
NIRAPARIB (ZEJULA)

KRÆFT I ÆGGESTOKKENE, ÆGGELEDERNE ELLER
PRIMÆR KRÆFT I BUGHINDEN

OPSUMMERING

Baggrund

Niraparib (Zejula) er som monoterapi indiceret til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggeledere og primær kræft i bughinden. Omkring 250 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Tesaro.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med niraparib (Zejula) sammenlignet med olaparib (P1) og placebo (P3) som vedligeholdelsesbehandling af patienter der er hhv. BRCA1/2-muterede og ikke-muterede. Ansøger har valgt ikke at estimere de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af niraparib sammenlignet med bevacizumab (P2).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af niraparib (Zejula) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for niraparib (Zejula) følgende for hhv. P1, P2 og P3:

- P1: Ca. 110.000 DKK
- P2: Da ansøger ikke har indsendt en analyse for denne komparator, er det ikke muligt for Amgros at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger
- P3: Ca. 690.000 DKK

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af niraparib (Zejula) som standardbehandling vil være ca. 3 mio. DKK og 20-33 mio. DKK for hhv. P1 og P3.

Konklusion

Behandling med niraparib (Zejula) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo (SoC). Behandling med niraparib (Zejula) er sammenlignet med olaparib ligeledes forbundet med meromkostninger af betydelig størrelse. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for niraparib (Zejula), ved sammenligning med både SoC og olaparib.

Det er ikke muligt for Amgros at estimere meromkostningerne ved behandling med niraparib (Zejula) sammenlignet med bevacizumab, da ansøger ikke har indsendt dokumentation for dette.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HGSC	High-Grade serøst adenokarcinom
SoC	Standard of Care
BRCA	Breast cancer
gBRCAmut	Patienter med BRCA-mutation
non-gBRCAmut	Patienter uden BRCA-mutation

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med niraparib (Zejula)	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	12
2.1.3 Omkostninger	12
Omkostninger til blodmonitorering	13
2.2 Følsomhedsanalyser	13

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	16
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	16
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	16

4 Budgetkonsekvenser	18
4.1 Ansøgers estimater	18
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	18
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	19
4.2.1 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	20

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

6 referencer	22
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Tesaro
Handelsnavn:	Zejula
Generisk navn:	Niraparib
Indikation:	Monoterapi 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.
ATC-kode:	L01XX54

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	19-09-2018
Endelig rapport færdig:	17-12-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	90 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Lianna Christensen Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friborg

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Niraparib (Zejula) er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med platin sensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden. Tesaro (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af niraparib (Zejula) og har den 19.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af niraparib (Zejula) som standardbehandling på danske sygehuse 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 inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af niraparib (Zejula) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med niraparib (Zejula) med behandling med olaparib og SoC (placebo).

1.2 Patientpopulation

HGSC i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden, opstår i langt de fleste tilfælde (> 90 %) i epitelceller. Fremadrettet bliver de samlet kaldt for kræft i æggestokkene. Kræft i æggestokkene er en heterogen gruppe med forskellige histologiske undertyper. 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 II, III eller IV på henholdsvis 68 %, 36 % og 25 % (tal fra 2005-2014) (2).

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer har været beskrevet. Antal fødsler og brug af p-piller (beskyttende) 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).

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 tumorvæv (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.-linie behandling, 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.-linie behandling en platinbaseret kombinationskemoterapi i form af enten carboplatin og paclitaxel eller carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin. Behandlingen afhænger endvidere af patienternes BRCA1/2 mutationstatus:

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

Til patienter med mutation i BRCA1/2 og platin-sensitivt recidiv tilbydes vedligeholdelsesbehandling med poly (adenosin disphosphat [ADP]-ribose) polymerase (PARP)-hæmmeren olaparib, såfremt de har respons på 2.-linie platinbaseret kombinationskemoterapi (4).

Patienter uden BRCA 1/2-mutation

Størstedelen af patienterne, der ikke fik bevacizumab i 1.-linie behandling, tilbydes bevacizumab i kombination med ovenstående platinbaserede kombinationskemoterapi i 2.-linie behandling, 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.-linie behandling, introduceres en ny linie platinbaseret kemoterapi. Hvis patienten ikke har fået bevacizumab tidligere, kan det tilbydes som beskrevet ovenfor. Nuværende behandlingsalgoritme efter 1.-linie behandling 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.-linje behandling.

