

# Medicinrådets protokol for vurdering af niraparib til 1. linje vedligeholdel- sesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

## Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinerådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinerådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinerådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinerådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

Godkendt af Medicinerådet 26. november 2020

Dokumentnummer 99073

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Begreber og forkortelser .....	3
2	Introduktion .....	4
2.1	Kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær bughulekræft .....	4
2.2	Niraparib .....	5
2.3	Nuværende behandling .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
	Klinisk spørgsmål 2 .....	7
	Klinisk spørgsmål 3 .....	8
	Klinisk spørgsmål 4 .....	8
	Klinisk spørgsmål 5 .....	9
3.2	Effektmål .....	9
3.2.1	Kritiske effektmål .....	10
3.2.2	Vigtige effektmål .....	12
4	Litteratursøgning .....	13
5	Databehandling og -analyse .....	16
6	Evidensens kvalitet .....	17
7	Andre overvejelser .....	17
8	Relation til behandlingsvejledning .....	18
9	Referencer .....	19
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	22
11	Versionslog .....	22

## 1 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
BRCA	<i>Breast Cancer</i> (tumorsuppressorgen)
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (system til at inddele kræftsygdomme I stadier fra I-IV)
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRD	Homolog rekombinationsdefekt ( <i>homologous recombination repair deficiency</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PARPi	Poly-ADP-Ribose-Polymerasehæmmer ( <i>inhibitor</i> )
PFS	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</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>

## 2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra GlaxoSmithKline Limited, som ønsker, at Medicinrådet vurderer niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 11. august 2020.

### 2.1 Kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær bughulekræft

Kræft i æggestokkene, æggeledeerne og primær bughulekræft benævnes herefter samlet som kræft i æggestokkene.

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 450-550 nye tilfælde om året, og ved udgangen af 2016 levede 4697 kvinder med diagnosen [1,2]. Kræft i æggestokkene udgør i alt 2,8 % af alle kræfttilfælde hos kvinder, og livstidsrisikoen for at udvikle sygdommen er ca. 2 %. Median alder for diagnosen er 63 år, og overlevelsen er afhængig af alder ved diagnosen samt sygdomsstadiet (FIGO stadium, herfra blot benævnt stadium). 5-års overlevelsesserater for stadium I, II, III og IV er henholdsvis 93, 76, 41 og 23 % med faldende respektive værdier ved stigende alder på diagnosetidspunktet [3,4]. Tidlige stadier af sygdommen er ofte asymptomatiske på grund af æggestokkenes frie beliggenhed i det lille bækken. Således har ca. 70-80 % af patienter med kræft i æggestokkene på diagnosetidspunktet lokal spredning eller avanceret sygdom (stadium II-IV) [1], hvilket er kraftigt medvirkende til en samlet 5-års overlevelse på ca. 40-50 % [4,5].

Kræft i æggestokkene er overordnet set en heterogen gruppe. Dog er omkring 90 % af tilfældene af epitelial type (karcinomer), og størstedelen af disse er af typen high grade serøst karcinom (HGSC) (268-307 patienter per år fra 2016-2019 svarende til ca. 55 % af alle tilfælde) [4].

Mutationer i *Breast Cancer* (BRCA) 1 eller 2-genet er en væsentlig arvelig risikofaktor for udviklingen af kræft i æggestokkene. Forekomsten er ca. 15-20 % med en højere forekomst hos patienter med HGSC [6-8]. BRCA-mutationer kan være både arvelige eller somatiske. I dansk klinisk praksis behandles disse på samme måde, hvorved BRCA-mutationer i denne protokol bruges som fællesbetegnelse for begge typer. Patienter med BRCA-mutation har generelt en bedre prognose, da mutationerne medfører et signifikant bedre respons på både platin-baseret kemoterapi og hæmmere af Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARPi) [9-12].

