

Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib som adjuverende behandling af BRCA1/2-muteret, HER2- negativ brystkræft

*Patienter med høj-risiko, tidlig brystkræft,
der tidligere har modtaget neoadjuverende
eller adjuverende kemoterapi*

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. februar 2024

Ikrafttrædelsesdato 21. februar 2024

Dokumentnummer 187819

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Olaparib (Lynparza)

Indikation Lynparza er indiceret som monoterapi eller i kombination med endokrin behandling til adjuverende behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har HER2-negativ, tidlig højrisiko-brystcancer, og tidligere behandlet med neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi

Lægemiddelfirma AstraZeneca AB

ATC-kode L01XK01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. juni 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 26. oktober 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. januar 2023

Rådets anbefaling 21. februar 2024

Sagsbehandlingstid 16 uger og 6 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** olaparib som adjuverende behandling til BRCA1/2-muteret HER2-negativ brystkræft. Det gælder patienter med høj-risiko, tidlig sygdom, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald efter operation, med henblik på at forlænge overlevelsen.

Medicinerådet har vurderet adjuverende olaparib til to patientpopulationer med to forskellige varianter af sygdommen: Henholdsvis triple-negativ brystkræft og ER+/HER2-negativ brystkræft.

For **patienter med triple-negativ brystkræft** er datagrundlaget for usikkert til, at Medicinerådet kan vurdere effekten af adjuverende olaparib. Det skyldes, at studiet ikke afspejler den måde, man behandler de fleste patienter i Danmark. Herudover er nuværende dansk neoadjuverende behandling mere effektiv end den neoadjuverende behandling, patienterne har modtaget i studiet. Det er altså ikke undersøgt tilstrækkeligt, hvordan adjuverende olaparib virker i forhold til den nuværende danske standardbehandling.

For **patienter med ER+/HER2-negativ brystkræft** er det ikke dokumenteret, at olaparib kan nedsætte risikoen for tilbagefald eller forlænge patienternes liv sammenlignet med den behandling, de får i dag. Det skyldes, at patienterne i studiet er fulgt i kort tid i forhold til deres prognose.

På grund af for stor usikkerhed om den forventede effekt af behandlingen i dansk klinisk praksis kan Medicinerådet ikke vurdere, om der er et rimeligt forhold mellem effekten og prisen af adjuverende olaparib for begge patientpopulationer.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 22. februar 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet olaparib som adjuverende behandling af patienter med tidlig, høj-risiko (se definition i afsnit 1.3), BRCA1/2-muteret, HER2-negativ brystkræft, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca AB.

Tidlig HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig kræftsygdom i Danmark med ca. 4.900 nye tilfælde årligt [1]. Sygdommen opdeles i undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Patienter med HER2-negativ (HER2-neg) brystkræft kan opdeles i to undertyper:

- Patienter med triple-negativ brystkræft, kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og HER2-receptor (normal HER2-receptor)
- Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft.

Prognosen for brystkræft er generelt god, idet langt størstedelen (85-90 %) af patienterne diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses i dette stadie for at være en helbredelig sygdom [1]. Der er dog forskel i risikoen for tilbagefald mellem de to undertyper af HER2-neg brystkræft.

Hos patienter med tidlig triple-negativ brystkræft er risikoen for tilbagefald størst i de første 3 år fra diagnose, hvorefter risikoen falder [2]. 5-6 år efter diagnosen er patienternes risiko for tilbagefald meget lille. Baseret på et dataudtræk fra Dansk Bryst Cancer Gruppens (DBCG) database er 5-årsoverlevelsen for danske patienter med tidlig triple-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende kemoterapi, 82,5 %.

Hos patienter med ER+/HER2-neg sygdom kan risikoen for tilbagefald strække sig over flere år efter den oprindelige diagnose [3,4]. Jf. SEER-databasen (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) med data fra patienter i USA har patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft en 5-års overlevelse på > 90 % [5].

~15 % og ~5 % af patienterne med hhv. triple-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft har en arvelig (*germline*) mutation i *breast cancer susceptibility genes 1* og *2* (BRCA1/2), som giver stærkt øget risiko for brystkræft.

Medicinrådet vurderer, at omkring 50 patienter årligt, jævnt fordelt mellem de to undertyper, vil være kandidater til adjuverende olaparib.



Olaparib

Olaparib er en selektiv hæmmer af poly (ADP-ribose) polymerase (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.

Olaparib er en tabletbehandling, og som adjuverende behandling er den godkendt til patienter med tidlig, høj-risiko, BRCA-muteret HER2-neg brystkræft efter neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Der refereres til afsnit 1.3 for definition af høj-risiko patienter.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse. Stort set alle patienter med tidlig brystkræft (> 90 %) undergår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [6]. Behandlingen tilrettelægges på baggrund af patienternes tumorkarakteristika, alder, menopausestatus, lymfeknudeinvolvering og komorbiditet.

Triple-negativ brystkræft

Patienter med triple-negativ brystkræft (stadie II-III) tilbydes i udgangspunktet neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og evt. stråleterapi. Patienter, som ikke opnår komplet tumorsvind efter operation (non-pCR), tilbydes yderligere adjuverende pembrolizumab eller capecitabin med henblik på at reducere risikoen for tilbagefald [7]. Kun de laveste stadier (T1N0) tilbydes primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi [8].

Neoadjuverende og evt. adjuverende behandling skal sammen minimere risikoen for tilbagefald og progression til dissemineret sygdom, hvilket er forbundet med dårlig prognose (median overlevelse ca. 1-1,5 år).

ER+/HER2-neg brystkræft

I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst og gøre den operabel. De fleste patienter opereres først og modtager derefter adjuverende behandling, såfremt de opfylder kriterierne, med antracyclin og/eller taxan (6-8 serier) [8].

Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [8]) ER+/HER2-neg brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra prognose, menopause-status, lymfeknudeinvolvering og eventuel komorbiditet.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af adjuverende olaparib er baseret på OlympiA-studiet, som er et dobbeltblindet, randomiseret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende olaparib vs. placebo hos patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget



neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Omkring 80 % af patienterne i studiet havde triple-negativ brystkræft, og omkring 20 % havde ER+/HER2-neg brystkræft. Den lavere andel patienter med ER+/HER2-neg brystkræft skyldes senere inklusion i studiet (blev først inkluderet ca. 18 mdr. efter studiestart) sammenlignet med patienter med triple-negativ brystkræft.

Medicinrådet har i denne vurdering valgt at vurdere effekten af adjuverende olaparib hos patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft separat, pga. den forskel der er i patienternes prognose og risiko for tilbagefald, afhængigt af hvilken type brystkræft patienterne har. I den sundhedsøkonomiske analyse er QALY-gevinsten for ER+/HER2-neg-populationen estimeret på baggrund af data fra ITT-populationen, da det ikke er muligt at anvende studiedata på ER+/HER2-neg-populationen direkte til at informere IDFS-ekstrapoleringen. Dette skyldes, at patientpopulationen kun udgjorde under 20 % af patienterne i OlympiA-studiet, og der kun var få events i studiet.

Komparator i OlympiA-studiet stemmer overens med dansk klinisk praksis for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft men afviger væsentligt fra patienter med triple-negativ brystkræft. Danske patienter med triple-negativ brystkræft tilbydes i udgangspunktet neoadjuverende pembrolizumab, hvilket studiepopulationen i OlympiA-studiet ikke havde modtaget. Endvidere havde færre triple-negativ patienter i OlympiA-studiet modtaget neoadjuverende behandling med platinholdig kemoterapi sammenlignet med dansk klinisk praksis. Derudover afviger OlympiA-studiet fra dansk klinisk praksis hvad angår den adjuverende behandling af non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft, hvor der gives adjuverende pembrolizumab eller capecitabin, hvilket ikke var tilfældet i placeboarmen i OlympiA-studiet. Det er ikke muligt at sammenligne effekten af adjuverende olaparib med adjuverende pembrolizumab eller adjuverende capecitabin pga. væsentlige forskelle mellem de respektive studier.

Efter median opfølgningstid på 3,5 år viste OlympiA-studiet, at færre patienter oplevede et invasivt tilbagefald i olaparibarmen sammenlignet med placeboarmen. Dette var tilfældet for både patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Median invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) var ikke nået i de to patientpopulationer, og HR lå på 0,62 (95 % CI 0,49; 0,79) og 0,68 (95 % CI 0,40; 1,13) hos hhv. patienter med triple-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft. Den absolutte effektforskel i IDFS-rate ved år 4 var 7,9 %-point og 3,5 %-point hos hhv. patienter med triple-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft. Overlevedesdata viste, at patienter med triple-negativ brystkræft levede længere i olaparibarmen sammenlignet med placeboarmen (HR = 0,64 (95 % CI 0,46; 0,88) og absolut effektforskel på 3,8 %-point i 4-års rate), mens det ikke er muligt at konkludere, om det samme gælder for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (HR = 0,90 (95 % CI 0,45; 1,78) og absolut effektforskel på 1,8 %-point i 4-års rate).

Livskvalitets- og bivirkningsdata stammer fra studiets ITT-population, da der ikke forventes at være forskel i disse effektmål mellem de to brystkræftundertyper.

Data fra OlympiA-studiet viste, at behandling med adjuverende olaparib ikke forværede patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med placebo. Livskvalitetsdata



blev dog kun indsamlet hver 6. måned de første 2 år fra studiestart, hvorfor der er risiko for, at eventuelle fald i livskvalitet potentielt ikke er blevet opfanget. Det er især problematisk, at der ikke er flere målinger de første 6 måneder af behandlingen, da det er her de fleste bivirkninger opstår.

Behandling med adjuverende olaparib giver flere \geq grad 3 uønskede hændelser end behandling med placebo. Patienterne oplever især bivirkninger fra mave-tarm-kanalen i form af diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning. Der blev ikke observeret en forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem behandlingsarmene. Der er skærpet opmærksomhed omkring den øgede risiko for udvikling af ny kræft ved behandling med olaparib, især MDS/AML, hvor de fleste tilfælde rapporteret i kliniske studier med olaparib, har haft dødelig udgang.

Der er væsentlig usikkerhed omkring overførbareheden af den observerede effekt til en dansk patientpopulation, og der er manglende viden om, hvordan arvelig BRCA-mutation i kombination med hhv. triple-negativ-brystkræft eller ER+/HER2-neg-brystkræft påvirker sygdomsforløbet. Usikkerheden er forskellig i de to brystkræftpopulationer:

- *Triple-negativ brystkræft patientpopulation* - selvom effektdata fra studiet på patienter med BRCA-muteret triple-negativ brystkræft vurderes til at være relativt modne, afviger studiepopulationen i OlympiA-studiet betydeligt fra danske patienter, hvad angår den tidligere neoadjuverende behandling (pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi i Danmark vs. kemoterapi i studiet, hvoraf kun en mindre andel af patienterne modtog platinbaseret kemoterapi) samt adjuverende behandling af non-pCR-patienter (adjuverende pembrolizumab eller capecitabin i Danmark vs. placebo i studiet), se yderligere detaljer ovenfor. Subgruppedata fra studiet viser, at effekten hos patienter, der tidligere har modtaget platinholdig kemoterapi som neoadjuverende behandling, var lavere end hos de patienter, der ikke tidligere havde modtaget platinholdig kemoterapi. Sammenlagt er der derfor en risiko for en overestimering af effekten i OlympiA-studiet i forhold til den forventet effekt i dansk klinisk praksis pga. suboptimal behandling i komparatorarmen samt i tidligere behandling.
- *ER+/HER2-neg brystkræft patientpopulation* - for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft foreligger der væsentligt mindre data fra OlympiA-studiet sammenlignet med patienter med triple-negativ brystkræft, da under 20 % af patienterne i studiet havde denne undertype af brystkræft. De umodne OS-data for denne patientpopulation (hvilket sandsynligvis skyldes, at den korte opfølgningstid relativt til patienternes prognose og risiko for tilbagefald) er forbundet med usikkerhed, da det ikke er muligt at konkludere, om adjuverende olaparib er forbundet med en overlevelsesgevinst hos patienter med BRCA-muteret ER+/HER2-neg brystkræft.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er cost-utility-analyse baseret på en semi-Markov model. Medicinerådet anvender analysen til at estimere omkostningseffektiviteten af adjuverende olaparib til behandling af BRCA1/2-muteret HER2-neg brystkræft i hver af de to patientpopulationer bestående af hhv. triple-negative-patienter og ER+/HER2-neg-patienter. Analysen sammenligner adjuverende olaparib med placebo (observation).



Den sundhedsøkonomiske analyse er primært baseret på data fra OlympiA-studiet [9,10]. Modellen anvender IDFS-data fra hhv. triple-negativ-patientpopulation og ITT-populationen til at estimere IDFS-effekten i de to patientpopulationer. ITT-populationen anvendes som proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, da det ikke er muligt at anvende patientpopulations-data direkte til at informere IDFS-ekstrapoleringen. Dette skyldes, at patientpopulationen kun udgjorde under 20 % af patienterne i OlympiA-studiet, og der kun var få events i studiet. Herudover anvender modellen, for begge patientpopulationer, ITT-data for andelen af patienter i studiet, der oplevede et ikke-metastatisk tilbagefald eller metastatisk tilbagefald som første IDFS-hændelse, ITT-data for andelen af patienter i studiet, der døde efter et ikke-metastatisk tilbagefald eller metastatisk tilbagefald, samt ITT-data for sikkerhed og livskvalitet. OS-data fra OlympiA-studiet anvendes ikke direkte i modellen, men estimeres indirekte vha. de øvrige bevægelser i modellen.

Til at estimere nytteværdierne anvendt i den sundhedsøkonomiske model konverteres EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-3L-skalaen og britiske præferencevægte vha. *Croft and Briggs mapping algorithm*. Ansøger oplyser, at det ikke er muligt at konvertere EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-5L-skalaen og danske præferencevægte.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det drejer sig bl.a. om tidpunktet for, hvornår det antages, at den triple-negative-population ikke længere er i risiko for tilbagefald, at der kun inkluderes ét fremfor to stadier for fjernrecidiv, at testomkostninger for ER+/HER2-neg-populationen inkluderes, og at fordelingen til de forskellige efterfølgende behandlinger ændres.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for triple-negativ-populationen viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib og observation er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,2 QALY (1,3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for ER+/HER2-neg-populationen viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib og observation er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,9 QALY (1,0 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 2.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. For begge patientpopulationer drejer det sig bl.a. om, at den estimerede OS-effekt ikke er baseret på OS-data fra OlympiA-studiet. I stedet modelleres den samlede overlevelse indirekte på baggrund af alle bevægelserne i modellen. Herved antages der i modellen en sammenhæng mellem den estimerede IDFS-effekt og den estimerede OS-effekt. Denne sammenhæng er ikke veldokumenteret, men vurderes at være mere plausibel for den triple-negative-patientpopulation end for ER+/HER2-neg-patientpopulation. Herudover er det ikke muligt for patienterne i modellen at opnå sygdomsfrihed igen efter et ikke-metastatisk tilbagefald. I dansk klinisk praksis oplever ca. 40-50 % af patienterne at blive sygdomsfrie



igen efter ikke-metastatisk tilbagefald. Det er vanskeligt at vurdere, hvilken konsekvens fraværet af denne bevægelse har for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

For den triple-negative patientpopulation er den største usikkerhed ved resultatet af Medicinrådets hoved- og følsomhedsanalyser, at det ikke er muligt at justere for de afvigelser, der er mellem OlympiA-studiet og danske patienter. Det gælder primært den tidligere neoadjuverende behandling samt den adjuverende behandling af non-pCR-patienter. Pga. af disse afvigelser er der en betydelig risiko for, at den observerede effekt af adjuverende olaparib er overestimeret i forhold til en forventet effekt i dansk klinisk praksis.

For ER+/HER2-neg-patientpopulationen er den største usikkerhed ved resultatet af Medicinrådets analyse, ekstrapolering af IDFS-data. Dette skyldes, at patienter med ER+/HER2-neg brystkræft har en konstant risiko for tilbagefald over en længere årrække, hvorfor studiets opfølgningstid er relativt kort i forhold til patienternes risiko for tilbagefald. Herudover er det ikke muligt at anvende data fra ER+/HER2-neg-patientpopulationen direkte til at informere IDFS-ekstrapoleringen, da patientpopulationen kun udgjorde under 20 % af patienterne i OlympiA-studiet, og der var få events. I stedet anvendes ITT-data. Denne indirekthed introducerer en usikkerhed ved IDFS-langtidsekstrapoleringerne bl.a. fordi 4-års OS-raten for ITT er 3,4 % i OlympiA-studiet mod 1,8 % i ER+/HER2-neg-patientpopulationen. Sammenlagt betragter Medicinrådet derfor data, som danner grundlag for estimering af ER+/HER2-neg patientpopulationens ekstrapolerede IDFS-kurver, som yderst usikkert.

Af Medicinrådets deterministiske og probabilistiske følsomhedsanalyser fremgår det, at der primært er usikkerhed omkring QALY-gevinsten, mens de inkrementelle omkostninger er relativt stabile. I tolkningen af resultaterne af følsomhedsanalyserne, skal det dog bemærkes, at disse kun i begrænset omfang kan illustrere de ovenfor beskrevne usikkerheder.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse for triple-negativ-patientpopulationen, diskonterede tal

	Olaparib	Observation	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	17,532	16,228	1,304
Totale QALY	14,891	13,745	1,145
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 275.871 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 314.012 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	



Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse for ER+/HER2-neg-patientpopulation, diskonterede tal

	Olaparib	Observation	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	14,931	13,914	1,017
Totale QALY	12,677	11,757	0,920
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 381.953 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■ DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 422.112 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■ DKK	

Budgetkonsekvenser

For triple-negativ-patientpopulationen vil budgetkonsekvenserne for regionerne ved en anbefaling af adjuverende behandling med olaparib være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med nuværende behandling (observation) for triple-negativ-patientpopulationen. Dette estimat er baseret på et patientantal i år 5 på 25 patienter. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 8,6 mio. DKK i begge scenarier.

For ER+/HER2-neg-patientpopulationen vil budgetkonsekvenserne for regionerne ved en anbefaling af adjuverende behandling med olaparib være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med nuværende behandling (observation) for triple-negativ-patientpopulationen. Dette estimat er baseret på et patientantal i år 5 på 25 patienter. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 9,3 mio. DKK i begge scenarier.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	16
1.1	Om vurderingen	16
1.2	Tidlig HER2-neg brystkræft	16
1.3	Olaparib	17
1.4	Nuværende behandling	18
2.	Effekt og sikkerhed	22
2.1	Litteratursøgning.....	22
2.2	Kliniske studier.....	23
2.2.1	OlympiA	24
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	25
2.3.1	Population.....	26
2.3.2	Intervention	33
2.3.3	Komparator	33
2.3.4	Effektmål	34
2.4	Sammenligning af effekt	35
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	35
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	37
2.4.1	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival (IDFS)</i>)	38
2.4.2	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant disease-free survival (DDFS)</i>)	42
2.4.3	Overlevelse (<i>overall survival (OS)</i>)	43
2.4.4	Livskvalitets ved EORTC QLQ-C30 og FACIT-F	46
2.5	Sammenligning af sikkerhed	49
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	52
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	53
3.1	Analyseperspektiv.....	54
3.2	Model.....	54
3.2.1	Bevægelser i modellen.....	58
3.2.1.1	Estimering af IDFS i den sundhedsøkonomiske analyse	58
3.2.1.2	Estimering af bevægelserne fra IDFS til ikke metastatisk tilbagefald, fjernrecidiv eller død	65
3.2.1.3	Estimering af bevægelserne fra helbredsstadiet ikke metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv eller død	66
3.2.1.4	Estimering af bevægelsen fra helbredsstadiet fjernrecidiv til død.....	67
3.2.2	Behandlingsvarighed.....	67
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	68
3.4	Omkostninger	70
3.4.1	Testomkostninger	70
3.4.2	Lægemiddelomkostninge.....	71
3.4.3	Administrationsomkostninger	72



3.4.4	Monitoreringsomkostninger	72
3.4.5	Bivirkningsomkostninger	72
3.4.6	Efterfølgende behandlinger	73
3.4.7	Patientomkostninger	76
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	76
3.6	Resultater.....	77
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	77
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	79
4.	Budgetkonsekvenser	84
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	84
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	85
5.	Referencer	87
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	92
7.	Versionslog	93
8.	Bilag 1.....	94
8.1	Ansøgers estimat over, hvor mange patienter i Danmark vil være kandidater til adj. olaparib.....	94
9.	Bilag 2.....	95
9.1	Consort-diagram fra OlympiA [10].....	95
10.	Bilag 3.....	96
10.1	Oversigt over kemoterapi [19].....	96
11.	Bilag 4.....	97
11.1	IDFS-data på ITT-populationen [10].....	97
11.2	IDFS KM-plot for ITT-populationen [10].....	97
11.3	IDFS subgruppeanalyser [10]	98
11.4	IDFS opgjort efter brystkræftundertype og neoadjuverende/adjuverende kemoterapi [19]	98
11.5	DDFS-data på ITT-populationen [10]	99
11.6	DDFS KM-plot for ITT-populationen [10]	99
11.7	Nye tilfælde af kræft efter randomisering	99
11.8	OS-data på ITT-populationen [10].....	100
11.9	OS KM-plot for ITT-populationen [10]	100
11.10	OS-subpopulationsanalyser [10].....	101
12.	Bilag 5.....	102
12.1	Compliance-rater for EORTC-QLQ-C30 og FACIT-F [19]	102



12.2	Gennemsnitlig ændring fra baseline i global health score og selekterede subskalaer fra EORTC-QLQ-C30 [19]	103
13.	Bilag 6	104
13.1	Oversigt over uønskede hændelser ($\geq 5\%$ af patienterne i olaparib-armen) OlympiA [19]	104
13.2	Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør i OlympiA (rapporteret hos ≥ 3 patienter i olaparibarmen og/eller $\geq 2\%$ i den samlede population) [19]	105
14.	Bilag 7	106
14.1	IDFS- og OS-rater fra OlympiA-studiet	106
15.	Bilag 8	106
15.1	Udglattede hazard plots for IDFS	106
15.2	Baggrunds dødelig og øget dødelighed som følge af BRACm	107
16.	Bilag 9	107
16.1	Ansøgers IDFS-kurver	107
16.2	Medicinerådets IDFS-kurver for triple-negativ-patientpopulationen	109
16.3	Markov-trace i Medicinerådets analyse for triple-negative- patientpopulationen	111
16.4	Markov-trace i Medicinerådets analyse for ER+/HER2-neg- patientpopulationen	112
17.	Bilag 10	113
17.1	Ikke metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv	113
17.2	Ikke metastatisk tilbagefald til død	113
17.3	Tidligt fjernrecidiv til død	114
18.	Bilag 11	114



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 92.



Begreber og forkortelser

BRCA:	<i>Breast Cancer Susceptibility Genes</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
DDFS:	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant disease-free survival</i>)
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>Estrogen receptor</i>)
FACIT-F:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IDFS:	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>Invasive Disease-Free Survival</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PARP:	Poly (ADP-ribose) polymerase
pCR:	Patologisk komplet respons (<i>Pathological Complete Response</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko



SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
OS:	<i>Overlevelse (overall survival)</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
STEEP:	<i>Standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet olaparib som adjuverende behandling af patienter med tidlig, høj-risiko, BRCA1/2-muteret, HER2-neg brystkræft, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca AB.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa i juli 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af AstraZeneca AB. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Tidlig HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig kræftsygdom i Danmark med ca. 4.900 nye tilfælde årligt [1]. Sygdommen opdeles i undertyper, afhængig af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller HER2 eller ej. Patienter med HER2-neg brystkræft kan opdeles i to undertyper:

- Patienter med triple-negativ brystkræft, kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og HER2-receptor (normal HER2-receptor)
- Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft.

Jf. SEER-databasen med data fra patienter i USA har omkring 10 % af alle brystkræftpatienter triple-negativ brystkræft, og omkring 68 % har ER+/HER2-neg brystkræft [5]. I Danmark bliver omkring 3.500 patienter årligt diagnosticeret med HER2-neg operabel brystkræft, hvoraf omkring 400 patienter har triple-negativ brystkræft og omkring 3.100 har ER+/HER2-neg brystkræft [11].

Prognosen for brystkræft er generelt god, idet langt størstedelen (85-90 %) af patienterne diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses i dette stadie for at være en helbredelig sygdom [1]. Der er dog forskel i risikoen for tilbagefald mellem de to undertyper af HER2-neg brystkræft.

Patienter med tidlig triple-negativ brystkræft har højere risiko for tilbagefald sammenlignet med de øvrige undertyper, og risikoen er størst i de første 3 år fra diagnose, hvorefter risikoen falder [2]. 5-6 år efter diagnosen er patienternes risiko for tilbagefald meget lille. Baseret på et dataudtræk fra DBCGs database for perioden 2016-



2019 (n = 1.419) er 5-årsoverlevelsen for danske patienter med tidlig triple-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende kemoterapi, 82,5 %.

For patienter med ER+/HER2-neg sygdom kan risikoen for tilbagefald til gengæld strække over flere år efter den oprindelige diagnose [3,4]. Jf. SEER-databasen med data fra patienter i USA har patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft en 5-års overlevelse på > 90 % [5].

Brystkræft kan være arvelig (*germline*) og kan blandt andet skyldes fejl i et af to gener, der kaldes *breast cancer* gen 1 og 2 (BRCA1/2), som giver stærkt øget risiko for brystkræft. ~15 % og ~5 % af patienter med hhv. triple-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft er BRCA-muteret. Patienter med BRCA-muteret brystkræft er typisk væsentligt yngre end andre brystkræftpatienter og har ofte en familiær disposition. Et europæisk studie fandt, at den gennemsnitlige alder hos patienter med arveligt BRCA-muteret brystkræft er omkring 40-46 år [12]. Et dansk registerstudie viste, at patienter med arvelig BRCA1-mutation eller BRCA2-mutation havde 10-års sygdomsfri overlevelsesrate (*disease-free survival* (DFS)) på hhv. 74 % og 88 % og 10-års overlevelsesrate på hhv. 78 % og 88 % [13]. Patientpopulationen i det danske registerstudie faldt dog ikke under samme høj-risiko kriterier som studiepopulationen i OlympiA-studiet, som denne vurdering tager udgangspunkt i.

1.3 Olaparib

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 kræftceller ofte defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, hvilket gør dem mere sårbare overfor hæmning af PARP-enzymene. Erfaringer fra kræft i æggestokkene indikerer, at effekten af PARP-inhibition synes at være særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation [14].

Den anbefalede dosis af olaparib som adjuverende behandling er 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt i maksimum 12 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft tager olaparib i kombination med endokrin behandling.

Adjuverende olaparib er godkendt til patienter med tidlig, høj-risiko, arvelig BRCA-muteret HER2-neg brystkræft efter neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi (minimum 6 serier med enten antracykliner, taxaner eller begge som enten neoadjuverende eller adjuverende behandling). Definitionen af høj-risiko patienter var følgende i studiet:

- Triple-negativ brystkræft
 - Patienter, der har modtaget adjuverende behandling – lymfeknudeinvolvering (\geq pN1, uanset tumorstørrelse) eller tumorstørrelse > 20 mm i diameter (\geq pT2) hos patienter uden lymfeknudeinvolvering (pN0)



- Patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling – patienter, der ikke har opnået komplet tumorsvind efter neoadjuverende behandling (non-pCR (patologisk komplet respons)) (T1+, N1+).
- Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft
 - Patienter, der har modtaget adjuverende behandling – ≥ 4 positive lymfeknuder (pN2a)
 - Patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling – non-pCR og en CPS&EG score¹ ≥ 3 (i dansk klinisk praksis vil dette svare til hovedparten af de patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, der modtager neoadjuverende behandling, da det primært er patienter med lokalt fremskreden sygdom, der modtager neoadjuverende behandling, og hvor kun et fåtal har pCR).

Behandlingen blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) i juli 2022 med følgende indikation:

Olaparib er indiceret som monoterapi eller i kombination med endokrin behandling til adjuverende behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har HER2-negativ, tidlig højrisiko-brystcancer, og tidligere behandlet med neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

Olaparib som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme ud over brystkræft – der henvises til det gældende produktresumé hos [EMA](#).

1.4 Nuværende behandling

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse. Stort set alle patienter med tidlig brystkræft, (> 90 %) undergår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [6]. Behandlingen tilrettelægges på baggrund af patienternes tumorkarakteristika, alder, menopausestatus, lymfeknudeinvolvering og komorbiditet. Den medicinske behandling af patienter med triple-negativ sygdom er anderledes, end den patienter med ER+/HER2-neg sygdom modtager, jf. danske kliniske retningslinjer [7,8,15]. Nuværende behandlingsalgoritmer for patienter med tidlig triple-negativ brystkræft eller ER+/HER2-neg brystkræft er illustreret i Figur 1.

Triple-negativ brystkræft

Patienter med triple-negativ brystkræft (stadie II/III) tilbydes enten neoadjuverende kemoterapi med epirubicin + cyklofosamid (EC)-paclitaxel (TAX)+ carboplatin i kombination med pembrolizumab (anbefalet af Medicinrådet i [april 2023](#)) eller behandling med EC-TAX uden carboplatin eller pembrolizumab ved høj alder eller komorbiditet. Formålet med neoadjuverende behandling er at mindske kræftknuden i brystet og lymfeknuderne for enten at gøre patienten operabel eller optimere det

¹ En score, der inkorporerer ER-status og tumorgrad med klinisk stadie før behandling og patologisk stadie efter behandling. Formålet er at give en standardiseret metode til at identificere ER+/HER2-neg patienter, der er i sammenlignelig risiko for tilbagefald efter neoadjuverende behandling og operation som patienter med triple-negativ brystkræft. Metoden anvendes ikke i dansk klinisk praksis.



kirurgiske resultat og evt. undgå axilrømning eller mastektomi. Endvidere giver neoadjuverende behandling mulighed for at bruge resultatet af den neoadjuverende behandling til at individualisere den adjuverende behandling, idet kun patienter, som ikke opnår komplet patologisk respons (non-pCR), tilbydes adjuverende pembrolizumab eller capecitabin med henblik på at reducere risikoen for tilbagefald [7]. Kun de laveste stadier (stadie I/T1N0) tilbydes primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi (uden carboplatin) [8].

Neoadjuverende og evt. adjuverende behandling skal sammen minimere risikoen for tilbagefald og progression til dissemineret sygdom, hvilket er forbundet med dårlig prognose (median overlevelse ca. 1-1,5 år).

ER+/HER2-neg brystkræft

I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst/lymfeknuder og gøre den operabel. De fleste patienter opereres først og modtager derefter adjuverende behandling, såfremt de opfylder kriterierne, med antracyclin og/eller taxan (6-8 serier) [8].

Patienter med tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [8]) ER+/HER2-neg brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Det gælder for patienter med ER-positiv (≥ 10 %) tumor eller 1-9 % ER-positiv tumor med luminal A/B subtype (for eksempel ved PAM50), medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen [8]. Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra prognose, menopause-status, lymfeknudeinvolvering og eventuel komorbiditet.

BRCA-muteret HER2-neg tidlig brystkræft – patientantal

Ansøgers estimat over patientantal fremgår af Bilag 1 og bygger på følgende:

- Et dansk registerstudie, hvori omkring 48 % af brystkræftpatienter har stadie I på diagnosetidspunktet, omkring 37 % har stadie II, omkring 9 % har stadie III, og omkring 5 % har stadie IV [16].
- En antagelse om, at omkring 10 % af patienterne har triple-negativ brystkræft, hvoraf ca. 15 % er BRCA-muteret, og omkring 75 % af patienterne har ER+/HER2-neg brystkræft, hvoraf ca. 5 % er BRCA-muteret.
- Antagelser omkring hvor høj en andel af patienterne, der vil blive testet for BRCA-mutation, hvor en høj andel af patienterne, der vil modtage neoadjuverende eller adjuverende behandling, og hvor høj en andel af patienterne, der opfylder høj-risiko-kriterierne i den godkendte indikation for adjuverende olaparib.

