

Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning og -vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidensstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 16.03.2015

Lægemidlets navn: **Olaparib**

Kontaktperson:

Navn: **Mansoor Raza Mirza**

Institution: **Onkologisk Klinik 5073, Rigshospitalet**

Stilling: **Overlæge**

Adresse: **Blegdamsvej 9, 2100 København Ø**

Telefonnummer: **3545 9624 /5196 3413**

E-mailadresse: **Mansoor.Raza.Mirza@regionh.dk**

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Mini-MTVen er udarbejdet på vegne af Dansk Gynækologisk Cancergruppe af nedsstående.

Overlæge Mansoor Raza Mirza, onkologisk klinik RH

Overlæge Hanne Havsteen, onkologisk afdeling HH

Overlæge Lars Fokdal, onkologisk afdeling Aarhus S

Overlæge Bente Lund, onkologisk afd. Aalborg S

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Ovenstående kollegaer.

Dette er en opdatering af ansøgningen indsendt til KRIS den 20.01.2015

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Olaparib som vedligeholdelsesbehandling af patienter med platinsensitiv recidiverende *BRCA*-muteret (germline og/eller somatisk) *high-grade* serøs epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (complete remission eller maximum partial remission) på platinbaseret kombinations-kemoterapi.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Ca. 15-17 % af alle ovariecancer ptr. har enten gBRCA mutation (inkl. suspicious deleterios) og eller somatisk mutation.

Baseret på data fra Dansk Gynækologisk Cancer Databases årsrapport 2012 er det estimeret, at der i Danmark vil være 86-111 patienter årligt, der kandiderer til behandling med olaparib (se nedenstående patientflow).

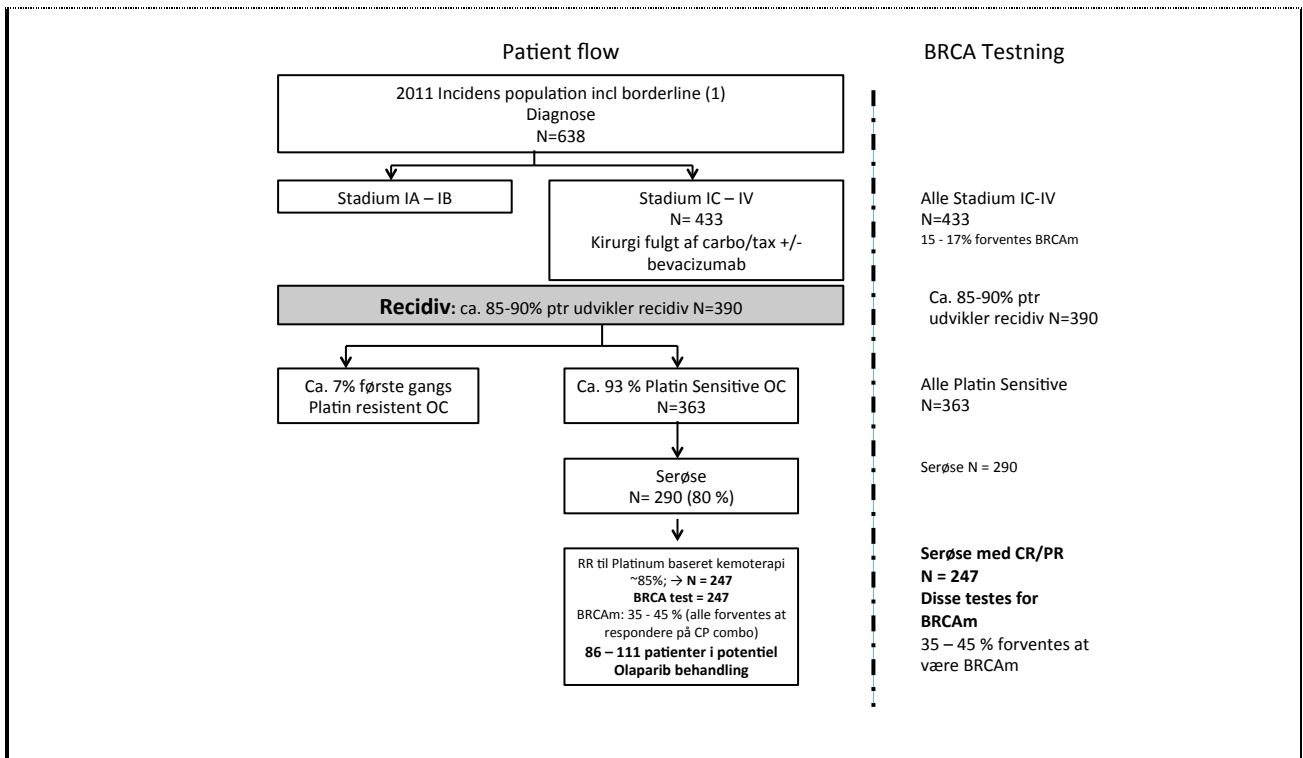
Som det fremgår af figuren blev der i 2011 diagnosticeret 433 patienter med stadium IC-IV ovariecancer. Disse patienter er behandlet med kirurgi og adjuverende platinholdig kemoterapi.