BRCA er involveret i homolog rekombination, som er en vital celleproces til reparation af DNA-skader [9,13]. Tumorer med BRCA-mutation vil oftest også have homolog rekombinationsdefekt (HRD), men HRD kan også forekomme i ikke-BRCA-muterede tumorer. Flere studier har dokumenteret HRD i op mod 40 % af platin-sensitive tumorer i æggestokkene uden BRCA-mutation, hvorved gruppen med HRD er op mod dobbelt så stor som gruppen med BRCA-mutation [7,12,14-16]. I studierne var HRD defineret som enten BRCA-mutation eller en genomisk ustabilitetsscore over 42 målt vha. MYRIAD myChoice CDx. Dette er en kompleks molekylærbiologisk analyse, der kombinerer genomic scar assays, hhv. "Telomeric Allelic Imbalance", "Loss Of Heterozygosity" og "Large Scale Transition" med en samlet tærskelværdi på 42 til bestemmelse af HRD positivitet.

Det anbefales i dag, at alle patienter med kræft i æggestokkene udredes i forhold til BRCA-mutationsstatus [17], men der findes ingen nationale guidelines i forbindelse med udredning af HRD-status. Derfor vil det forventes, at en væsentlig gruppe af danske patienter uden påvist BRCA-mutation har tumorer, der udviser HRD. *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) har i 2020 godkendt et companion diagnostics til at identificere HRD i high grade kræft i æggestokkene [18]. Denne diagnostiske metode er anvendt i flere

kliniske forsøg med PARPi i Danmark, heriblandt på Herlev Hospital, Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital, hvor mere end 100 patienter er blevet testet [11,12,15,19].

Tilstedeværelsen af en patientgruppe uden BRCA-mutation men med HRD, gør det relevant at formulere kliniske spørgsmål for tre subpopulationer. Ud fra de tidligere data på forekomsten af BRCA-mutation og HRD forventes det, at omkring 300 patienter i alt vil have avanceret high-grade kræft i æggestokkene, og omkring 60 af disse vil have en BRCA-mutation. Derudover forventes det, at omkring 100 vil have HRD-positive tumorer uden BRCA-mutation, ud fra forekomsten rapporteret i de kliniske studier med MYRIAD myChoice CDx. De resterende 140 vil have tumorer uden BRCA-mutation eller HRD.

## 2.2 Niraparib

Niraparib blev den 29. oktober 2020 godkendt af Europakommissionen til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons). Niraparib er desuden godkendt som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af platinsensitiv recidiverende high-grade serøst karcinom i æggestokkene [20]. I 2010 blev niraparib betegnet som *orphan drug* af EMA [20].

Medicinrådet anbefaler niraparib til 2. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med påvist BRCA-mutation under forudsætning af, at der ikke er behandlet med PARPi i 1. linje [21].

Standarddoseringen af niraparib er på 3 kapsler af 100 mg dagligt indtil sygdomsprogression, eller 2 kapsler af 100 mg dagligt, hvis patienten vejer under 77 kg eller opfylder anden klinisk risikoparameter [22]. Dette er tilfældet for omkring 70 % af patienterne.

Niraparib tilhører gruppen af selektive PARPi, der hæmmer aktivering af enzymerne, PARP-1, -2 og -3 [20]. PARP indgår i cellens DNA-reparationsrespons, hvor de faciliterer reparation af enkeltstrengsbrud på DNA'et. Hæmning af denne proces resulterer i yderligere brud på DNA'et kaldet DNA dobbeltstrengsbrud. Disse brud repareres normalt via homolog rekombination, men i celler med HRD (som er tilfældet i BRCA mutationer), vil dobbeltstrengsbrud akkumulere og medføre celledød i tumoren [23]. Niraparib udviser, ligesom andre PARPi, en større effekt i tumorer med enten påvist BRCA-mutation eller HRD. Dog er der også påvist en mindre, men signifikant, øgning af PFS hos patienter uden hverken BRCA-mutation eller HRD ved 2. linje vedligeholdelsesbehandling af platinsensitive HGSC tumorer i æggestokkene [12].