Medicinrådets vurdering af patientantal

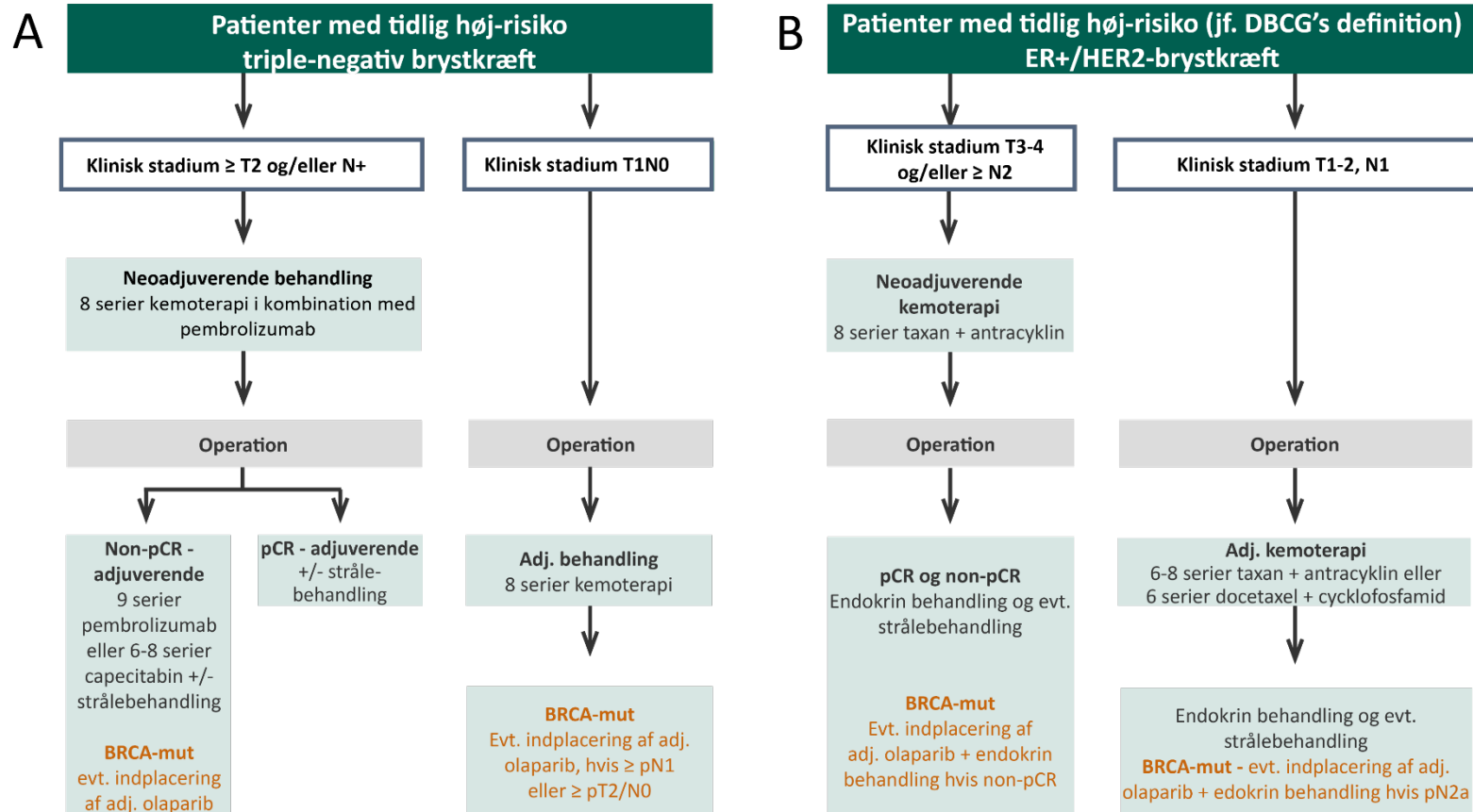
Medicinrådet har begrænset mulighed for at validere ansøgers estimat, da der ikke bliver indsamlet systematisk data på de antagelser, som ansøger anvender. Det bemærkes at:

- Alle patienter med tidlig triple-negativ brystkræft bliver testet for BRCA-mutation i Danmark (op til 60 år)



- Ved evt. anbefaling af adjuverende olaparib vil flere patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft blive testet for BRCA-mutation end tilfældet er i nuværende praksis
- Langt de fleste patienter i stadie I ikke vil opfylde høj-risiko-kriterierne.

Medicinerådet vurderer, at omkring 50 patienter årligt, jævnt fordelt mellem de to undertyper, vil være kandidater til adjuverende olaparib. Estimatet tager udgangspunkt i de samme antagelser, som ansøger anvender, med undtagelse af patienter i stadie I, som undlades.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for patienter med tidlig A) triple-negativ brystkræft og B) ER+/HER2-neg brystkræft



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger anvender den direkte sammenligning i OlympiA-studiet som datagrundlag for vurderingen. Ansøger argumenterer, at der ikke findes en EMA-godkendt adjuverende behandling af høj-risiko, HER2-neg brystkræftpatienter med BRCA-mutation, som tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende behandling.

Som beskrevet i afsnit 1.4 behandles non-pCR triple-negative brystkræftpatienter med enten adjuverende pembrolizumab, hvilket blev anbefalet af Medicinrådet i [april 2023](#) på baggrund af data fra KEYNOTE (KN) 522-studiet [17,18] eller capecitabin (se Figur 1). På grund af en række væsentlige forskelle mellem OlympiA-, KN 522- og CREATE-X-studierne kan disse ikke indgå i en formel indirekte statistisk sammenligning, se detaljer i afsnit 2.4.1.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie.

Tabel 3. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
OlympiA [NCT02032823]	Patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi	Olaparib, evt. i komb. med endokrin behandling	Placebo, evt. i komb. med endokrin behandling	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS))	IDFS
Randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie				<i>Distant disease-free survival</i> (DDFS)	Data for andelen af patienterne, der oplevede et ikke metastatisk tilbagefald eller metastatisk tilbagefald som første IDFS-hændelse
Tutt et al. [9]				Samlet overlevelse (OS)	Data for andelen af patienterne i studiet, der døde efter et ikke metastatisk tilbagefald eller metastatisk tilbagefald
Geyer et al. [10]				Livskvalitet (FACIT-Fatigue og EORTC QLQ-C30)	Livskvalitet
EPAR [19]				Sikkerhed	Sikkerhed
					OS – Anvendes kun til at validere de OS-estimerer, som den sundhedsøkonomiske model estimerer



2.2.1 OlympiA

OlympiA er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende olaparib vs. placebo hos patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Der refereres til afsnit 1.3 for definitionen af høj-risiko patienter.

I alt 1.836 patienter (921 i olaparib og 915 i placebo) blev randomiseret 1:1 til 12-måneders behandling med 300 mg (2 x 150 mg tabletter) olaparib to gange dagligt eller placebo. Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft kunne modtage endokrin behandling sammen med olaparib eller placebo. Patienterne skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1. Patienterne stoppede i behandling ved tilbagefald, diagnose af en anden kræft eller ved uacceptable bivirkninger. Patienterne blev stratificeret før randomisering på baggrund af ER-status (ER+ og/el. PgR+/HER2-neg vs. triple-negativ brystkræft), kemoterapeutisk behandling (neoadjuverende vs. adjuverende) og tidligere brug af platinbaseret kemoterapi (ja vs. nej). Patienter blev vurderet mhp. effekt (sygehistorik og fysisk undersøgelse):

- Hver 3. mdr. de første 2 år
- Hver 6. mdr. til år 5
- 1 gang/året i år 6-10
- Årlig mammografi og/eller MRI i 10 år.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet IDFS jf. STEEP-kriterier (*standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials* [20]), defineret som tiden fra randomisering til én af følgende hændelser:

- Ipsilateral invasivt recidiv i brystet
- Regional invasivt recidiv
- Fjernrecidiv
- Død uanset årsag
- Kontralateral invasiv brystkræft
- Sekundær primær invasiv kræft, ikke i brystet.

Relevante sekundære endepunkter var blandt andet fjernrecidivfri overlevelse (*distant disease-free survival* (DDFS)), defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag, overlevelse, livskvalitet målt med de sygdomsspecifikke *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) og *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Core 30 Questionnaire* (QLQ-C30) samt sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE) version 4.03).

I vurderingen indgår data fra interimanalyse 2 (IA2) ved data-cut-off den 12. juli 2021 efter median opfølgningstid på 3,5 år (2,5; 4,5) i ITT-populationen, 3,6 år (2,5; 4,7) hos



patienter med triple-negativ brystkræft og 3,4 år (2,5; 4,1) hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft [10]. Alle patienter, der modtog behandling, havde afsluttet deres behandling på dette tidspunkt (se consort-diagram i Bilag 2). 25,7 % (237/921) og 20,7 % (189/915) af patienterne i hhv. olaparib- og placeboarmen stoppede i behandling før planlagt. De hyppigste årsager til behandlingsophør var uønskede hændelser (41,4 % af patienterne, der stoppede i behandling i olaparib-armen vs. 22,8 % i placeboarmen), tilbagefald (16,9 % af patienterne, der stoppede i behandling i olaparib-armen vs. 42,3 % i placeboarmen) og patientens valg (35,0 % af patienterne, der stoppede i behandling i olaparib-armen vs. 21,2 % i placeboarmen).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Se afsnit 1.3 for definition af høj-risiko patienter.	Medicinrådet vil vurdere effekten separat hos patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Se afsnit 2.3.1 for afvigelser mellem studiepopulationen og danske patienter.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes data for triple-negativ patientpopulationen og ITT-populationen som proxy for ER+/HER2-neg-populationen. Se afsnit 2.3.1 og 3.2 for yderligere detaljer.
Intervention	Adjuverende olaparib 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt i maksimum 12 måneder.	Ved anbefaling vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering i OlympiA-studiet.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme intervention og dosis som i OlympiA-studiet.
Komparator	Placebo	<i>Triple-negativ brystkræft:</i> I Danmark modtager non-pCR patienter (efter neoadjuverende behandling) enten adjuverende	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme komparator som i OlympiA-studiet.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		pembrolizumab eller capecitabin. <i>ER+/HER2-neg brystkræft:</i> Studiets komparator svarer til dansk klinisk praksis.	
Effekt mål	IDFS, DDFS, OS, livskvalitet (FACT-F og EORTC-QLQ-C30) og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	IDFS, EORTC-QLQ-C30, Sikkerhed, OS – Anvendes kun til at validere de OS-estimerer, som den sundhedsøkonomiske model estimerer

2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmen i OlympiA, opdelt på studiets ITT-population og de to patientpopulationer, fremgår af Tabel 5.



Tabel 5. Baselinekarakteristika i OlympiA opdelt på de to patientpopulationer

	ITT-population		Triple-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
Køn, n (%)						
Kvinder	919 (99,8)	911 (99,6)	750 (99,9)	758 (100)	167 (99,4)	153 (97,5)
Alder, år						
Gennemsnit (SD)	43,0 (9,82)	43,6 (10,12)	42,9 (9,02)	43,6 (10,19)	43 (9,88)	43,5 (9,79)
Median (range)	42,0 (22-77)	43,0 (24-78)	42,0 (22-77)	43,0 (24-78)	42 (24-69)	42 (24-73)
Geografi, n (%)						
Nordamerika	122 (13,2)	132 (14,4)	90 (12,0)	102 (13,5)	32 (19,0)	30 (19,1)
Sydamerika	16 (1,7)	12 (1,3)	15 (2,0)	12 (1,4)	1 (0,6)	0
Europa	481 (52,2)	452 (49,4)	387 (51,5)	370 (48,8)	93 (55,4)	82 (52,2)
Asien og Sydafrika	302 (32,8)	319 (34,9)	259 (34,5)	274 (36,1)	42 (25,0)	45 (28,7)
Baseline ECOG PS, n (%)						



	ITT-population		Triple-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
0	824 (89,5)	804 (87,9)	-	-	-	-
1	97 (10,5)	111 (12,1)	-	-	-	-
AJCC-stadie, n (%)						
IA	103 (11,2)	85 (9,3)	-	-	-	-
IB	0	0	-	-	-	-
IIA	329 (35,7)	334 (36,5)	-	-	-	-
IIB	190 (20,6)	195 (21,3)	-	-	-	-
IIIA	128 (13,9)	111 (12,1)	-	-	-	-
IIIB	28 (3,0)	30 (3,3)	-	-	-	-
IIIC	42 (4,6)	56 (6,1)	-	-	-	-
IV	0	0	-	-	-	-
Mangler	101 (11,0)	104 (11,4)	-	-	-	-



	ITT-population		Triple-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
ER-status, n (%)						
Triple-negativ (ER-/HER2-neg)	753 (81,8)	758 (82,8)	751 (100)	758 (100)	0	0
ER+/HER2-neg	168 (18,2)	157 (17,2)	0	0	168 (100)	157 (100)
BRCA-status, n (%)						
BRCA1-mut	656 (71,2)	669 (73,1)	600 (79,9)	616 (81,3)	54 (32,1)	53 (33,8)
BRCA2-mut	260 (28,2)	238 (26,0)	147 (19,6)	135 (17,8)	113 (67,3)	103 (65,6)
BRCA1- og BRCA2-mut	2 (0,2)	5 (0,5)	2 (0,3)	5 (0,7)	0	0
Ingen arvelig BRCA-mutation	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,3)	2 (0,3)	0	1 (0,6)
Mangler	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,6)	0
Tidligere kemoterapi, n (%)						
Adjuverende	461 (50,1)	455 (49,7)	397 (52,9)	390 (51,5)	64 (38,1)	65 (41,4)
Adj. med platin	78 (8,5)	69 (7,5)	-	-	-	-



	ITT-population		Triple-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
Adj. uden platin	383 (41,6)	386 (42,2)	-	-	-	-
Neoadjuverende	460 (49,9)	460 (50,3)	354 (47,1)	368 (48,5)	104 (61,9)	92 (58,6)
Neoadj. med platin	169 (18,3)	169 (18,5)	-	-	-	-
Neoadj. uden platin	291 (31,6)	291 (31,8)	-	-	-	-
Antracyklin og taxan	871 (94,6)	849 (92,8)	720 (95,9)	707 (93,3)	168 (100)	154 (98,1)
Antracyklin (uden taxan)	7 (0,8)	13 (1,4)	7 (0,9)	15 (2,0)	0	1 (0,6)
Taxan (uden antracyklin)	43 (4,7)	52 (5,7)	23 (3,1)	35 (4,6)	0	2 (1,3)
Platin	-	-	218 (29,0)	216 (28,5)	28 (16,7)	23 (14,6)
Mangler	0	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,6)
Tidligere kirurgi, n (%)						
Ikke-konservativ	698 (75,8)	673 (73,6)	553 (73,6)	543 (71,6)	139 (82,7)	128 (81,5)
Konservativ	223 (24,2)	240 (26,2)	198 (26,4)	214 (28,2)	29 (17,3)	28 (17,8)



	ITT-population		Triple-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
Ukendt	0	2 (0,2)	0	1 (0,1)	0	1 (0,6)
Menopausal-status, n (%)			919	911		
Præmenopausale	572 (62,2)	553 (60,7)	-	-	-	-
Postmenopausale	347 (37,8)	358 (39,3)	-	-	-	-



OlympiA-studiet inkluderede patienter med HER2-neg brystkræft, hvor over 80 % af patienterne havde triple-negativ brystkræft. Patienterne var væsentligt yngre end gennemsnitlige brystkræftpatienter, hvilket karakteriserer patienter med triple-negativ brystkræft og/eller en BRCA-mutation. Over halvdelen af patienterne havde stadie II-sygdom, ca. halvdelen har modtaget adjuverende behandling, og omkring 90 % af patienterne var i performance status 0.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to behandlingsarme i både ITT-populationen og de to patientpopulationer.

Datainput i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske analyse er ekstrapoleret IDFS-data fra triple-negativ patientpopulationen i OlympiA-studiet anvendt til at estimere IDFS-effekten. Til at estimere IDFS-effekten for ER+/HER2-neg-populationen er ekstrapoleret IDFS-data fra ITT-populationen anvendt, da studiedata på ER+/HER2-neg-populationen baserer sig på få patienter. Se yderligere i afsnit 3.

Medicinrådets vurdering af population

Det er vanskeligt at vurdere, om patientpopulationen i OlympiA-studiet er sammenlignelig med danske patienter, da der ikke findes lignende opgørelser over danske patienter med BRCA-mutation. Det er dog sandsynligt, at studiepopulationen er repræsentativ for en dansk patientpopulation.

Medicinrådet har valgt at vurdere effekten af adjuverende olaparib hos patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft separat pga. den forskel, der er i patienternes prognose og risiko for tilbagefald, afhængigt af hvilken type brystkræft patienterne har, se afsnit 1.2.

Medicinrådet bemærker, at for patienter med triple-negativ brystkræft, afviger studiepopulationen i OlympiA fra danske patienter på følgende parametre:

- *Neoadjuverende platinholdig behandling* – de fleste patienter med triple-negativ brystkræft vil modtage platinholdigt kemoterapi som neoadjuverende behandling i dansk klinisk praksis, hvilket afviger fra studiet. Denne forskel skyldes formentlig tidspunktet for ibrugtagning af platinholdig kemoterapi som neoadjuverende behandling, som er blevet implementeret som standardbehandling i mange lande efter OlympiA-studiestart. Denne afvigelse betyder, at studiepopulationen overordnet har modtaget suboptimal behandling i forhold til danske patienter, hvilket kan betyde, at der observeres en større effekt i studiet i forhold til en forventet dansk patientpopulation.
- *Neoadjuverende behandling med pembrolizumab og adjuverende behandling med enten pembrolizumab eller capecitabin* – i [april 2023](#) anbefalede Medicinrådet neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med platinholdig kemoterapi (se bullet ovenfor) til patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft. Patienter, der ikke opnåede patologisk komplet respons efter den neoadjuverende behandling, kunne fortsætte i behandling med



pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling i yderligere ca. 6 måneder. Non-pCR patienter, der ikke tåler behandling med pembrolizumab, modtager adjuverende behandling med capecitabin. Dette afviger fra studiepopulationen i OlympiA, hvilket sandsynligvis skyldes, at den (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab og den adjuverende behandling med capecitabin endnu ikke var regulatorisk godkendt eller implementeret i klinisk praksis ved OlympiA-studiestart. Her kan man antage, at disse vil blive behandlet med de standardbehandlinger, der findes for triple-negative patienter i dansk klinisk praksis. Dermed vil de fleste danske patienter med triple-negativ brystkræft og en arvelig BRCA-mutation modtage pembrolizumab i forbindelse med deres neoadjuverende behandling. Endvidere vil non-pCR patienter derefter modtage adjuverende pembrolizumab eller capecitabin. Denne afvigelse mellem studiepopulationen i OlympiA og danske patienter med triple-negativ brystkræft medfører usikkerhed om overførbareheden til dansk klinisk praksis.

- Over 50 % af patienterne med triple-negativ brystkræft modtog adjuverende behandling jf. afsnit 10.1. Det er væsentligt højere end i dansk klinisk praksis, hvor de fleste patienter med triple-negativ brystkræft modtager neoadjuverende behandling. Denne afvigelse skyldes formentlig ændret nuværende praksis siden OlympiA-studiet startede, hvor det tidligere var mere almindeligt at give adjuverende behandling.

Medicinerådets vurdering af datainput i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådet anvender ansøgers datatilgang i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 2.4.1, 2.4.2 og 2.4.3).

2.3.2 Intervention

Adjuverende olaparib administreres oralt som 2 x 150 mg tabletter, to gange dagligt. Behandlingen gives i maksimum 12 måneder, eller indtil der opstår tilbagefald eller uacceptabel toksicitet.

Til patienter med ER+/HER2-neg brystkræft gives olaparib i kombination med endokrin behandling.

I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger en dosisintensitet for olaparib på 100 %.

Medicinerådets vurdering af intervention

Ved evt. anbefaling af adjuverende olaparib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i OlympiA-studiet.

Behandlingsvarighed for behandling med olaparib estimeres på baggrund af data for tiden til behandlingsophør fra OlympiA-studiet (ITT-population). For ER+/HER2-neg-patientpopulationen inkluderes omkostninger til endokrin behandling.

2.3.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er placeboarmen i OlympiA-studiet valgt som komparator.



Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft modtager placebo i kombination med endokrin behandling.

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis afhænger standardbehandling af patienternes sygdomskaraktistika. De to undertyper af brystkræft, der indgår i OlympiA-studiet, behandles forskelligt jf. afsnit 1.4.

For non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft afviger placeboarmen i OlympiA-studiet fra dansk standardbehandling. I Danmark behandles disse patienter med enten adjuverende pembrolizumab (hvis de har modtaget neoadjuverende pembrolizumab) eller capecitabin (hvis de ikke er kandidater til behandling med pembrolizumab). Det er ikke muligt at sammenligne effekten af disse behandlinger med adjuverende olaparib, se yderligere i afsnit 2.4.1

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme komparator som i OlympiA-studiet. For triple-negativ-patientpopulationen er det ikke muligt at inkludere effekten eller omkostninger forbundet med adjuverende pembrolizumab eller capecitabin til non-pCR patienter. Denne forskel mellem OlympiA-studiet og dansk klinisk praksis bidrager med usikkerhed i den samlede vurdering.

For ER+/HER2-neg-patientpopulationen inkluderes omkostninger til endokrin behandling.

2.3.4 Effektmål

Fra OlympiA-studiet har ansøger indsendt data på:

- IDFS, OS, DDFS, livskvalitet og sikkerhed efter median opfølgningstid på 3,5 år (IQR 2,5; 4,5) i ITT-populationen [10].
- IDFS og OS opgjort på patientpopulationen af patienter med hhv. triple-negativ brystkræft og ER+/HER2-neg brystkræft.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål.

Effektmålet IDFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. Data for, hvilke efterfølgende events patienterne evt. oplevede i OlympiA-studiet, indgår også.

EORTC-QLQ-C30 besvarelser, der er konverteret til EQ-5D-3L og britiske præferencevægte, er benyttet til at estimere nytteværdierne i de forskellige helbredsstadier.

Grad 3-5 uønskede hændelser er anvendt til at estimere omkostninger og evt. fald i nytteværdier som følge af uønskede hændelser.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt en direkte sammenligning af adjuverende olaparib overfor placebo på baggrund af OlympiA-studiet [10]. Data stammer fra studiets ITT-population, suppleret med subgruppedata fra patienter med triple-negativ brystkræft og ER+/HER2-neg brystkræft.

Komparator i OlympiA-studiet afviger fra dansk klinisk praksis, hvad angår non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft, jf. afsnit 1.4, 2.3.1 og 2.3.3, hvor der gives enten adjuverende pembrolizumab (hvis de har modtaget neoadjuverende pembrolizumab) eller capecitabin (hvis de ikke er kandidater til behandling med pembrolizumab), hvilket ikke var tilfældet i placeboarmen i OlympiA-studiet. Adjuverende pembrolizumab blev anbefalet af Medicinrådet i april 2023 på baggrund af data fra KN 522-studiet (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab el. placebo hos triple-negative patienter [17,18]. Adjuverende capecitabin blev taget i brug i Danmark på baggrund af evidensen fra CREATE-X-studiet (adjuverende behandling med capecitabin el. placebo hos post-operative non-pCR HER2-neg patienter efter neoadjuverende kemoterapi (antracyklin, taxan eller begge) [21]. Da der ikke findes målrettede standardbehandlinger til danske brystkræftpatienter med arvelig BRCA-mutation, bliver disse patienter behandlet med de standardbehandlinger, der findes for triple-negative patienter i dansk klinisk praksis, dvs. non-pCR patienter vil enten modtage adjuverende pembrolizumab eller capecitabin.

Ansøger fremhæver kritiske parametre, der taler imod en sammenligning mellem data fra de tre studier:

- Der foreligger ikke data på patienter med BRCA-mutation fra KN 522- eller CREATE-X-studiet.
- *OlympiA vs. KN 522* – der er væsentlige designforskelle samt forskelle på studiepopulationer (med fokus på patienter med triple-negativ brystkræft) mellem KN 522 og OlympiA, som umuliggør sammenligning af studiedata. KN 522 randomiserede præoperative patienter før neoadjuverende behandling, mens OlympiA randomiserede postoperative patienter efter neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. I KN 522 foreligger der data på eventfri overlevelse (EFS), som belyser tilbagefald under både den neoadjuverende og adjuverende fase, mens der i OlympiA foreligger IDFS-data, der belyser tilbagefald ved adjuverende behandling. Herudover er tidspunkterne for, hvorfra OS og IDFS/EFS måles, forskellige mellem de to studier og dermed ikke direkte sammenlignelige. Det er ikke muligt at anvende EFS-data fra KN 522 til at oplyse effekten i den neoadjuverende og adjuverende fase hver for sig, hvilket potentielt vil muliggøre en sammenligning med IDFS-data fra OlympiA-studiet.
- *OlympiA vs. CREATE-X* – studiepopulationerne i de to studier adskiller sig fra hinanden, hvilket besværliggør en sammenligning af studiedata. CREATE-X



randomiserede postoperative patienter fra Asien med HER2-neg brystkræft, der ikke have opnået komplet tumorsvind (non-pCR) efter neoadjuverende kemoterapi med antracyclin, taxan eller begge. I OlympiA var patienterne primært fra Europa, og de havde enten modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi og skulle opfylde bestemte høj-risiko kriterier, som ikke er muligt at sammenligne med patientkarakteristika i CREATE-X.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender OlympiA-studiet som datagrundlag for vurderingen af adjuverende olaparib, da komparator i studiet svarer til dansk klinisk praksis for patienter med triple-negativ brystkræft, der kun har modtaget adjuverende kemoterapi, og for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft.

Pga. den forskel, der er i patienternes prognose, og risiko for tilbagefald, afhængigt af hvilken type brystkræft de har, se afsnit 1.2, har Medicinrådet vurderet effekten af adjuverende olaparib separat hos patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. DFS-, DDFS- og OS-data fra de to brystkræftundertyper indgår i vurderingen. Livskvalitets- og bivirkningsdata stammer fra studiets ITT-population, da der ikke forventes at være forskel i disse effektmål mellem de to brystkræftundertyper.

Medicinrådet er enige med ansøger i, at en sammenligning af data fra OlympiA og KN 522 eller CREATE-X for non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft ikke er meningsfuld, både pga. af de overnævnte afvigelser men også fordi:

- der mangler information om BRCA-mutationsstatus for 82,1 % af patienterne i KN 522. Ud af de 144 (18,4 %) patienter i interventionsarmen, der blev testet for BRCA-mutation, var 40 positive (5,1 % af ITT eller 27,8 % ud af de patienter, der blev testet for BRCA-mutation). For komparatorarmen blev 66 (16,9 %) patienter testet for BRCA-mutation, og 14 var positive (3,6 % af ITT eller 21,2 % ud af de patienter, der blev testet for BRCA-mutation) [23]. Fra CREATE-X foreligger der ikke information om BRCA-mutationsstatus. Det kan ikke udelukkes, at triple-negative brystkræftpatienter med arvelig BRCA-mutation adskiller sig fra tilsvarende patienter uden arvelig BRCA-mutation, hvad angår prognose og behandlingsrespons. Medicinrådet vurderer dog, at en BRCA-mutation øger patienternes risiko for at udvikle kræft men ikke nødvendigvis påvirker deres prognose eller effekt af behandling, efter at kræften er opstået. Her vil tumorkarakteristika (fx triple-negativ vs. ER+ brystkræft) være af større betydning end BRCA-mutationsstatus.
- den neoadjuverende behandling ikke var sammenlignelig mellem OlympiA- og KN 522-studierne. I KN 522 fik patienter pembrolizumab i kombination med platinholdig kemoterapi som neoadjuverende behandling, hvilket svarer til nuværende dansk standardbehandling for de fleste patienter. I OlympiA fik kun 29 % af patienterne med triple-negativ brystkræft platinholdig kemoterapi (se baselinekarakteristika i Tabel 5), og der foreligger ikke information om, hvor stor en andel af patienterne der fik det ifm. neoadjuverende behandling.



Disse afvigelser mellem komparatorarmen i OlympiA og dansk standardbehandling af non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft medfører usikkerhed i vurderingen og resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6 viser en oversigt over effektestimater for patienter med triple-negativ brystkræft og Tabel 7 for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Tabel 8 viser en oversigt over livskvalitets- og sikkerhedsdata, opgjort på studiets ITT-population.

Tabel 6. Oversigt over IDFS-, DDFS- og OS-data fra OlympiA – patienter med triple-negativ brystkræft

Effekt mål	Olaparib (n = 753)	Placebo (n = 758)	Resultat
IDFS			
4-års rate	83,1 %	75,2 %	7,9 %-point
HR (95 % CI)			0,62 (0,49; 0,79)
DDFS			
4-års rate	87,3 %	79,4 %	7,9 %-point
HR (95 % CI)			0,59 (0,45; 0,77)
OS			
4-års rate	90,1 %	86,3 %	3,8 %-point
HR (95 % CI)			0,64 (0,46; 0,88)

Tabel 7. Oversigt over IDFS-, DDFS- og OS-data fra OlympiA – patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

Effekt mål	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)	Resultat
IDFS			
4-års rate	80,1 %	76,6 %	3,5 %-point
HR (95 % CI)			0,68 (0,40; 1,13)
DDFS			
4-års rate	82,1 %	77,7 %	4,4 %-point
HR (95 % CI)			0,69 (0,40; 1,18)
OS			



Effekt mål	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)	Resultat
4-års rate	88,1 %	86,3 %	1,8 %-point
HR (95 % CI)			0,90 (0,45; 1,78)

Tabel 8. Livskvalitets- og sikkerhedsdata fra OlympiA – ITT-population

Effekt mål	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)	Resultat
EORTC QLQ-C30 LS mean fra baseline til 24 mdr. (95 % CI)	2,3 (-0,3; 5,0)	6 (4,2; 9,7)	-4,6 (-8,4; -0,8)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser*, n (%)	223/911 (24,5 %)	102/904 (11,3 %)	13,2 %-point
Alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	79/911 (8,7 %)	78/904 (8,6 %)	0,1 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, n (%)	98/911 (10,8 %)	42/904 (4,6 %)	6,2 %-point

*hos de patienter, der har gennemført det protokolspecificerede forløb med olaparib eller placebo (olaparib = 911, placebo = 904)

2.4.1 Invasiv sygdomsfri overlevelse (*invasive disease-free survival (IDFS)*)

Invasiv sygdomsfri overlevelse blev i OlympiA-studiet defineret som tiden fra randomisering til ipsilateral invasivt recidiv i brystet, regional invasivt recidiv, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft, sekundær primær invasiv kræft (ikke i brystet) eller død uanset årsag.

Tabel 9 viser IDFS-data for patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, og Figur 2 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for IDFS for samme patientpopulationer. Data stammer fra studiets median opfølgningstid på 3,5 år (IQR 2,5; 4,5) i ITT-populationen [10] og *data-on-file*. Data på ITT-populationen fremgår i Bilag 4, afsnit 11.1 og 11.2.