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

*1.-linie behandling 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 niraparib (Zejula)

Indikation

Niraparib 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.

Virkningsmekanisme

Niraparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2. PARP 1/2 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

Niraparib gives i kapselform, 100 mg, 3 kapsler dagligt, som vedligeholdelsesbehandling og administreres indtil tilbagefald af sygdommen eller intolerable bivirkninger måtte opstå.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret hhv. olaparib, bevacizumab og placebo som komparatorer for P1-3, 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.	Olaparib
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.	Bevacizumab
P3: Patienter uden BRCA1/2-mutation og med recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeleder eller primær kræft i bughinden. Patienterne skal være platinsensitive, dvs. responderet (komplet eller partiel respons) på platinbaseret kemoterapi.	Placebo

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af niraparib som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med olaparib hos patienter med BRCA1/2-mutation og platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi
- **P2:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med bevacizumab hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi
- **P3:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder niraparib vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med placebo hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med niraparib (Zejula) med behandling med olaparib og placebo (SoC). Ansøger har valgt ikke at inkludere en sammenligning af niraparib (Zejula) med bevacizumab. Dette begrundes med at der ikke er tilgængelige data for bevacizumab hvor der differentieres mellem patienter med BRCA-mutation (gBRCAmut) og patienter uden BRCA-mutation (non-gBRCAmut). Derudover argumenterer ansøger yderligere at bevacizumab ikke benyttes på samme måde som niraparib (Zejula), da bevacizumab indiceres i kombination med kemoterapi og efterfølgende fortsættes som vedligeholdelsesbehandling, mens niraparib (Zejula) først initieres når en patient har afsluttet kemoterapi med komplet eller delvis respons. Det gør at progressionsfri overlevelse i kliniske studier for bevacizumab måles fra kemoterapi initieres, hvilket ikke er tilfældet for niraparib (Zejula).

Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den seneste indsendte model, som præsenteres herunder.

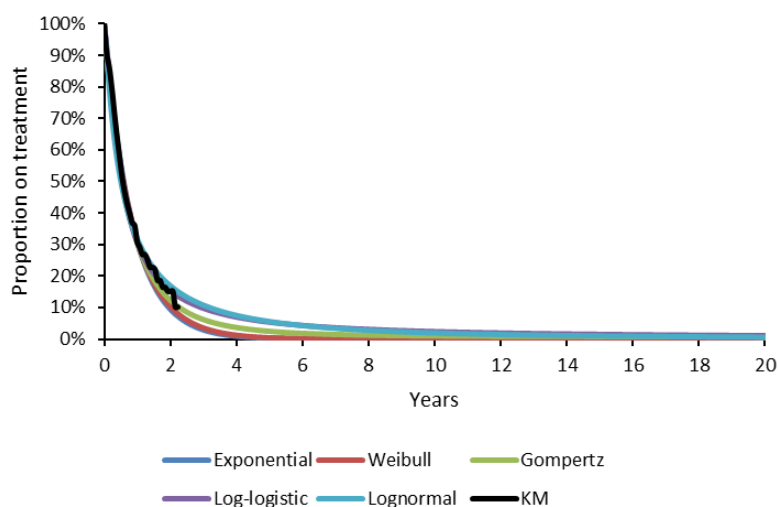
2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