## 2.3 Nuværende behandling

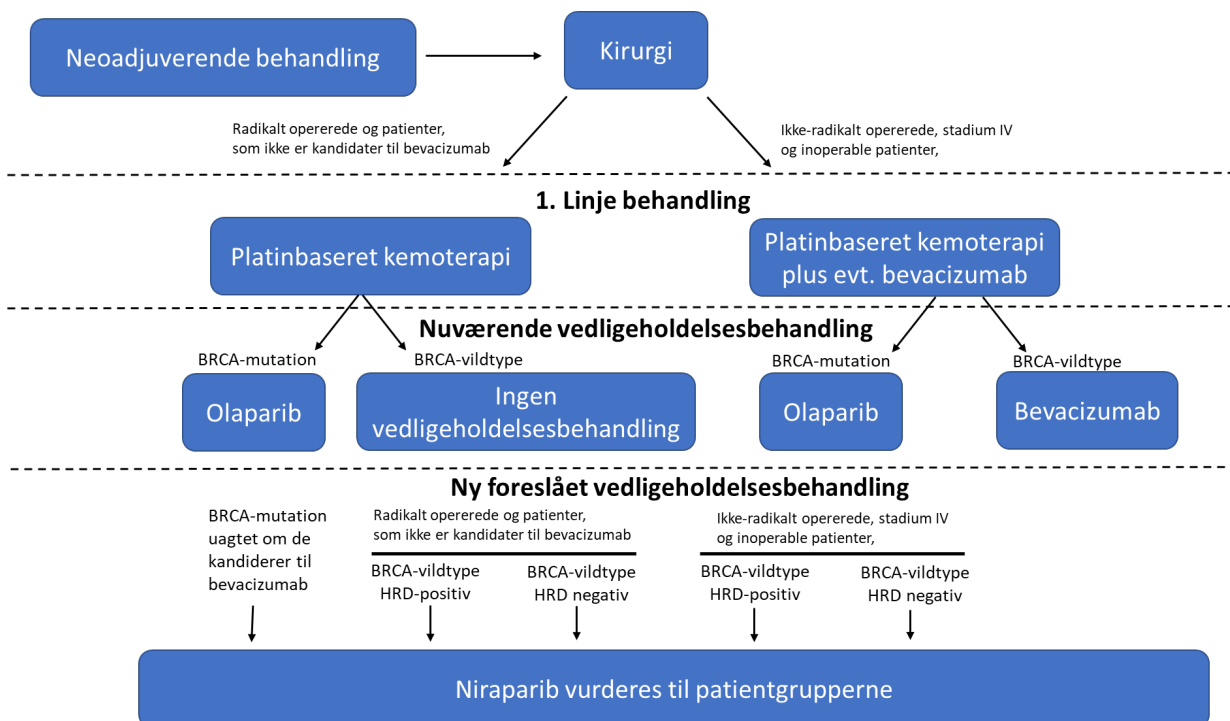
Det overordnede mål for behandlingen af kræft i æggestokkene er helbredelse, alternativt at forlænge overlevelsen og/eller at øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at fjerne alt synligt kræftvæv (radikal operation) samt korrekt stadieinddeling [1,24]. Dette opnås for ca. 70 % af patienter med stadium III eller IV enten primært eller efter indledende kemoterapi [4]. Efterfølgende behandling afhænger af patientens sygdomsstadie, operationsresultat og sundhedsmæssige status. I klinisk praksis skelnes der mellem patienter, hvor der er efterladt mindre end eller mere end eller lig med 1 cm tumorvæv efter operation.

Patienter i stadium IIB-IV uden makroskopisk tumorvæv efter operation (< 1 cm) behandles som standard med adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi bestående af carboplatin og paclitaxel. Behandlingen gives i 6 serier, med mindre der opstår progression eller uacceptabel toksicitet [25]. Patienter med BRCA-mutation, som responderer på kemoterapibehandlingen, tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib i en standarddosering på 2 tabletter af 150 mg per styk 2 gange dagligt i 2 år eller indtil

progression eller uacceptabel toksicitet [21]. Patienter uden BRCA-mutation tilbydes ikke yderligere vedligeholdelsesbehandling.

Patienter i stadium III med efterladt makroskopisk tumorvæv efter operation ( $\geq 1$  cm) samt patienter i stadium IV og inoperable patienter behandles som standard også med carboplatin og paclitaxel. Patienter med BRCA-mutation tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib som beskrevet ovenfor, hvorimod patienter uden BRCA-mutation kan tilbydes behandling med bevacizumab i kombination med og/eller efter kemoterapibehandlingen [25].

