anvendt til estimering af omkostninger ved bivirkninger.

|                                      | Omkostningspost           | Takst [DKK] | Beskrivelse  | Kilde                                     |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------|--|---|
| Flere bivirkninger                   | Læge-/ sygeplejerskebesøg | 1.271       | Cancer   | DAGS-takst, 2017 DG30L                    |
| Kvalme/ opkast/ diarré               | Hospitalisering           | 22.021      | Andre sygdomme i fordøjelsesorganer, pat. mindst 18 år                     | DRG-takst, 2019 DRG06MA14                 |
| Opkast/ diarré/ anæmi/ neutropeni    | Blodprøve                 | 23          | ALAT: P-alanintransaminase and BILI: P-bilirubiner                         | Rigshospitalets parakliniske priser, 2017 |
| Diarré                               | Telefon konsultation      | 136         | Telefon- og email konsultation, samt skriftlig kommunikation ved prøvesvar | DAGS-takst, 2017, BG50G                   |
| Anæmi                                | Blodtransfusion           | 3.442       | Transfusion af blod, øvrig   | DAGS-takst, 2017, PG12E                   |
| Hypertension                         | Hospitalisering           | 15.364      | Hypertension   | DRG-takst, 2019 DRG05MA11                 |
| Febril neutropeni                    | Hospitalisering           | 19.351      | Feber af ukendt årsag, pat. mindst 18 år, uden biopsi og/eller scopi       | DRG-takst, 2019 DRG16MA06                 |
| Trombocytopeni                       | Hospitalisering           | 38.582      | Granulo- og trombocytopeni   | DRG-takst, 2019 DRG16MA03                 |
| Venøs/ arteriel tromboembolisk event | Hospitalisering           | 32.443      | Lungeemboli  | DRG-takst, 2019 DRG04MA04                 |

I tabel 9 er de estimerede enhedsomkostning for hver af bivirkningerne inkluderet i ansøgers analyse præsenteret.

Tabel 9: Estimerede enhedsomkostninger ved inkluderede bivirkninger.

|                               | Enhedsomkostning [DKK] | Antagelse   |
|-------------------------------|------------------------|---|
| Træthed                       | 1.271                  | Et ekstra lægebesøg   |
| Diarré                        | 1.399                  | 70 % af patienterne har et ekstra lægebesøg, 3 ekstra blodprøver, 2 % af patienterne indlægges  |
| Hovedpine                     | 1.271                  | Et ekstra lægebesøg   |
| Anæmi                         | 2.823                  | Alle patienter modtager tre ekstra blodprøver. 80 % af patienterne får blodtransfusion  |
| Hypertension                  | 7.682                  | 50 % af patienterne indlægges   |
| Neutropeni                    | 44                     | To ekstra blodprøver  |
| Febril neutropeni             | 19.351                 | Alle patienter indlægges  |
| Trombocytopeni                | 3.425                  | 50 % af patienterne modtager et ekstra sygeplejerskesbesøg og 50 % af disse patienter modtager blodtransfusion, 5 % af patienterne indlægges. |
| Venøs tromboembolisk event    | 32.443                 | Alle patienter indlægges  |
| Arteriel tromboembolisk event | 32.443                 | Alle patienter indlægges  |

### Amgros' vurdering

Amgros finder argumentationen for de valgte antagelser, der ligger til grund for estimeringen af bivirkningernes enhedsomkostninger mangelfuld. Amgros har været i kontakt med klinikere for at få valideret modellens antagelser. De adspurgte klinikere giver udtryk for, at de nævnte bivirkninger kun meget sjældent medfører indlæggelse. På baggrund af dette vil antallet af patienter der indlægges efter bivirkningerne; hypertension, febril neutropeni, venøs tromboembolisk event og arteriel tromboembolisk event blive reduceret til 10 %, mens de resterende patienter vil modtage ambulante behandling.

### Patientomkostninger

Ansøgers analyse inkluderer omkostninger til patienttid ved monitoreringsbesøg på hospitalet. Den gennemsnitlige tid for hvert besøg er baseret på den effektive behandlingstid på hospitalet, se tabel 10.

Tabel 10: Patienttid associeret med monitoreringsbesøg.

| Omkostningsenhed | Patienttid [minutter] |
|------------------|-----------------------|
| Konsultation     | 20                    |
| CT-scanning      | 30                    |
| Vaginal ultralyd | 30                    |

For at estimere de samlede gennemsnitlige omkostninger til patienttid og transport har ansøger estimeret gennemsnitligt antal monitoreringsbesøg per måned for hver af behandlingsalternativerne. Ansøger antager, at lægebesøg og vaginal ultralyd forekommer ved samme besøg når det er muligt, mens CT-scanninger antages altid at blive foretaget ved et separat besøg.