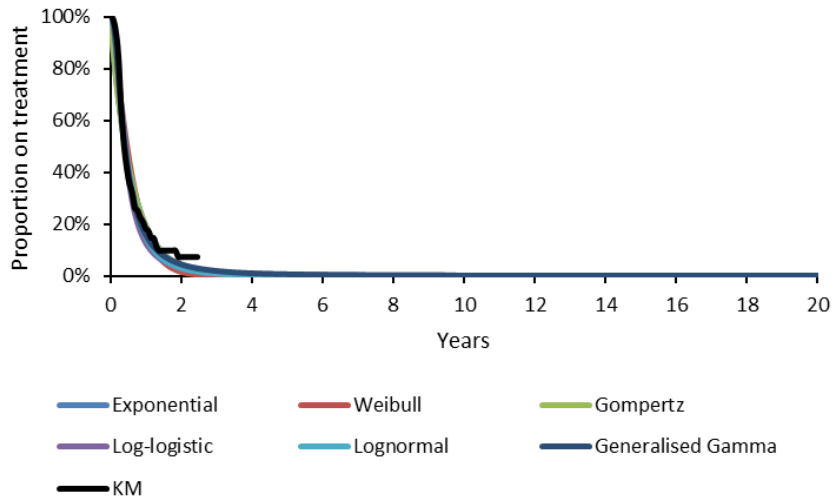
Ansøger har indsendt en patient survival model for behandling af patienter i de nævnte populationer. I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger per patient der behandles med niraparib (Zejula) sammenlignet med placebo (SoC) for non-gBRCAmut patienter og med olaparib for gBRCAmut patienter. Analysen medtager omkostninger til lægemidler, bivirkninger, patientomkostninger og blodmonitorering for en periode på fem år.

Ansøger har ekstrapoleret individuelle patientdata fra ENGOT-OV16/NOVA studiet for at estimere den gennemsnitlige behandlingstid for niraparib (Zejula), eftersom alle patienter i ENGOT-OV16/NOVA studiet endnu ikke havde afsluttet deres behandling ved seneste opfølgingsdato. Den gennemsnitlige behandlingstid blev estimeret for niraparib (Zejula) og for SoC ved at ekstrapolere tid til behandlingsafbrydelse (TTD) for både non-gBRCAmut og gBRCAmut kohorter. Parametriske kurver blev fittet til Kaplan-Meier (KM) kurverne for TTD. De følgende seks parametriske distributioner blev undersøgt i forhold til bedste fit til KM kurverne; eksponential, weibull, log-logistisk, lognormal og generaliseret gamma.

Figur 1 og figur 2 viser KM kurven for TTD og de parametriske distributioner for populationen med non-gBRCAmut for hhv. niraparib (Zejula) og SoC.

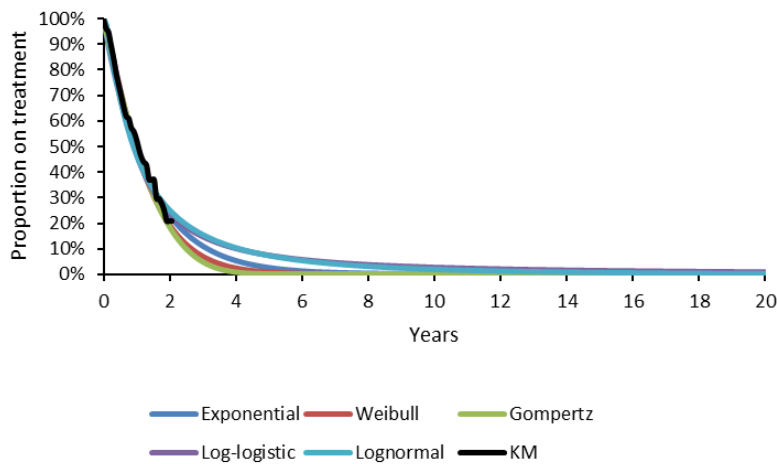


Figur 1: Niraparib TTD KM og parametriske distributioner for tid til behandlingsophør for non-gBRCAmut.

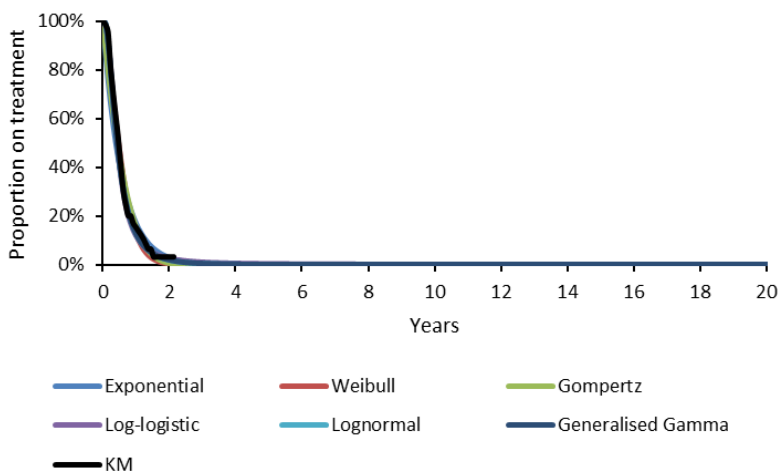


Figur 2: SoC TTD KM parametrisk distributioner for tid til behandlingsophør for non-gBRCAmut.