Størstedelen af patienterne (60-80 %) responderer på førstelinjebehandlingen, men omkring 80 % af disse vil opleve tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [1]. Disse patienter har generelt dårligere prognose end nydiagnosticerede patienter og vil typisk opleve kortere progressionsfri overlevelse (PFS) efter gentagne kemoterapibehandlingslinjer [26]. Det nuværende behandlingsforløb, samt hvorledes niraparib vil indtræde ved en eventuel anbefaling, er illustreret i figur 1.



**Figur 1:** Niraparibs indplacering som vedligeholdelsesbehandling efter den nuværende 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi af kræft i æggestokkene. EMA-indikationen for niraparib dækker alle patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene, der responderer på platin, men den samlede patientpopulation opdeles i denne protokol for at belyse effekterne i de forskellige subgrupper, BRCA-mutation, BRCA-vildtype med/uden HRD og bevacizumab/ikke-bevacizumabkandidater.

Denne protokol vedrører kun 1. linjebehandling, hvorfor der ikke gives nærmere beskrivelse af efterfølgende behandling af platin sensitiv recidiverende kræft i æggestokkene.

### 3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

Det overordnede kliniske spørgsmål opdeles, da den nuværende standardbehandling varierer, afhængig af om patienten har en påvist BRCA-mutation, og om de kandiderer til bevacizumab. Derfor er det relevant at tage stilling til niraparibs kliniske værdi overfor tre forskellige standardbehandlinger. Patienter med BRCA-mutation vil med nuværende praksis modtage olaparib monoterapi, uagtet om de kandiderer til bevacizumab eller ej. Denne population vil derfor indeholde både patienter med stadium III og stadium IV BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene uagtet operationsstatus. Nuværende praksis for vedligeholdelsesbehandling af patienter uden BRCA-mutation afhænger af om de kandiderer til bevacizumab eller ej. Derfor opdeles denne population efter stadium samt operationsresultat, som beskrevet nedenfor.

Yderligere bemærkes det, at subpopulationen af patienter uden BRCA-mutation men med diagnosticeret HRD potentielt kan opnå en anden klinisk værdi ved niraparibbehandling end den samlede ikke-BRCA-muterede population. Derfor er det relevant at opdele den ikke-BRCA-muterede population i HRD og ikke-HRD, når den kliniske værdi skal estimeres. Derudover bemærkes det, at en anden PARPi, olaparib, aktuelt behandles af Medicinrådet med en indikation, der kræver diagnosticeret HRD.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med olaparib som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons).

##### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med avanceret (stadium III-IV) BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons).

##### *Intervention*

Niraparib som beskrevet i 2.2.

##### *Komparator*

Olaparib.

##### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

#### Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med bevacizumab for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og kandiderer til bevacizumab?

##### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med avanceret (stadium III-IV) ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret



kemoterapi (komplet eller partiel respons), og som vurderes at være kandidater til bevacizumab (patienter med mere end eller lig med 1 cm efterladt tumorvæv, patienter med efterladt tumorvæv udenfor bughulen (stadium IV), og patienter, som er primært og/eller sekundært (interval kirurgi) inoperable).

#### *Intervention*

Niraparib som beskrevet i 2.2.

#### *Komparator*

Bevacizumab.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med bevacizumab for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og kandiderer til bevacizumab?

#### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med avanceret (stadium III-IV) ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons), og som vurderes at være kandidater til bevacizumab (patienter med mere end eller lig med 1 cm efterladt tumorvæv, patienter med efterladt tumorvæv udenfor bughulen (stadium IV), og patienter, som er primært og/eller sekundært (intervalkirurgi) inoperable).

#### *Intervention*

Niraparib som beskrevet i 2.2.

#### *Komparator*

Bevacizumab.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### Klinisk spørgsmål 4

Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og ikke kandiderer til bevacizumab?

#### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med stadium III, ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons), og som har mindre end 1 cm tumorvæv efterladt efter operation.

#### *Intervention*

Niraparib som beskrevet i 2.2.

#### *Komparator*

Ingen vedligeholdelsesbehandling.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### Klinisk spørgsmål 5

Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og ikke kandiderer til bevacizumab?

#### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med stadium III, ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons), og som har mindre end 1 cm tumorvæv efterladt efter operation.

#### *Intervention*

Niraparib som beskrevet i 2.2.

#### *Komparator*

Ingen vedligeholdelsesbehandling

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

## 3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

**Tabel 1. Effektmål.**

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	
				BRCA-mutation eller HRD-positiv	BRCA-vildtype og HRD-negativ
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 4 måneder	En forskel på 3 måneder
			OS rate ved 5 år	En forskel på 5 procentpoint	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 6 måneder	En forskel på 3 måneder
			PFS rate ved 2 år	En forskel på 10 procentpoint	En forskel på 5 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 procentpoint	
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på 10 procentpoint	
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Kvalitativ vurdering	
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet	En forskel på 10 procentpoint	

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. De to mål supplerer hinanden.

Kræft i æggestokkene er en livstruende sygdom, og fagudvalget betragter derfor OS som et kritisk effektmål. For patienter med kræft i æggestokkene stadie III-IV er 5-årsoverlevelsen ca. 30 % med median OS på ca. 3 år [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i OS-rate ved 5 år på 5 procentpoint og en absolut forskel for median OS på 4 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant. For ikke-BRCA muterede patienter er prognoserne generelt dårligere. Ved sammenligning af OS på tværs af kohortestudier er der rapporteret hazard ratios omkring 0,6-0,8, hvilket viser en øget overlevelse for patienter med BRCA-mutation [6,27]. Fagudvalget vurderer, at en forskel i median OS på 3 måneder er klinisk relevant for ikke-

BRCA muterede patienter for at afspejle de dårligere generelle prognoser. Fagudvalget vurderer, at patienter med HRD har en sammenlignelig prognose med BRCA-muterede patienter. Derfor er de reducerede mindste klinisk relevante forskelle kun gældende for de HRD-negative patienter.

### *Progressionsfri overlevelse*

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST)-kriterierne [28] eller til død.

PFS anvendes som surrogatmål for OS og livskvalitet inden for området. Hvis der ikke findes modne data på OS, vil fagudvalget anvende data på PFS som surrogatmål for OS. PFS påvirkes ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS, og data må forventes at have nået en større modenhed for PFS, hvilket medfører sikrere estimater. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at validiteten af PFS som surrogat er uklar, fordi sammenhængen mellem OS og PFS ikke er dokumenteret for behandling af kræft i æggestokkene. Tværtimod viste to nylige metaanalyser af behandling af kræft i æggestokkene mangel på sammenhæng mellem PFS og OS ud fra hazard ratios [29,30]. Dog viste den ene analyse en bedre korrelation ved at sammenligne forskelle i medianer mellem kontrol og aktive behandlinger for PFS og OS [30]. Fagudvalget sætter derfor højere krav til effekten på PFS end på OS, hvilket er afspejlet i effektmålenes indplacering i effektmålsgruppe (se tabel 1).

PFS ved vedligeholdelsesbehandling afspejler desuden tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi. Længden af det platinfrie interval er bestemmende for valg af efterfølgende behandling, og fagudvalget anser dette som en vigtig patientrelateret parameter.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at PFS er et kritisk effektmål. For populationen med BRCA-mutation er PFS-raten ved 2 år ca. 40 %, og median PFS er ca. 14 måneder [31]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i PFS-rate ved 2 år på 10 procentpoint og en absolut forskel på median PFS på 6 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant. Populationen uden BRCA-mutation har en dårligere prognose i forhold til PFS med en forventet PFS-rate ved 2 år på ca. 20 % og median PFS på ca. 10 måneder [19]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i PFS-rate ved 2 år på 5 procentpoint og en forskel på median PFS på 3 måneder er klinisk relevant for ikke-BRCA-muterede patienter. Fagudvalget vurderer, at patienter med HRD har en sammenlignelig prognose med BRCA-muterede patienter. Derfor er de reducerede mindste klinisk relevante forskelle kun gældende for de HRD-negative patienter.