Patienttiden værdisættes i henhold til Amgros' katalog for enhedsomkostninger og er derved estimeret at være 182,72 DKK per time. Transportomkostninger til og fra hospitalsbesøg er estimeret til at være 100 DKK hver vej,

hvilket også er baseret på Amgros' katalog for enhedsomkostninger. Ansøgers estimater til patienttid og transport er vist i tabel 11.

Tabel 11: Estimeret patientomkostning til tid og transport for komparatorer og intervention.

|                                   | Olaparib   | Bevacizumab | Placebo    | Kemoterapi |
|-----------------------------------|------------|-------------|------------|------------|
| Antal besøg per måned             | 2,33       | 2,11        | 1,00       | 2,33       |
| Patienttid, besøg [timer]         | 0,93       | 0,86        | 0,49       | 0,93       |
| Patienttid omkostning [DKK]       | 171        | 157         | 89         | 171        |
| Transportomkostning [DKK]         | 467        | 422         | 201        | 467        |
| <b>Omkostning per måned [DKK]</b> | <b>637</b> | <b>579</b>  | <b>290</b> | <b>637</b> |

### Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang, dog ekskluderes tidsforbruget til vaginal ultralyd på baggrund af tidligere omtalte korrespondance med klinikere.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en række envejs-følsomhedsanalyser:

- Variation af diskonteringsraten til 3 % og 5 %
- Variation af lægemiddelprisen for olaparib (Lynparza) med  $\pm 20$  %
- Variation af lægemiddelprisen for bevacizumab med  $\pm 20$  %
- Variation af monitoreringsomkostningerne med  $\pm 20$  %
- Variation af administrationsomkostningerne med  $\pm 20$  %
- Variation af patienttids- og transportomkostninger med  $\pm 20$  %
- Variation af omkostninger forbundet med bivirkninger med  $\pm 20$  %

Udover ovenstående følsomhedsanalyser har ansøger også udført en række scenarieanalyser:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Tidshorisont på 5 år
- Variation i antal efterfølgende behandlingscyklusser med kemoterapi
- Variation i andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling med en PARP-hæmmer
- Variation i andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling med bevacizumab i olaparib (Lynparza)-armen og i placebo-armen
- Inklusion af hætteglassdeling
- Inklusion af omkostninger til BRCA-test

### Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet en lang række følsomhedsanalyser for at undersøge analysernes usikkerheder. Dette er i tråd med Amgros' metodevejledning. Resultaterne af analyserne bliver ikke præsenteret, da Amgros har ændret i en række forudsætninger, og præsenterer egen hovedanalyse på baggrund af disse.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 12 og tabel 13.

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

Tabel 12: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for olaparib (Lynparza) og placebo hvor efterfølgende behandling er inkluderet, DKK.

|                            | Olaparib (Lynparza) | Placebo    | Inkrementelle omkostninger |
|----------------------------|---------------------|------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| Hospitalsomkostninger      | 297.791             | 202.873    | 94.919                     |
| Bivirkninger               | 735                 | 94         | 641                        |
| Patientomkostninger        | 39.808              | 39.004     | 804                        |
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]                 |

Ansøger estimerer i analysen, hvor Olaparib (Lynparza) sammenlignes med bevacizumab, de inkrementelle omkostninger per patient til ca. [REDACTED].

Tabel 13: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for olaparib (Lynparza) og bevacizumab hvor efterfølgende behandling er inkluderet, DKK.

|                            | Olaparib (Lynparza) | Bevacizumab | Inkrementelle omkostninger |
|----------------------------|---------------------|-------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]          | [REDACTED]  | [REDACTED]                 |
| Hospitalsomkostninger      | 297.745             | 334.808     | -37.063                    |
| Bivirkninger               | 735                 | 1.938       | -1.203                     |
| Patientomkostninger        | 39.808              | 37.500      | 2308                       |
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]          | [REDACTED]  | [REDACTED]                 |



## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende punkter:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- En times sygeplejersketid ekskluderes ved administrationsomkostninger for kemoterapi

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 14 og tabel 15.

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. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 992.000 DKK per patient.

Tabel 14: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK.

|                            | Olaparib (Lynparza) | Placebo    | Inkrementelle omkostninger |
|----------------------------|---------------------|------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| Hospitalsomkostninger      | 191.765             | 46.241     | 145.524                    |
| Patientomkostninger        | 34.512              | 27.526     | 6.986                      |
| Bivirkninger               | 735                 | 94         | 641                        |
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]                 |

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

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 525.000 DKK per patient.