Figur 3 og Figur 4 viser KM kurven for TTD og de parametriske distributioner for populationen med gBRCAmut for hhv. niraparib (Zejula) og SoC.

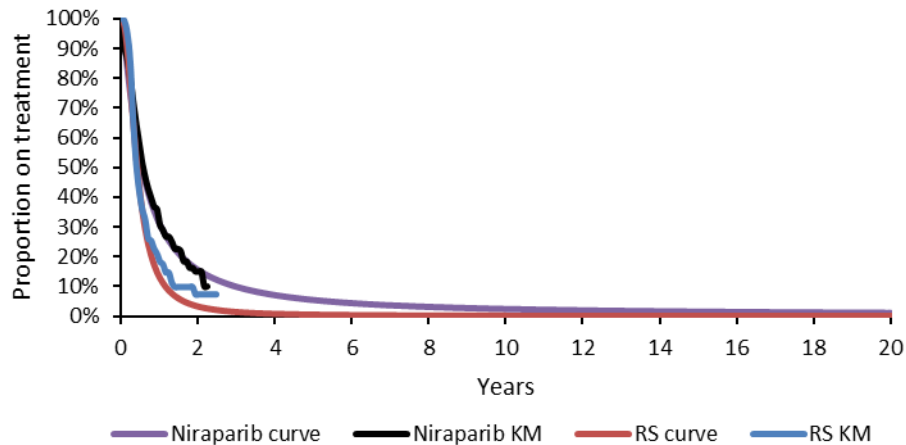


Figur 3: Niraparib TTD KM og parametriske distributioner for tid til behandlingsophør for gBRCAmut.

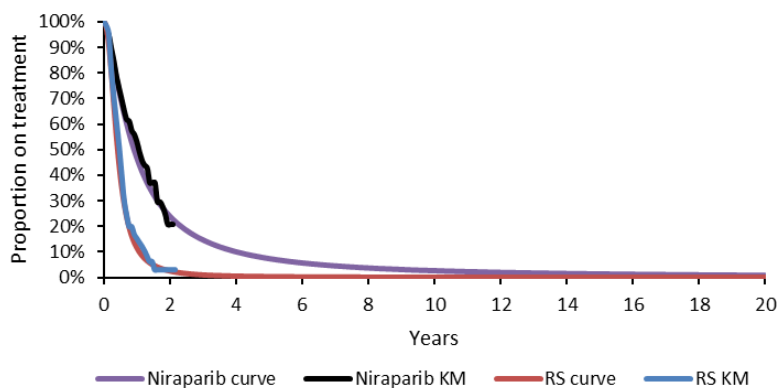


Figur 4: SoC TTD KM og parametriske distributioner for tid til behandlingsophør for gBRCAmut.

Ansøgers har valgt distributioner på basis af en række statistiske test af fit (Akaike Information Criterion [AIC] and Bayesian Information Criterion [BIC]) og visuel inspektion. For non-gBRCAmut populationen vurderede ansøger at bedste fit for både niraparib og SoC var den log-logistiske distribution. Se figur 5. For gBRCAmut populationen vurderede ansøger ligeledes, at bedste fit var den log-logistiske distribution. Se figur 6.



Figur 5: Niraparib (Zejula) og SoC TTD KM log-logistisk parametriske distributioner for tid til behandlingsophør for non-gBRCAmut.



Figur 6: Niraparib og SoC TTD KM og log-logistisk parametriske distributioner for tid til behandlingsophør for gBRCAmut.