### *Bivirkninger*

Bivirkninger (toksicitet) belyser de negative konsekvenser, patienterne kan opleve ved behandling med lægemidlet. Forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget anser derfor bivirkninger som et kritisk effektmål. Effektmålet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af bivirkninger, bivirkninger grad 3-4 samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne. Behandlingsophør på grund af bivirkninger og bivirkninger grad 3-4 er to kvantitative opgørelser, som belyser henholdsvis tolerabilitet og hyppigheden af alvorlige og livstruende bivirkninger.

### Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget ønsker en opgørelse over forskellen i andel af patienter, som ophører behandling grundet bivirkninger ved længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at en mindste klinisk relevant forskel er 5 procentpoint.

### Bivirkninger grad 3-4

Forekomst af bivirkninger grad 3-4, defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [32], er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og/eller 4 ved længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at en mindste klinisk relevant forskel er 10 procentpoint.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de konkrete bivirkninger forbundet med niraparib samt komparatorer med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed. Ansøger bedes bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt lægemidlernes produktresumé.

Fagudvalget er meget opmærksomme på, at op til 80 % af bivirkningerne forbundet med behandling med PARP-hæmmere er håndterbare og dosistitrerbare. Fagudvalget vil tage højde for dette i den samlede kategorisering.

## 3.2.2 Vigtige effektmål

### *Livskvalitet*

Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan give indblik i, hvordan lægemidlernes fordele og ulemper samlet set påvirker patienten. Baseline FACT-O TOI-score er uafhængigt prognostisk for PFS og OS, hvor forbedring sammenlignet med forværring i livskvalitet er forbundet med forlænget PFS og OS hos kvinder med kræft i æggestokkene [33]. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål for alle prognosegrupper.

Livskvalitet kan for patienter med kræft i æggestokkene måles med forskellige spørgeskemaer. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som andel patienter, der ikke viser en signifikant forværring i livskvalitet vha. spørgeskemaet EORTC-QLQ-OV28:

- EORTC-QLQ-OV28 eller C-30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) er et hyppigt anvendt generisk måleredskab, som består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en 'global' livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100 [34]. EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit har udviklet og valideret et supplement til dette, som er specifikt for kræft i æggestokkene, -OV28 [35]. Det foretrækkes, at ansøger leverer data fra det specifikke spørgeskema, -OV28.

Hvis der foreligger data fra EORTC-QLQ-OV28 vil vurderingen baseres på dette. Hvis dette ikke er tilgængeligt, men ansøger har data for et andet måleinstrument, ønsker fagudvalget at se en opgørelse for dette. Denne opgørelse skal inkludere en beskrivelse af værktøjet samt argumentation og dokumentation for mindste klinisk relevant forskel. Alternative måleinstrumenter kunne være:

- Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O). FACT-O er et sygdomsspecifikt spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft i æggestokkene. Spørgeskemaet består af fem domæner (fysisk velvære, socialt velvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og øvrige bekymringer), som scores på en 5-point Likertskala fra 0 (ingen) til 4 (rigtig meget). En høj samlet score repræsenterer høj livskvalitet [36].

- FACT Ovarian Symptom Index (FOSI). FOSI er et valideret 8-spørgsmåls måleinstrument omhandlende sygdomsrelaterede symptomer. Spørgsmålene er taget fra FACT-O-spørgeskemaet. Scoreskalaen går fra 0 (alvorlige symptomer) til 32 (ingen symptomer) [37].
- EQ-5D: EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkeligt helbred) til 100 (bedst tænkeligt helbred) [38].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andel patienter, der ikke viser forværring i livskvalitet mellem lægemidlerne, er klinisk relevant.

## 4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor niraparib er sammenlignet direkte med olaparib, bevacizumab og placebo for henholdsvis klinisk spørgsmål 1, 2-3 og 4-5.