Det antages, at ~ 85-90 % (n=390) af den oprindelige stadium IC-IV population udvikler recidiv på et eller andet tidspunkt, hvoraf ca. 7% vil recidivere indenfor 6 måneder og er således platin-resistente. Resterende ca. 93% patienter blive tilbuddet platin-indholdelig kombinations behandling (n=363). Yderligere forventes det, at 80 % af disse vil være serøse adenoadenokarcinomer (n=290).

Ca. 85% af disse ptr. respondere på efterfølgende platinbaseret kemoterapi. Dvs. hvis vi tester ptr, med serøse adenokarcinomer, som har respondere på recidiv behandling, 247 ptr. skal testes for BRCA. Ca. 86-111 ptr vil være kandidater til behandling med olaparib (high-grade seriøse, platin-sensitiv recidiv med CR/max PR efter kemoterapi og germline og eller somatiske BRCA muteret).

Ekstra procedure: Ledermann's studie viser, at halvdelen af BRCA mut ptr ikke havde familiær disposition, derfor er man nødt til at teste alle patienter med serøst adenokarcinomer, som har responderet på behandling. Denne strategi for implementering af BRCA test betyder, at 247 patienter vil skulle testes årligt. En del af disse vil have kendt BRCA status eller blive testet ifm kliniske afprøvninger; vedligeholdelsesbehandling betyder, at pt skal kontrolleres en gang hver 4. uge i første år (i stedet for en gang hver 3-4 mdr.) dvs øget antal blodprøver inkl. CA125.

Vedr. Bevacizumab (bev): Bev er godkendt både i første linie (stadium 3b-4), i platin-sensitiv relaps samt i platin-resistent relaps. I Danmark tilbyder man bev i første linie kun til ptr, som har makroskopisk rest sygdom efter kirurgi (subgruppe analyse af ICON7 studie). Disse ptr kan ikke genbehandles med bev ved recidiv. I tilfælde af recidiv er der overordnet enighed om at tilbyde ptr bev, når de er platin-resistente (bedre effekt end hos platin-sensitive ptr). Der er også enighed om, at hvis en afdeling overvejer at behandle platin-sensitive ptr med bev, vil olaparib være første valg hos BRCAmut ptr. Bev kan tilbydes ved efterfølgende linier i behandlings forløb. I øjeblikket undersøges effekt af behandling med bevacizumab i kombination med PARP-inhibitor i to randomiseret kliniske forsøg (PAOLA; PI Ray-Coquard), samt i platin-sensitiv recidiv (AVANOVA; PI Mirza, NCT02354131).



5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Standard i dag er, at patienter følges indtil næste progression efter endt kemoterapi for deres recidiv. Vedr. Bevacizumab, se venligst ovenfor.

For serøse BRCAmut PSOC responderende på kemoterapi (CR/PR) udfylder olaparib dette "gap". Dvs vedligeholdelsesbehandling med minimale bivirkninger i modsætning til observation, kan medføre betydelig forsinket behov for kemoterapi .