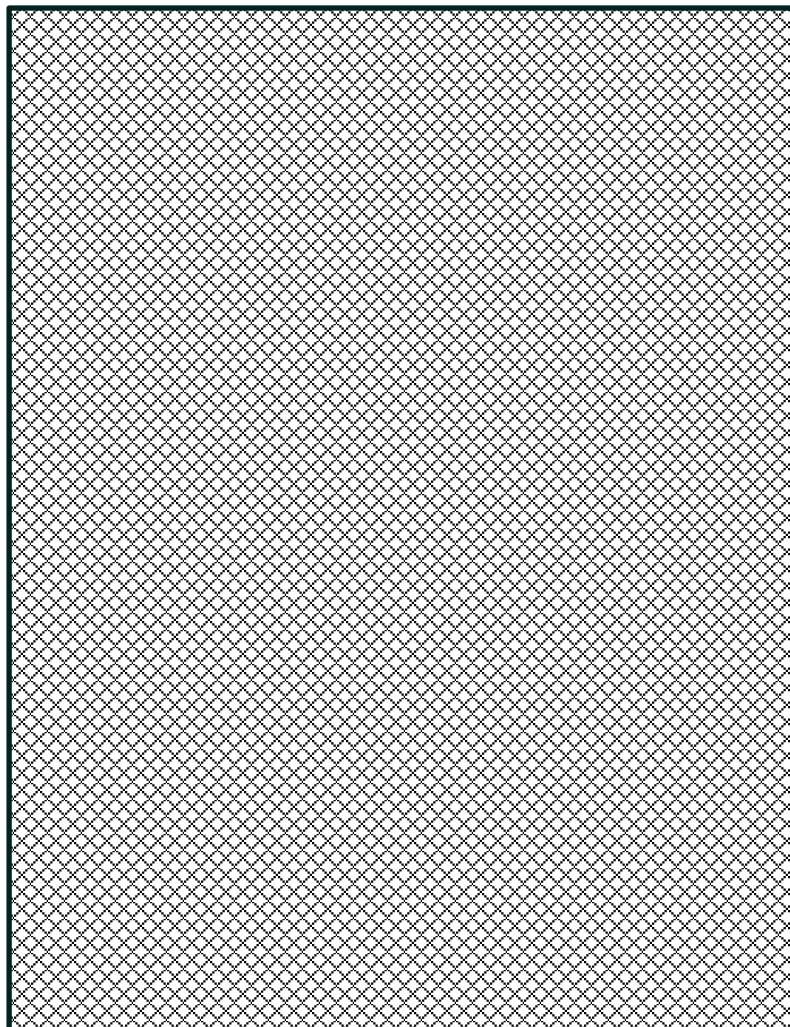
Tabel 9. IDFS-data fra OlympiA

OlympiA-triple-negativ brystkræft		
Intervention	Olaparib (n = 753)	Placebo (n = 758)
Hændelser, n (%)	109 (14,5)	173 (22,8)
HR (95 % CI)	0,62 (0,49; 0,79)	



OlympiA-triple-negativ brystkræft		
IDFS-rate, 3 år		
IDFS-rate, 4 år	83,1 %	75,2 %

OlympiA- ER+/HER2-neg brystkræft		
Intervention	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)
Hændelser, n (%)	25 (14,9)	34 (21,7)
HR (95 % CI)	0,68 (0,40; 1,13)	
IDFS-rate, 3 år		
IDFS-rate, 4 år	80,1 %	76,6 %



Figur 2. IDFS KM-plot for A) triple-negativ og B) ER+/HER2-neg



For en oversigt over lokation af tilbagefald findes der kun data på ITT-populationen, se Tabel 10. Den mest hyppige hændelse var i begge arme fjernrecidiv, som forekom hos 9,6 % og 14,9 % af patienterne i hhv. olaparib- og placeboarmen.

Tabel 10. Oversigt over lokation af tilbagefald i ITT-populationen

OlympiA-ITT		
Intervention	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)
Hændelser, n (%)	134 (14,5)	207 (22,6)
Fjernrecidiv	88 (9,6)	136 (14,9)
Fjernrecidiv i CNS	24 (2,6)	
Fjernrecidiv uden CNS	64 (6,9)	98 (10,7)
Regionalt (ipsilateralt) tilbagefald	9 (1,0)	18 (2,0)
Lokalt (ipsilateralt) tilbagefald	9 (1,0)	12 (1,3)
Kontralateralt invasivt tilbagefald	15 (1,6)	18 (2,0)
Sekundær primær kræft	11 (1,2)	23 (2,5)
Dødsfald uden IDFS-hændelse	2 (0,2)	0 (0)

I afsnit 11.3 fremgår forrest-plot med IDFS-data på baggrund af forskellige subgrupper og i afsnit 11.4 fremgår IDFS-data opgjort efter brystkræft-undertype og neoadjuverende/adjuverende behandling.

Medicinerådets vurdering af IDFS

Efter median opfølgningstid på 3,5 år viste OlympiA-studiet, at patienter i behandling med adjuverende olaparib har lavere risiko for at få et tilbagefald sammenlignet med placebo. Dette gjaldt både for patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Median IDFS var ikke nået i de to patientpopulationer, og HR lå på 0,62 (95 % CI 0,49; 0,79) og 0,68 (95 % CI 0,40; 1,13) hos hhv. patienter med triple-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft. Den absolutte effektforskel i IDFS-rate ved år 4 var 7,9 %-point og 3,5 %-point hos hhv. patienter med triple-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft, hvilket indikerer, at 13 patienter med triple-negativ brystkræft skal behandles for at undgå ét tilbagefald (*numbers needed to treat* 1/0,079) sammenlignet med 29 patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Herudover udvikler færre patienter fjernrecidiv (9,6 % vs. 14,9 %) i olaparib-armen sammenlignet med placeboarmen (baseret på data fra ITT-populationen). Fjernrecidiv er en hændelse, der er forbundet



med dårligere prognose. Da der foreligger begrænset viden om prognosen hos en dansk høj-risikogruppe af patienter med tidlig HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, er det vanskeligt at vurdere, hvorvidt placeboarmen er repræsentativ for danske patienter. Ifølge ansøger er OlympiA-studiet den bedste evidenskilde, hvad angår patientpopulationens prognose med nuværende standardbehandling. Den adjuverende behandling i OlympiA-studiet afviger dog for non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft i Danmark, hvor standardbehandling består af enten adjuverende pembrolizumab eller capecitabin (se yderligere nedenfor).

For patienter med triple-negativ brystkræft var der tale om en statistisk signifikant effekt i den periode, hvor patienternes risiko for tilbagefald er højest [2]. IDFS-data vurderes at være relativt moden, da de fleste tilbagefald vil ske indenfor de første 6 år for denne patientpopulation [2]. Den største usikkerhed i disse data er afvigelsen mellem studiets placeboarm og dansk klinisk praksis, hvad angår behandling af non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft, som består enten af adjuverende pembrolizumab eller capecitabin. Det er ikke muligt at sammenligne effekten af adjuverende olaparib med adjuverende pembrolizumab i denne patientpopulation pga. væsentlige forskelle mellem de respektive studier jf. afsnit 2.4.1. Det samme gælder for sammenligning mellem adjuverende olaparib og adjuverende capecitabin. Det er dermed usikkert, om der er en forskel mellem disse behandlinger, der er af klinisk betydning for patienterne.

For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, var effekten ikke statistisk signifikant (HR: 0,68 (CI 95 %: 0,40; 1,13) og absolut forskel i 4-års IDFS-rate på 3,5 %-point). Selvom patienterne blev stratificeret på baggrund af de to brystkræftundertyper, og at hazard-ration er sammenlignelig på tværs af de to patientpopulationer (0,62 og 0,68, se Tabel 9), var der færre patienter i studiet, der havde ER+/HER2-neg brystkræft sammenlignet med triple-negativ brystkræft (disse patienter blev først inkluderet ca. 18 mdr. efter studiestart og udgjorde 325 patienter ud af de 1.836 patienter, der i alt blev randomiseret), hvilket formentlig forklarer, hvorfor effekten ikke er statistisk signifikant i denne patientpopulation. IDFS-data for denne patientpopulation er usikkert, da studiets opfølgningstid er relativt kort, set i lyset af at patienternes risiko for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [3,4].

Effekten på IDFS hos patienter, der tidligere havde modtaget carboplatin (uafhængigt af brystkræftundertype), var dårligere end hos patienter, der var carboplatin-naive (HR på 0,79 (95 % CI 0,52; 1,19) vs. 0,58 (95 % CI 0,45; 0,74), se afsnit 11.3). OlympiA-studiet var stratificeret på baggrund af tidligere brug af platinbaseret kemoterapi. Denne observation fra OlympiA-studiet medfører usikkerhed omkring overførbareheden af effekten af adjuverende olaparib i dansk klinisk praksis, særligt fordi de fleste danske patienter med triple-negativ brystkræft vil modtage platinholdig kemoterapi som neoadjuverende behandling.

Korrelationen mellem forbedret IDFS og forbedret overlevelse er ikke veletableret hos patienter med brystkræft [22]. Risikoen for tilbagefald hos patienter med triple-negativ brystkræft er størst de første 3 år efter diagnose, hvorefter den falder. 5-6 år efter diagnosen er patienternes risiko for tilbagefald minimal og bliver sammenlignelig baggrunds dødeligheden i den danske befolkning. Derudover vil patienter, der oplever et metastatisk tilbagefald, have en markant dårligere prognose end patienter, der ikke



oplever et tilbagefald. For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft strækker risikoen for tilbagefald sig over længere tid, hvorfor det kan tage flere år, før en undersøgt behandling kan vise en effekt på overlevelse i et klinisk studie. Medicinrådet vurderer dog, at for patienter med triple-negativ brystkræft er det rimeligt at antage, at en forbedring i IDFS er associeret i en forbedret overlevelse, mens samme antagelse er langt mere usikker for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, se yderligere i afsnit 3.2.1.

2.4.2 Fjernrecidivfri overlevelse (distant disease-free survival (DDFS))

DDFS blev i OlympiA defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag. Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for fjernrecidiv. I den forbindelse er DDFS især informativt, da det belyser, hvor stor en andel af de observerede hændelser, der er kurable. For eksempel vil en ny primær tumor eller lokalt recidiv kunne opereres, men ved fjernrecidiv er sygdommen blevet uhelbredelig.

Tabel 11 viser DDFS-data for patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Data stammer fra studiets median opfølgningstid på 3,5 år (IQR 2,5; 4,5) i ITT-populationen [10]. Data på ITT-populationen fremgår i Bilag 4, afsnit 11.5 og 11.6. Der foreligger kun KM-plot for ITT-populationen.

Tabel 11. DDFS-data fra OlympiA

OlympiA-triple-negativ brystkræft		
Intervention	Olaparib (n = 753)	Placebo (n = 758)
Hændelser, n (%)	84 (11,1)	141 (18,6)
HR (95 % CI)	0,59 (0,45; 0,77)	
DDFS-rate, 4 år	87,3 %	79,4 %
OlympiA- ER+/HER2-neg brystkræft		
Intervention	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)
Hændelser, n (%)	23 (13,7)	31 (19,7)
HR (95 % CI)	0,69 (0,40; 1,18)	
DDFS-rate, 4 år	82,1 %	77,7 %

Afsnit 11.7 viser en oversigt over nye kræfttilfælde efter randomisering.

Medicinrådets vurdering af DDFS

Efter median opfølgningstid på 3,5 år viste OlympiA-studiet, at patienter i behandling med adjuverende olaparib har lavere risiko for at få et fjernrecidiv sammenlignet med placebo. Dette gjaldt både for patienter med triple-negativ brystkræft (HR: 0,59 (95 % CI 0,45; 0,77) og absolut forskel i 4-års DDFS-rate på 7,9 %-point) og patienter med



ER+/HER2-neg brystkræft (HR: 0,69 (95 % CI 0,40; 1,18) og absolut forskel i 4-års DDFS-rate på 4,4 %-point). Median DDFS er stadigvæk ikke nået. DDFS-data er meget sammenlignelige med IDFS-data, da fjernrecidiv er den lang hyppigste IDFS-hændelse.

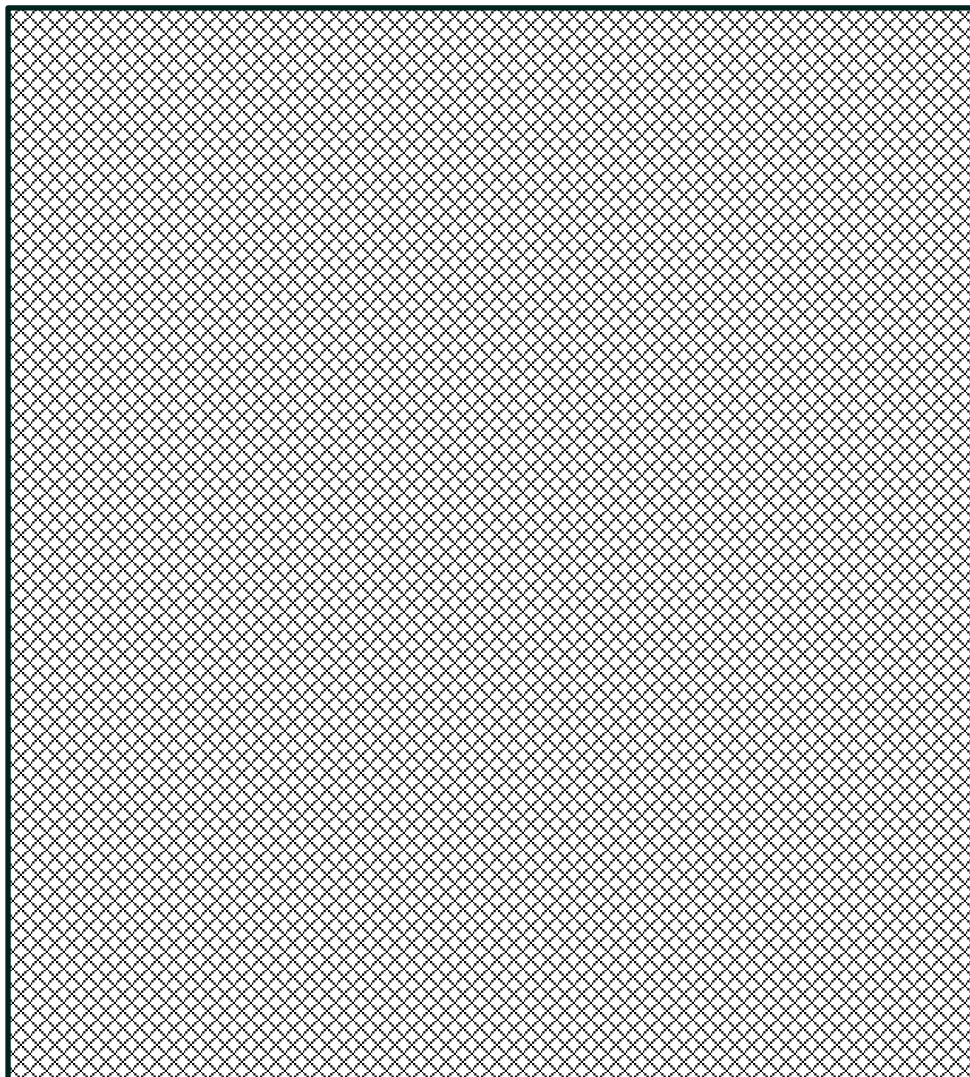
Der gælder de samme usikkerheder ved DDFS-data som ved IDFS-data, se yderligere i afsnit 2.4.2.

2.4.3 Overlevelse (*overall survival (OS)*)

OS-data for patienter med triple-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft fremgår af Tabel 12, og Figur 3 viser KM-plots for OS for samme patientpopulationer. Data stammer fra studiets median opfølgningstid på 3,5 år (2,5; 4,5) i ITT-populationen [10] og *data-on-file*. Data på ITT-populationen fremgår i Bilag 4, afsnit 11.8 og 11.9.

Tabel 12. OS-data fra OlympiA

OlympiA-triple-negativ brystkræft		
Intervention	Olaparib (n = 753)	Placebo (n = 758)
Hændelser, n (%)	59 (7,8)	92 (12,1)
HR (95 % CI)	0,64 (0,46; 0,88)	
OS-rate, 3 år		
OS-rate, 4 år	90,1 %	86,3 %
OlympiA- ER+/HER2-neg brystkræft		
Intervention	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)
Hændelser, n (%)	16 (9,5)	17 (10,8)
HR (95 % CI)	0,90 (0,45; 1,78)	
OS-rate, 3 år		
OS-rate, 4 år	88,1 %	86,3 %



Figur 3. OS KM-plot for A) triple-negativ og B) ER+/HER2-neg

I afsnit 11.8 fremgår forrest-plot med OS-data på baggrund af adskillige subgrupper.

Medicinerådets vurdering af OS

Under OlympiA-studiets mediane opfølgningstid på 3,5 år viste OS-data, at færre patienter i behandling med adjuverende olaparib døde sammenlignet med placebo. Dette gjaldt både for patienter med triple-negativ brystkræft (HR: 0,64 (95 % CI 0,46; 0,88) og absolut forskel i 4-års OS-rate på 3,8 %-point) og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (HR: 0,90 (95 % CI 0,45; 1,78) og absolut forskel i 4-års OS-rate på 1,8 %-point).

OS-kurverne for de to brystkræft undertyper adskiller sig fra hinanden. OS-kurven hos patienter med triple-negativ brystkræft viser, at de to arme begynder at adskille ved ca. 24 mdr. og forbliver adskilte derefter, og at den absolutte forskel i OS-rater er mellem 3-4 %-point. Her vurderes OS-data til at være mere modne end hos patienter med



ER+/HER2-neg brystkræft, da patienternes risiko for tilbagefald er størst de første 3 år fra diagnose (og er meget lille 5-6 år efter diagnose), og hvor det er sandsynligt, at en forbedret IDFS vil resultere i en forbedret overlevelse. Hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft observeres der til gengæld ikke en statistisk signifikant effekt, hvilket muligvis skyldes patientpopulationens størrelse i studiet, hvor der ligger mindre observeret data, og hvor studiets opfølgningstid muligvis er for kort til at kunne observere en effekt på overlevelse, da patienternes risiko for tilbagefald strækker sig over længere tid. OS-kurven adskiller sig også fra den for patienter med triple-negativ brystkræft, da de to behandlingsarme først begynder at adskille sig ved 48 mdr., og på det tidspunkt er data ret usikre pga. mange censureringer og få patienter, der foreligger information om. Den absolutte forskel i 3- og 4-års OS-rate er hhv. [redacted] og 1,8 %-point hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft sammenlignet med [redacted] og 3,8 %-point hos patienter med triple-negativ brystkræft. Ligeledes var hazard ration lavere hos patienter med triple-negativ brystkræft sammenlignet med ER+/HER2-neg brystkræft (HR på 0,64 vs. 0,90).

Der er ikke er en biologisk forklaring på, at effekten af en PARP-hæmmer skulle være forskellig i de to brystkræftundertyper, da der i begge tilfælde er tale om patienter med høj risiko for tilbagefald, og hvor effekten af en PARP-hæmmer er uafhængig af ER-status, men til gengæld er korreleret med tilstedeværelsen af en BRCA-mutation [10]. I OlympiAD-studiet, der undersøgte effekten af olaparib hos patienter med metastatisk HER2-neg brystkræft og BRCA-mutation, var effekten sammenlignelig i de to undertyper [23].

Endelig indikerer OlympiA-studiet, at overlevelsesgevinsten er mindre hos patienter, der tidligere har modtaget platinholdig kemoterapi (uafhængigt af brystkræftundertype) (HR på på 0,88 (95 % CI 0,52; 1,49) vs. 0,60 (95 % CI 0,42; 0,86), se afsnit 11.8). Et tidligere studie, OlympiAD, der undersøgte behandling med olaparib hos patienter med metastatisk HER2-neg brystkræft og BRCA-mutation [23], viser sammenlignelige resultater. Studiet randomiserede patienter, der var både platin-naive, og som tidligere havde modtaget behandling med platinholdig kemoterapi. Hos platin-naive patienter var der tale om en klinisk relevant effekt (median OS 22,6 mdr. i olaparib-armen og 14,7 mdr. i komparatorarmen, HR = 0,51 (95 % CI 0,29; 0,90)), mens det modsatte var tilfældet hos patienter tidligere behandlet med platinholdig kemoterapi (median OS 18,8 mdr. i olaparib-armen og 17,2 mdr. i komparator-armen i ITT-population, HR = 1,13 (95 % CI 0,79; 1,64)). Et andet studie, BrightNess, har desuden vist, at effekten af PARP-hæmmeren veliparib i kombination med carboplatin og paclitaxel som neoadjuverende behandling af triple-negativ brystkræft var sammenlignelig med effekten af carboplatin i komb. med paclitaxel [24]. Kun omkring 15 % af patienterne i studiet havde dog en BRCA-mutation. På samme måde som for IDFS medfører dette usikkerhed vedr. overførbareheden til dansk klinisk praksis, hvad angår patienter med triple-negativ brystkræft, hvor størstedelen af patienterne vil modtage platinholdig neoadjuverende behandling. Samme usikkerhed gælder ikke for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, da disse patienter ikke behandles med carboplatin.



2.4.4 Livskvalitets ved EORTC QLQ-C30 og FACIT-F

Livskvalitet blev målt i OlympiA ved hjælp af de sygdomsspecifikke værktøjer EORTC-QLQ-C30 og FACT-F.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [25]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [26].

FACIT-F er udviklet til at måle, hvordan træthed påvirker livskvaliteten hos patienter. Det er et spørgeskema med 40 spørgsmål og 5 domæner: fysisk velvære, socialt velvære, emotionelt velvære, funktionelt velvære og en trætheds-subskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 52, hvor en højere score indikerer mindre træthed [27]. En pointforskel på 3 point er defineret som klinisk relevant forskel.

Livskvalitetsdata stammer fra PRO-populationen (olaparib = 876 og placebo = 875), og der forventes ikke at være forskel mellem de to brystkræftundertyper. En mixed-effects model for repeated measures blev anvendt til at sammenligne de to behandlingsarme. Spørgeskemaerne blev besvaret ved baseline og derefter hver 6. måned i en periode på 2 år. Resultater fra FACIT-F blev analyseret separat hos patienter, der modtog neoadjuverende behandling, og hos patienter, der modtog adjuverende behandling, da timing af kemoterapi-administration potentielt kunne påvirke patienternes træthed forskelligt.

Compliance blev udregnet som andel besvarelser ud af forventede besvarelser (dvs. fra patienter, der ikke var stoppet i studiet). Ved data-cut-off 12. juli 2021 var baselinecompliance-rater for FACIT-F og EORTC QLQ-C30 høje (> 99 % i begge arme). Raterne faldt til > 80 % ved 6 og 12 måneder, > 70 % ved 18 måneder og > 65 % ved 24 måneder i begge behandlingsarme, se afsnit 12.1.

EORTC-QLQ-C30

Data på EORTC-QLQ-C30 stammer fra et tidligere data-cut-off (27. marts 2020) efter median opfølgningstid på 2,5 år, publiceret i EMA's EPAR [19].

De observerede forskelle mellem behandlingsarmene i EORTC-QLQ-C30 *global health score* (GHS) var ikke klinisk relevante. Der sås en lille forbedring fra baseline i GHS, funktionelt velvære og socialt velvære i begge arme ved 18 og 24 mdr., men der var ikke tale om en klinisk relevant forskel, se Tabel 13 og afsnit 12.2. Gennemsnitlig symptomscore (kvalme/opkast) i EORTC QLQ-C30 GI var højere i olaparibarmen efter 6 og 12 måneder i behandling, hvilket er forventeligt pga. af olaparibs bivirkningsprofil, som primært giver bivirkninger fra mave-tarmkanalen. Ved 18 og 24 måneder faldt værdien igen til baseline-niveau, se afsnit 12.2.



Tabel 13. Gennemsnitlig ændring i EORTC QLQ-C30 GHS ved 6, 12, 18 og 24 mdr. hos patienter, der modtog neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi

Intervention (N)	6 mdr., LS mean (95 % CI)	12 mdr., LS mean (95 % CI)	18 mdr., LS mean (95 % CI)	24 mdr., LS mean (95 % CI)
Patienter, der modtog neoadjuverende kemoterapi				
Olaparib (n = 380)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,4 (-1,7; 2,4)	3,6 (1,4; 5,7)	2,3 (-0,3; 5,0)
Placebo (n = 358)	0,5 (-1,3; 2,4)	2,8 (0,8; 4,8)	4,2 (2,0; 6,4)	6,9 (4,2; 9,7)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)	-0,7 (-3,3; 1,9)	-2,5 (-5,3; 0,4)	-0,6 (-3,7; 2,5)	-4,6 (-8,4; -0,8)
Patienterne, der modtog adjuverende kemoterapi				
Olaparib (n = 383)	-0,4 (-2,1; 1,3)	0,7 (-1,0; 2,5)	2,8 (1,0; 4,7)	4,1 (1,8; 6,3)
Placebo (n = 406)	2,3 (0,7; 3,9)	3,3 (1,6; 5,0)	5,5 (3,6; 7,4)	4,9 (2,6; 7,1)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)	-2,7 (-5,0; -0,4)	-2,5 (-5,0; -0,1)	-2,6 (-5,3; 0,0)	-0,8 (-4,0; 2,4)

LS = least squares, SD = standard deviation, GHS = global health score.

FACIT-F

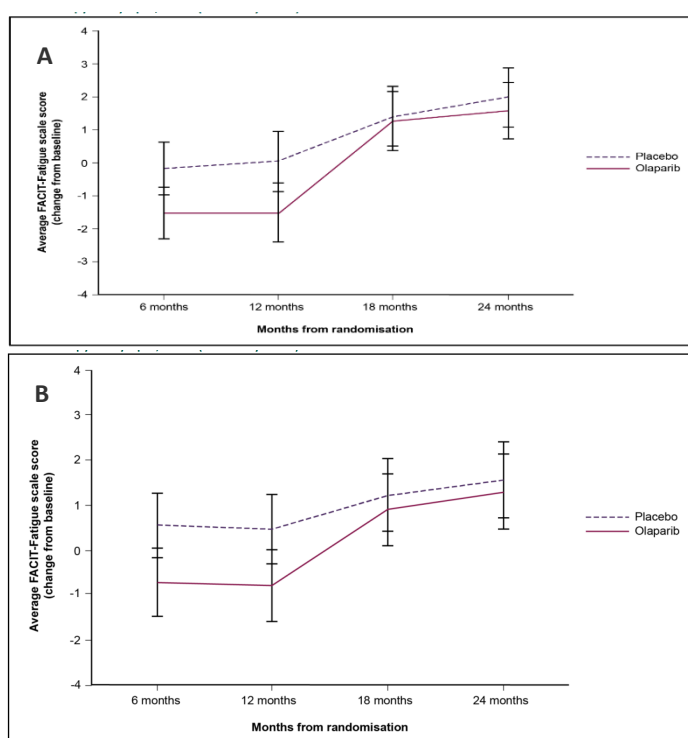
De observerede forskelle mellem behandlingsarmene i FACIT-F var ikke klinisk relevante. Justeret forskel mellem armene i LS mean ved 6 og 12 måneder var hhv. -1,3 point og -1,6 point for patienter, der modtog neoadjuverende kemoterapi (før randomisering) og hhv. -1,3 og -1,3 point for patienter, der modtog adjuverende kemoterapi (før randomisering), se Tabel 14 og Figur 4.

Tabel 14. Gennemsnitlig ændring i FACIT-F ved 6 og 12 mdr. hos patienter, der modtog neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi

Intervention (N)	Baseline score, gennemsnit (SD)	6 mdr., LS mean (95 % CI)	12 mdr., LS mean (95 % CI)
Patienter, der modtog neoadjuverende kemoterapi			
Olaparib (n = 373)	39,4 (10,42)	-1,5 (-2,3; -0,7)	-1,4 (-2,3; -0,5)
Placebo (n = 356)	39,7 (9,51)	-0,2 (-1,0; -0,6)	0,1 (-0,8; 1,0)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)		-1,3 (-2,4; -0,2)	-1,6 (-2,8; -0,3)
Patienterne, der modtog adjuverende kemoterapi			



Intervention (N)	Baseline score, gennemsnit (SD)	6 mdr., LS mean (95 % CI)	12 mdr., LS mean (95 % CI)
Olaparib (n = 375)	40,9 (9,03)	-0,7 (-1,4; 0,1)	-0,6 (-1,6; 0,0)
Placebo (n = 403)	40,7 (8,83)	0,6 (-0,1; 1,3)	0,5 (-0,3; 1,3)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)		-1,3 (-2,3; -0,2)	-1,3(-2,4; -0,2)



Figur 4. Gennemsnitlig ændring i FACIT-F score fra baseline over tid for A) patienter, der modtog neoadjuverende kemoterapi og B) patienter, der modtog adjuverende kemoterapi

Medicinrådets vurdering af EORTC QLQ-C30 og FACIT-F

Overordnet viste OlympiA-studiet, at behandling med adjuverende olaparib ikke forværede patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med placebo. Medicinrådet vurderer dog, at der er stor usikkerhed forbundet med det indsamlede livskvalitetsdata, idet der ikke blev indsamlet data fra baseline og frem til 6. måned i studiet og herefter kun i 12., 18. og 24. måned. Der er herved risiko for, at eventuelle fald i livskvalitet potentielt ikke er blevet opfanget. Det er især problematisk, at der ikke er flere målinger de første 6 måneder af behandlingen, da det er her de fleste bivirkninger opstår, og at det ofte er i denne tidsperiode, patienter vil skulle dosisjusteres eller helt stopper i behandling pga. bivirkninger.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligning af sikkerhed har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning i OlympiA mellem olaparib- og placeboarmen. Ansøger har ikke udført en formel statistisk analyse. Bivirkningsdata er rapporteret for de patienter, der har gennemført det protokolspecificerede forløb med olaparib eller placebo (olaparib n = 911 og placebo n = 904). Bivirkningsdata er opgjort ved seneste data-cut efter median opfølgningstid på 3,5 år [10]. Der forventes ikke at være forskel i bivirkninger mellem de to brystkræftundertyper.

Den mediane behandlingstid med olaparib var 364 dage (1; 492) og den mediane behandlingstid med placebo var 365 dage (2; 414).

Tabel 15 giver oversigt over bivirkningsdata fra OlympiA. Ansøger fremhæver, at de observerede bivirkninger i OlympiA er kendte for olaparib jf. olaparibs produktresumé [28].

Tabel 15. Oversigt over uønskede hændelser i sikkerhedspopulationen* i OlympiA

	Olaparib	Placebo	Absolut forskel
	N = 911	N = 904	
Uønskede hændelser (AE) (alle grader), n (%)	836 (91,8)	758 (83,8)	8,0 %-point
≥ grad 3 AE, n (%)	223 (24,5)	102 (11,3)	13,2 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	79 (8,7)	78 (8,6)	0,1 %-point
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	98 (10,8)	42 (4,6)	6,2 %-point
Dosisreduktioner grundet AE, n (%)	213 (23,4)	33 (3,7)	19,7 %
Dosisafbrydelser grundet AE, n (%)	286 (31,4)	99 (11,0)	21,4 %
Dødsfald pga. AE, n (%)	1 (0,1)	2 (0,2)	-0,1 %-point

* patienter, der har gennemført det protokolspecificerede forløb med olaparib eller placebo.

De hyppigst forekommende bivirkninger ($\geq 10\%$) ved behandling med olaparib er kvalme, træthed/asteni, anæmi, opkastning, diarré, nedsat appetit, hovedpine, neutropeni, dysgeusi, hoste, leukopeni, svimmelhed, dyspnø og dyspepsi. Kvalme er generelt blevet rapporteret meget tidligt med første opståen inden for den første måned af behandling med olaparib hos størstedelen af patienterne. Opkastning er blevet rapporteret tidligt med første opståen inden for de første to måneder hos størstedelen af patienterne. Både kvalme og opkastning er blevet rapporteret at være intermitterende for størstedelen af patienterne og kan håndteres ved afbrydelse af doseringen, dosisreduktion og/eller behandling med antiemetika [28].



Afsnit 13.1 giver oversigt over, hvilke uønskede hændelser der er blevet rapporteret i OlympiA, og afsnit 13.2 viser de uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør. De hyppigste årsager til behandlingsophør i olaparib-armen var grundet kvalme (2,2 %), anæmi (1,8 %) træthed (1,6 %) og fald i neutrofiler (1 %).

Tabel 16 giver oversigt over, hvilke ≥ 3 uønskede hændelser der blev rapporteret i OlympiA [19]. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var anæmi (1,6 % vs. 0,1 %), febril neutropeni (0,3 % vs. 0 %), device-relateret infektion (0,3 % vs. 0,2 %) og mastitis (0,3 % vs. 0,7 %).