Klinisk spørgsmål 1:

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem niraparib og olaparib. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestregen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestring til PubMed:

Sæt	Søgetermer	Kommentarer
1	Ovarian Neoplasms[mh]	Termer for population
2	(ovary[ti] OR ovari*[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplasm*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti])	
3	Fallopian Tube Neoplasms[mh]	
4	(fallopian tube*[ti] OR tubal[ti] OR oviduct[ti] OR tuba[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplasm*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti])	
5	Peritoneal Neoplasms[mh]	
6	(peritoneal[ti] OR peritoneum[ti] OR serous surface papillary[ti] OR extra-ovarian serous[ti] OR primary serous papillary[ti]) AND (cancer[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplasm*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti])	
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	
8	newly diagnosed[tiab]	
9	1L[tiab] OR firstline[tiab] OR first-line[tiab] OR frontline[tiab] OR front-line[tiab] OR primary treatment[tiab] OR primary therapy[tiab]	
10	#7 AND (#8 OR #9)	
11	niraparib[nm] OR niraparib[tiab] OR Zejula*[tiab] OR olaparib[nm] OR olaparib[tiab] OR Lynparza*[tiab] OR Bevacizumab[mh] OR bevacizumab[tiab] OR Avastin*[tiab] OR Mvasi*[tiab] OR HRD[tiab] OR homologous recombination[tiab]	Termer for lægemidler og HRD defekt
12	#10 AND #11	Kombination population og lægemidler

13	Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Filter til identifikation af randomiserede forsøg
14	#12 AND #13	
15	Animals[mh] NOT Humans[mh]	Eksklusion af dyr og irrelevante pub.typer
16	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR case report[ti]	
17	Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR review[ti] OR meta-analys*[ti]	
18	#15 OR #16 OR #17	
19	#14 NOT #18	<b>Resultater til screening - alle kliniske spørgsmål</b>

Søgestreng til CENTRAL:

Sæt	Søgetermer	Kommentarer
1	[mh "Ovarian Neoplasms"]	Termer for populationen
2	((ovary OR ovari*) AND (cancer OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)):ti,kw	
3	[mh "Fallopian Tube Neoplasms"]	
4	((fallopian next tube* OR uterine next tube* OR tubal OR oviduct OR tuba) AND (cancer OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)):ti,kw	
5	[mh "Peritoneal Neoplasms"]	
6	((peritoneal OR peritoneum OR serous surface papillary OR extra-ovarian serous OR primary serous papillary) AND (cancer OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)):ti,kw	
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	
8	("newly diagnosed"):ti,ab	
9	(1L OR firstline OR first-line OR frontline OR front-line OR "primary treatment" OR "primary therapy"):ti,ab	
10	#7 AND (#8 OR #9)	
11	(niraparib OR Zejula* OR olaparib OR Lynparza* OR bevacizumab OR Avastin* OR Mvasi* OR HRD OR "homologous recombination"):ti,ab,kw	Termer for lægemidler og HRD defekt
12	#10 AND #11	Kombination population og lægemidler
13	("conference abstract" OR review):pt OR (abstract OR meeting OR review):ti OR (abstract OR meeting):so	Eksklusion irrelevante pub.typer
14	(clinicaltrials.gov OR trialsearch):so	
15	NCT*:au	
16	#13 OR #14 OR #15	
17	#12 NOT #16	<b>Resultater til screening - alle kliniske spørgsmål</b>

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Klinisk spørgsmål 2-3:

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem niraparib og bevacizumab. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).



Søgestreng til PubMed:

Se søgestreng under klinisk spørgsmål 1

Søgestreng til CENTRAL:

Se søgestreng under klinisk spørgsmål 1

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

#### Klinisk spørgsmål 4-5

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem niraparib og placebo.

- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391–402. [39]

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af det kliniske spørgsmål, da data ikke er opdelt efter de relevante subpopulationer. For at besvare de kliniske spørgsmål skal HRD-positivgruppen opdeles, så den ikke indeholder BRCA-muterede patienter. Dette kan eventuelt opnås fra artiklens datasæt, men det fremgår ikke af de umiddelbart publicerede data. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at data er blevet præsenteret på ESMO kongressen 2019 med ovenstående opdeling i subpopulationer, hvorved det forventes, at data kan være tilgængelige. Derudover indeholder studiet kun patienter, der kandiderer til bevacizumab ifølge dansk praksis.

Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre fuldtekstartikler, som indeholder de angivne mangler. Søgestrengen fremgår nedenfor.

Ansøger skal på baggrund af artiklerne lave en indirekte sammenligning til at besvare den del af det kliniske spørgsmål, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.