Et lægemiddel erstatter og/eller supplerer ofte en anden behandling. Det angives her, på hvilken måde behandling med dette lægemiddel er ny i forhold til gængs praksis.

Det bør fx beskrives, hvis behandlingen allerede anvendes eksperimentelt samt på hvilken måde.

Såfremt flere behandlingsregimer kan anvendes til en bestemt patientgruppe, beskrives behandlingsstrategien.

Olaparib erstatter ikke en tidligere behandling, da det er vedligeholdelsesbehandling. Flere danske afdelinger deltager i fase 1, 2 og 3 undersøgelser med PARP inhibitorer (Niraparib, Veliparib, Olaparib).

Et eksempel er ENGOT-OV16/NOVA studiet.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274?term=niraparib&rank=1>

Studiet inkluderer fortsat patienter i 126 sites i Europa, USA og Canada. Denne fase 3 undersøgelse forventes at have alle patienter inkluderet i april 2015. Det pointeres, at vi vil fortsætte med at inkludere patienter til fase 3 undersøgelse af følgende grunde:

- **Data på olaparib er baseret på fase 2 randomiseret undersøgelse**
- **Sub gruppe analyse af BRCA muterede patienter er ad hoc analyse**
- **Vi har brug for level 1/fase III evidens.**

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

En medicinsk teknologivurdering bør så vidt muligt baseres på dokumenteret viden. En vurdering af den foreliggende evidens skal bygge på principperne for litteratursøgning og -vurdering jf. appendiks 1.

Olaparib er godkendt med orphan status primært på baggrund af fase II studiet

Study 19: *Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer.* *N Engl J Med* 366;15. 2012 (Ledermann et al.).

Study 41: *Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer;* *Lancet Oncol* 2015; 16: 87–97 (Oza AM et al).

Post-hoc exploratory subgruppe analyse:

Matulonis U, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Fielding A, Spencer S, Parry D, Ledermann J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. (SGO March 28-31 2015); abstract number 4078

Flere fase 3 undersøgelser er i gang med forskellige PARP inhibitorer inkl. olaparib (se venligst vedlagt oversigt sendt den 20.01).

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidens niveau 2 (Det er en subgruppe analyse af et fase 2 randomiseret undersøgelse derfor acceptere det som evidens niveau 1b)

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Her angives, i hvilket omfang behandlingsregimerne i de inkluderede studier kan overføres til dansk kontekst. Det angives endvidere, om der er national konsensus om et dansk behandlingsregime. Hvis dette ikke er tilfældet, noteres de forskellige regimer.

Såfremt der findes kliniske retningslinjer for behandlingsregimerne i Danmark, henvises der hertil (gerne med link).

Platinbaseret kemoterapi efterfulgt af observation er standardbehandling for de PSOC patienter, der tidligere har modtaget bevacizumab. Olaparib er en ny behandling, som erstatter observation med aktiv vedligeholdelsesbehandling hos patienter med serøse adenokarcinomer og BRCAmutation.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Her angives inklusions- og eksklusionskriterier for de inkluderede studier, herunder patienternes performancestatus, histologisk undertype, eventuelle kontraindikationer, samt subgruppeanalyser.

Inklusion:

- **Patienter over 18 år med tilbagevendende *high grade* serøs epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer,**
- **Platin kemoterapi sensitiv defineret ved objektiv respons på mere 6 måneder**
- **Patienterne kunne tidligere have modtaget bevacizumab, undtagen i regimet umiddelbart inden randomisering**
- **Mindst to behandlingsforløb af platinbaseret kemoterapi, hvoraf den seneste serie har udløst et objektivt respons i henhold til RECIST kriterier eller et CA-125 respons**
- **Normal knoglemarv, organfunktion og værdier**

- BRCA1/2 mutationsstatus var ikke et krav

Eksklusion:

- Patienter med *low grade* sygdom (grade 1)
- Tidligere behandling med PARP-inhibitor
- Patienter med en anden primær cancer, dog med enkelte undtagelser
- Patienter med hjernemetastaser (symptomatisk, ukontrollerede)
- Større kirurgiske indgreb 2 uger efter inklusion
- Gentagen behandling med olaparib var ikke tilladt efter progression på olaparib.