Tabel 16. Oversigt over \geq grad 3 AE (rapporteret hos ≥ 3 patienter i olaparib-armen og/eller ≥ 2 % i den samlede population)

	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
\geq grad 3 AE, n (%)	223 (24,5)	102 (11,3)
Anæmi, n (%)	79 (8,7)	3 (0,3)
Febril neutropeni, n (%)	6 (0,7)	0
Neutropeni, n (%)	47 (5,2)	7 (0,8)
Fald i neutrofiler, n(%)	45 (4,9)	7 (0,8)
Fald i hvide blodlegemer, n (%)	27 (3,0)	3 (0,3)
Fald i lymfocytter, n (%)	12 (1,3)	0
Forhøjet alanintransferase, n (%)	3 (0,3)	1 (0,1)
Mastitis, n (%)	3 (0,3)	4 (0,4)
Gastroenteritis, n (%)	3 (0,3)	0
Træthed, n (%)	16 (1,8)	6 (0,7)
Kvalme, n (%)	7 (0,8)	0
Opkast, n (%)	6 (0,7)	0
Diarré, n (%)	3 (0,3)	3 (0,3)
Synkope, n (%)	3 (0,3)	2 (0,2)
Hypertension, n (%)	5 (0,5)	9 (1,0)
Embolisme, n (%)	3 (0,3)	0



Bivirkninger af særlig interesse

Olaparib påvirker cellernes DNA-reparationsmekanisme, og der er derfor opmærksomhed på en potentielt øget risiko for at udvikle myelodysplastisk syndrom (MDS), akut myeloid leukæmi (AML) og nye tilfælde af primær kræft. Derudover er pneumonitis en bivirkning, der tidligere er blevet rapporteret ved behandling med olaparib.

I OlympiA-studiet blev der rapporteret få tilfælde af MDS/AML, og der var ikke forskel mellem de to behandlingsarme, se Tabel 17. MDS/AML fremgår i olaparibs produktresumé som en bivirkning under afsnit 4.4 *Særlige advarsel og forsigtighedsregler vedrørende brugen*. Behandlingsvarigheden med olaparib, på tværs af kliniske studier, til patienter, som udviklede MDS/AML, varierede fra < 6 måneder til > 4 år [28]. 2,3 % af patienterne i olaparib-armen fik en ny primær kræft sammenlignet med 4,0 % af patienterne i placeboarmen. 1,0 % af patienterne i olaparib-armen fik pneumonitis sammenlignet med 1,3 % af patienterne i placeboarmen.

Tabel 17. Oversigt over bivirkninger af særlig interesse

	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
MDS/AML, n (%)	2 (0,2)	3 (0,3)
Pneumonitis, n (%)	9 (1,0)	12 (1,3)
Ny primær kræft, n (%)	21 (2,3)	36 (4,0)
Invasiv brystkræft, n (%)	11 (1,2)	14 (1,5)
<i>Ductal carcinoma in situ</i> , n(%)	2 (0,2)	2 (0,2)
Lobulær in situ brystkræft, n (%)	1 (0,1)	0
Kræft i æggestokkene, n (%)	1 (0,1)	6 (0,7)
Kræft i æggelederne, n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)
Lungekræft, n (%)	1 (0,1)	2 (0,2)
Malignt melanom, n (%)	1 (0,1)	3 (0,3)
Andet, n (%)	4 (0,4)	6 (0,7)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

OlympiA-studiet viser, at behandling med adjuverende olaparib giver flere \geq grad 3 uønskede hændelser end behandling med placebo. Patienterne er især plaget af bivirkninger fra mave-tarm-kanalen i form af diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning. Der blev ikke observeret en forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem behandlingsarmene. Flere patienter stoppede i behandling pga.



uønskede hændelser med adjuverende olaparib end placebo, som primært skyldes uønskede hændelser fra mave-tarm-kanalen samt knoglemarvspåvirkning.

Der er skærpet opmærksomhed omkring den øgede risiko for udvikling af ny kræft ved behandling med olaparib, især MDS/AML, hvor de fleste tilfælde rapporteret i kliniske studier med olaparib, har haft dødelig udgang.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder forbundet med vurderingen er de afvigelser, der er mellem studiepopulationen i OlympiA og danske patienter med triple-negativ brystkræft hvad angår tidligere behandling, den relativt korte opfølgningstid i studiet i forhold til risikoen for tilbagefald hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft og den observerede effektforskel mellem patienter, der tidligere havde modtaget platinholdig kemoterapi eller ej. Derudover består datagrundlaget kun af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier.

For patienter med triple-negativ brystkræft afveg OlympiA-studiet fra dansk klinisk praksis, hvad angår den adjuverende behandling af non-pCR patienter samt den tidligere neoadjuverende behandling, se yderligere i afsnit 2.3.1. Dette medfører usikkerhed vedr. overførbarheden af data til dansk klinisk praksis, hvor der er risiko for en overestimering af effekten i OlympiA pga. suboptimal behandling i komparatorarmen samt i tidligere behandling. Det er ikke muligt at sammenligne effekten af adjuverende olaparib med adjuverende pembrolizumab eller adjuverende capecitabin pga. væsentlige forskelle mellem de respektive studier jf. afsnit 2.4.1. Det er dermed uklart, om der muligvis er en forskel mellem de tre behandlinger, der er af klinisk betydning for patienterne.

For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft foreligger der væsentligt mindre data sammenlignet med patienter med triple-negativ brystkræft, da under 20 % af patienterne i OlympiA-studiet havde denne undertype af brystkræft. OS-data for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft er mere umodne end for patienter med triple-negativ brystkræft, da studiets opfølgningstid er relativt kort set i lyset af patienternes prognose, og at risikoen for tilbagefald strækker sig over længere tid. For disse patienter er det derfor ikke muligt at vurdere på baggrund af de tilgængelige studiedata, om den adjuverende behandling med olaparib vil forlænge patienternes liv.

Til sidst fremhæver Medicinrådet, at effekten hos patienter, der tidligere havde modtaget platinholdig kemoterapi, var lavere end hos patienter, der ikke havde modtaget platinholdig kemoterapi. Et tidligere studie, OlympiAD, der undersøgte behandling med olaparib hos patienter med metastatisk HER2-neg brystkræft og BRCA-mutation [23], viser sammenlignelige resultater. Et andet studie, BrightNess, har desuden vist, at effekten af PARP-hæmmeren veliparib i kombination med carboplatin og paclitaxel som neoadjuverende behandling af triple-negativ brystkræft var sammenlignelig med effekten af carboplatin i komb. med paclitaxel [24]. Kun omkring 15 % af patienterne i studiet havde dog en BRCA-mutation. Denne observation fra OlympiA-studiet samt i de andre studier medfører usikkerhed omkring overførbarheden af



effekten af adjuverende olaparib i dansk klinisk praksis, hvad angår patienter med triple-negativ brystkræft, hvor størstedelen af patienterne vil modtage platinholdig neoadjuverende behandling. Samme usikkerhed gælder ikke for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, da disse patienter ikke behandles med carboplatin.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olaparib sammenlignet med placebo (observation). Observation er i OlympiA-studiet repræsenteret ved placebo-armen.

Ansøger argumenterer for, at der skal estimeres en ICER for hhv. triple-negativ- og ER+/HER2-neg-populationen, idet der er betydelige forskelle i populationernes sygdomsudvikling over tid og hermed langtidseffekten af adjuverende olaparib. Dette skyldes, at patienter med triple-negativ-brystkræft har størst risiko for tilbagefald de første 5-7 år fra diagnostidspunktet, hvorefter risikoen falder kraftigt, mens patienter med ER+/HER2-neg-brystkræft har en langvarig konstant risiko for tilbagefald [29], se afsnit 1.2. Slutteligt vælger ansøger at præsentere én samlet ICER, som er et vægtet gennemsnit af ICER'en for hhv. triple-negativ- og ER+/HER2-neg-patientpopulationerne.

Den sundhedsøkonomiske analyse er primært baseret på data fra OlympiA-studiet [9,10]. Modellen anvender således IDFS-data fra hhv. den triple-negativ-patientpopulation og ITT-populationen til at estimere IDFS-effekten vha. ekstrapoleret IDFS-data. ITT-populationen anvendes som proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, da det ikke er muligt at anvende patientpopulations-data direkte til at informere IDFS-ekstrapoleringen. Dette skyldes, at patientpopulationen kun udgjorde under 20 % af patienterne i OlympiA-studiet, og der kun var få events i studiet, se yderligere i afsnit 3.2. Herudover anvender modellen for begge patientpopulationer ITT-data for andelen af patienter i studiet, der oplevede et ikke metastatisk tilbagefald eller metastatisk tilbagefald som første IDFS-hændelse, ITT-data for andelen af patienter i studiet, der døde efter et ikke metastatisk tilbagefald eller metastatisk tilbagefald, samt ITT-data for sikkerhed og livskvalitet. OS-data fra OlympiA-studiet anvendes ikke direkte i modellen, men estimeres indirekte vha. de øvrige bevægelser i modellen.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring med triple-negativ- og ER+/HER2-neg-brystkræft med ukendt BRCA-mutationsstatus, at det er klinisk plausibelt, at der vil være forskel i sygdomsudviklingen over tid i de to brystkræftundertyper (se også afsnit 1.2), selvom det er uklart, om dette også er tilfældet for patienter med BRCA-mutation. I modsætning til ansøger præsenterer Medicinerådet dog ét ICER-estimat for hver patientpopulation fremfor et vægtet gennemsnit. Det skyldes, at Medicinerådet har vurderet effekten af adjuverende olaparib separat i hhv. patienter med triple-negativ brystkræft og ER+/HER2-neg brystkræft.



3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en livslang tidshorisont på 57 år, da patienterne i gennemsnit var ca. 43 år ved studiestart i OlympiA-studiet.

Omkostninger og effekter er diskonteret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % derefter.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

På baggrund af [Medicinrådets opdaterede ansøgningsskema](#) anvender Medicinrådet en diskonteringsrate på 3,5 % i hele modellens tidshorisont. Herudover anvender Medicinrådet samme analyseperspektiv som ansøger.

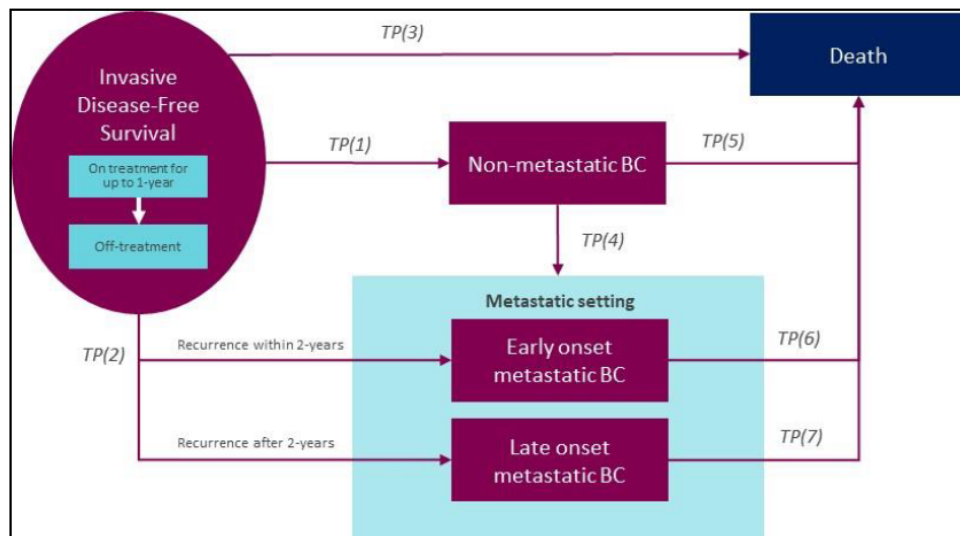
3.2 Model

Ansøger har indsendt en semi-Markov model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med adjuverende behandling med hhv. olaparib og observation. En semi-Markov model tager, i modsætning til en traditionel Markov-model, højde for, at sandsynligheden for at bevæge sig fra et stadie til et andet stadie kan ændre sig over tid. I modellen indgår 5 helbredstilstande:

1. **Invasive disease-free survival (IDFS)** – Patienten er fri for tilbagefald
2. **Ikke metastatisk tilbagefald** (*non-metastatic BC*) – Patienten har et lokalt, regionalt eller invasivt kontralateralt tilbagefald
3. **Tidligt fjernrecidiv** (*early onset metastatic BC*) – Patienten oplever fjernrecidiv i løbet af de første 2 år efter endt lokal (neo)adjuverende behandling (dvs. fra opstart af olaparib/observationsregimet)
4. **Sent fjernrecidiv** (*late onset metastatic BC*) – Patienten oplever fjernrecidiv efter de første 2 år efter endt lokal (neo)adjuverende behandling (dvs. fra opstart af olaparib/observation regime)
5. **Død**

Ansøger opdeler fjernrecidiv i tidligt og sent fjernrecidiv, idet det antages, at risikoen for død er højere for patienter, der oplever et tilbagefald indenfor de første to år end senere. Dette skyldes, at disse patienter forventes at have en mere aggressiv sygdom og responderer dårligere på den palliative behandling. Ansøger anvender tre eksterne kilder for patienter med metastatisk brystkræft fra hhv. UK, Holland og USA til at underbygge sin antagelse [30–32].

I ansøgers model starter alle patienter i IDFS-stadiet, hvorfra der er tre mulige bevægelser for patienterne, som er illustreret i Figur 5. Modellen har en cykluslængde på én måned (30,4 dage), og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 5. Struktur i ansøgers sundhedsøkonomiske model med 5 helbredstilstande: *Invasive disease-free survival* (IDFS), ikke metastatisk tilbagefald, tidlig fjernrecidiv, sent fjernrecidiv og død. I hver cyklus er det – foruden at bevæge sig til en ny helbredstilstand – muligt for patienten at blive i den pågældende tilstand. Helbredstilstanden død er et absorberende stadie.

Modellen modellerer patienternes bevægelse mellem de forskellige helbredstilstande ud fra ekstrapolerede forløbsdata eller konstante transitionssandsynligheder. Ansøger anvender primært parametriske fremskrevet data fra OlympiA-studiet, men anvender også data fra eksterne datakilder, se Tabel 18. Bevægelserne (og det bagvedliggende datagrundlag) gennemgås mere detaljeret i afsnit 3.2.1 nedenfor.

Som tidligere nævnt anvender ansøger effektdata for triple-negativ-patientpopulationen til at modellere IDFS-effekten i denne population, mens data for ITT-populationen anvendes som proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen til at modellere IDFS-effekten for denne population. Det skyldes primært populationens størrelse i OlympiA-studiet (n=168), og at der blev observeret et begrænset antal hændelser. Ansøger argumenterer for, at ITT-populationen kan anvendes som proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, da der i løbet af OlympiA-studiets opfølgningstid, ikke blev observeret en større forskel imellem IDFS-/OS-raterne i de enkelte behandlingsarme i hhv. den triple-negativ- og ER+/HER2-neg-patientpopulation, se Tabel 37 i afsnit 14.1.



Tabel 18. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model

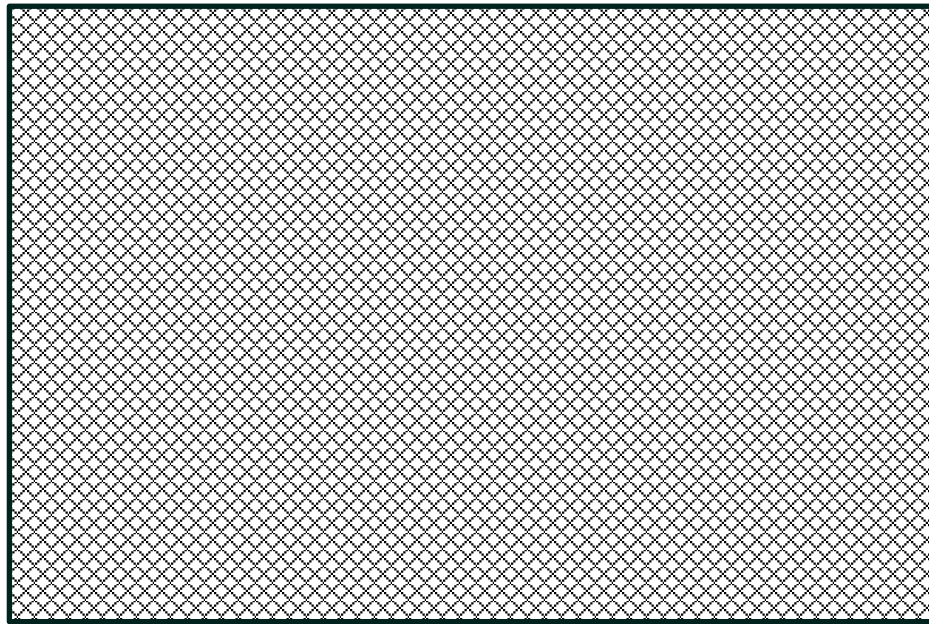
Bevægelse	Datakilde
TP1: IDFS → Ikke metastatisk tilbagefald	<p>Triple-negativ-populationen: Transitionssandsynligheden for, at patienten oplever et tilbagefald estimeres vha. ekstrapoleret IDFS-data for triple-negativ-populationen fra OlympiA-studiet [9,10,33].</p> <p>ER+/HER2-neg-populationen: Transitionssandsynligheden for at patienten oplever et tilbagefald estimeres vha. ekstrapoleret IDFS-data for ITT-populationen fra OlympiA-studiet [9,10,33].</p>
TP2: IDFS → Fjernrecidiv	<p>Begge populationer: Sandsynligheden for, at en IDFS-hændelse er hhv. et ikke metastatisk tilbagefald eller et fjernrecidiv er estimeret på baggrund af <i>pooled</i>-data mellem de to behandlingsarme i OlympiA-studiet og er hhv. 24 % og 76 %.</p>
TP3: IDFS → Død	<p>Transitionssandsynligheden estimeres vha. mortalitetsdata for den generelle befolkning fra Danmarks Statistik, som justeres for en overdødelighed pga. arvelig BRCA-mutation [34,35].</p>
TP4: Ikke metastatisk tilbagefald → Fjernrecidiv	<p>Transitionssandsynligheden estimeres vha. ekstrapoleret ITT-data for andelen af patienter i OlympiA-studiet, der oplevede et ikke metastatisk tilbagefald som første IDFS-hændelse. Data er <i>pooled</i> mellem de behandlingsarme.</p>
TP5: Ikke metastatisk tilbagefald → Død	<p>Transitionssandsynligheden estimeres vha. ekstrapoleret ITT-data for andelen af patienter i OlympiA-studiet, der oplevede at dø efter et ikke metastatisk tilbagefald som første IDFS-hændelse. Data er <i>pooled</i> mellem de to behandlingsarme.</p>
TP6: Tidligt fjernrecidiv → Død	<p>Transitionssandsynligheden estimeres vha. ekstrapoleret ITT-data for andelen af patienter i OlympiA-studiet, der oplevede at dø efter et tidligt fjernrecidiv. Data er opdelt ift. behandlingsarm.</p>
TP7: Sent fjernrecidiv → Død	<p>Triple-negativ-populationen: Transitionssandsynligheden er estimeret på baggrund af data fra OlympiAD (effekt af kemoterapi i OlympiAs <i>follow-up</i> studie) [23] og BRCAm subpopulation i IMpassion 130 (effekt af atezolizumab plus paclitaxel) [36]</p> <p>ER+/HER2-neg-populationen: Transitionssandsynligheden er estimeret på baggrund af data fra et retrospektivt studie (effekt af CDK 4/6 inhibitor plus endokrin terapi) [37].</p> <p>Begge sub-populationer: Herudover anvendes mortalitetsdata for den generelle befolkning fra Danmarks Statistik, som justeres for en overdødelighed pga. arvelig BRCA-mutation [34,35].</p>



Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at der er flere grundlæggende usikkerheder forbundet med ansøgers modelopbygning og de data, som anvendes i denne:

- *Modelleret leveårs-gevinst:* Overlevelsesdata, der er centrale for estimeringen af vundne leveår og QALY, er tilgængelige fra OlympiA-studiet. Disse data er dog ikke anvendt direkte i ansøgers sundhedsøkonomiske model (fraset til at estimere bevægelsen fra tidligt fjernrecidiv til død). I stedet modelleres den samlede overlevelse indirekte på baggrund af alle bevægelser, der i modellen. Herved antages der i modellen en sammenhæng mellem den estimerede IDFS-effekt og den estimerede OS-effekt. Denne sammenhæng mellem IDFS og OS, er som nævnt i afsnit 2.4.1 ikke veldokumenteret. Medicinerådet vurderer dog, at det er rimeligt at antage, at et fald i andelen af patienter med triple-negativ brystkræft, der får fjernrecidiv, vil forbedre patienternes samlede overlevelse, mens samme antagelse er langt mere usikker for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft.
- *Ikke-metastatisk tilbagefald:* Ansøgers model afspejler ikke sygdomsforløbet for patienter med triple-negativ- eller ER+/HER2-neg-brystkræft, da de patienter i modellen, som oplever et ikke-metastatisk tilbagefald, aldrig kan opnå sygdomsfrihed igen. I dansk klinisk praksis vurderer Medicinerådet, at ca. 40-50 % af patienter, som oplever et ikke-metastatisk tilbagefald, vil kunne opnå at blive sygdomsfri igen. Det er vanskeligt at vurdere, hvilken konsekvens fraværet af denne bevægelse har for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.
- *Ekstrapolerede forløbsdata for ER+/HER2-neg-populationen:* Medicinerådet anvender, som ansøger, ekstrapolerede forløbsdata for ITT-data som proxy for ER+/HER2-neg-populationen, pga. de få hændelser i ER+/HER2-neg-subgruppen. Samtidig vurderes det på baggrund af IDFS-data, at effekten af behandlingerne er sammenlignelig imellem patientpopulationen og ITT-populationen (se afsnit 2.4.1). Medicinerådet bemærker dog, at samme tendens ikke kan observeres i OS-data (afsnit 2.4.3), og at der altid er usikkerhed forbundet med at anvende indirekte data.
- *Bevægelsen tidligt/sent fjernrecidiv til død:* I ansøgers model opdeles fjernrecidiv-stadiet i et stadie for hhv. tidligt og sent fjernrecidiv. Til at modellere patienternes bevægelse fra tidligt fjernrecidiv til død anvender ansøger KM-data fra OlympiA-studiet for tiden fra en patient oplevede et fjernrecidiv til patienten døde, se Figur 6. Til at modellere bevægelsen fra sent fjernrecidiv til død anvender ansøger en konstant transitionssandsynlighed, estimeret på baggrund af eksterne kilder, se Tabel 18. Det er Medicinerådets kliniske vurdering, at tidspunktet for, hvornår en patient oplever et fjernrecidiv, kan have betydning for patientens efterfølgende prognose. Medicinerådet vælger dog kun at anvende ét stadie for fjernrecidiv uden at differentiere mellem tidspunktet for recidivet. Dette er valgt, da KM-data fra OlympiA-studiet for tiden fra en patient oplevede et fjernrecidiv til patienten døde, er relativt modne (se Figur 6), og der er væsentlig usikkerhed forbundet ved at anvende en konstant transitionssandsynlighed estimeret på baggrund af eksterne kilder.



Figur 6. KM-plot for tiden fra en patient oplevede et fjernrecidiv til død i OlympiA-studiet

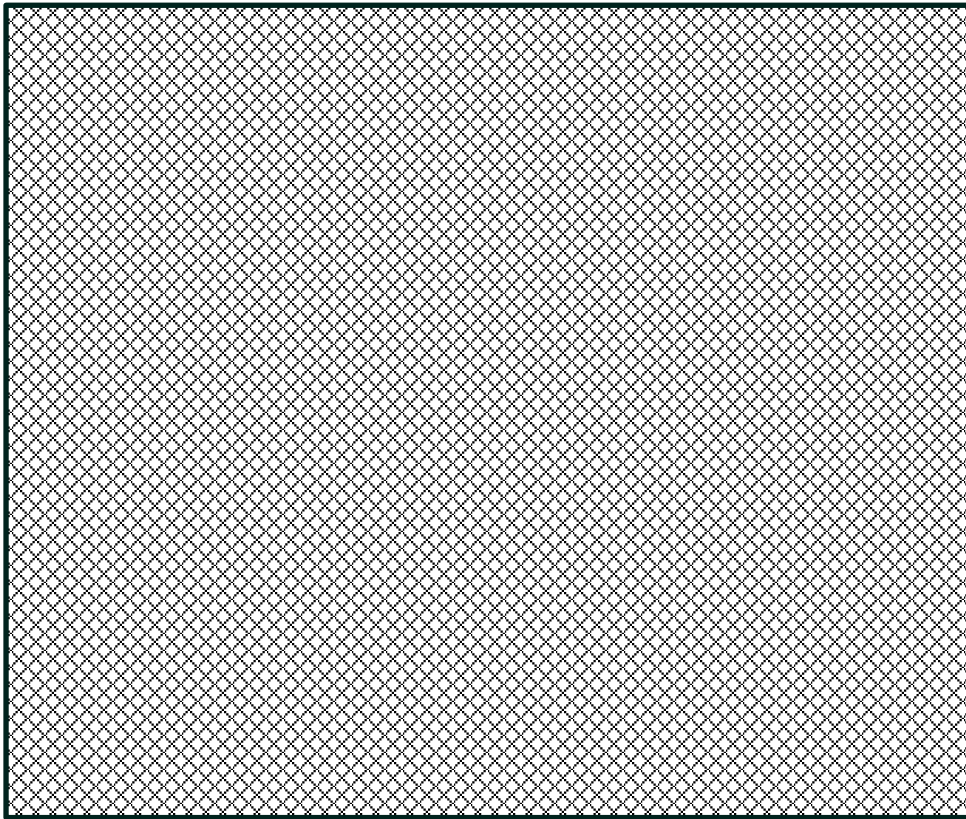
3.2.1 Bevægelser i modellen

3.2.1.1 Estimering af IDFS i den sundhedsøkonomiske analyse

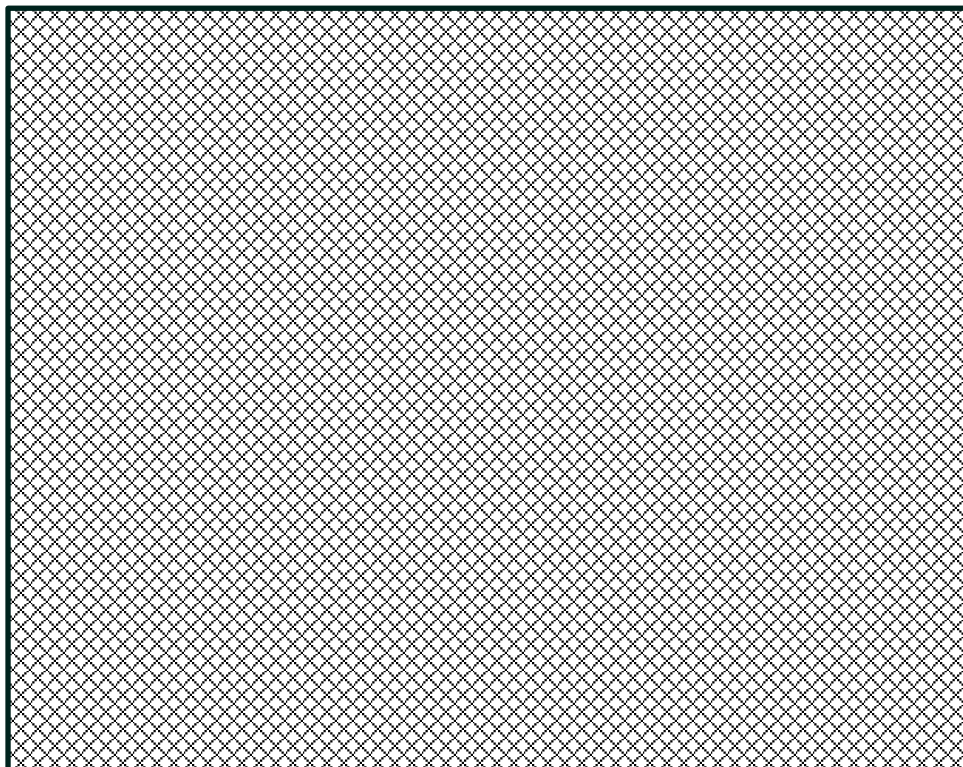
I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data for IDFS, da opfølgningen i OlympiA-studiet er kortere end tidshorisonten i modellen. Det observerede IDFS-data fra OlympiA-studiet fremgår af afsnit 2.4.1. Ansøger estimerer IDFS-kurvens forløb for begge patientpopulationer separat på baggrund af IDFS-data for de to patientpopulationer. Der anvendes således IDFS-data for hhv. den triple-negative-population og for ITT-populationen. ITT-populationen anvendes, som tidligere nævnt, som proxy for ER+/HER2-neg-populationen, da studiedata for denne population er baseret på relativt få patienter og hændelser.

Ansøger vurderer, at der ikke er proportional hazards mellem behandlingsarmene i nogen af patientpopulationerne og modellerer derfor IDFS-kurverne for hhv. olaparib og observation med separate modeller.

Ansøger har testet 7 standard parametriske fordelingers fit til det observerede IDFS-data i hver behandlingsarm i hver patientpopulation. Ansøger anvender Gompertz-fordelingen til at ekstrapolere data for begge arme i triple-negativ-patientpopulationen, mens en lognormal-fordeling anvendes i begge arme for ER+/HER2-neg-patientpopulationen. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurvers fit til IDFS-data fra OlympiA-studie, samt de underliggende hazardfunktioners fit til de observerede udglattede hazards. De ekstrapolerede IDFS-kurver for de to populationer uden justeringer fremgår af at Figur 7 og Figur 8.



Figur 7. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver for triple-negativ-populationen, hele modellens tidshorizont. KM-data vist for triple-negativ-populationen.



Figur 8. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver for ITT-populationen (som proxy for ER+/HER2-neg-populationen), hele modellens tidshorisont. KM-data vist for ITT-populationen.

Ansøger har herefter justeret de ekstrapolerede kurver ift. korttids- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden i den danske befolkning, korrigeret for øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation.

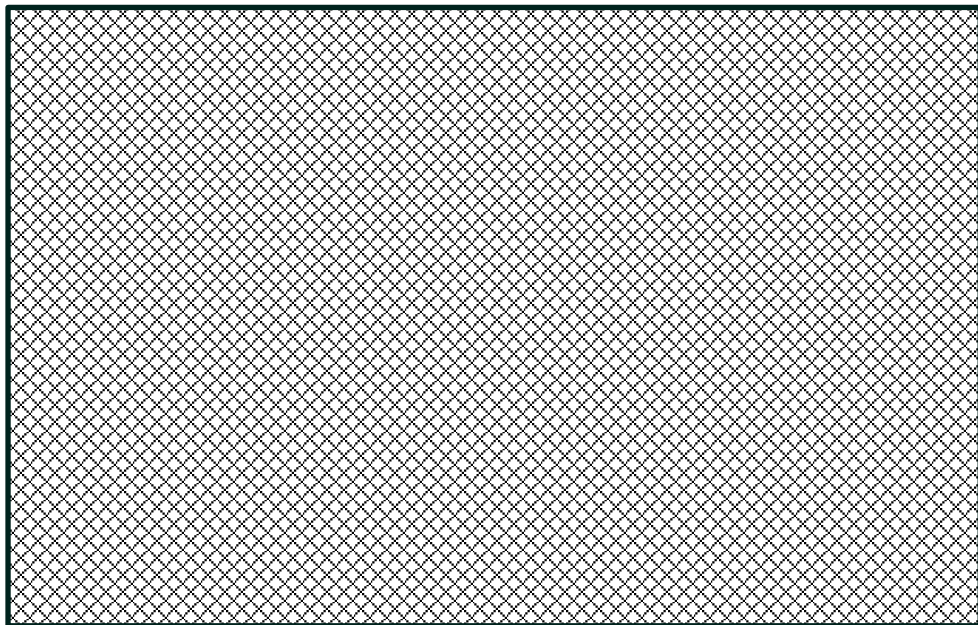
Ansøger justerer korttidsrisikoen for tilbagefald i begge patientpopulationer i modellen således, at hazard raten for tilbagefald for olaparib-armen er mindre eller lig hazard-raten for observationsarmen frem til år tre, hvorefter hazard rationen sættes til 1. Ansøger vælger dette på baggrund af udglattede hazard plots af data fra OlympiA-studiet, som krydser omkring år 3 i begge patientpopulationer, se afsnit 15.1. Ansøger antager herved, at effekten af olaparib vil være bedre eller som minimum sammenlignelig med effekten i observations-armen frem til år tre, hvorefter olaparib-armen vil have samme effekt som observations-armen.