Ansøger har valgt for begge populationer at afgrænse TTD kurverne til 20 år, på baggrund af en antagelse om, at det ikke er klinisk plausibelt at der er patienter i behandling i mere end 20 år. Dette har virksamheden fået valideret af en klinisk ekspert. Ansøger vælger dog kun at inkludere de lægemiddelmomkostninger der ligger inden for en tidsperiode på de første fem år trods ekstrapolering af TTD kurver til 20 år.

Ansøger antager, at behandlingens længde for olaparib er identisk med behandlingens længde for niraparib (Zejula) for gBRCAmut populationen. Denne antagelse er lavet på baggrund af en sammenligning af progressionsfri overlevelse (PFS) mellem olaparib og niraparib (Zejula).

Amgros' vurdering

Ansøgers model er meget forsimplet i forhold til det pågældende sygdomsforløb. At afgrænse omkostninger til lægemidler til kun at omfatte de første fem år, vurderes at føre til en underestimering, og Amgros mener at ansøgers valg om kun at inkludere omkostninger for de første fem år udelukkende, vil føre til en underestimering, når de estimerer at der vil være en lille andel af patienterne der er i behandling i 20 år.

Ansøger har ikke undersøgt den valgte parametriske funktions tilpasning til de observerede studiedata ved illustration af log kumulative hazard plots, hvilket er et krav i Amgros metodevejledning, når ansøger udfører ekstrapolering af kliniske forløbsdata.

Ansøgers antagelse om at olaparib og niraparib (Zejula) har behandlingslængder af samme varighed medfører usikkerhed, og den mindste variation i behandlingslængden mellem de to lægemidler vil have stor indflydelse på de inkrementelle omkostninger, da analysen hovedsagligt er drevet af lægemiddelomkostninger. Derfor findes en følsomhedsanalyse, hvor behandlingslængden mellem de to lægemidler varieres, relevant i forhold til at klarlægge betydningen af denne antagelse.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor lægemiddelomkostninger inkluderes for 20 år, som er den periode, ansøger selv har estimeret, at nogle patienter vil være i behandling.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 5 år, hvor omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer. Begrænsningen af tidshorizonten til fem år er ikke acceptabel, da der er lægemiddelomkostninger efter denne periode.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt doser baseret på ENGOT-OV16/NOVA studiet for niraparib (Zejula) i analysen. Det betyder, at alle patienter modtager 300 mg dagligt i den første cyklus, og dosisjusteres de følgende cyklusser hvorefter de når et plateau i cyklus fem.

Ansøger har for olaparib anvendt en opstarts-dosis på 600 mg dagligt for alle patienter som anbefales i SPC'et. Patienter i behandling med olaparib kan lige som patienter i behandling med niraparib (Zejula) blive dosisreduceret til en daglig dosis på 400 mg, men da virkningen bag olaparib har valgt en flad prissætning for olaparib, argumenterer ansøger, at en dosisreduktion vil have indflydelse på lægemiddelomkostningerne for olaparib.

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (august 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Niraparib	100 mg kapsel	1 stk.	757,14	Medicinpriser.dk
Olaparib	100 mg tablet	1 stk.	351,03	Medicinpriser.dk
	150 mg tablet	1 stk.	351,03	Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Ansøger har angivet at der er to styrker af olaparib, begge i tabletform. Udover de styrker ansøger har angivet, findes også en 50 mg olaparib kapsel hvor anbefalede daglige dosis er 800 mg. Behandling med 50 mg kapsler vil føre til en besparelse i forhold til tablet-behandlingen, da dosisreduktion her vil have indflydelse på lægemiddelomkostningerne, da det medfører en reduktion af det daglige antal olaparib-kapsler. Det er blevet Amgros bekendt, at 50 mg kapslerne vil blive taget af markedet inden for den nærmeste fremtid.

Amgros vurderer at ansøgers tilgang er acceptabel og er i tråd med lægemidlernes SPC.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til bivirkninger, men argumenterer at de fleste bivirkningerne forbundet med de pågældende lægemidler er asymptomatiske, og meget sjældent fører til indlæggelse, men håndteres i form af dosisjustering. Derfor antager ansøger, at hver forekomst af bivirkning fører til ét besøg ved en læge. Enhedsomkostningen forbundet med lægebesøg estimeres af ansøger ved brug af en DRG-takst (DRG: BG50A – ambulant besøg, pat. Mindst 7 år).