Subgrupper:

- Der var forud planlagt en subgruppe analyse af BRCA-mutationsstatus hos patienter med *BRCA*-muteret ovariecancer

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Her angives et kort resumé af de væsentligste konklusioner fra de inkluderede studier jf. appendiks 3 (eksempelvis effekten af behandlingen i forhold til patienternes progressionsfri overlevelse, overlevelse, mortalitet, morbiditet, funktionsevne, livskvalitet m.v.).

Primære endepunkt (olaparib vs. placebo):

- Progressionsfri overlevelse (PFS) i patienter med platin sensitiv recidiverende (PSR) lavt differentieret serøs ovarie-, tuba- eller primær peritoneal cancer efter behandling med to eller flere platinholdige regimer. 265 patienter (136 olaparib og 129 placebo)

Sekundære endepunkter (olaparib vs. placebo):

- Overall survival (OS),
- Sygdomskontrol defineret som bekræftet CR/PR + SD (stabil sygdom),
- QoL og sygdomsrelaterede symptomer.
- Tid til første efterfølgende behandling eller død (TFST) og tiden til anden efterfølgende behandling eller død (TSST)

Effekt af olaparib i den samlede population (265 patienter (136 olaparib og 129 placebo):

Studiet opfyldte sit primære mål med statistisk signifikant forbedret PFS for olaparib monoterapi vs. placebo i den samlede population (HR 0,35; 95 % CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$),

Subgruppe analyse hos patienter med BRCA mutation: (136 patienter):

Statistisk signifikant forbedring af PFS, TFST og TSST sås hos *BRCA*-muterede patienter. Den gennemsnitlige PFS-forbedring for olaparibbehandlede ptr var 6,9 måneder i forhold til placebo (HR 0,18; 95 % CI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; gennemsnitligt 11,2 måneder vs. 4,3 måneder).

- TFST var 9,4 måneder længere for olaparib patienter (HR 0,33; 95 % CI 0,22–0,50; $p < 0,00001$; gennemsnitligt 15,6 måneder vs. 6,2 måneder).
- TSST var 8,6 måneder længere for olaparib (HR 0,44; 95 % CI 0,29-0,67; $p = 0,00013$; gennemsnitligt 23,8 måneder vs. 15,2 måneder).
- Der var ingen statistisk signifikant forskel i OS (HR 0,73; 95 % CI 0,45-1,17; $p = 0,19$; gennemsnitligt 34,9 måneder vs. 31,9 måneder).

- **Overall Survival: (Post-hoc unplanned exploratory subgruppe analyse) 23% af patienter, der fik placebo har senere modtaget PARP-inhibitor. Det er fortaget analyse af patienter, der er ikke "Crossover" til PARP behandling efter progression (n=97). HR for overall survival er 0.52 (CI 0.28-0.97). Data vil blive præsenteret på SGO Annual Meeting on Women's Cancer, 28-31 Marts, 2015. Abstract vil blive eftersendt til KRIS efter præsentation på kongressen.**
- **Ingen negativ påvirkning af HRQoL ved aktiv behandling med olaparib**

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Lægemidlets risici, bivirkninger og andre uønskede effekter bør vurderes i forhold til den positive effekt på kræftsygdommen. Angiv gerne bivirkninger ved brug af internationalt anerkendt graderingssystem til registrering af bivirkninger. Disse ulemper bør sammenholdes med ulemperne ved den gængse praksis og eventuelle alternativer.

Bivirkninger som var mere (mere end 10 % forskel) udtalt i olaparib gruppen sammenlignet med placebo:

- kvalme, opkastning, anæmi og træthed. Ingen af disse gav anledning til afbrydelse af behandlingen

Andre rapporterede hændelser:

- diarré, dyspepsi, træthed, hovedpine, dysgeusi, nedsat appetit, svimmelhed, neutropeni, lymfopeni, forhøjelse af middelcellevolumen og stigning i kreatinin.