Tabel 15: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med bevacizumab, DKK.

|                            | Olaparib (Lynparza) | Bevacizumab | Inkrementelle omkostninger |
|----------------------------|---------------------|-------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]          | [REDACTED]  | [REDACTED]                 |
| Hospitalsomkostninger      | 191.765             | 210.819     | -19.054                    |
| Patientomkostninger        | 34.512              | 33.018      | 1.494                      |
| Bivirkninger               | 735                 | 387         | 348                        |
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]          | [REDACTED]  | [REDACTED]                 |

### 3.3 Amgros følsomhedsanalyse

Ansøger har argumenteret for, at bevacizumab anvendes i en dosis på 7,5 mg/kg og 15 mg/kg i dansk klinisk praksis. I mangel på estimat af hvor stor en andel af patienter der modtager de forskellige doser, har ansøger antaget at 50 % af patienterne modtager den lave dosis og ligeledes 50 % modtager den høje dosis.

Da Amgros har fundet dette estimat usikkert, præsenteres der i tabel 16 en følsomhedsanalyse der undersøger i hvor høj grad variation i dosis af bevacizumab vil påvirke analysens resultat.

Følsomhedsanalysen bygger på to scenarier; et hvor alle patienter modtager den lave dosis på 7,5 mg/kg og et hvor alle patienter modtager den høje dosis på 15 mg/kg. Følsomhedsanalysen viser at resultatet i høj grad varierer, ved ændring af dosis.

Tabel 16: Amgros' følsomhedsanalyse af bevacizumab dosis.

|                       | Inkrementelle omkostning [DKK] |
|-----------------------|--------------------------------|
| Hovedanalyse          | Ca. 418.000                    |
| Lav dosis bevacizumab | Ca. 492.000                    |
| Høj dosis bevacizumab | Ca. 307.000                    |

## 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 estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 17 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 17: 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) | 10                               | 45   | 46   | 46   | 46   | 0                                     | 1    | 3    | 4    | 4    |
| Placebo             | 27                               | 3    | 3    | 3    | 3    | 35                                    | 34   | 33   | 33   | 32   |
| Bevacizumab         | 12                               | 1    | 1    | 1    | 1    | 15                                    | 15   | 14   | 14   | 14   |

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøgers estimerede patientantal findes acceptabelt.

#### 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] i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 18.

Tabel 18: 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

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse hvor resultatet fra Amgros hovedanalyse anvendes. Dog inkluderes efterfølgende behandling, da Medicinrådets Fagudvalg for kræft i æggestokkene, har beskrevet i mer-værdirapporten, at hvis olaparib (Lynparza) anvendes i 1. linje, vil det ikke blive anvendt i 2. linje, da der ikke er evidens der understøtter sekventiel behandling med PARP-hæmmere på nuværende tidspunkt.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Resultatet fra Amgros hovedanalyse anvendes, dog inkluderende efterfølgende behandling
- Budgetkonsekvenser for de to komparatorer præsenteres separat

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5, se tabel 19.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 14 mio. i år 5.

Table 19: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for olaparib (Lynparza) og placebo, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i 5 år, se tabel 20.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 1 mio. i år 5.

Table 20: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for olaparib (Lynparza) og placebo, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

## DISKUSSION

Behandlingen med olaparib (Lynparza) har for både placebo (P1) og bevacizumab (P2) høje meromkostninger, og det gør sig gældende at resultaterne i analyserne med begge komparatorer i høj grad er drævet af omkostningerne til olaparib (Lynparza).

Olaparib (Lynparza) er i dag godkendt til behandling i 2. linje. Medicinrådets Fagudvalg for æggestokkekræft beskriver i merværdirapporten, at patienter der tilbydes olaparib (Lynparza) i 1. linje, ikke vil blive behandlet med en PARP-hæmmer (niraparib eller olaparib) i 2. linje ved sygdomstilbagefald, da der ikke er evidens der understøtter sekventiel behandling på nuværende tidspunkt. Dette er afspejlet i budgetkonsekvensanalysen. Hvis klinisk praksis ændres og sekventielbehandling indføres vil budgetkonsekvenserne øges kraftigt.

Amgros' hovedanalyse med estimeret omkostning per patient inkluderer ikke omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer da det vurderes der er stor usikkerhed ved at inkludere disse, da studierne endnu ikke har modne overlevelsedata.

## 6 REFERENCER

1. NORDCAN. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [Internet]. 2019. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
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. 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):vi24–32.
4. H H. Dansk Gynækologisk Cancer Database landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. 2017.
5. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet needs in ovarian cancer: dividing histologic subtypes to exploit novel targets and pathways. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Sep 16];13(6):698–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23675882>
6. Huang YW. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. *Med (United States)*. 2018 Jan 1;97(2).
7. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaakær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund LNTE. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med overieccancer. 2018.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25. Available from: <http://www.dgcg.dk/>
9. 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* [Internet]. 2015 Apr 23 [cited 2019 Sep 16];58(8):3302–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761096>
10. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484–96.
12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473–83.
13. 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](http://www.jco.org/podcasts)