Omkostningerne baseres på risikoen for grad 3 og 4 bivirkninger, mens ansøger antager at ingen økonomiske konsekvenser er forbundet med bivirkninger af grad 1-2. Bivirkninger rapporteret for ≥ 10 % af patienterne i en af behandlingsgrupperne i ENGOT-OV16/NOVA studiet, eller med mindst 1 % forskel mellem niraparib (Zejula) og SoC-gruppen blev inkluderet. Lignende incidents rater for olaparib har ansøger hentet fra NICE tekniske vurdering af olaparib (6).

Amgros' vurdering

Den valgte metode til at estimere bivirkninger, vurderes at være en meget forsimplet tilgang, og vil formentlig underestimere omkostningerne forbundet med at behandle med niraparib (Zejula), da frekvensen af bivirkninger for denne generelt er højere end for SoC og olaparib.

Valget om at inkludere bivirkninger med en frekvens på ≥ 10 % vurderes at være en høj grænse som ligeledes formentlig medfører en underestimering af de reelle omkostninger til bivirkninger for niraparib (Zejula).

Amgros accepterer den valgte tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger trods stor usikkerhed forbundet med disse estimater.

Omkostninger til blodmonitorering

Ansøger antager at monitoreringen af patienter er ens for de forskellige lægemidler i analysen, og derfor ikke inkluderet i analysen, med undtagelse af tre komplette blodtællinger for niraparib (Zejula). Ansøger angiver at disse er inkluderet, da der i SPC for niraparib (Zejula) er anbefalet monitorering af komplet blodtælling i de første måneders behandling med niraparib (Zejula). Enhedsprisen har ansøger hentet fra Region Sjællands offentlige liste over priser på laboratorieydelser (7).

Amgros' vurdering

Amgros godtager ansøgers tilgang til estimering af disse omkostninger, da det vurderes at have begrænset indflydelse på resultaterne.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for ekstra blodprøver og ambulatoriebesøg i forbindelse med bivirkninger. Ansøger antager en 14 km rejsedistance hvilket giver en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 DKK og patienttiden var antaget at være 30 minutters rejsetid samt 15 minutters ambulatorietid (jævnfør Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger).

Amgros' vurdering

Estimering af transportomkostninger og patienttid er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Derudover er også en følsomhedsanalyse med inklusion af efterfølgende behandling udført.

- Inddragelse af efterfølgende behandling
- Variation af behandlingens længde med +/- 20%
- Variation af niraparib bivirkningsrater +/- 20%
- Variation af blodtælling for niraparib +/- 20%

Ansøgers følsomhedsanalyser viser at variation af behandlingens længde har indflydelse på resultatet. Variation i andre undersøgte parametre har mindre betydning for resultatet.

Amgros' vurdering

Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes variation af behandlingslængden at være relevant.

Amgros vurderer at omfanget af følsomhedsanalyserne er meget begrænset og at andre parametre ville være mere relevante at undersøge betydningen af. Amgros udarbejdet egen følsomhedsanalyse der undersøger betydningen af eksklusion af dosisreduktion.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P3 niraparib (Zejula) sammenlignet med SoC på ca. 585.000 DKK for non-gBRCAmut patienter.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4 og tabel 5 for hhv. non-gBRCAmut og gBRCAmut patienter.

Tabel 4:: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for non-gBRCAmut patienter, DKK

	Niraparib	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	580.796	0	580.796
Hospitalsomkostninger	925	46	879
Patientomkostninger	940	16	924
Totale omkostninger	582.661	62	582.598

For gBRCAmut patienter estimerer ansøger i hovedanalysen de gennemsnitlige meromkostninger per patient for P1 niraparib (Zejula) sammenlignet med olaparib til at være ca. 100.000 DKK.

Tabel 5: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for gBRCAmut patienter, DKK.