Der blev rapporteret 35,3 % (5,1 % var grad 4) grad 3 eller 4 bivirkninger i Olaparib gruppen vs. 20,3 (1,6 % var grad 4) i placebogruppen.

Der var flere dosisreduktioner i olaparib-patientgruppen.

3 patienter i olaparibgruppen afbrød behandlingen pga. bivirkninger vs. 1 patient i placebo-gruppen.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Her angives eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt, jf. Appendix 1 punkt 3. For hvert igangværende studie angives studiedesign (fx head-to-head, evt. placebo-kontrollerede, blinde mv.), samt om studiet gennemføres med inddragelse af dansk datamateriale.

A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with *BRC*A advanced (FIGO Stage III–IV) ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy. Samarbejde med GOG

http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986?term=NCT01844986&rank=1&_sm_au=iZV7Z72SThms6FjF

A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of olaparib

maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed *BRCA*m ovarian cancer patients who are in CR or PR following platinum-based chemotherapy. I samarbejde med ENGOT

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353?term=NCT01874353&rank=1>

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Her angives etiske og psykologiske konsekvenser af forslaget. Det angives, om ibrugtagning af lægemidlet på den søgte indikation kan påvirke patientens oplevelse af utryghed, ubehag eller angst. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer.

Ja: Det forhold at man vil fortage BRCA test betyder, at i fald testen viser mutation, skal patienten og de pårørende anbefales at modtage rådgivning og BRCA test på klinisk genetisk afdeling.

Kendskab til BRCA mutation hos pårørende kan evt. medvirke til vanskeligheder ved tegning af f. eks. livsforsikring.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Her angives, hvordan patientens livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer samt inddrage eksisterende studier vedrørende livskvalitet.

Der er ingen negativ påvirkning af HRQoL fundet ved behandling med olaparib. Se venligst punkt 13.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Her angives de afledte personalemæssige aspekter ved behandling med lægemidlet, herunder hvilke personalegrupper som bliver berørt af implementering af behandling med lægemidlet. Mulige konsekvenser angives i forhold til personalekapacitet, behov for information og uddannelse og påvirkning af arbejdsmiljøet.

PARP inhibitorer er velkendte i den fleste onkologiske afdelinger, og behandlingen er håndterbar hvad angår bivirkninger.

Implementering af behandlingen vil dog medføre et større ressourcetræk på afdelingerne til kontrolbesøg inklusiv kontrolskanninger, så længe patienten er i vedligeholdelsesbehandling med olaparib (se punkt 17).

Derudover vil behandlingen resultere i øgede udgifter til BCRA mutationsanalyser og klinisk genetisk rådgivning af de familier, hvor der påvises BCRA mutation.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

I planlægningsøjemed angives det, om hensigtsmæssig varetagelse af behandling med lægemidlet kræver særlige fysiske rammer og i givet fald hvilke.

Nej, der er ingen forventninger til særlige fysiske rammer.	
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?	<p>Det vil være hyppigere ambulante besøg og blodprøver (hver 4. uge) i forhold til normal kontrolhyppighed. Det skal dog opvejes med betydelig forlængelse af PFS, hvorved opstart af efterfølgende behandling bliver udskudt.</p>
Varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have konsekvenser for eget speciale/den pågældende afdeling. Disse angives her.	
Øget ressourcetræk, se svar punkt 15	
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?	<p>Varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have konsekvenser for andre specialer/afdelinger. Disse angives her.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det skal være bekræftet, at patienterne har en mutation (BRCA) (enten kimcellelinje eller tumor), inden behandling med olaparib indledes. • BRCA-mutationsstatus bør fastslås af et erfarent laboratorium under anvendelse af en valideret testmetode • Klinisk-genetisk afdeling vil få flere henvisninger, efter igangsættelse af BRCA-testning.
19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?	<p>Behandling med lægemidlet kan påvirke samarbejdet med andre sektorer – for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling. Her angives det, hvordan forundersøgelse, behandling og efterforløb kan påvirke samarbejde med for eksempel andre sygehuse, regioner og primærsektoren.</p> <p>Behandling er centraliseret på ganske få afdelinger, og derfor kan vi ikke se anden konsekvens. Dog vil der være øget klinisk-genetisk rådgivning som konsekvens af, at vi vil aktivt søge efter patienter med BRCA mutation. Man må også forvente ekstra samtaler hos praktiserende læger, hvis patienter eller pårørende beslutter sig for det.</p>