For at tage højde for, at langtidsrisikoen for tilbagefald i hhv. triple-negativ- og ER+/HER2-neg-populationen ikke er ens (se afsnit 1.2 og afsnit 3.2), justerer ansøger langtidsrisikoen for tilbagefald på patientpopulationsniveau. For triple-negativ-patientpopulationen vurderer ansøger, at de patienter, som ikke har oplevet et tilbagefald inden år 5-7, ikke længere vil være under risiko for at opleve et tilbagefald. Ansøger anvender år 5 i sin hovedanalyse. Det svarer til, at hazard raten for at opleve en IDFS-hændelse i begge arme sættes til 0 efter år 5 i modellen. For ER+/HER2-neg-populationen antager ansøger, at der er en risiko for tilbagefald i resten af modellens tidshorisont.

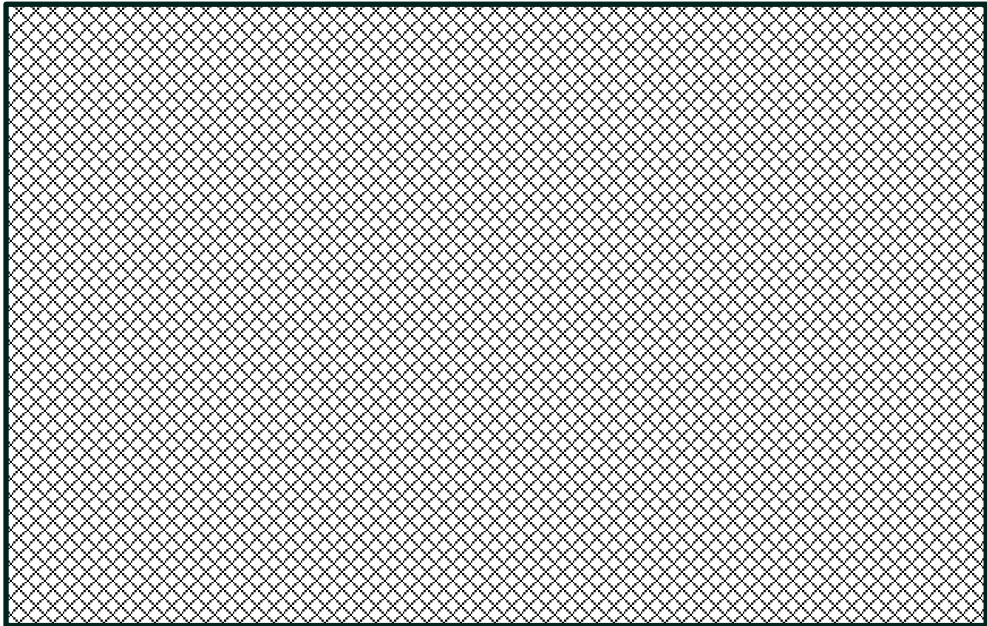


Patienter, der befinder sig i IDFS-stadiet, vil i hele modellens tidshorizont have en risiko for død, som er mindst lige så høj, som dødeligheden i den danske befolkning korrigeret for en øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation. Til at estimere den øgede dødelighed som følge af arvelig BRAC-mut anvender ansøger en konstant *standardized mortality ratio* (SMR) på 1,46 (CI 95 %: 0.5-2.82) [35]. Figur 21 i afsnit 15.2 viser baggrunds dødeligheden i den danske befolkning samt baggrunds dødeligheden i den danske befolkning korrigeret for arvelig BRAC-mut.

De justerede IDFS- og OS-kurver for begge behandlingsarme og de to patientpopulationer, som genereres i ansøgers analyse, fremgår af Figur 9 og Figur 10 og bilag 16.1. De viste kurver er justeret for kort- og langtidsrisikoen samt baggrunds dødeligheden, korrigeret for en øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation.



Figur 9. Estimerede IDFS- og OS-kurver i ansøgers analyse for triple-negativ-populationen justeret for ansøgers antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut. KM-data er vist for triple-negativ-populationen.



Figur 10. Estimerede IDFS- og OS-kurver i ansøgers analyse for ITT-populationen (proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen) justeret for ansøgers antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut. KM-data er vist for ITT-populationen.

De justerede IDFS- og OS-rater for de to behandlingsarme i de to patientpopulationer, som genereres i ansøgers analyse ved hhv. 4, 10 og 15 år, fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Observerede og modellerede IDFS- og OS-rater i % i ansøgers analyse justeret for ansøgers antagelse om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut

Behandlings- arm	Triple-negativ-populationen						ITT-populationen (proxy for ER+/HER2-neg-populationen)					
	IDFS-rater (%)			OS-rater (%)			IDFS-rate (%)			OS-rater (%)		
År	4	10	15	4	10	15	4	10	15	4	10	15
Observeret (Olaparib)	83	-	-	90	-	-	83	-	-	90	-	-
Modelleret (Olaparib)												
Observeret (Observation)	75	-	-	86	-	-	75	-	-	86	-	-
Modelleret (Observation)												



Medicinrådets vurdering af ekstrapoleret IDFS-data

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser ang. kort- og langtidsrisikoen for tilbagefald, samt øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation. Medicinrådet øger dog, på baggrund af klinisk erfaring, tidspunktet for, hvornår triple-negativ-patienterne ikke længere antages at være i risiko for tilbagefald til 6 år, og udfører en følsomhedsanalyse, hvor tidspunktet sættes til 8 år.

Som beskrevet i afsnit 2.4.1 vurderer Medicinrådet, at IDFS-data fra OlympiA-studiet, som danner grundlag for estimering af de ekstrapolerede IDFS-kurver, er relativt modent for patienter med triple-negativ brystkræft. Dettets skyldes, at Medicinrådet, på baggrund af klinisk erfaring, vurderer, at langt størstedelen af alle tilbagefald i triple-negativ-patientpopulationen vil ske indenfor de første 6 år. Det samme gør sig ikke gældende for ER+/HER2-neg-populationen, idet denne gruppe vil have en risiko for tilbagefald over en længere årrække. Medicinrådet betragter derfor data, som danner grundlag for estimering af denne patientpopulations ekstrapolerede IDFS-kurver, som væsentlig mere umodent. I tillæg hertil introducerer anvendelse af ITT-data fremfor populationsdata endnu en usikkerhed ved langtidsekstrapoleringerne for denne patientpopulation.

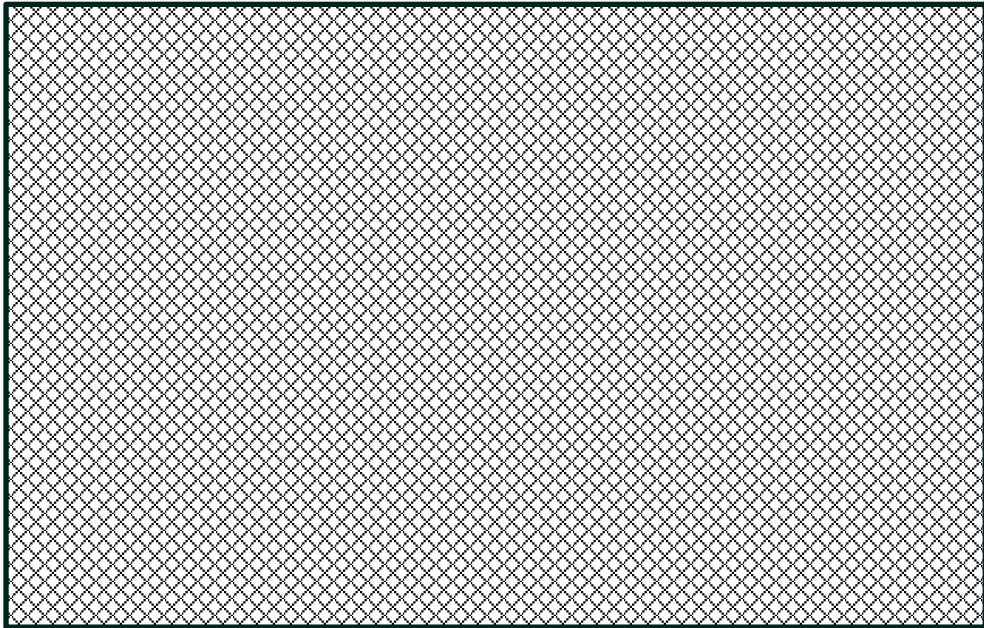
For triple-negativ-patientpopulationen anvender Medicinrådet, som ansøger, Gompertz-fordelingen til at ekstrapolere IDFS-data for begge arme. Dette er valgt, da der er et fint visuelt og statistisk fit mellem det relativt modne KM-data og fordelingerne, ligesom der ikke er stor variation mellem de forskellige fordelinger, se afsnit 16.2.

For ER+/HER2-neg-patientpopulationen anvender Medicinrådet, som ansøger, lognormal-fordelingen til at ekstrapolere IDFS-data for begge arme. På grund af usikkerheden i data for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, vælger Medicinrådet dog også at udføre en følsomhedsanalyse, hvor IDFS-kurven for olaparib ekstrapoleres med en eksponentiel fordeling (den mest konservative af de parametriske fordelinger). I følsomhedsanalysen justeres der ikke på IDFS-kurven for observations-armen, der fortsat ekstrapoleres med en lognormal-fordeling.

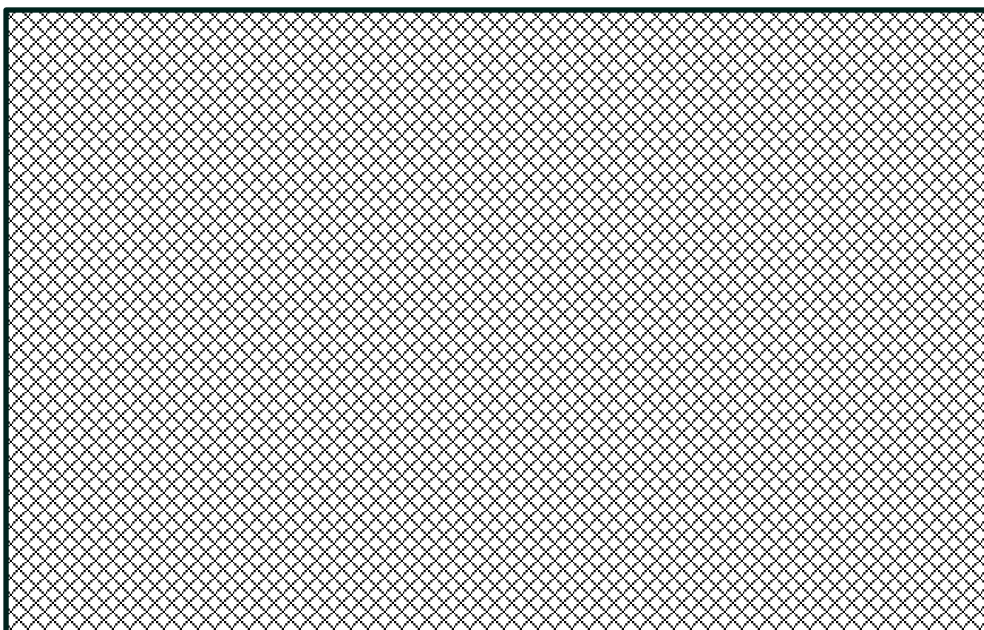
Som nævnt i afsnit 3.2 anvendes OS-data fra OlympiA-studiet ikke direkte i modellen, da overlevelse indirekte modelleres via alle bevægelserne i modellen. Som det fremgår af Tabel 20 er den absolutte forskel mellem de estimerede OS-rater i Medicinrådets hovedanalyse ved år 10 og 15 ca. 6-8 % i både triple-negativ- og ER+/HER2-neg-populationen. Dette estimat er højere end den observerede OS-forskel i OlympiA-studiet på ca. 4 %, se afsnit 2.4.3. Medicinrådet vurderer ikke, at der er kliniske rationaler eller data, som understøtter, at den absolutte OS-gevinst vil øges over tid. I følsomhedsanalysen, hvor der anvendes en mere konservativ ekstrapolering for olaparib-armen i ER+/HER2-neg-patientpopulationen, falder OS-forskellen ved hhv. 10 og 15 år til ca. 5 %. På grund af den valgte modelstruktur er det ikke muligt at præsentere et scenarie, hvor den absolutte forskel mellem armene er nærmere den, som er observeret i studiet.



Af Figur 11 og Figur 12 fremgår Medicinrådets modellerede IDFS- og OS-kurver for begge behandlingsarme i triple-negativ-patientpopulationen og for ER+/HER2-neg-patientpopulationen. De viste kurver er justeret for kort- og langtidsrisikoen (6 år for triple-negativ-patientpopulationen) samt baggrunds dødeligheden korrigeret for en øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation. Af bilag 16.3 og 16.4 fremgår Markov-tracet for begge behandlingsarme i triple-negativ-patientpopulationen og for ER+/HER2-neg-patientpopulationen.



Figur 11. Estimerede IDFS- og OS-kurver i Medicinrådets analyse for triple-negativ-populationen justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut. KM-data er vist for triple-negativ-populationen.





Figur 12. Estimerede IDFS- og OS-kurver i Medicinrådets analyse for ITT-populationen (proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen) justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut. KM-data er vist for ITT-populationen.

Af Tabel 20 fremgår Medicinrådets modellerede IDFS- og OS-rater i triple-negativ-patientpopulationen og i ITT-populationen (proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen) ved hhv. 4, 10 og 15 år. De viste estimater er justeret for kort- og langtidsrisikoen (6 år for triple-negativ-populationen).

Tabel 20. Observeret og modellerede IDFS og OS-rater i % i Medicinrådets hovedanalyse justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut

Behandlings-arm	Triple-negativ -populationen						ITT-populationen (proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen)					
	IDFS-rater (%)			OS-rater (%)			IDFS-rater (%)			OS-rater (%)		
År	4	10	15	4	10	15	4	10	15	4	10	15
Observeret (Olaparib)	83	-	-	90	-	-	83	-	-	90	-	-
Modelleret (Olaparib)												
Observeret (Observation)	75	-	-	86	-	-	75	-	-	86	-	-
Modelleret (Observation)												

3.2.1.2 Estimering af bevægelserne fra IDFS til ikke metastatisk tilbagefald, fjernrecidiv eller død

I hver modelcyklus er risikoen for at opleve et ikke metastatisk tilbagefald og et fjernrecidiv afhængig af den umildbare risiko for at opleve en IDFS-hændelse og sandsynligheden for, at hændelsen er enten et ikke metastatisk tilbagefald eller et fjernrecidiv. Sandsynligheden for, at en IDFS-hændelse er hhv. et ikke metastatisk tilbagefald eller et fjernrecidiv antages at være konstant over tid og er baseret på *pooled*-data fra OlympiA-studiet, hvori 341 patienter (ud af 1836) oplevede et IDFS-event. Ansøger anvender samme fordelinger for de to patientpopulationer, se Tabel 21.



Tabel 21. Sandsynligheder for, at en IDFS-hændelse er hhv. et ikke metastatisk tilbagefald eller et fjernrecidiv i begge behandlingsarme i begge patientpopulationer

	% Ikke metastatisk tilbagefald (n/N)	% fjernrecidiv (n/N)
Begge behandlingsarme	23,8 % (81/341)	76,2 % (260/341)

*Sandsynlighederne er konstante i hele modellens tidshorisont.

Den månedlige transitionssandsynlighed fra IDFS til død er modelleret, så den er mindst lige så høj som dødeligheden i den danske befolkning korrigeret for en øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation, se bilag 15.2.

Medicinrådets vurdering af bevægelser fra IDFS til ikke metastatisk tilbagefald, fjernrecidiv og død

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med de estimerede sandsynligheder. Dette skyldes, at det data, der anvendes til at estimere sandsynligheden for, at en IDFS-hændelse er hhv. et ikke-metastatisk tilbagefald eller et fjernrecidiv, er sparsomt (341 events blandt 1836 patienter). Samtidig bliver sandsynlighederne estimeret på baggrund af ITT-data fremfor patientpopulationsdata. For triple-negativ-populationen er usikkerheden af mindre betydning for bevægelserne i modellen, da de fleste tilbagefald i denne patientpopulation sker indenfor de første 6 år, og de estimerede sandsynligheder derfor kun vil blive anvendt i modellen i en kortere periode. Det samme gør sig ikke gældende for ER+/HER2-neg-populationen, da denne gruppe er i risiko for tilbagefald i resten af modellens tidshorisont. Det er derfor nødvendigt at anvende de estimerede sandsynligheder over en lang tidsperiode. Dette betyder, at der er betydelig usikkerhed forbundet med bevægelsen for denne patientpopulation.

3.2.1.3 Estimering af bevægelserne fra helbredsstadiet ikke metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv eller død

Ansøger har estimeret transitionssandsynlighederne for bevægelsen fra det ikke-metastatiske tilbagefaldsstadie til stadierne fjernrecidiv eller død på baggrund af *pooled* data fra de to behandlingsarme i ITT-populationen i OlympiA-studiet. Ansøger opdeler ikke data på baggrund af patientpopulationerne, da datagrundlaget, som ligger til grund for estimering af disse bevægelser, er yderst sparsomt. I alt oplevede kun 81 patienter i OlympiA-studiet et ikke-metastatisk tilbagefald, og herefter oplevede kun hhv. 15 patienter et fjernrecidiv, og 3 døde.

Ansøger har undersøgt forskellige parametriske fordelinger til at estimere tiden fra et ikke metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv eller død og vælger at anvende en lognormalfordeling (for fjernrecidiv) og en eksponentiel fordeling (for død), da disse fordelinger har et af de bedste fit til det observerede data (se Figur 28 og Figur 29 i afsnit 17).

Den månedlige transitionssandsynlighed for bevægelse fra et ikke metastatisk tilbagefald til død er modelleret, så den er mindst lige så høj som dødeligheden i den danske befolkning, korrigeret for en øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation, se bilag 15.2.



Medicinrådets vurdering af bevægelser fra metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv eller død

Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede sandsynligheder. Dette skyldes, at det data, der danner grundlag for at estimere transitionssandsynligheden, er yderst sparsomt (hhv. 15 og 3 events i OlympiA-studiet). Medicinrådet vurderer, at konsekvensen af dette er tilsvarende den, som er beskrevet ovenfor i Medicinrådets vurdering i afsnit 3.2.1.2.

3.2.1.4 Estimering af bevægelsen fra helbredsstadiet fjernrecidiv til død

Ansøger har estimeret transitionssandsynlighederne for bevægelsen fra tidligt fjernrecidiv til død på baggrund af OS-data fra de patienter, der oplevede et fjernrecidiv i ITT-populationen i OlympiA-studiet. Transitionssandsynlighederne estimeres separat for hver behandlingsarm, og der skelnes ikke mellem de to patientpopulationer. I alt oplevede 274 patienter et fjernrecidiv. Herefter døde 173 patienter.

Ansøger har undersøgt forskellige parametriske fordelinger til at estimere tiden fra tidligt fjernrecidiv til død og vælger at anvende en eksponentiel-fordeling, da denne fordeling har et af de bedste fit til det observerede data (se afsnit 17.3), og ansøger vurderer, at denne fordeling giver de mest plausible estimater for 10-års overlevelsen (< 1 % i begge arme).

Den månedlige transitionssandsynlighed fra fjernrecidiv til død er modelleret, så den er mindst lige så høj som dødeligheden i den danske befolkning korrigeret for en øget dødelighed pga. arvelig BRCA-mutation, se afsnit 15.2.

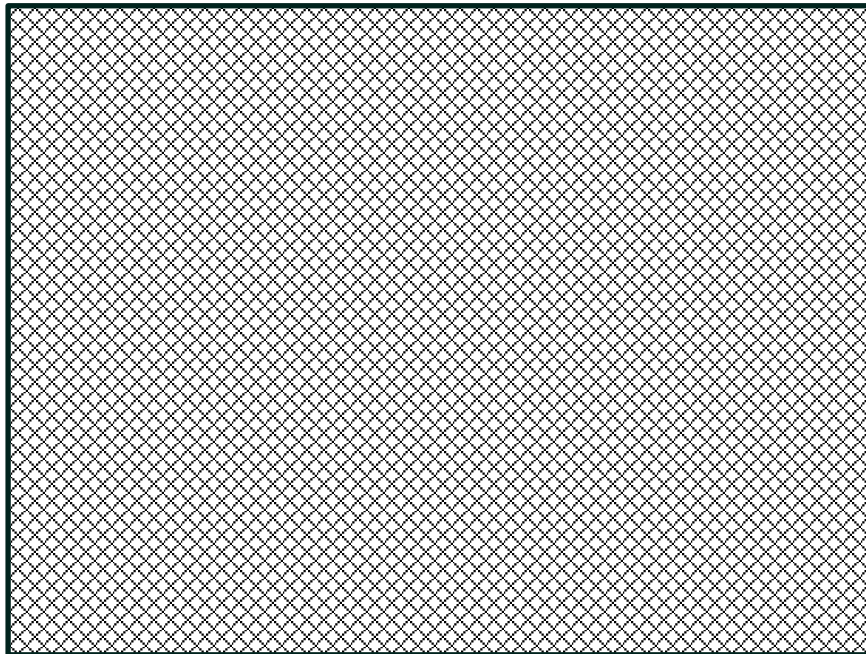
Transitionssandsynlighederne for at bevæge sig fra sent fjernrecidiv til død estimerer ansøger på baggrund af eksterne kilder, se Tabel 18.

Medicinrådets vurdering af bevægelser fra fjernrecidiv til død

Som beskrevet i afsnit 3.2 anvender Medicinrådet kun et stadie ved fjernrecidiv, da der forligger relativt modent data for denne bevægelse fra OlympiA-studiet. Til at estimere bevægelserne fra fjernrecidiv til død anvender Medicinrådet samme antagelser, som ansøger anvender til at estimere bevægelsen for tidligt fjernrecidiv til død.

3.2.2 Behandlingsvarighed

Ansøger har estimeret andelen, der modtager adjuverende behandling med olaparib ved hver cyklus-start i modellen på baggrund af *time-to-treatment discontinuation*-data fra ITT-populationen i OlympiA-studiet, se Figur 13. I OlympiA-studiet havde patienterne mulighed for at modtage adjuverende behandling, indtil de havde modtaget alle doser, også selvom dette var efter den ét årige behandlingsperiode (fx pga. forsinkelser). I modellen anvender ansøger dog kun KM-data til år 1, da det antages, at behandlingsvarigheden maksimalt kan være 1 år. Ansøger estimerer den gennemsnitlige behandlingsvarighed med adjuverende behandling i OlympiA-studiet til at være ca. 10 mdr.



Figur 13. KM-data for tiden til behandlingsophør af adjuverende olaparib-behandling for hver behandlingsarm i ITT-populationen, OlympiA-studiet

Medicinerådets vurdering af behandlingsvarighed

Medicinerådet anvender samme tilgang til estimering af behandlingsvarigheden af adjuverende behandling som ansøger.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I OlympiA-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet vha. det sygdomsspecifikke værktøj EORTC QLQ-C30, se afsnit 2.4.4 for information ang. opsamlingsstidspunkt og antal besvarelser. I den sundhedsøkonomiske model anvender ansøger disse data fra ITT-populationen til at estimere nytteværdierne i IDFS-stadiet. Ansøger antager, at nytteværdien er ens i IDFS- og det ikke metastatiske tilbagefaldsstadie. Herudover vurderer ansøger ikke, at der er klinisk meningsfuld forskel i den helbredsrelaterede livskvalitet mellem de to behandlingsarme, og benytter derfor nytteværdier, som er uafhængigt af, hvilken behandling patienten modtager.

Til at estimere nytteværdien i IDFS-/det ikke metastatisk tilbagefaldsstadie konverterer ansøger EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-3L-skalaen og britiske præferencevægte vha. *Crott and Briggs mapping algorithm* [38] se Tabel 22. I ansøgers model er det ligeledes muligt at anvende nytteværdier, som er estimeret ved at konvertere EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-3L-skalaen og britiske præferencevægte vha. *Longworth mapping algorithm* [39], se Tabel 22. Det er jf. ansøger ikke muligt at konvertere EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-5L-skalaen og at koble disse til danske præferencevægte.



Tabel 22. Ansøgers estimerede nytteværdier i IDFS-/det ikke metastatiske tilbagefalds-stadie ved brug af hhv. Crott og Briggs- eller Longworths-mapping algoritm

Helbredstilstand	Crott og Briggs <i>mapping algorithm</i> (95 % CI) [38]	Longworths <i>mapping algorithm</i> (95 % CI) [39]
IDFS/Ikke metastatisk brystkræft	0,869 (0,865; 0,873)	0,802 (0,797; 0,807)

På grund af få besvarelser ved fjernrecidiv vurderer ansøger ikke, at det er muligt at anvende data direkte fra OlympiA-studiet til at estimere nytteværdien i dette stadie. Ansøger anvender derfor et eksternt studie til at estimere denne nytteværdi [40]. Studiet blev gennemført i Sverige i april-maj i 2005 og inkluderede 361 brystkræft patienter i forskellige stadier, hvoraf 65 af patienterne havde oplevet et fjernrecidiv. For de patienter, der oplevede et fjernrecidiv i studiet, fremgår de estimerede nytteværdier af Tabel 23.

Tabel 23. Ansøgers anvendte nytteværdi ved fjernrecidiv

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte
Fjernrecidiv	0,685 (0,620; 0,735) [40]	EQ-5D-3L	Britiske præference vægte [41]

Ansøger aldersjusterer jf. Medicinrådet metodevejledning de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning [42].

Ansøger inkluderer reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3+, som havde en samlet incidens på $\geq 3\%$ i mindst én af behandlingsarmene fra OlympiA, se Tabel 16 i afsnit 2.5. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus. Ansøger estimerer de behandlingsspecifikke fald til at være -0,0042 og -0,0004 for de patienter, der bliver behandlet med hhv. adjuverende olaparib eller observation.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke anvendt Medicinrådets foretrukne instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) samt danske populationsbaserede præferencevægte. I stedet er nytteværdierne estimeret ved bruge af EORTC QLQ-C30-data, som er konverteret til EQ-5D-3L-skalaen og britiske præferencevægte.

Som beskrevet i afsnit 2.4.4 vurderer Medicinrådet, at der er usikkerhed forbundet med EORTC QLQ-C30-data, idet der er risiko for at forskelle i livskvalitet ikke er opfanget. Dette skyldes primært, at der er lang tid mellem hvert opsamlingsstidspunkt i studiet (6 mdr.), men også at besvarelses-raterne falder til under 75 % og 70 % ved hhv. 18 og 24-måneders opfølgning. På baggrund af det lange interval mellem opsamling af EORTC QLQ-C30-data, især i de første 6 mdr., mener Medicinrådet, som ansøger, at det er relevant at anvende eksterne kilder til at estimere faldet i livskvalitet, som følge af uønskede hændelser, men vurderer, at ansøgers estimerede fald i olaparib-armen virker lavt.



Medicinrådet bemærker derudover, at den gennemsnitlige nytteværdi, der er estimeret for IDFS-/det ikke metastatiske tilbagefalds-stadie (0,869 i ansøgers hovedanalyse) er relativt høj sammenlignet med den danske befolkning (0,9). Medicinrådets vælger på den baggrund at udføre en følsomhedsanalyse, hvor data i IDFS-stadiet konverteres vha. *Longworths mapping algorithm*, se Tabel 22.

Nyttteværdien ved fjernrecidiv er estimeret på baggrund af en ekstern kilde, hvilket introducerer yderligere usikkerhed omkring nytteværdierne, som bliver anvendt i modellen.

Til trods for de nævnte usikkerheder i datagrundlaget og forskelle i opgørelses skala (3L vs. 5L og britiske vs. danske vægte) bemærker Medicinrådet, at nytteværdierne er sammenlignelige med de nytteværdier, som er anvendt i Medicinrådets vurdering af (neo)adjuverende pembrolizumab til patienter med triple-negativ brystkræft [43].

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved adjuverende behandling med olaparib sammenlignet med observation.

I de sundhedsøkonomiske analyser inkluderer Medicinrådet testomkostninger, lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger, efterfølgende behandling (1. linje- og 2. linjebehandling ved metastatisk sygdom) samt patient- og transportomkostninger. Ansøger har deruover inkluderet terminale omkostninger. Disse er ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyser, da ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for antagelserne, der ligger bag inklusion af disse omkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til behandling med adjuverende olaparib for begge patientpopulationer og herudover testomkostninger for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, som har betydning for de inkrementelle omkostninger i de to patientpopulationer.

3.4.1 Testomkostninger

Ansøger har ekskluderet omkostninger til test for arvelig BRCA-mutation i deres hovedanalyse, da de forventer, at alle patienter allerede bliver testet i dansk klinisk praksis. Det er dog muligt at inkludere testomkostninger for ER+/HER2-neg-patientpopulationen i ansøgers model. Hvis testomkostningerne inkluderes, antager ansøger, at prævalensen er 5 % svarende til, at man skal teste 20 patienter for at finde en patient med BRCA-mutation, heraf forventer ansøger, at 65 % allerede bliver testet, hvilket betyder, at den gennemsnitlige *number needed to test* bliver 7. Ansøger estimerer ressourceforbruget for en BRCA-mutations-test til at være 4.113 DKK. Test omkostningen ganges med *number needed to test* for at finde den gennemsnitlige omkostning, for at finde én patient, herved bliver den gennemsnitlig omkostning pr. patient 28.791 DKK.



Medicinrådets vurdering af test omkostninger

Triple-negativ-patientpopulationen testes i dansk klinisk praksis for arvelig BRCA-mutation. Det samme gør sig dog kun gældende for ca. 20 % af ER+/HER2-neg-patientpopulationen.

Ved indførsel af olaparib til ER+/HER2-neg-patientpopulation vil alle ER+/HER2-neg-patienter, som er kandidater til adjuverende olaparib behandling, skulle testes. I Medicinrådets hovedanalyse antages det, at kun 20 % allerede testes i dag, herved stiger *numbers needed to test* 16, hvis prævalensen er 5 %. Medicinrådet estimerer på baggrund af information fra Afdeling for Genomisk Medicin på Rigshospitalet, at ressourceforbruget ved at få udført en germline test for BRCA 1/2 er 3.500 DKK. På baggrund heraf estimerer Medicinrådet en gennemsnitlig testomkostning pr. patient på 56.000 DKK for denne patientpopulation.

3.4.2 Lægemedelomkostninge

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [42]. Doser anvendt i ansøgers analyse er baseret på doseringen anvendt i OlympiA-studiet. Dosering af olaparib er beskrevet yderligere i afsnit 2.3.2 og kan maksimalt gives i 12 måneder.

Ansøger antager, at 90 % af patienterne i begge behandlingsarme i ER+/HER2-neg-patientpopulationen modtager supplerende adjuverende endokrin terapi indtil tilbagefald eller i maksimalt 6,08 år. Fordelingen til de forskellige behandlinger fremgår af Tabel 24.

Ansøger inkluderer ikke spild, da alle lægemidlerne administreres oralt og antager en relativ dosisintensitet RDI på 100 %.

Tabel 24. Fordelingen af supplerende adjuverende behandling blandt de patienter, som antages at modtage de forskellige behandlinger for begge behandlingsarme i ER+/HER2-neg-patientpopulationen

Lægemiddel	Anastrozol	Letrozol	Tamoxifen
Andel	57,5 %	2,5 %	40,0 %

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende lægemiddelomkostninger, men bemærker, at andelene beskrevet i Tabel 25 ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Medicinrådet vælger dog at anvende ansøgers estimerede andele, da fordelingen mellem de forskellige behandlinger har minimal indflydelse på de estimerede omkostninger for ER+/HER2-neg-patientpopulationen.

Medicinrådet udskifter herudover AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 25.



Tabel 25. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Olaparib	150 mg	56 stk.	■	Amgros
	100 mg	56 stk.	■	Amgros
Letrozol	2,5 mg	100 stk.	■	Amgros
Anastrozol	1 mg	100 stk.	■	Amgros
Tamoxifen	20 mg	100 stk.	■	Amgros

3.4.3 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger for olaparib eller evt. supplerende endokrin terapi, da behandlingerne administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostningerne forbundet med administration.