	Niraparib	Olaparib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	786.054	686.116	99.938
Hospitalsomkostninger	925	139	786
Patientomkostninger	940	48	892
Totale omkostninger	787.919	686.303	101.616

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Lægemedelomkostninger for alle 20 år, som ansøger har estimeret at patienter vil være i behandling, bliver inkluderet

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 6 og tabel 7.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P3 niraparib (Zejula) sammenlignet med SoC på ca. 690.000 DKK for non-gBRCAmut patienter.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for non-gBRCAmut patienter, DKK.

	Niraparib	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedelomkostninger	688.355	0	688.354
Hospitalsomkostninger	925	46	879
Patientomkostninger	940	16	924
Totale omkostninger	690.220	62	690.158

For gBRCAmut patienter resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P1 niraparib (Zejula) sammenlignet med olaparib på ca. 110.000 DKK.

For begge populationer skyldes meromkostningerne primært prisen på niraparib (Zejula).

Tabel 7: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for gBRCAmut patienter, DKK.

	Niraparib	Olaparib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedelomkostninger	927.758	817.513	110.244
Hospitalsomkostninger	925	139	786
Patientomkostninger	940	48	892
Totale omkostninger	929.623	817.700	111.922

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en analyse, hvor patienterne i behandling niraparib (Zejula) og olaparib ikke dosisjusteres, for at undersøge hvad konsekvenser der er ved at dosisjusteringen varierer fra estimatet i denne analyse. Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** og tabel 7.

Amgros' følsomhedsanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for niraparib (Zejula) sammenlignet med SoC på ca. 960.000 DKK for non-gBRCAmut patienter.

Tabel 8: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse af gennemsnitlig omkostning per patient uden dosisreduktion for non-gBRCAmut patienter, DKK.

	Niraparib	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	960.247	0	960.247
Hospitalsomkostninger	925	46	879
Patientomkostninger	940	16	924
Totale omkostninger	962.112	62	962.050

For gBRCAmut patienter resulterer Amgros' følsomhedsanalyse hvor patienterne ikke dosisjusteres i gennemsnitlige meromkostninger per patient for niraparib (Zejula) sammenlignet med olaparib på ca. 505.000 DKK.

Tabel 9: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse af gennemsnitlig omkostning per patient uden dosisreduktion for gBRCAmut patienter, DKK.

	Niraparib	Olaparib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	1.322.484	817.513	504.970
Hospitalsomkostninger	925	139	786
Patientomkostninger	940	48	892
Totale omkostninger	1.324.349	817.700	506.648

4 BUDGETKONSEKVENSER

4.1 Ansøgers estimerer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

På baggrund af tal fra Nordcan (3), der viser at der er 500 til 600 patienter i Danmark der diagnosticeres med ovariecancer om året estimerer ansøger, at cirka 117 patienter om året vil være kandidater til at modtage niraparib (Zejula) behandling i Danmark. Ud af disse antages det på baggrund af et studie fra 2012 (8), at ca. 38% af patienterne vil have BRCA mutation og at niraparib (Zejula) vil erstatte olaparib behandlingen for disse patienter ved en anbefaling. For de resterende 62% af patienterne er niraparib (Zejula) et alternativ til SoC og vil dermed ikke erstatte en egentlig behandling.

Ansøger antager at de vil have et markedsoptag på 40% det første år ved en evt. godkendelse og 50% de følgende fire år for både non-gBRCAmut og gBRCAmut populationerne. Derudover antages det, at 10 patienter med gBRCA årligt vil modtage SoC. Tabel 10 og tabel 11 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for hhv. non-gBRCAmut populationen og gBRCAmut populationen.

Tabel 10: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for non-gBRCAmut.

	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
Niraparib	29	36	36	36	36	0	0	0	0	0
SoC	44	36	36	36	36	73	73	73	73	73

Tabel 11: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for gBRCAmut.

	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
Niraparib	18	22	22	22	22	0	0	0	0	0
Olaparib	17	12	12	12	12	35	35	35	35	35
SoC	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger har antaget at 10 gBRCAmut patienter årligt vil modtage SoC behandling. Til denne population er olaparib angivet som komparator i Medicinrådets protokol. På baggrund af dette vurderer Amgros at det er mere retvisende at alle patienter i den omtalte population modtager enten niraparib (Zejula) eller olaparib. I Medicinrådets protokol estimeres det årlige antal patienter der vil være egent til behandling med niraparib (Zejula), at være 250, hvoraf de 30% vil have gBRCAmut. Derfor anses antallet af patienter årligt i budgetkonsekvens analysen ikke at være retvisende.