Ansøger skal derudover konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til PubMed:

Se søgestreng under klinisk spørgsmål 1

Søgestreng til CENTRAL:

Se søgestreng under klinisk spørgsmål 1

Virksomheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

#### *Kriterier for litteratursøgning*

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.



### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).

- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

#### Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

#### Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

#### Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## 6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7 Andre overvejelser

Det ønskes, at ansøger redegør for en mulig strategi til at diagnosticere HRD i dansk klinisk praksis, da diagnosen af HRD er afgørende for at identificere patienter, der potentielt kan modtage niraparib til indikationen.

Fagudvalget ønsker en opgørelse af tid til progression på den efterfølgende behandling (PFS2) for at supplere data for PFS og for at opnå et indblik i patienternes forløb efter 1. progression ved behandling med niraparib.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af niraparib tage stilling til, hvor det foreløbig kan placeres i Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden.

## 9 Referencer

1. Mosgaard BJ, Pedersen LK, Bjørn SF, Christiansen T, Markauskas A, Lund B, et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. Kapitel 1: Introduktion. 2016;(5):1–9.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2017.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Æggestok, æggeleder mv. 5-års aldersspecifik relativ overlevelse, diagnoseår 2012-2016. 2017.
4. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2017/2018 og 2018/2019. 2019.
5. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Æggestok, æggeleder mv. Aldersstandardiseret relativ overlevelse (2012-2016), alder 0-89. 2017.
6. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307(4):382–90.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
8. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):353–7.
9. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(7):704–13.
10. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9380.
11. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–28.
12. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64.
13. Pellegrino B, Mateo J, Serra V, Balmaña J. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? *ESMO open*. 2019;4(2):e000480.
14. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M, Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–8.
15. Mirza MR, Ávall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang GB, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1409–19.
16. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1148–59.
17. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaakær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund, Lotte Nedergaard Thomsen EH. Forslag til national guideline for genetisk udredning af

patienter med ovariecancer . 2018. 1-4 sider.

18. MYRIAD ONCOLOGY. MYRIAD myChoice CDx [internet]. [citeret 20. august 2020]. Tilgængelig fra: <https://myriad-oncology.com/mychoice-cdx/>
19. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403–15.
20. European Medicines Agency EMA. Zejula EPAR. 2017.
21. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, ægge-lederne eller primær kræft i bughinden. 2020.
22. European Medicines Agency E. Zejula SmPC. 2020.
23. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. 2015;60(4):547–60.
24. Mosgaard BJ, Pedersen LK, Bjørn SF, Christiansen T, Markauskas A, Lund B, et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. Kapitel 3: Kirurgisk behandling af epitheliale ovarietumorer. 2019;(6):1–19.
25. Mosgaard BJ, Pedersen LK, Bjørn SF, Christiansen T, Markauskas A, Lund B, et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. Kapitel 5: Ikke-kirurgisk behandling af epitheliale tumorer. 2019;(6):1–36.
26. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605–12.
27. Zhong Q, Peng H-L, Zhao X, Zhang L, Hwang W-T. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2015;21(1):211–20.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
29. Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, et al. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2020;3(1):e1918939.
30. Sjoquist KM, Lord SJ, Friedlander ML, John Simes R, Marschner IC, Lee CK. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10(6):1758835918788500.
31. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–505.
32. National Institute of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
33. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, et al. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study. *Gynecol*

Oncol. 2017;147(1):98–103.

34. 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.
35. Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom A-C, Arraras J, Chauvenet L, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39(10):1402–8.
36. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1809–17.
37. Beaumont J, Yount S, Lalla D, Lubeck D, Derynck M, Karlan B, et al. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptom Index (FOSI) in a phase II clinical trial of pertuzumab in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(18\_suppl):16021.
38. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
39. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391–402.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Trine Jakobi Nøttrup Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Jacob Christian Lindegaard Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Bente Lund Overlæge	Region Nordjylland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland og Region Hovedstaden
Trine Zeeberg Iversen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Troels K. Bergmann Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Maria Kaaberbøl Thorberg Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Dorte Blou Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	26.11.2020	Godkendt af Medicinrådet.