3.4.4 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder bl.a. besøg hos onkolog, sygeplejerske, telefonsamtale, skanninger og blodprøver. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm eller patientpopulation, men varierer alt efter, hvilke sygdomsstadie patienten befinder sig i, samt hvor længe patienten har befundet sig i IDFS-stadiet. Ansøger anvender 2023 DRG-takster, timeomkostninger for sundhedspersonale og en tidligere vurdering fra Medicinrådet til at estimere enhedsomkostningerne for de forskellige monitoreringsaktiviteter, se ansøgers ansøgning for yderligere detaljer.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Ansøger anvender timeomkostninger for sygeplejerske, hvilket betyder, at der ikke tages højde for afledte omkostninger som fx utensilier og brug af fysiske faciliteter. Omvendt inkluderer ansøger både DRG-takst til at estimere ressourceforbruget for et besøg hos onkolog og omkostninger til blodprøver, hvilket kan resultere i dobbelttælling. Medicinrådet anvender dog ansøgers tilgang, da disse valg/antagelser har minimal indflydelse på analysens resultat.

3.4.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger, hvor ansøger anvender ITT-data for uønskede hændelser fra OlympiA-studiet som proxy for bivirkninger. Ansøger inkluderer omkostninger til håndtering af uønsket hændelser \geq



grad 3, som havde en samlet incidens på $\geq 3\%$ i mindst én af behandlingsarmene. Uønskede hændelser, som er inkluderet i ansøgers analyse, kan ses i Tabel 16 i afsnit 2.5 Bivirkningsomkostningerne er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger anvender 2023 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med håndtering af anæmi og leukopeni/neutropeni på hhv. 5.344 DKK og 1.375 DKK.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger. Medicinerådet bemærker dog, at ressourceforbrug ved håndtering af anæmi og leukopeni/neutropeni kan være overestimeret. Omvendt inkluderer ansøger kun uønskede hændelser \geq grad 3 med en incidens $\geq 3\%$, hvilket kan lede til en mindre underestimering af bivirkningsomkostningerne.

3.4.6 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet behandlings-, lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling for de patienter, som bevæger sig til stadierne: ikke metastatiske tilbagefald, tidligt fjernrecidiv og sent recidiv. Omkostningerne estimeres i modellen som et vægtet gennemsnit og er inkluderet som en engangsomkostning, når patienterne ankommer til et nyt helbredsstadie.

Behandlingsomkostninger til operation og stråleterapi efter et tilbagefald, som ansøger inkluderer for en andel af patienterne i de forskellige stadier, fremgår af Tabel 26. Ansøger anvender 2023 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med sekundær operation og stråleterapi. For patienter, der opereres i det ikke metastatiske stadie og ved fjernrecidiv, anvender ansøger hhv. en takst på 34.001 DKK (DRG-2023: 09MP03) eller 100.753 DKK (DRG 2023: 26MP17 + 08MP06). For stråleterapi er taksen sat til 5.701 (DRG-2023: 27MP06), uanset i hvilket stadie patienten modtager behandlingen.

Tabel 26. Andel patienter, der modtog sekundær operation og stråleterapi i OlympiA-studiet ved tilbagefald

Stadie	Behandlingsarm	Andel af patienter, der opereres efter tilbagefald	Andel af patienter, der modtager stråleterapi efter tilbagefald	Kilde
Ikke metastatiske tilbagefald	<i>Pooled</i>	61,7 %	16,0 %	<i>Pooled</i> ITT-data på tværs af arme og populationer fra OlympiA-studiet [33]
	Olaparib	25,7 %	30,5 %	



Stadie	Behandlingsarm	Andel af patienter, der opereres efter tilbagefald	Andel af patienter, der modtager stråleterapi efter tilbagefald	Kilde
Tidligt fjernrecidiv	Observation- armen	26,6 %	37,3 %	<i>Pooled</i> ITT-data på tværs af populationer fra OlympiA-studiet [33]
Sent fjernrecidiv	<i>Pooled</i>	26,3 %	34,7 %	Ansøgers antagelse

Lægemiddelomkostninger estimeres på baggrund af forventet markedsandel af de forskellige lægemidler i de forskellige stadier og den estimerede behandlingstidslængde. Ansøgers fordeling til de efterfølgende behandlinger fremgår af ansøgers ansøgning. For de patienter, der ikke oplever et metastatisk tilbagefald, inkluderer ansøger kun omkostninger til førstelinjebehandling. For patienter, der oplever et fjernrecidiv, differentierer ansøger behandlingerne alt efter, om det er over eller under to år siden, at patienten afsluttede sin (neo)adjuverende behandling. Herudover antager ansøger på baggrund af OlympiAD [44], at alle patienter, der oplever et fjernrecidiv, vil modtage førstelinjebehandling, og at 75 % af patienterne vil modtage andenlinjebehandling. Der anvendes en RDI på 100 %.

For lægemidler, der doseres efter kropsvægt eller legemsoverfladeareal (BSA), antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 68,7 kg eller en gennemsnitlig BSA på 1,77 m² baseret på patientkarakteristika for patienterne i OlympiA-studiet.

Administrationsomkostninger i forbindelse med intravenøs behandling er værdisæt med en 2023 DRG-takst på 1.634 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender ansøgers estimerer præsenteret i Tabel 26, men vurderer at andelen, som vil modtage hhv. operation og stråleterapi ved tilbagefald i dansk klinisk praksis er mindre. Det er dog vanskeligt at komme det nærmere, og ansøgers andele anvendes, da dette har minimal indflydelse på resultatet af analysen.

Medicinerådet vurderer ikke, at der bør sondres mellem, hvilken behandling patienterne modtager ved fjernrecidiv, uanset om tilbagefaldet sker før eller efter to år efter endt behandling med (neo)adjuverende kemoterapi. Fordelingerne, som Medicinerådet anvender for efterfølgende behandlinger for de to patientpopulationer, fremgår af Tabel 27 og Tabel 28.



Tabel 27. Medicinrådet antagelser vedrørende behandlingslængde og andelen af patienter i triple-negativ-patientpopulationen, der modtager hvert behandlingsregime i de forskellige helbredsstadier

Behandlingsregime	Lægemiddel (administrationsvej)	Antal serier (seriens længde)	Behandlingslængde (uger)	Triple-negativ - patientpopulationen		
				Ikke metastatisk tilbagefald	Fjernrecidiv	
				1L	1L	2L
Kemoterapi*	Paclitaxel (i.v.)	6 (21-dage)	21,3	90 %	70 %	65 %
Atezolizumab + nab-paclitaxel #	Atezolizumab (i.v.) Nab-paclitaxel (i.v.)	7 (21-dage) [45]	21	-	30 %	-

*Til at estimere omkostningerne ved brug af kemoterapi anvendes paclitaxel som proxy for omkostningerne forbundet med behandling med eks. capecitabine, docetaxel + cyclophosphamid, paclitaxel + cyclophosphamid + epirubicin, eribulin, paclitaxel eller docetaxel. Der inkluderes omkostninger til én administrationsomkostning pr. serie; # Der inkluderes 3 administrationsomkostninger pr. serie.

Tabel 28. Medicinrådet antagelser vedrørende behandlingslængde og andelen af patienter i ER+/HER2-neg-patientpopulationen, der modtager hvert behandlingsregime i de forskellige helbredsstadier

Behandlingsregime	Lægemiddel (administrationsvej)	Antal serier (seriens længde)	Behandlingslængde (uger)	ER+/-patientpopulationen		
				Ikke metastatisk tilbagefald	Fjernrecidiv	
				1L	1L	2L
Kemoterapi*	Paclitaxel (i.v.)	6 (21-dage)	21,3	5 %	10 %	40 %
Aromatase inhibitor #	Anastrozol (p.o.)	13,9 (28-dage) [46]	55,6	90 %	85 %	50 %
CDK 4/6	Abemaciclib (p.o.) Fulvestrant (p.o.)	16 (28-dage) [47]	64,0	-	90 %	-

* Til at estimere omkostningerne ved brug af kemoterapi anvendes paclitaxel som proxy for omkostningerne forbundet med behandling med eks. capecitabine, docetaxel + cyclophosphamid, paclitaxel + cyclophosphamid + epirubicin, eribulin, paclitaxel eller docetaxel. Der inkluderes omkostninger til én administrationsomkostning pr. serie; # Til at estimere omkostningerne ved brug af aromatase inhibitor anvendes omkostningerne ved brug af anastrozole som proxy for omkostningerne forbundet med behandling med letrozole.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. efterfølgende behandling, men udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 29.



Tabel 29. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Paclitaxel	6 mg/ml	16,6 ml	■	Amgros
	6 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Atezolizumab	840 mg	1 stk.	■	Amgros
	1.200 mg	1 stk.	■	Amgros
Nab-paclitaxel	5 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Abemaciclib	150 mg	56 stk.	■	Amgros
Fulvestrant	250 mg	2 stk.	■	Amgros

3.4.7 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med den effektive tid, som patienterne bruger på konsultationer, CT-scanninger og mammografi samt transport. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [48].

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskontering	2,5 % fra år 35	3,5 % fra år 35	Afsnit 3.1
Tidspunkt for tidligt vs. sent fjernrecidiv	Opdeling inkluderet ved 24 mdr.	Opdeling ekskluderet	Afsnit 3.2
Tidspunkt for, hvornår det antages, at triple-negativ - patientpopulationen ikke	År 5	År 6	Afsnit 3.2.1.1 og 3.2.1.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
længere er i risiko for tilbagefald		Følsomhedsanalyse med år 8.	
Inkluderede omkostninger	Ekskluderer testomkostninger Inkluderer terminalomkostninger	Inkluderer testomkostninger Ekskluderer terminalomkostninger	Afsnit 3.4
Andel, der antages allerede bliver testet i ER+/HER2-neg-patientpopulationen	65 %	20 %	Afsnit 3.4.1
Omkostninger for en BRCA-test	4.113 DKK	3.500 DKK	Afsnit 3.4.1
Andel, der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger	Se ansøgers ansøgning	Se Tabel 27 og Tabel 28	Afsnit 3.4.6

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at behandling med adjuverende olaparib sammenlignet med observation for triple-negativ-patientpopulationen giver en gennemsnitlig QALY-gevinst pr. patient på 1,15 QALY (1,3 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 360.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 315.000 DKK.

Medicinrådet estimerer, at behandling med adjuverende olaparib sammenlignet med observation for ER+/HER2-neg-patientpopulationen giver en gennemsnitlig QALY-gevinst pr. patient på 0,92 QALY (1,02 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 390.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 420.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret i Tabel 31 og Tabel 32.



Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for triple-negativ-patientpopulationen, diskonterede tal

	Olaparib	Observation	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	0	■
Administrationsomkostninger	0	0	0
Monitoreringsomkostninger	574	31	542
Bivirkningsomkostninger	18.372	17.681	692
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	3.122	3.743	-622
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	17,532	16,228	1,304
Totale QALY	14,891	13,745	1,145

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 275.871 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 314.012 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, diskonterede tal

	Olaparib	Observation	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Testomkostninger	56.000	0	0
Administrationsomkostninger	0	0	0
Bivirkningsomkostninger	574	31	542
Monitoreringsomkostninger	23.276	23.300	-24
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	4.018	4.796	-778
Totale omkostninger	■	■	■



	Olaparib	Observation	Forskel
Totale leveår	14,931	13,914	1,017
Totale QALY	12,677	11,757	0,920
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 381.953 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■■■ DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 422.112 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■■■ DKK	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges.

Medicinrådet præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyser, som baseres på Medicinrådets hovedanalyse:

- Tidspunkt for, hvornår det antages, at triple-negative-patientpopulationen ikke længere er i risiko for tilbagefald ændres fra 6 til 8 år
- Ekstrapolering af IDFS-kurven for olaparib-armen i ER+/HER2-neg-patientpopulationen ændres til en eksponentiel fordeling
- For begge patientpopulationer anvendes Longworths *mapping algorithm* fremfor Crott og Briggs *mapping algorithm* til at estimere nytteværdien i IDFS/Ikke metastatisk tilbagefalds-stadiet.

Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som, Medicinrådet vurderer, er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 3.2, 3.2.1.1 og 3.3. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 33.

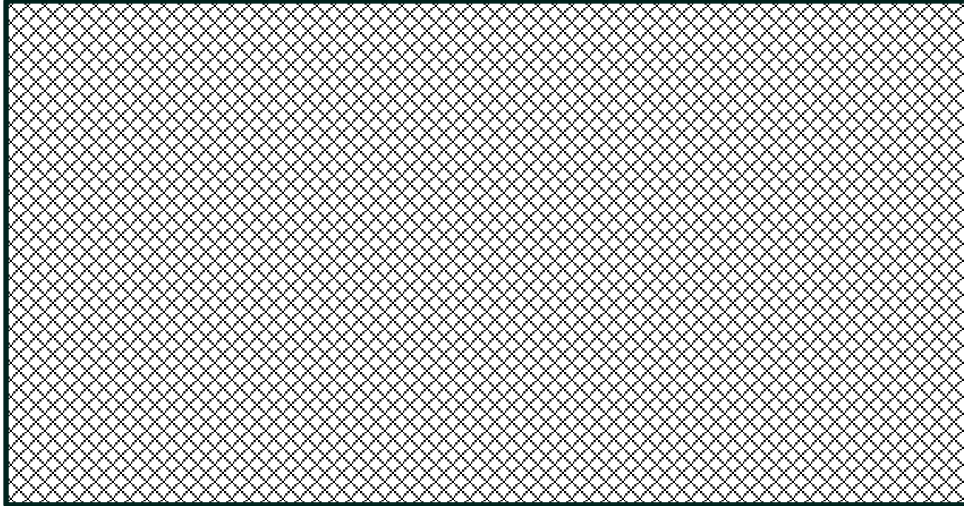


Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

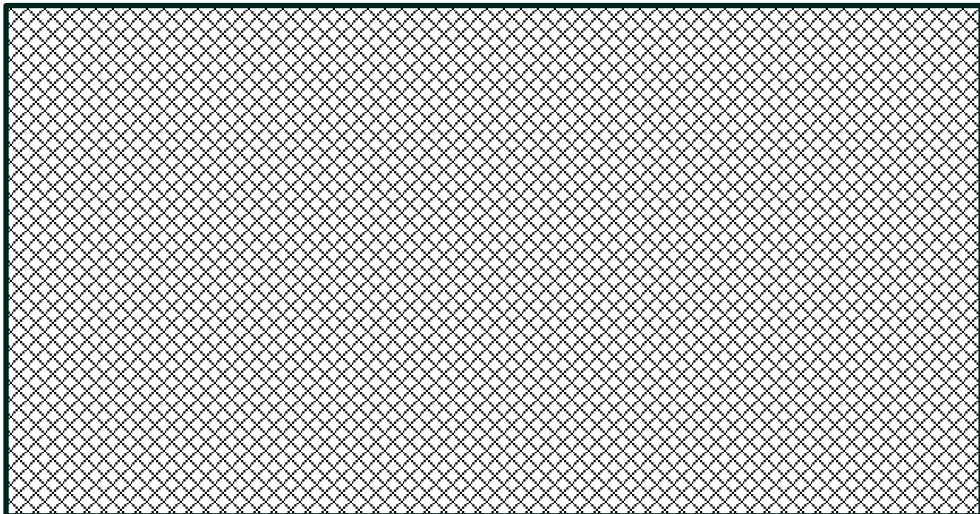
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Triple-negativ-patientpopulationen					
Resultatet af hovedanalysen	-	-	1,15	■	■
Remissions tidspunkt	Tidspunkt for, hvornår det antages, at patientpopulationen ikke længere er i risiko for tilbagefald, ændres fra 6 til 8 år	Usikkerhed om tidspunktet for remission	1,13	■	■
Nytteværdien i IDFS/Ikke metastatisk brystkræft-stadie	Longworths <i>mapping algorithm</i> anvendes til at estimere nytteværdien i IDFS/Ikke metastatisk tilbagefalds-stadiet	Nytteværdierne er relativt høje ift. den generelle danske befolkning	1,04	■	■
ER+/HER2-neg-patientpopulationen					
Resultatet af hovedanalysen	-	-	0,92	■	■
Ekstrapolering af IDFS	Fordelingen for olaparib-armen ændres til en eksponentiel fordeling. Fordelingen i observations-armen fastholdes til en lognormal fordeling	Usikkerhed om den ekstrapolerede IDFS-kurve	0,82	■	■
Nytteværdien i IDFS/Ikke metastatisk brystkræft-stadie	Longworths <i>mapping algorithm</i> anvendes til at estimere nytteværdien i IDFS/Ikke metastatisk brystkræft-stadiet	Nytteværdierne er relativt høje ift. den generelle danske befolkning	0,83	■	■



Lægemeddelprisen på olaparib er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, og derfor præsenteres også de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer på AIP for olaparib i hhv. Figur 14 og Figur 15.



Figur 14. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for olaparib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse for triple-negativ-patientpopulationen



Figur 15. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for olaparib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse for ER+/HER2-neg-patientpopulationen

Probabilistisk følsomhedsanalyse

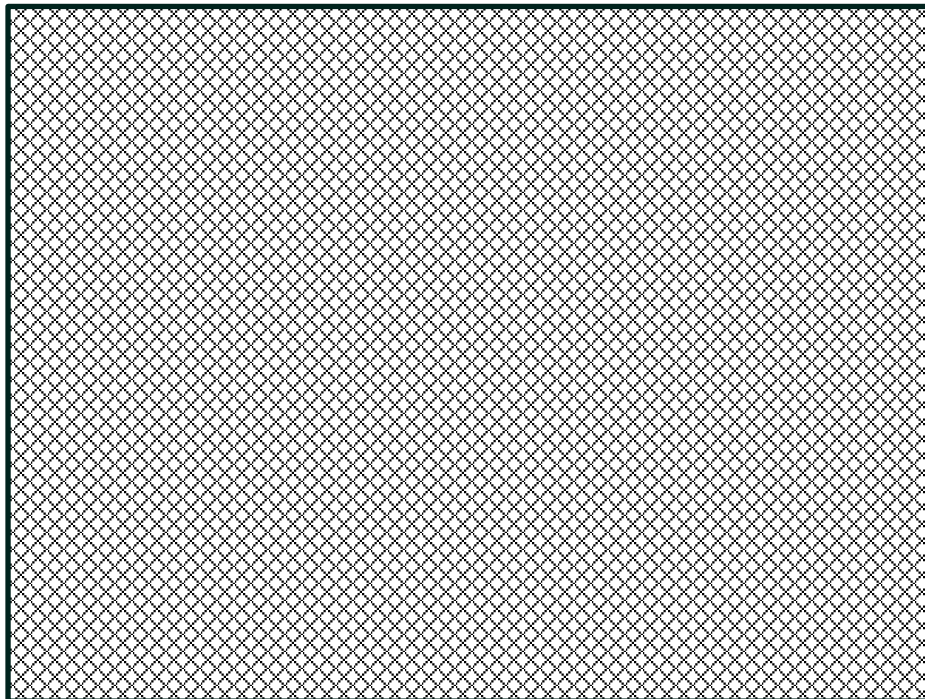
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible



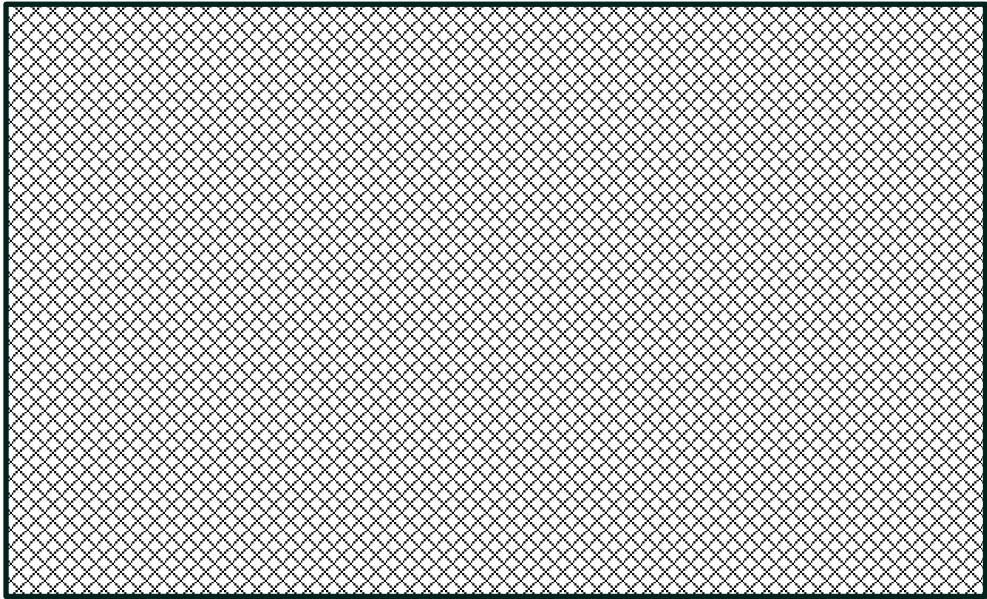
fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes bl.a. de centrale parametre som tidspunkt for, hvornår de triple-negative-patienter ikke længere antages at være i risiko for tilbagefald, fordelingerne mellem de forskellige typer af tilbagefald, SMR anvendt på baggrunds-dødeligheden, fordelingerne til efterfølgende behandlinger og nytteværdierne. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 18.

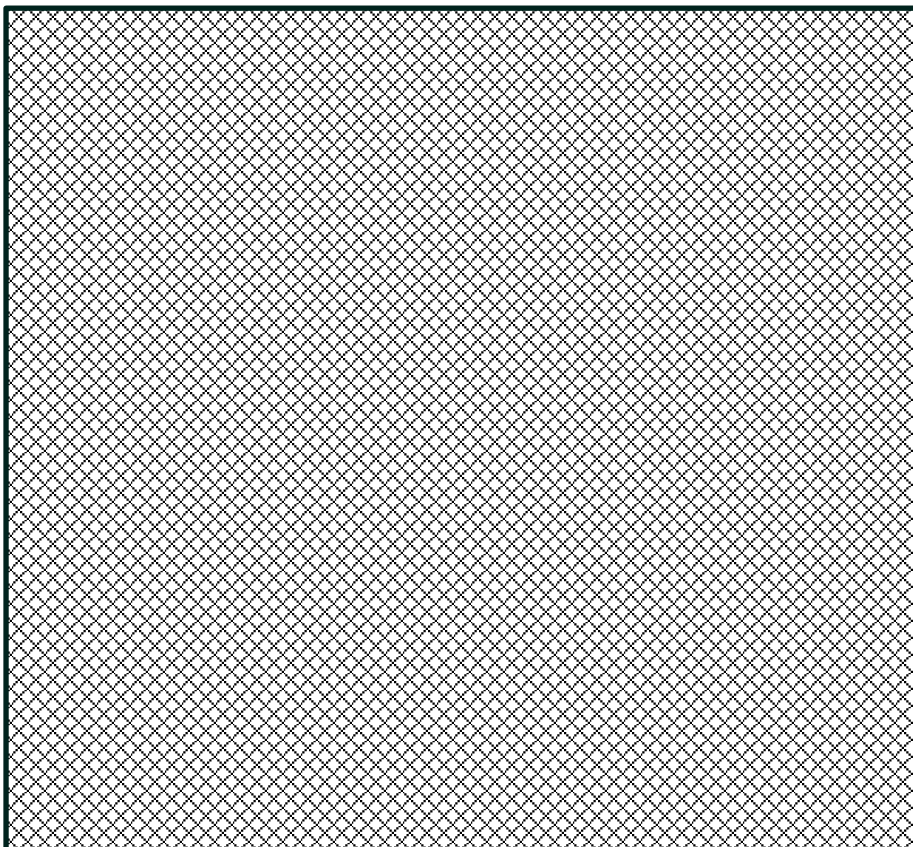
Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 16 og Figur 18. Figur 17 og Figur 19 præsenterer sandsynligheden for, at olaparib vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY og er baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16 og Figur 18.



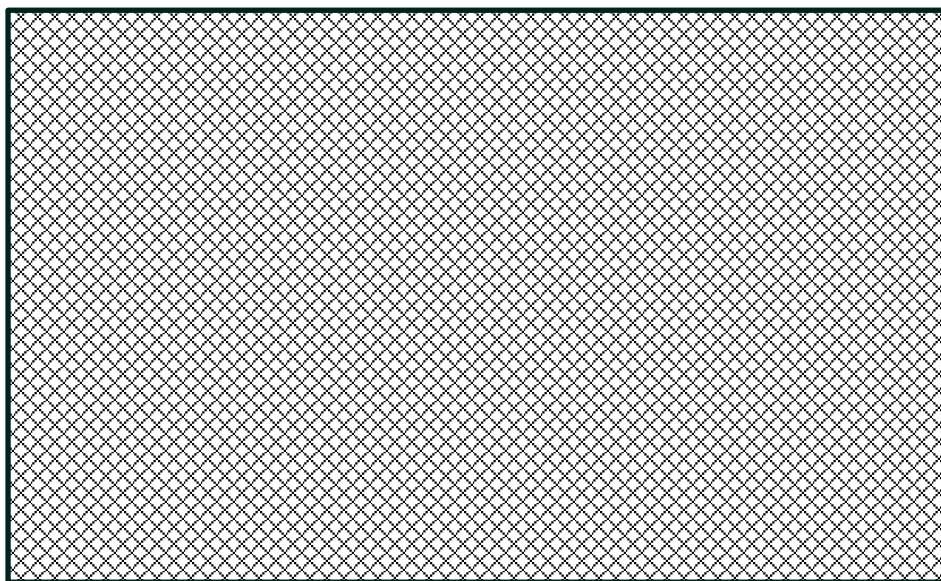
Figur 16. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem olaparib og observation, triple-negativ-patientpopulation



Figur 17. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at olaparib er omkostningseffektiv, triple-negativ-patientpopulation



Figur 18. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem olaparib og observation, ITT-populationen (som proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen)



Figur 19. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at olaparib er omkostningseffektiv, ITT-populationen (som proxy for ER+/HER2-neg-patientpopulationen)

PSA-resultaterne viser, at der primært er usikkerhed forbundet med størrelsen af QALY-gevinsten, mens de inkrementelle omkostninger er mere stabile. Usikkerheden er størst for ER+/HER2-neg-patientpopulationen. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at disse analyser udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne for en given model. Analyserne adresserer altså ikke usikkerheder som fx valg af parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering af alle de forskellige bevægelser eller sammenhængen mellem IDFS og OS. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'erne ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvori det dog heller ikke er muligt at undersøge betydningen af den indbyggede sammenhæng mellem IDFS og OS.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 64 patienter om året vil være kandidater til behandling med olaparib, og at dette antal vil være konstant over budgetkonsekvensanalysens tidshorisont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at olaparib for triple-negativ-patientpopulationen vil have et markedsoptag på 60 % i år 1 stigende til 70 % i år 2, 80 % i år 3, 85 % i år 4 og 90 % i år 5. For ER+/HER2-neg-patientpopulationen antager ansøger, at olaparib vil have et markedsoptag på 40 % i år 1 stigende til 50 % i år 2, 60 % i år 3, 70 % i år 4 og 75 % i år 5.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 25 patienter i hver patientpopulation pr. år forventes at være kandidater til behandling med olaparib til den pågældende indikation, jf. afsnit 1.4.

Medicinerådet forventer herudover, at markedsoptaget vil være hurtigere end antaget af ansøger, og anvender et markedsoptag på 95 % fra år 1 for begge patientpopulationer, hvilket svarer til ca. 24 patienter årligt i hver patientpopulation, se Tabel 34.

Tabel 34. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år i hver subgruppe

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Olaparib	24	24	24	24	24
Observation	1	1	1	1	1
Anbefales ikke					
Olaparib	0	0	0	0	0
Observation	25	25	25	25	25

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af olaparib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK og ca. [redacted] DKK i år 5 for hhv. den triple-negativ- og ER/HER2-neg-patientpopulation. Resultatet er præsenteret Tabel 35 og Tabel 36.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 8,6 DKK og ca. 9,3 DKK i år 5 for hhv. den triple-negative- og ER/HER2-neg-patientpopulation.

Tabel 35. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser for triple-negativ-patientpopulationen, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Table 36. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for ER+/HER2-neg-patientpopulationen, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2021 For opgørelsesperioden 1. januar 2021 - 31. december 2021. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* [internet]. 2007;13(15):4429–34. Tilgængelig fra: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/13/15/4429/194334/Triple-Negative-Breast-Cancer-Clinical-Features>
3. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* [internet]. 2012;379(9814):432–44. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
4. Pedersen RN, Esen BO, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(3):391–9.
5. SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2018; Tilgængelig fra: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
6. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 2.1. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_kirurgisk-behandling_v2.1_admgodk260422.pdf
7. DMCG. Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft. 2021; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_neo_kemo_brystkraft_v1.0_admgodk080221.pdf
8. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - I – hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling? 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_adjuve-systemisk-bh-1_v1.3_admgodk070722.pdf
9. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2021;384(25):2394–405. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105215>
10. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* [internet]. 2022;33(12):1250–68. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753422041655>
11. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2022 For opgørelsesperioden 1. januar 2022 - 31. december 2022. 2023;



12. Martinez-delgado B, Yanowsky K, Inglada-perez L, Domingo S, Urioste M, Osorio A, et al. Genetic Anticipation Is Associated with Telomere Shortening in Hereditary Breast Cancer. *PLoS Genet.* 2011;7(7).
13. Soenderstrup IMH, Laenkholm A V, Jensen MB, Eriksen JO, Hansen TVO, Kruse TA, et al. Clinical and molecular characterization of BRCA - associated breast cancer : results from the DBCG. *Acta Oncol (Madr)* [internet]. 2018;57(1):95–101. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1398415>
14. 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.
15. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – (neo)adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft version 1.4. 2021; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_neoadjuve-syst-bh-2_tidlig-brystkr_v1.4_admgodk070722.pdf
16. Rudolph CES, Engholm G, Pritzkuleit R, Storm HH, Katalinic A. Survival of breast cancer patients in German-Danish border regions – A registry-based cohort study. *Cancer Epidemiol* [internet]. 2021;74. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102001>
17. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2022;386(6):556–67. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2112651>
18. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(9):810–21. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910549>
19. European Medicines Agency (EMA). EPAR - adj. olaparib HER2-neg brystkræft. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
20. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials : The STEEP System. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127–32.
21. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(22):2147–59. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612645>
22. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. EClinicalMedicine Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA ’ s table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine* [internet]. 2020;21(100332). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100332>
23. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician’s choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative



- metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30(4):558–66. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419311111>
24. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, Shaughnessy JO, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer : 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* [internet]. 2022;33(4):384–94. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009>
 25. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
 26. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
 27. FACIT. Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>
 28. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - olaparib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_da.pdf
 29. Sopik V, Sun P, Narod SA. Predictors of time to death after distant recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2019;173(2):465–74. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-5002-9>
 30. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol* [internet]. 2010;21(11):2169–74. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419395365>
 31. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer* [internet]. 2015;112(9):1445–51. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/bjc2015127>
 32. McKenzie HS, Maishman T, Simmonds P, Durcan L, Eccles D, Copson E. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients. *Br J Cancer* [internet]. 2020;122(11):1618–29. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41416-020-0784-z>
 33. AstraZeneca. Data-on-file: lymphiA Clinical Study Report - A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA1/2 M. 2021;
 34. Medicinrådet. Nøgletalsoplysninger inkl. general dødelighed for den danske befolkning. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning/ansogningsskema>
 35. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struewing JP, et al. Potential Excess Mortality in BRCA1/2 Mutation Carriers beyond Breast, Ovarian, Prostate,



- and Pancreatic Cancers, and Melanoma. Toland AE, red. PLoS One [internet]. 2009;4(3):e4812. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004812>
36. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, et al. Atezolizumab and nab -Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. JNCI J Natl Cancer Inst [internet]. 2021;113(8):1005–16. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article/113/8/1005/6125365>
 37. Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK, Dalvi TB, McCutcheon SC, Bennett JC, et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. Oncol Ther [internet]. 2021;9(2):575–89. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s40487-021-00162-4>
 38. Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. Eur J Heal Econ [internet]. 2010;11(4):427–34. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-010-0233-7>
 39. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess (Rockv) [internet]. 2014;18(9). Tilgængelig fra: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18090/>
 40. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Qual Life Res [internet]. 2007;16(6):1073–81. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-007-9202-8>
 41. Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. Med Care [internet]. 1997;35(11):1095–108. Tilgængelig fra: <http://journals.lww.com/00005650-199711000-00002>
 42. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning>
 43. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-komb-med-kemoterapi-brystkraeft>
 44. Robson M, Ruddy KJ, IM S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. Eur J Cancer [internet]. 2019;120:20–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804919304150>
 45. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med [internet]. 2018;379(22):2108–21. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809615>



46. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2016;388(10063):2997–3005. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616323893>
47. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2017;35(32):3638–46. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.6155>
48. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger v 1.7. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/gpjgcotu/værdisætning-af-enhedsomkostninger-vers-1-7.pdf>.