Ansøgers estimerer af markedsoptag vurderer Amgros at være lavt sat, især for non-gBRCAmut populationen, hvor komparator er placebo og niraparib (Zejula) erstatter derved ikke en egentlig behandling ved godkendelse. Amgros vælger derfor at undersøge budgetkonsekvenserne ved markedsoptag på 75% og 100%.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden patientomkostninger og diskontering af omkostninger efter første år. Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af niraparib (Zejula) vil resultere i budgetkonsekvenser på 11-22 mio. DKK per år for non-gBRCAmut populationen og 1-2 mio. DKK per år for gBRCAmut populationen.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for non-gBRCAmut, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	11	16	19	20	22
Anbefales ikke	0	0	0	0	0
Totale budgetkonsekvenser	11	16	19	20	22

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	14	20	23	25	27
Anbefales ikke	13	18	21	23	25
Totale budgetkonsekvenser	1	2	2	2	2

Amgros' vurdering

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning og kan på baggrund heraf accepteres. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, med ændring i markedsoptag. Budgetkonsekvensanalysen er baseret på ansøgers hovedanalyse hvor omkostningerne er begrænset til de første fem år.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Incidensen for gBRCAmut vil være 75 patienter om året
- Incidensen for non-BRCAmut vil være 125 patienter om året
- For populationen med gBRCAmut vil alle patienter enten modtage olaparib eller niraparib (Zejula)
- Markedsoptag ved godkendelse på 75%

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af niraparib (Zejula) vil resultere i budgetkonsekvenser på 34-56 mio. DKK per år for non-gBRCAmut populationen og 6-9 mio. DKK per år for gBRCAmut populationen, se hhv. tabel 14 og tabel 15.

Tabel 14: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for non-gBRCAmut, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	34	44	50	53	56
Anbefales ikke	0	0	0	0	0
Totale budgetkonsekvenser	34	44	50	53	56

Tabel 15: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for gBRCAMut, mio. DKK, ikke diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	31	43	50	55	58
Anbefales ikke	25	36	42	46	48
Totale budgetkonsekvenser	6	8	8	9	9

4.2.1 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Amgros har estimeret de maksimale budgetkonsekvenserne ved et markedsoptag på 100%.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af niraparib (Zejula) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 45-75 mio. DKK per år for non-gBRCAMut populationen, og ca. 8-13 mio. DKK per år for gBRCAMut populationen.

Estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 16 og tabel 17.

Tabel 16: Amgros' estimat af maksimale budgetkonsekvenser for non-gBRCAMut, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	45	58	66	71	75
Anbefales ikke	0	0	0	0	0
Totale budgetkonsekvenser	45	58	66	71	75

Tabel 17: Amgros' estimat af maksimale budgetkonsekvenser for gBRCAMut, mio. DKK, ikke diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	33	46	53	58	61
Anbefales ikke	25	36	42	46	48
Totale budgetkonsekvenser	8	10	11	12	13

5 DISKUSSION

Behandling med niraparib (Zejula) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo (SoC). Behandling med niraparib (Zejula) er sammenlignet med olaparib ligeledes forbundet med meromkostninger af betydelig størrelse. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for niraparib (Zejula) ved både sammenligning med SoC og olaparib. Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

Ansøgers antagelse om at niraparib (Zejula) og olaparib har samme behandlingstid er forbundet med usikkerheder og da meromkostningerne i analysen hovedsagligt er drevet af lægemiddelomkostninger, vil variation i behandlingstiden mellem de to lægemidler have stor indflydelse på analysens resultat.

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 epiteliale 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. NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381>
7. Region Sjælland. Prisoversigt Klinisk Biokemi KBA Region Sjælland - INTERNE analyser, KBA [Internet]. Available from: <http://lmv.regionsjaelland.dk/dokument.asp?DokID=548551>
8. 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)