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?	<p>Såfremt der forventes betydelige etableringsudgifter i forbindelse med behandling med lægemidlet, angives disse her. Udgifterne kan være til ombygning, nyt udstyr, uddannelse, udarbejdelse af instrukser eller patientinformation osv.</p> <p>BRCA-mutationsstatus skal bestemmes inden olaparib behandling initieres.</p> <p>Prisen for BRCA testning:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.000 DKK (blod)
---	--

•7.500 DKK (Væv FFPE)

Ved test af 2L serøse PSOC patienter (~247 ptr) vil prisen for test være 1,2 – 1,9 mill DKK. For en del af disse ptr formodes BRCA status at være kendt (~60% ref) Yderligere test kan forventes til pårørende af ptr med nyligt opdaget BRCA mutation.

De patienter, der er testet positive, skal viderehenvises til klinisk genetisk afdeling mhp familierådgivning.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Her angives de nationale aktivitetsmæssige konsekvenser pr. år, eksempelvis hvor mange patienter på landsplan der forventes at blive behandlet indenfor et år, jf. spørgsmål 4. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivninger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.

Ca. 15-17 % af alle ovariecancer ptr. har enten gBRCA mutation (inkl suspicious deletions) og eller somatisk mutation. Det forventes at ca. 35-45% af high-grade serøse, platin-sensitiv ovariecancer ptr. med CR/maks PR efter kemoterapi har enten gBRCA mutation og/eller somatisk mutation. Dvs. på landsplan vil ca. 86-111 ptr/år være kandidater til olaparib.

I follow-up perioden kommer ptr 3-4 gange om året, men under behandling øges antallet af ambulante besøg til 12 gange per år. Det samme gælder blodprøvetagning.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Behandling med lægemidlet kan give mer-/mindreudgift i forhold til gængs dansk praksis¹ pga. for eksempel ændrede medicinudgifter og afledte aktivitetsmæssige konsekvenser. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivninger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v. Her opgøres den direkte mer- eller mindreudgift pr. patient pr. år.

Pris for en måneds behandling er kr. 42.417 (Apotekets indkøbspris).

Pt. vil i gennemsnit modtage behandling i 11.2 mdr.

Udgifter til Olaparib per patient: DKK 475.000

For hele Danmark: årlig pris for medicin (olaparib): DKK 40,9 – 52,7 millioner.

Udover det tilkommer BRCA test omkostninger: DKK 1,2 – 1,9 millioner.

Behandling med Olaparib vil betydeligt forsinke start af kemoterapi (typisk carboplatin-Caelyx hver 4 uge). Carbo-Caelyx koster ca. 10.000 kr./beh x 5 = 50.000 Kr. pr pt. For hele Danmark: årlig pris for medicin (Carboplatin-Caelyx): DKK 4,3 – 5,6 millioner.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Såfremt behandling med lægemidlet medfører en udgift eller besparelse for andre sygehuse, regioner, primærsektoren eller patienterne mv., angives dette her.

¹ Såfremt der ikke er konsensus om gængs praksis (jf. spørgsmål 8) noteres dette og der foretages mer-/mindreudgiftsberegninger for relevante praksisser

Intet udover ovenstående og rådgivning af familier, hvis der findes BRCA mut.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger angives her.

Beregningerne er behæftet med usikkerhed, idet vi ikke kender den nøjagtige prævalens af BRCA mutation i Danmark.

Nogle ptr. vil indgå i kliniske forsøg og modtage PARP inhibitor i forsøget, dvs uden medicinske omkostninger.

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations” fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)