6. Sammensætning af fagudvalg

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Iben Kümler (næstformand) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Birgit Arentoft <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



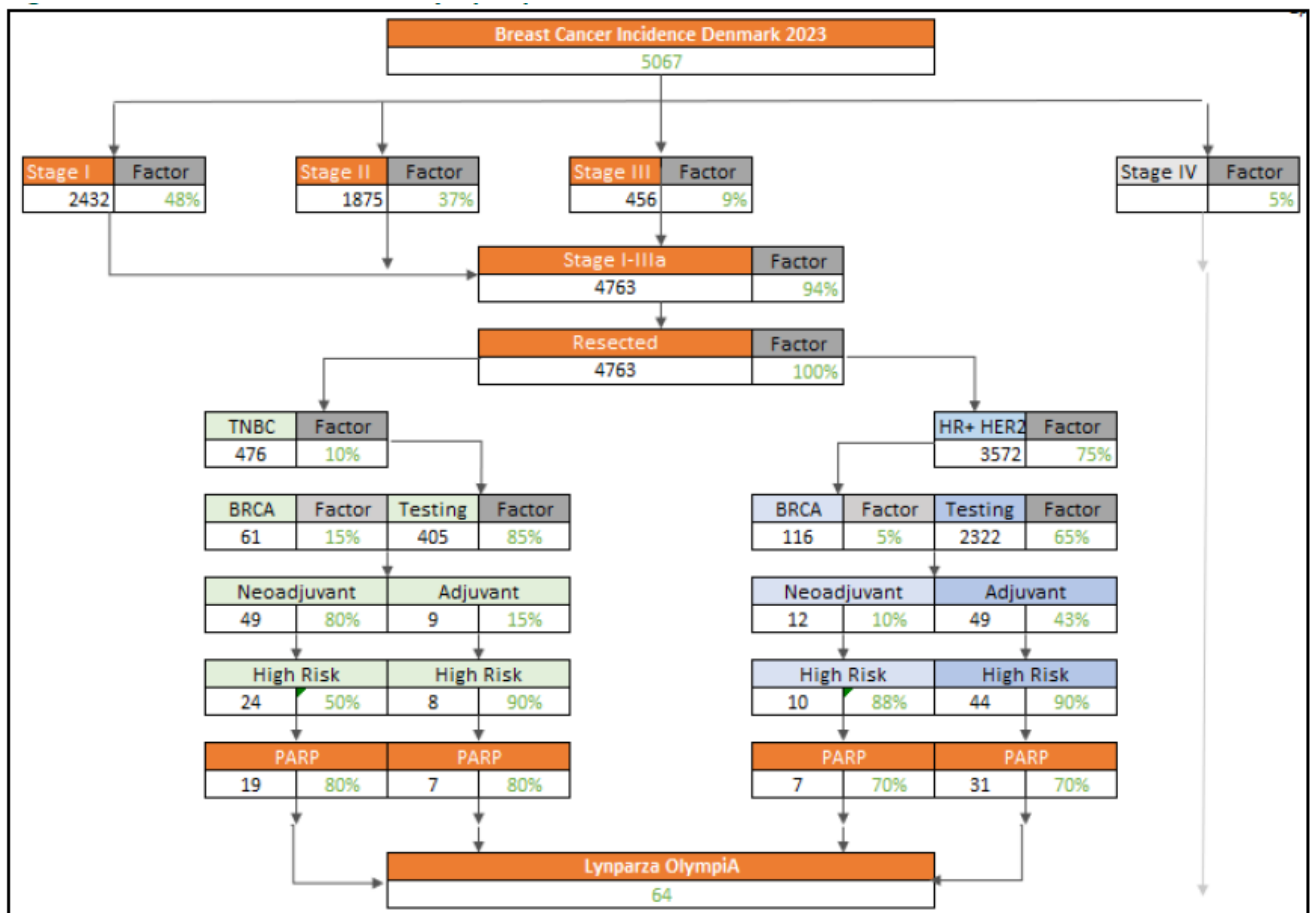
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag 1

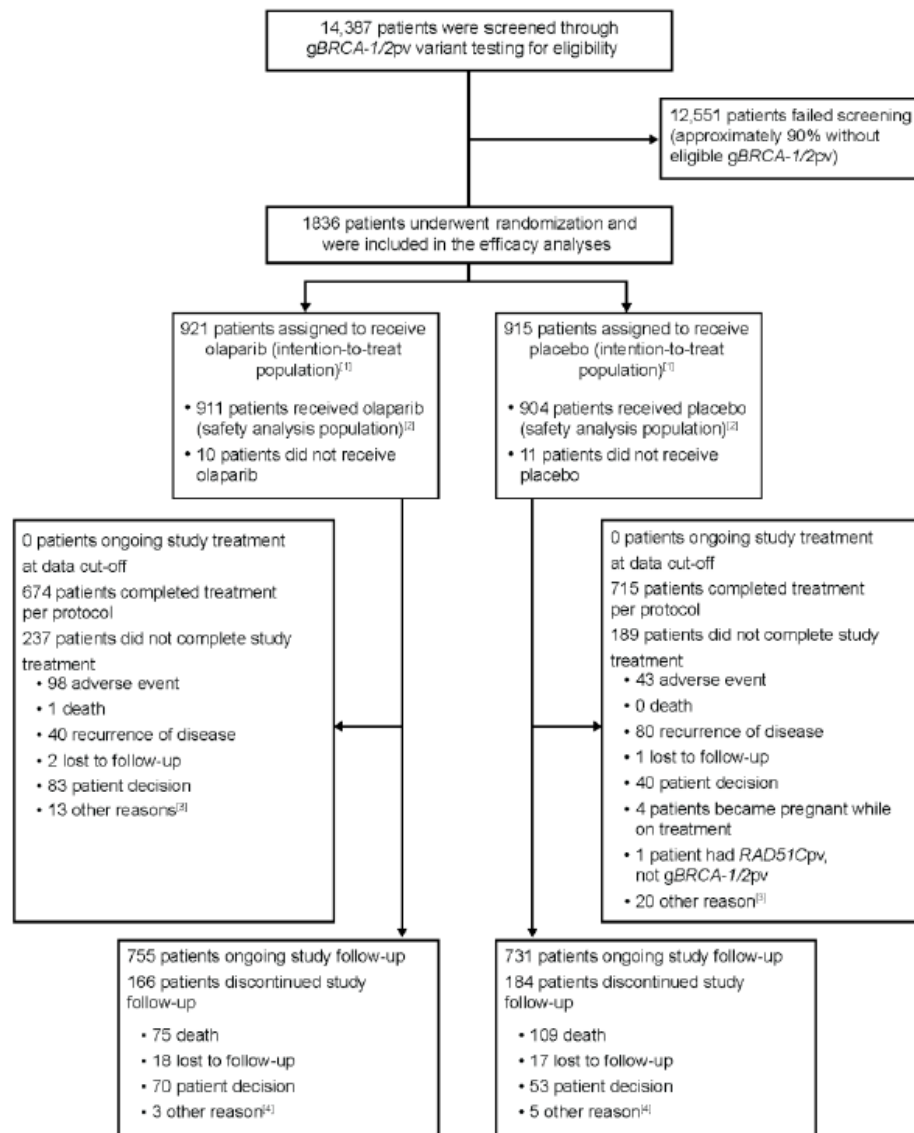
8.1 Ansøgers estimat over, hvor mange patienter i Danmark vil være kandidater til adj. olaparib





9. Bilag 2

9.1 Consort-diagram fra OlympiA [10]





10. Bilag 3

10.1 Oversigt over kemoterapi [19]

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)
Prior therapy in the adjuvant setting			
Antineoplastic agents	465 (50.5)	461 (50.4)	926 (50.4)
Anthracyclines and related substances	439 (47.7)	423 (46.2)	862 (46.9)
Doxorubicin	183 (19.9)	188 (20.5)	371 (20.2)
Epirubicin	238 (25.8)	221 (24.2)	459 (25.0)
Nitrogen mustard analogues	442 (48.0)	432 (47.2)	874 (47.6)
Cyclophosphamide	442 (48.0)	431 (47.1)	873 (47.5)
Platinum compounds	80 (8.7)	72 (7.9)	152 (8.3)
Carboplatin	76 (8.3)	67 (7.3)	143 (7.8)
Pyrimidine analogues	84 (9.1)	67 (7.3)	151 (8.2)
Flourouracil	84 (9.1)	63 (6.9)	147 (8.0)
Taxanes	457 (49.6)	449 (49.1)	906 (49.3)
Docetaxel	194 (21.1)	169 (18.5)	363 (19.8)
Paclitaxel	263 (28.6)	272 (29.7)	535 (29.1)
Prior therapy in the neoadjuvant setting			
Antineoplastic agents	460 (49.9)	461 (50.4)	921 (50.2)
Anthracyclines and related substances	440 (47.8)	439 (48.0)	879 (47.9)
Doxorubicin	207 (22.5)	207 (22.6)	414 (22.5)
Epirubicin	226 (24.5)	226 (24.7)	452 (24.6)
Nitrogen mustard analogues	425 (46.1)	428 (46.8)	853 (46.5)
Cyclophosphamide	425 (46.1)	428 (46.8)	853 (46.5)
Platinum compounds	167 (18.1)	168 (18.4)	335 (18.2)
Carboplatin	160 (17.4)	155 (16.9)	315 (17.2)
Pyrimidine analogues	74 (8.0)	82 (9.0)	156 (8.5)
Flourouracil	73 (7.9)	79 (8.6)	152 (8.3)
Taxanes	457 (49.6)	454 (49.6)	911 (49.6)
Docetaxel	149 (16.2)	150 (16.4)	299 (16.3)
Paclitaxel	293 (31.8)	287 (31.4)	580 (31.6)

Each treatment was counted a maximum of once per patient.

Categorised according to the WHO Drug Dictionary B2 Enhanced with Herbal Dictionary (release date March 2018).

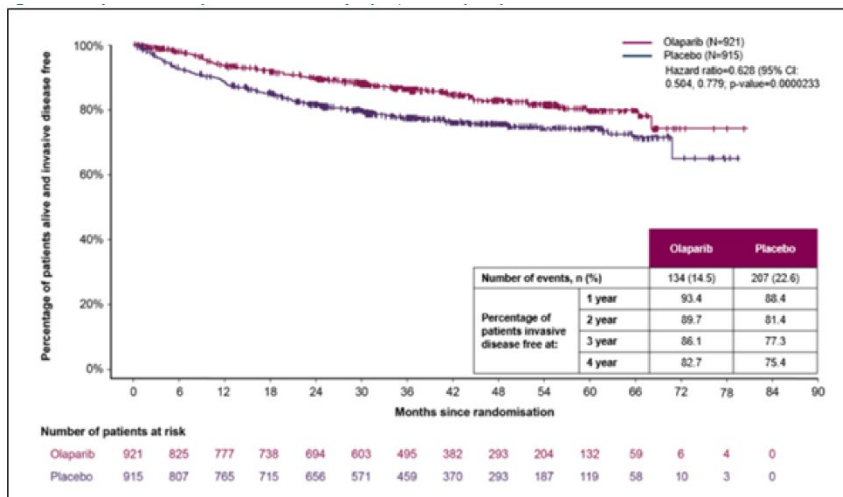


11. Bilag 4

11.1 IDFS-data på ITT-populationen [10]

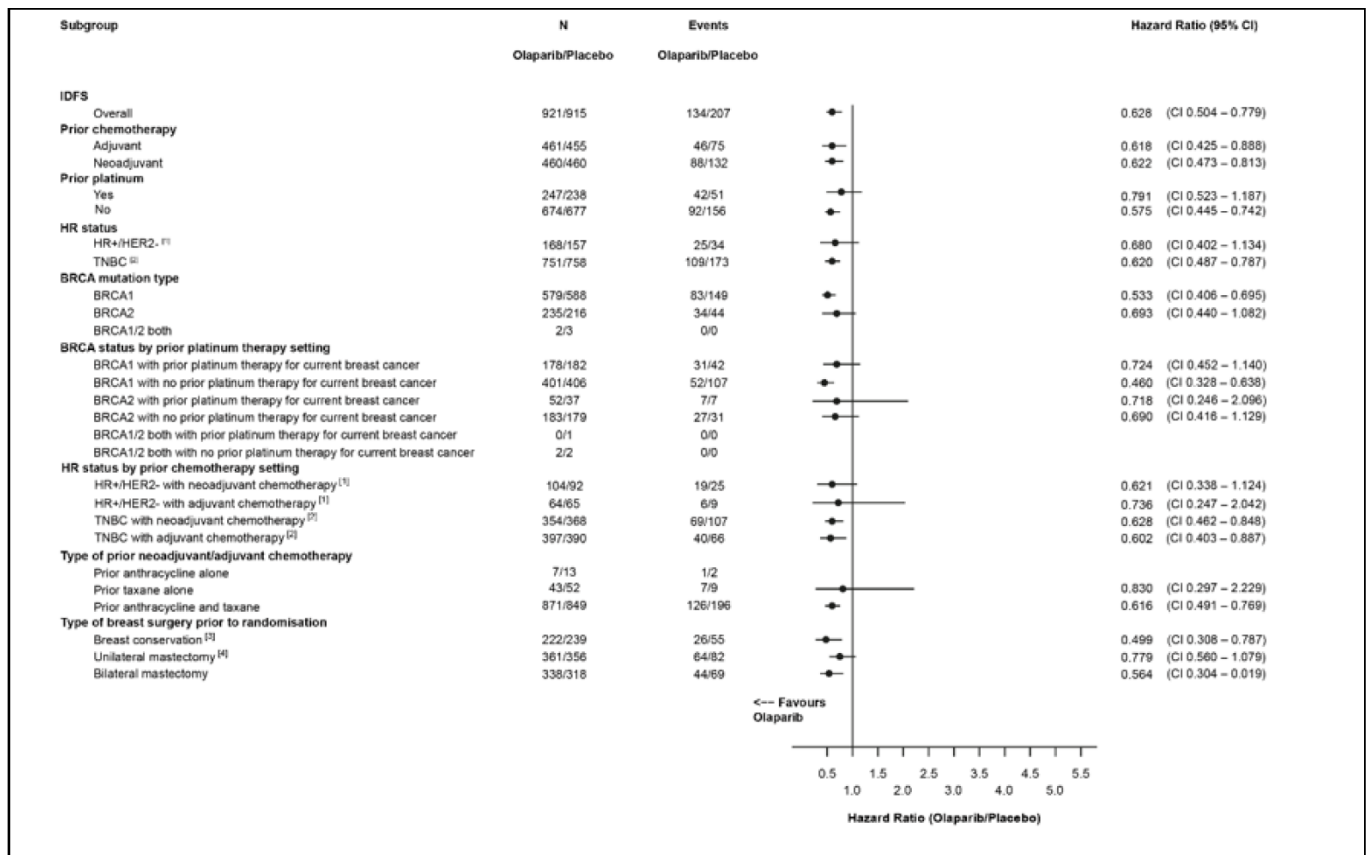
OlympiA-ITT		
Intervention	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)
Hændelser, n (%)	134 (14,5)	207 (22,6)
Median IDFS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,63 (0,50; 0,78)	
IDFS-rate, 1 år (95 % CI)	93,4 % (91,5; 94,9)	88,4 % (86,1; 90,3)
IDFS-rate, 2 år (95 % CI)	89,7 % (87,4; 91,6)	81,4 % (78,7; 83,8)
IDFS-rate, 3 år (95 % CI)	86,1 % (83,5; 88,3)	77,3 % (74,3; 80,0)
IDFS-rate, 4 år (95 % CI)	82,7 % (79,6; 85,4)	75,4 % (72,2; 78,3)

11.2 IDFS KM-plot for ITT-populationen [10]





11.3 IDFS subgrupperanalyse [10]



11.4 IDFS opgjort efter brystkræftundertype og neoadjuverende/adjuverende kemoterapi [19]

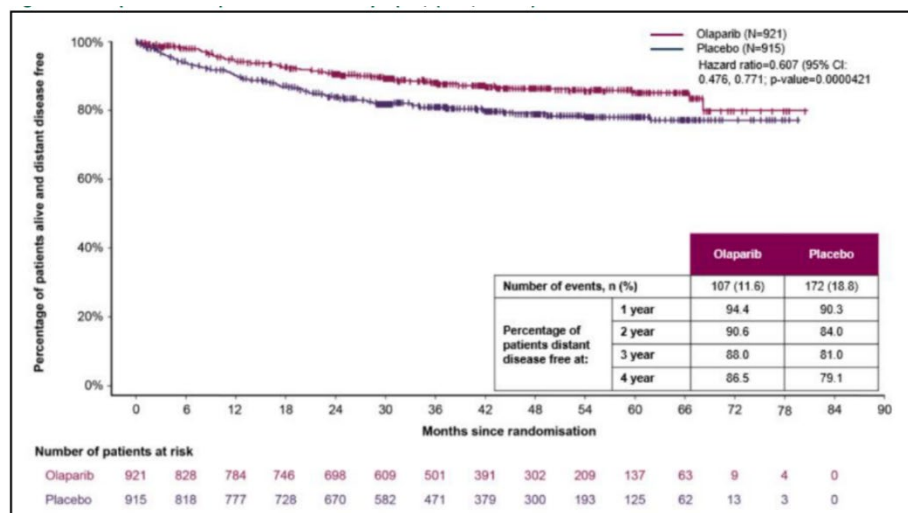
Updated IDFS subgroup analysis (DCO2 12 July 2021)			
Overall population	134/921 (14.5)	207/915 (22.6)	0.628 (0.504 - 0.779)
TNBC	109/751 (14.5)	173/758 (22.8)	0.620 (0.487 - 0.787)
TNBC prior neoadjuvant chemotherapy	69/354 (19.5)	107/368 (29.1)	0.628 (0.462 - 0.848)
TNBC prior adjuvant chemotherapy	40/397 (10.1)	66/390 (16.9)	0.602 (0.403 - 0.887)
ER and/or PgR positive, HER2 negative	25/168 (14.9)	34/157 (21.7)	0.680 (0.402 - 1.134)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior neoadjuvant chemotherapy	19/104 (18.3)	25/92 (21.7)	0.621 (0.338 - 1.124)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior adjuvant chemotherapy	6/64 (9.4)	9/65 (13.8)	0.736 (0.247 - 2.042)



11.5 DDFS-data på ITT-populationen [10]

OlympiA-ITT		
Intervention	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)
Hændelser, n (%)	107 (11,6)	172 (18,8)
Median DDFS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,61 (0,48; 0,77)	
DDFS-rate, 1 år (95 % CI)	94,4 % (92,6; 95,7)	90,3 % (88,2; 92,1)
DDFS-rate, 2 år (95 % CI)	90,6 % (88,4; 92,4)	84,0 % (81,4; 86,3)
DDFS-rate, 3 år (95 % CI)	88,0 % (85,5; 90,1)	81,0 % (78,1; 83,5)
DDFS-rate, 4 år (95 % CI)	86,5 % (83,8; 88,8)	79,1 % (76,0; 81,8)

11.6 DDFS KM-plot for ITT-populationen [10]



11.7 Nye tilfælde af kræft efter randomisering

Intervention	OlympiA-ITT	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915
Kontralateral invasiv brystkræft	20 (2,2)	22 (2,4)

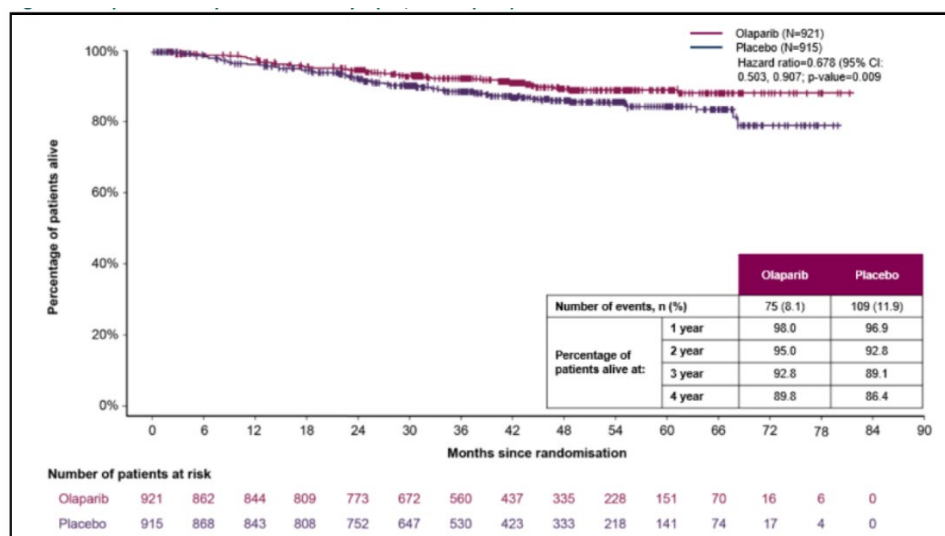


	OlympiA-ITT	
Kontralateral ikke-invasiv brystkræft	2 (0,2)	4(0,4)
Ny primær kræft i æggestokkene*	2 (0,2)	10 (1,1)
Ny primær kræft (ikke i bryst el. æggestokkene)	10 (1,1)	14 (1,5)

11.8 OS-data på ITT-populationen [10]

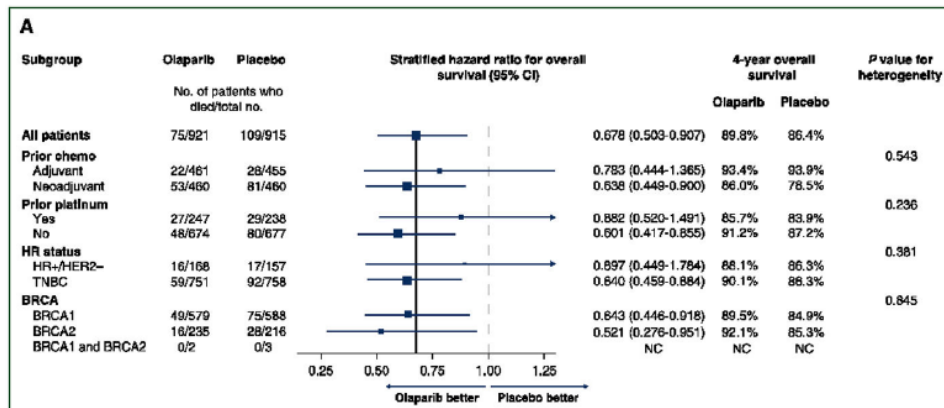
OlympiA-ITT		
Intervention	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)
Hændelser, n (%)	75 (8,1)	109 (11,9)
Median OS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,68 (0,50; 0,91)	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	98,0 % (96,9; 98,8)	96,9 % (95,5; 97,9)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	95,0 % (93,3; 96,2)	92,8 % (90,9; 94,3)
OS-rate, 3 år (95 % CI)	92,8 % (90,8; 94,4)	89,1 % (86,7; 91,0)
OS-rate, 4 år (95 % CI)	89,8 % (87,2; 91,9)	86,4 (% 83,6; 88,7)

11.9 OS KM-plot for ITT-populationen [10]





11.10 OS-subpopulationsanalyser [10]





12. Bilag 5

12.1 Compliance-rater for EORTC-QLQ-C30 og FACIT-F [19]

	Compliance rate (%) ^a				
	Baseline	6 Months	12 Months	18 Months	24 Months
Olaparib (N=876)					
FACIT-Fatigue	99.4	84.0	81.8	72.2	66.8
EORTC QLQ-C30	100	84.8	82.2	72.4	66.8
Placebo (N=875)					
FACIT-Fatigue	99.7	90.9	86.0	73.6	68.7
EORTC QLQ-C30	99.9	91.6	86.9	74.2	69.3

^a Number of evaluable forms divided by the number of expected forms.



12.2 Gennemsnitlig ændring fra baseline i global health score og selekterede subskalaer fra EORTC-QLQ-C30 [19]

Parameter	6 months		12 months		18 months		24 months	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Patients who had completed neoadjuvant chemotherapy								
EORTC QLQ-C30 Global health status QoL								
Olaparib 300 mg bd (n=380)	-0.2	-2.0, 1.6	0.4	-1.7, 2.4	3.6	1.4, 5.7	2.3	-0.3, 5.0
Placebo (n=358)	0.5	-1.3, 2.4	2.8	0.8, 4.8	4.2	2.0, 6.4	6.9	4.2, 9.7
Difference	-0.7	-3.3, 1.9	-2.5	-5.3, 0.4	-0.6	-3.7, 2.5	-4.6	-8.4, -0.8
P-value	0.590		0.090		0.688		0.018	
EORTC QLQ-C30 Nausea and vomiting symptom scale								
Olaparib 300 mg bd (n=383)	7.6	6.2, 9.0	7.3	6.0, 8.7	0.7	-0.4, 1.8	1.3	0.0, 2.6
Placebo (n=359)	1.6	0.2, 3.1	1.0	-0.4, 2.4	0.4	-0.8, 1.5	-0.1	-1.5, 1.2
Difference	6.0	4.0, 8.0	6.3	4.4, 8.2	0.4	-1.2, 1.9	1.4	-0.4, 3.3
P-value	<0.001		<0.001		0.664		0.120	
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea symptom scale								
Olaparib 300 mg bd (n=380)	1.6	-0.0, 3.3	4.0	1.9, 6.1	2.7	0.5, 4.9	1.3	-1.0, 3.5
Placebo (n=357)	1.3	-0.4, 3.0	2.0	-0.1, 4.1	1.5	-0.7, 3.8	-0.5	-2.9, 1.8
Difference	0.3	-2.0, 2.7	2.0	-1.0, 4.9	1.1	-2.0, 4.3	1.8	-1.5, 5.0
P-value	0.776		0.187		0.488		0.282	

Parameter	6 months		12 months		18 months		24 months	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Patients who had completed adjuvant chemotherapy								
EORTC QLQ-C30 Global health status QoL								
Olaparib 300 mg bd (n=383)	-0.4	-2.1, 1.3	0.7	-1.0, 2.5	2.8	1.0, 4.7	4.1	1.8, 6.3
Placebo (n=406)	2.3	0.7, 3.9	3.3	1.6, 5.0	5.5	3.6, 7.4	4.9	2.6, 7.1
Difference	-2.7	-5.0, -0.4	-2.5	-5.0, -0.1	-2.6	-5.3, 0.0	-0.8	-4.0, 2.4
P-value	0.023		0.043		0.053		0.619	
EORTC QLQ-C30 Nausea and vomiting symptom scale								
Olaparib 300 mg bd (n=385)	6.9	5.5, 8.2	5.5	4.2, 6.7	0.7	-0.5, 1.8	-0.0	-1.3, 1.3
Placebo (n=406)	1.6	0.3, 2.9	1.0	-0.2, 2.1	1.0	-0.2, 2.1	0.6	-0.6, 1.9
Difference	5.3	3.4, 7.2	4.5	2.8, 6.2	-0.3	-1.9, 1.3	-0.6	-2.5, 1.2
P-value	<0.001		<0.001		0.718		0.481	
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea symptom scale								
Olaparib 300 mg bd (n=384)	0.0	-1.7, 1.8	1.5	-0.1, 3.1	-0.2	-1.8, 1.4	-1.6	-3.2, 0.1
Placebo (n=406)	1.7	0.1, 3.4	1.4	-0.2, 3.0	-0.6	-2.2, 1.0	-0.6	-2.2, 1.1
Difference	-1.7	-4.1, 0.7	0.1	-2.2, 2.4	0.4	-1.9, 2.7	-1.0	-3.4, 1.4
P-value	0.167		0.901		0.736		0.405	

Only patients with an evaluable baseline form were included.



13. Bilag 6

13.1 Oversigt over uønskede hændelser ($\geq 5\%$ af patienterne i olaparib-armen) OlympiA [19]

Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Any AE	836 (91.8)	756 (83.6)	3024 (95.8)
Nausea	518 (56.9)	212 (23.5)	1842 (58.4)
Fatigue	365 (40.1)	246 (27.2)	1238 (39.2)
Anaemia	215 (23.6)	35 (3.9)	1087 (34.5)
Vomiting	206 (22.6)	74 (8.2)	904 (28.7)
Headache	179 (19.6)	152 (16.8)	515 (16.3)
Diarrhoea	160 (17.6)	124 (13.7)	703 (22.3)
Neutrophil count decreased	147 (16.1)	59 (6.5)	281 (8.9)
WBC count decreased	144 (15.8)	52 (5.8)	284 (9.0)
Decreased appetite	119 (13.1)	53 (5.9)	609 (19.3)
Dysgeusia	107 (11.7)	38 (4.2)	365 (11.6)
Dizziness	104 (11.4)	66 (7.3)	367 (11.6)
Arthralgia	89 (9.8)	114 (12.6)	404 (12.8)
Abdominal pain	86 (9.4)	68 (7.5)	438 (13.9)
Constipation	84 (9.2)	78 (8.6)	488 (15.5)
Stomatitis	81 (8.9)	36 (4.0)	207 (6.6)
Upper respiratory tract infection	79 (8.7)	75 (8.3)	242 (7.7)
Cough	77 (8.5)	73 (8.1)	379 (12.0)
Hot flush	72 (7.9)	74 (8.2)	132 (4.2)
Pain	68 (7.5)	74 (8.2)	100 (3.2)
Insomnia	67 (7.4)	60 (6.6)	215 (6.8)
Back pain	62 (6.8)	73 (8.1)	339 (10.7)
Lymphocyte count decreased	62 (6.8)	15 (1.7)	112 (3.5)
Pain in extremity	61 (6.7)	63 (7.0)	199 (6.3)
Influenza like illness	58 (6.4)	44 (4.9)	146 (4.6)



Dyspepsia	55 (6.0)	37 (4.1)	282 (8.9)
Myalgia	49 (5.4)	49 (5.4)	163 (5.2)
Pyrexia	48 (5.3)	41 (4.5)	265 (8.4)
Abdominal pain upper	45 (4.9)	35 (3.9)	230 (7.3)
Urinary tract infection	39 (4.3)	43 (4.8)	240 (7.6)
Dyspnoea	38 (4.2)	30 (3.3)	303 (9.6)
Nasopharyngitis	31 (3.4)	52 (5.8)	186 (5.9)
Oedema peripheral	25 (2.7)	18 (2.0)	210 (6.7)
Asthenia	23 (2.5)	12 (1.3)	365 (11.6)
Blood creatinine increased	18 (2.0)	3 (0.3)	181 (5.7)
Thrombocytopenia	2 (0.2)	0	167 (5.3)
Neutropenia	0	0	259 (8.2)

¹ Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

13.2 Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør i OlympiA (rapporteret hos ≥ 3 patienter i olaparibarmen og/eller ≥ 2 % i den samlede population) [19]

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients ^a		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Patients with an AE leading to discontinuation^b	97 (10.6)	42 (4.6)	306 (9.7)
Gastrointestinal disorders	29 (3.2)	8 (0.9)	62 (2.0)
Nausea	19 (2.1)	3 (0.3)	34 (1.1)
Vomiting	7 (0.8)	0	18 (0.6)
Dianhoea	4 (0.4)	1 (0.)	5 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	17 (1.9)	0	89 (2.8)
Anaemia	16 (1.8)	0	67 (2.1)
General disorders and administration site conditions	17 (1.9)	4 (0.4)	42 (1.3)
Fatigue	14 (1.5)	4 (0.4)	27 (0.9)
Nervous system disorders	12 (1.3)	6 (0.7)	21 (0.7)
Headache	7 (0.8)	2 (0.2)	7 (0.2)
Investigations	12 (1.3)	4 (0.4)	28 (0.9)
Neutrophil count decreased	9 (0.1)	1 (0.1)	12 (0.4)
WBC count decreased	7 (0.8)	1 (0.1)	9 (0.3)
Immune system disorders	6 (0.7)	0	7 (0.2)
Drug hypersensitivity	3 (0.3)	0	4 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0.3)	2 (0.2)	10 (0.3)
Decreased appetite	3 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.2)



14. Bilag 7

14.1 IDFS- og OS-rater fra OlympiA-studiet

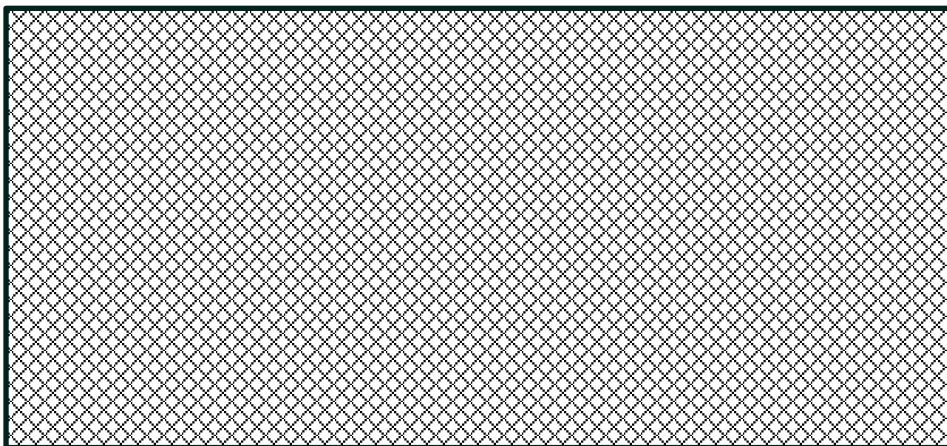
Tabel 37. IDFS- og OS-rater fra OlympiA-studiet for patientpopulationerne i begge behandlingsarme ved forskellige opfølgningstidspunkter (DC02 – 12. juli 2021)

Tidspunkt i år	IDFS-rater for olaparib		IDFS-rater for observation		OS-rater for olaparib		OS-rater for observation	
	Triple-negativ (n=753)	ER+ (n=168)	Triple-negativ (n=758)	ER+ (n=157)	Triple-negativ (n=753)	ER+ (n=168)	Triple-negativ (n=758)	ER+ (n=157)
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■

ER+ = ER+/HER2-neg

15. Bilag 8

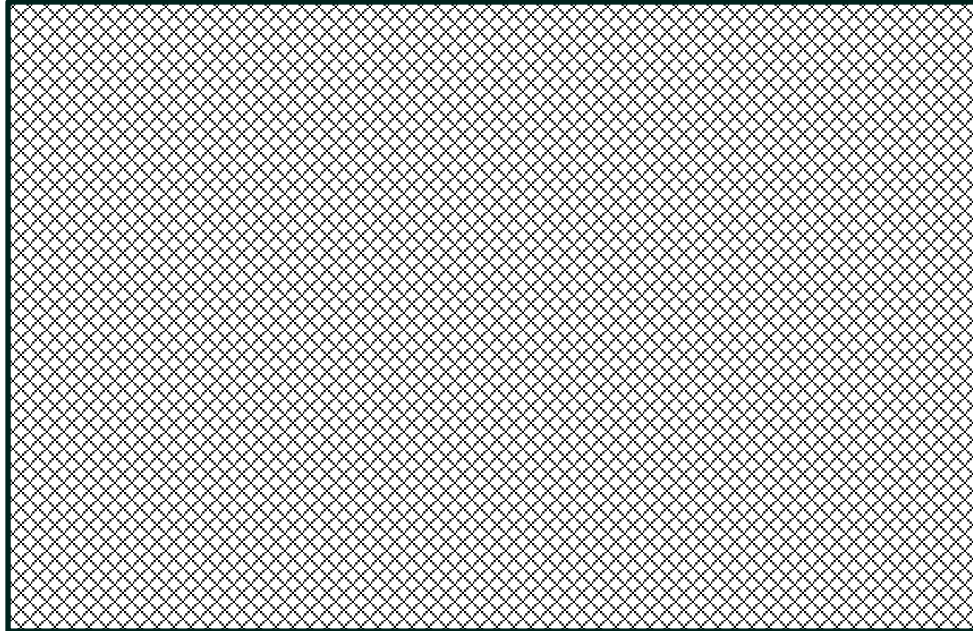
15.1 Udglattede hazard plots for IDFS



Figur 20. Udglattede hazard plots for IDFS for begge arme i TNBC-patientpopulationen (venstre) og ITT-populationen (proxy for ER+-patientpopulationen, højre)



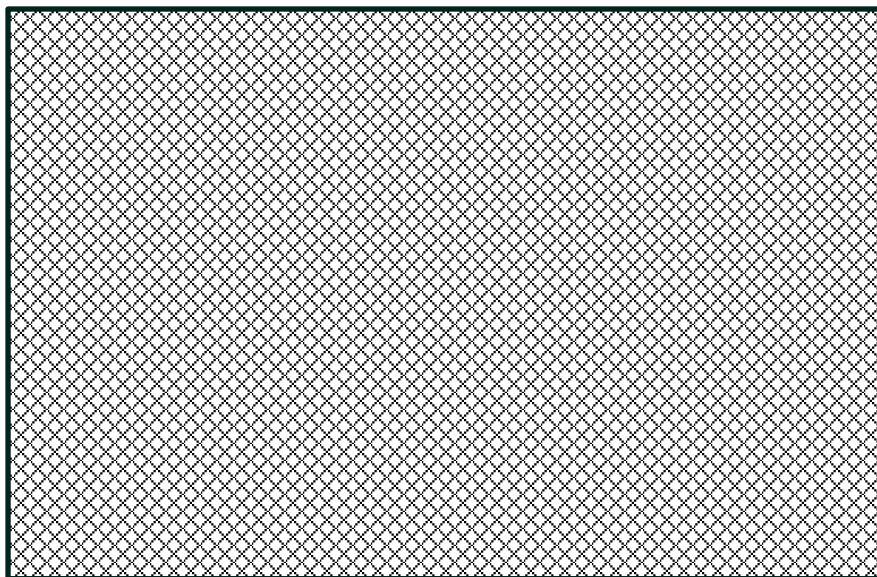
15.2 Baggrundsødelig og øget dødelighed som følge af BRACm



Figur 21. Baggrundsødeligheden i den danske befolkning samt baggrundsødeligheden i den danske befolkning korrigeret for overdødelighed som følge af arvelig BRAC-mutation

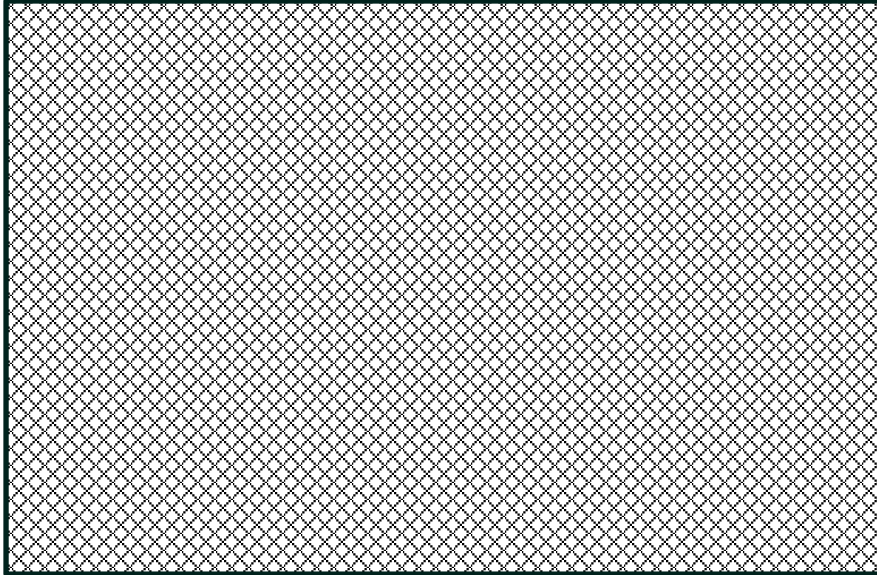
16. Bilag 9

16.1 Ansøgers IDFS-kurver

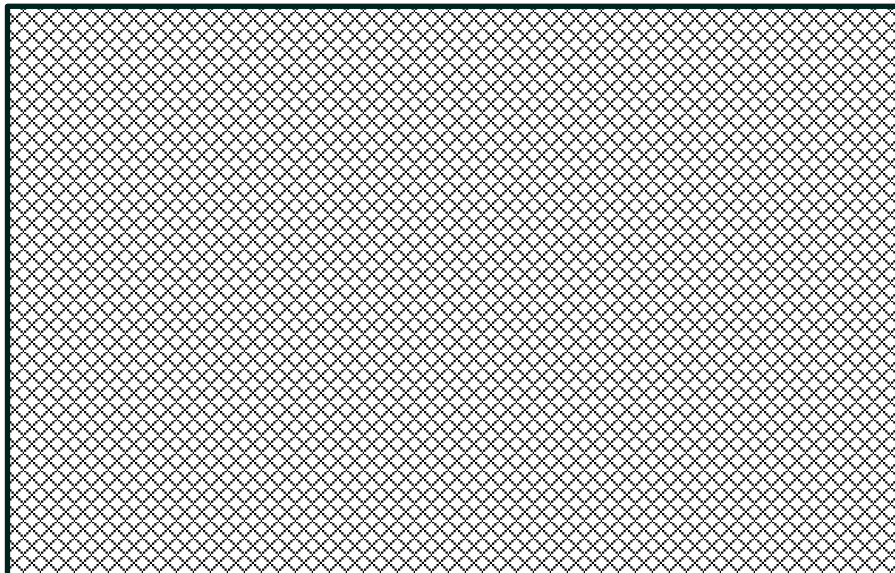




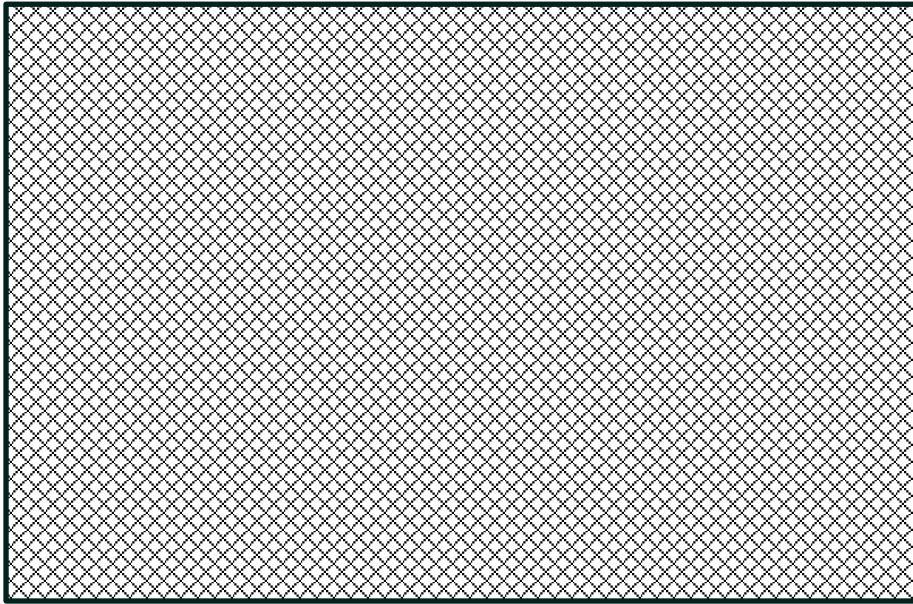
Figur 22. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver for triple-negative-patientpopulationen justeret for ansøgers antagelse om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mutation, hele modellens tidshorizont. KM-data vist for patientpopulationen.



Figur 23. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver op til år 7 for triple-negativ-patientpopulationen justeret for ansøgers antagelse om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut (obs modificeret y-akse for at øge læsevenligheden). KM-data vist for patientpopulationen.

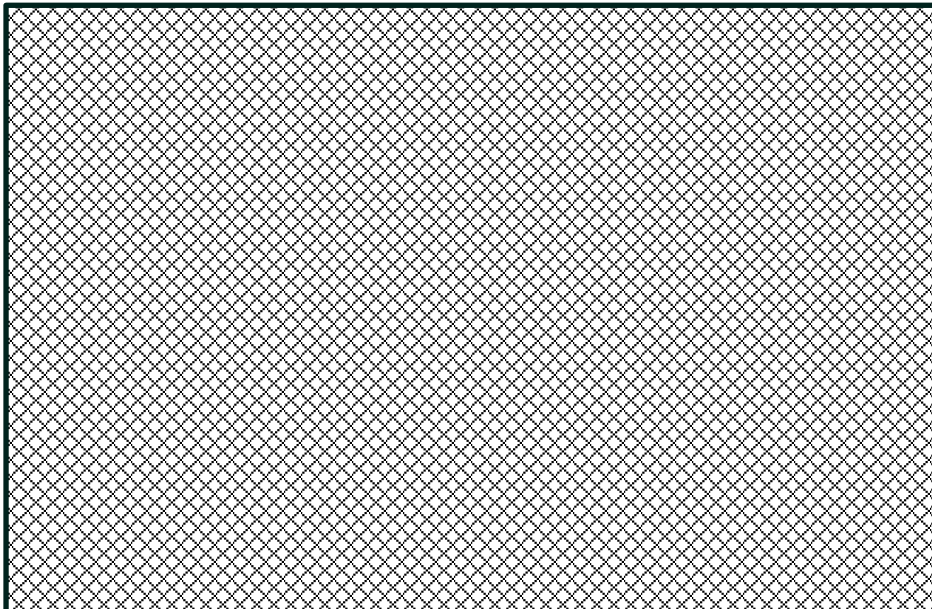


Figur 24. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver for ITT-populationen (proxy for ER+-patientpopulationen) justeret for ansøgers antagelse om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut, hele modellens tidshorizont. KM-data vist for ITT-populationen.



Figur 25. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver i op til år 14 for ITT-populationen (proxy for ER+-patientpopulationen) justeret for ansøgers antagelse om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut (obs modificeret y-akse for at øge læsevenligheden). KM-data vist for ITT- og ER+/HER2-neg-patientpopulationen.

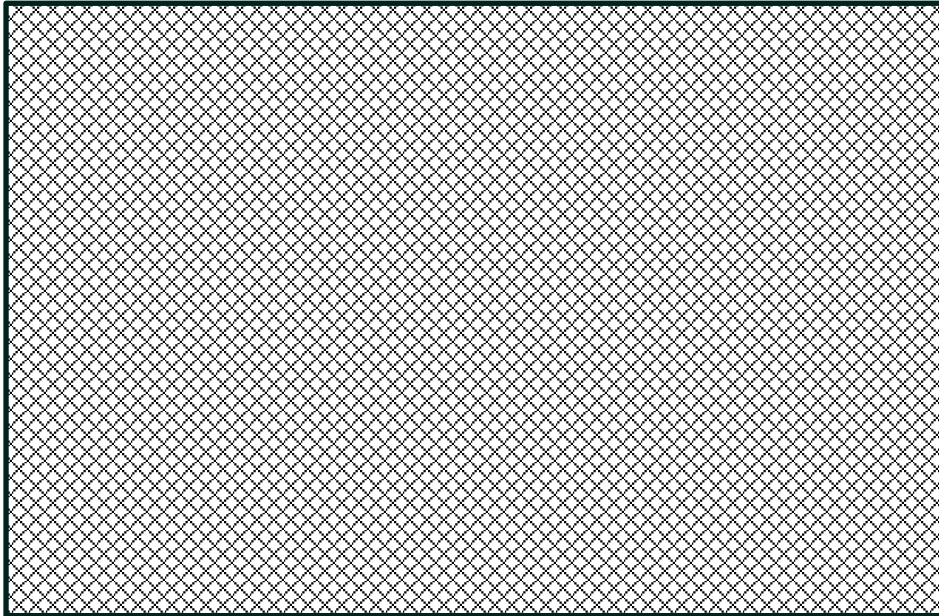
16.2 Medicinrådets IDFS-kurver for triple-negativ-patientpopulationen



Figur 26. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver for triple-negativ-patientpopulationen justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko



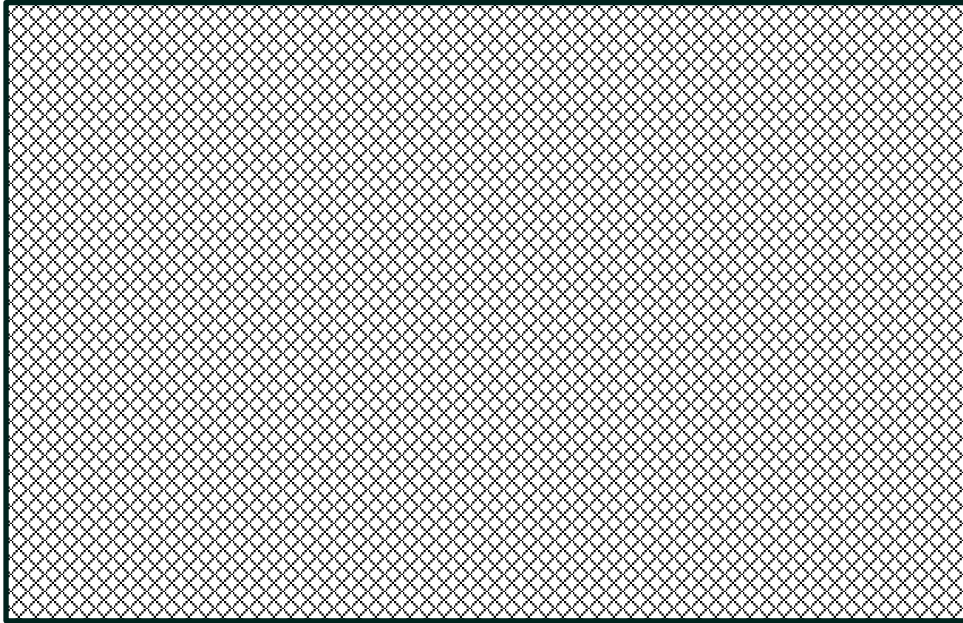
for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mutation, hele modellens tidshorisont. KM-data vist for patientpopulationen.



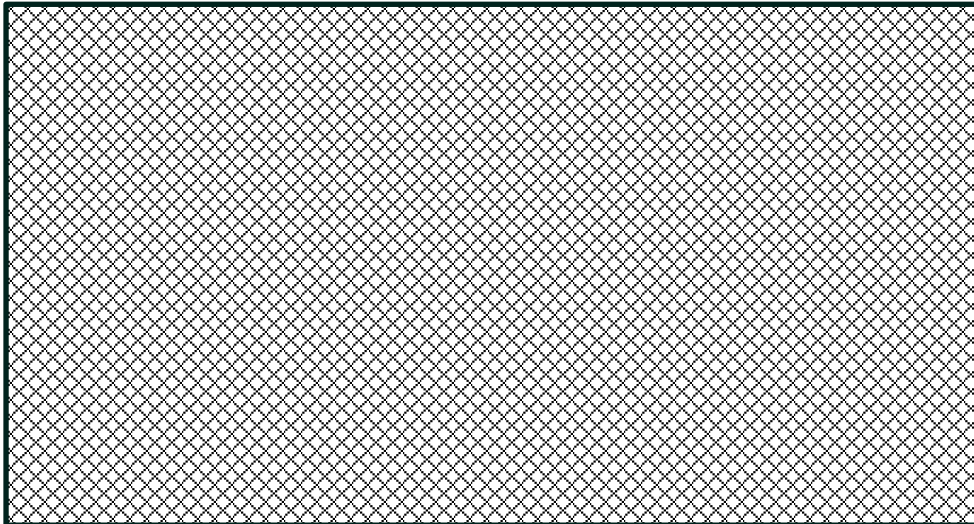
Figur 27. Observeret IDFS-kurve fra OlympiA-studiet samt ekstrapolerede IDFS-kurver op til år 7 for triple-negativ-patientpopulationen justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut (obs modificeret y-akse for at øge læsevenligheden). KM-data vist for patientpopulationen.



16.3 Markov-trace i Medicinrådets analyse for triple-negative-patientpopulationen



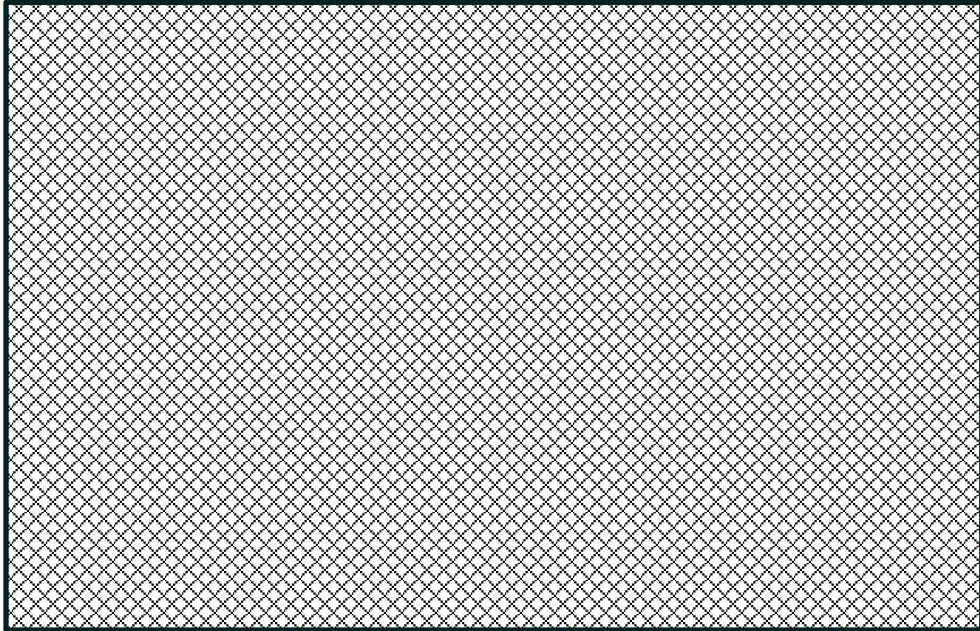
Figur 28. Markov-trace for olaparib-armen i triple-negative-patientpopulationen justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrundsdødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut



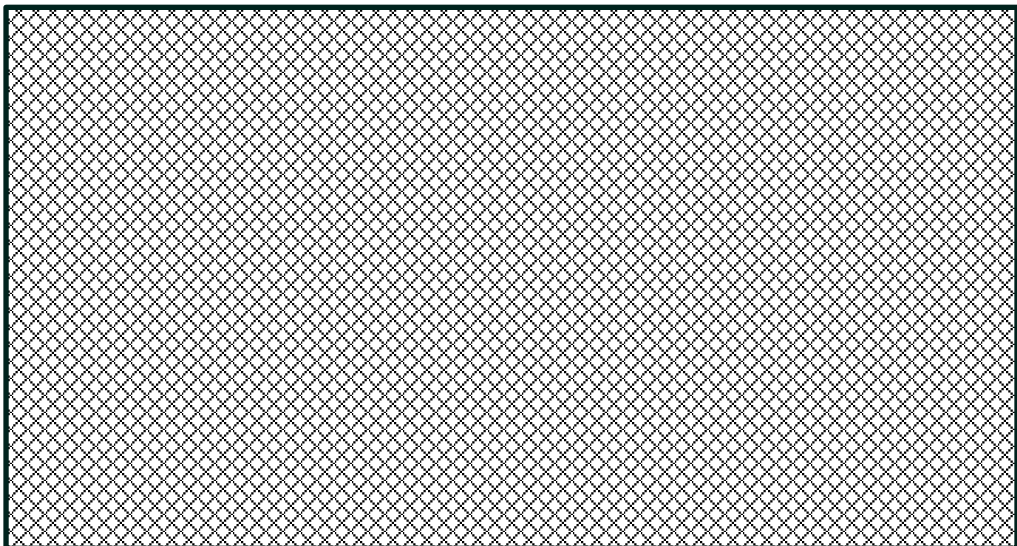
Figur 29. Markov-trace for observations-armen i triple-negative-patientpopulationen justeret for Medicinrådets antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrundsdødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut



16.4 Markov-trace i Medicinrådets analyse for ER+/HER2-neg-patientpopulationen



Figur 30. Markov trace for olaparib-armen i ER+/HER2-neg-patientpopulationen justeret for ansøgers antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut

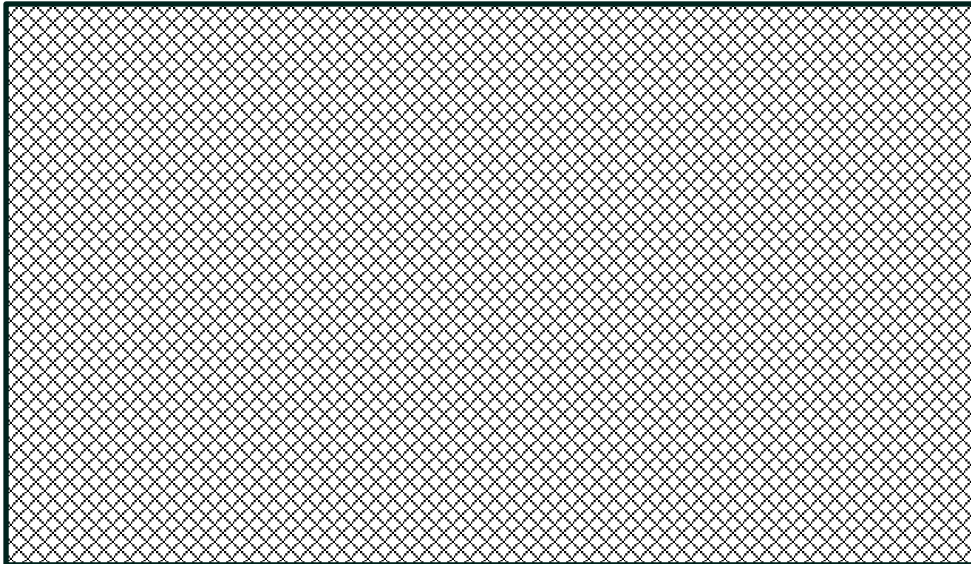


Figur 31. Markov-trace for observations-armen i ER+/HER2-neg-patientpopulationen justeret for ansøgers antagelser om kort- og langtidsrisiko for tilbagefald samt baggrunds dødeligheden og overdødelighed ved arvelig BRAC-mut



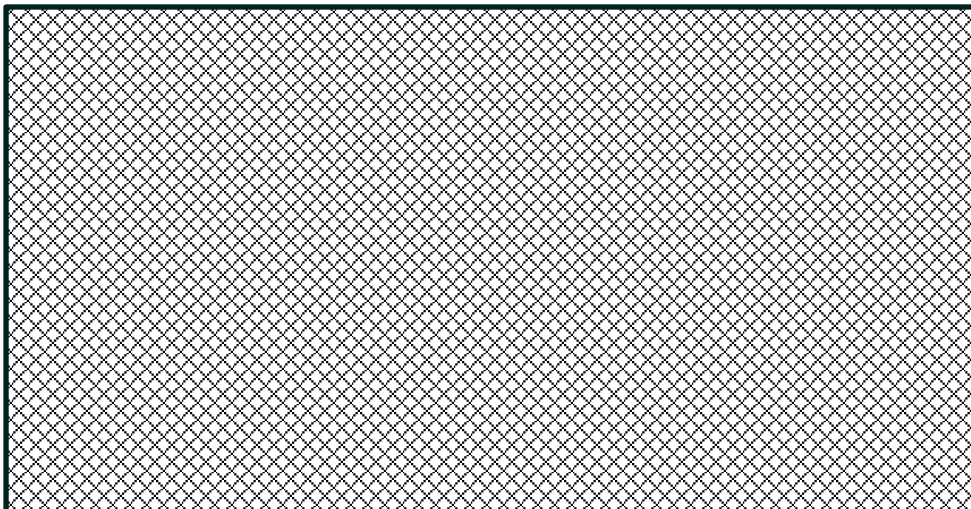
17. Bilag 10

17.1 Ikke metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv



Figur 32. KM-data og ekstrapolering af sandsynligheden for bevægelsen fra ikke metastatisk tilbagefald til fjernrecidiv i begge patientpopulationer

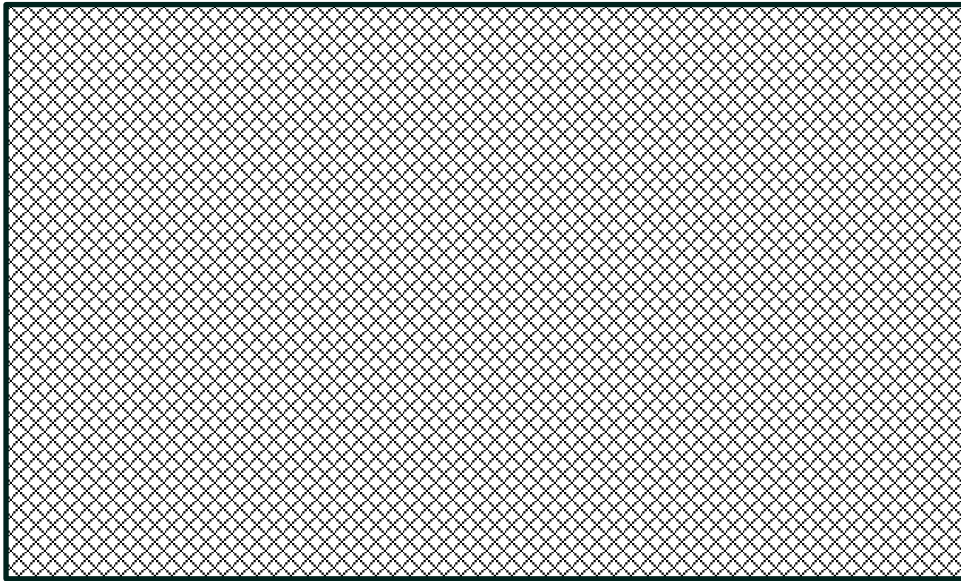
17.2 Ikke metastatisk tilbagefald til død



Figur 33. KM-data og ekstrapolering af sandsynligheden for bevægelsen fra ikke metastatisk tilbagefald til død i begge patientpopulationer



17.3 Tidligt fjernrecidiv til død



Figur 34. KM-data og ekstrapolering af sandsynligheden for bevægelsen fra tidligt fjernrecidiv til død i begge patientpopulationer

18. Bilag 11

Parameter	Probability Distribution	Kilde for SE
Patient karakteristika (alder, vægt, BSA)	Normal	OlympiA
Tidspunkt for hvornår en patient ikke længere antages at være i risiko for tilbagefald – Olaparib-armen i TNBC-populationen	Normal	10 % af gennemsnit
Sandsynlighed for at et tilbagefald er ikke metastatisk vs. metastatisk tilbagefald	Beta	OlympiA
SMR anvendt på baggrunds dødeligheden	Log-normal	Ekstern litteratur
Hazard ratio for atezolizumab + Pac vs Pac alene	Log-normal	Ekstern litteratur
Andel der antages at modtage radioterapi og sekundær operation	Beta	OlympiA



Andel der antages at modtage de forskellige efterfølgende behandlinger i første og anden linje	Dirichlet	-
Varigheden af de forskellige efterfølgende behandlinger i første og anden linje	Gamma	10 % af gennemsnit
Andel der skal testes - ER+/HER2-neg-patientpopulationen	Log-normal	10 % af gennemsnit
Frekvens af de forskellige monitoreringsbesøg	Beta	10 % af gennemsnit
Frekvens af de forskellige bivirkninger	Beta	10 % af gennemsnit
Varighed af de forskellige bivirkninger	Log-normal	10 % af gennemsnit
Nytteværdier	Beta	OlympiA
Fald i nytteværdier	Log-normal	OlympiA

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk