

Medicinrådets vurdering vedrørende olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden med homolog rekombinationsdefekt



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. april 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	113721
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	7
3.1	Kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær bughulekræft	7
3.2	Olaparib og bevacizumab.....	9
3.3	Nuværende behandling	10
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	15
5.1.4	Effektestimater og kategorier	15
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	21
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	21
5.2.1	Litteratur	21
5.2.2	Databehandling og analyse.....	23
5.2.3	Evidensens kvalitet	24
5.2.4	Effektestimater og kategorier	24
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	32
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	32
5.3.1	Litteratur	32
5.3.2	Databehandling og analyse.....	32
5.3.3	Evidensens kvalitet	33
5.3.4	Effektestimater og kategorier	34
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	40
6.	Andre overvejelser	40
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	42
8.	Referencer	43
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	45
10.	Versionslog	46



11. Bilag.....	47
Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	47
Bilag 2: GRADE.....	49

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet olaparib i kombination med bevacizumab i patientpopulationer opdelt efter BRCA-mutationsstatus.

For patienter med BRCA-mutation kan den samlede værdi af olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med olaparib alene ikke kategoriseres. Medicinrådet vurderer, at olaparib i kombination med bevacizumab samlet set ikke har bedre effekt og er forbundet med flere bivirkninger end olaparib alene.

For HRD-positive patienter uden BRCA-mutation medfører olaparib i kombination med bevacizumab en lille merværdi sammenlignet med henholdsvis bevacizumab alene og placebo. Denne merværdi kan ikke overføres til 2. linjebehandling, da effekten af kombinationsbehandlingen kun er undersøgt i nydiagnosticerede patienter.

Vurderingerne er baseret på evidens af meget lav kvalitet. Medicinrådet bemærker, at der ikke foreligger modne data til at vurdere effekten af olaparib i kombination med bevacizumab på overlevelsen.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

BRCA	To specifikke gener involveret i homolog rekombination (<i>Breast cancer gene</i>)
CI:	Konfidensinterval
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>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HGSC	High-grade serøst karcinom (<i>High grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD	Homolog rekombinationsdefekt (<i>Homologues recombination deficiency</i>)
HRD-negativ	Patienter med intakt homolog rekombination i tumorvævet
HRD-positiv	Patienter med defekt homolog rekombination i tumorvævet
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PAIC	<i>Population adjusted indirect comparison</i>
PARP	Poly-ADP-ribose-polymerase
PARPi	Poly-ADP-ribose-polymerasehæmmer (<i>Poly-ADP-ribose-polymerase 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>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden med homolog rekombinationsdefekt er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AstraZeneca. Medicinrådet modtog ansøgningen den 12. februar 2021. En del af det indsendte data som ligger til grund for fagudvalgets vurdering af olaparib i kombination med bevacizumab, er fortroligt. Ansøger har tilkendegivet, at den fortrolige data for patienterne inddelt efter progressionsrisiko forventes at kunne offentliggøres indenfor den nærmeste fremtid.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med olaparib monoterapi 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)?
2. Hvilken værdi har olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab monoterapi 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 kandiderer til bevacizumab?
3. Hvilken værdi har olaparib i kombination med bevacizumab 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?

Se endvidere Figur 3-1 for en skitsering af de kliniske spørgsmål.

3.1 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 sygdommen. [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 overlevelsesrater 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 æggestokkens 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 [2,4].

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 [5-7]. 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 platinbaseret kemoterapi og hæmmere af Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARPi) [8-10].

BRCA er involveret i homolog rekombination, som er en vital celleproces til reparation af DNA-skader [9,11]. 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 platinsensitive tumorer i æggestokkene uden BRCA-mutation, hvorved gruppen med HRD er op mod dobbelt så stor som gruppen med BRCA-mutation [6,10,12-14]. 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 udredes i forhold til BRCA-mutationsstatus [15], 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 [16]. 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 [10,13,17].

Tilstedeværelsen af en HRD-positiv patientgruppe uden BRCA-mutation gør det relevant at dele patientpopulationen op i to subpopulationer af forskellig forventet størrelse, ud fra en antagelse om samlet 300 nydiagnosticerede patienter med HGSC om året:



- Patienter med BRCA-mutation: Ca. 60 patienter om året.
- HRD-positive patienter uden BRCA-mutation: Ca. 100 patienter om året.
- HRD-negative patienter uden BRCA-mutation: Ca. 140 patienter om året. Disse er ikke omfattet af EMA-indikationen for olaparib i kombination med bevacizumab.

3.2 Olaparib og bevacizumab

Olaparib og bevacizumab er godkendt af Europakommisionen som kombinationsbehandling til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partielt respons), og hvor der er konstateret homolog rekombinationsdefekt (HRD) i en tumorprøve defineret som enten BRCA-mutation eller genomisk ustabilitet.

Olaparib er i forvejen indikeret som monoterapi til 2. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med recidiverende platinsensitiv high-grade kræft i æggestokkene af stadium III eller IV og til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med platinsensitiv high-grade kræft i æggestokkene af stadium III eller IV i patienter med mutation i BRCA1/2 [18]. Olaparib som monoterapi er anbefalet til både 1. og 2. linje vedligeholdelsesbehandling i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret, platinsensitiv high-grade kræft i æggestokkene med en standarddosering på 600 mg dagligt i 2 år eller indtil progression eller uacceptabel toksicitet [19].

Olaparib tilhører gruppen af selektive PARPi, der hæmmer aktivering af enzymerne, PARP-1, -2 og -3 [18]. 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 [20].

Bevacizumab er et monoklonalt antistof, der hæmmer angiogenesen via binding til *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dette hæmmer dannelsen af nye blodkar i tumoren og normaliserer de eksisterende blodkar, hvorved tumorvæksten hæmmes [21]. Bevacizumab er indikeret til kombinationsbehandling med carboplatin og paclitaxel i 1. eller 2. linje af kræft i æggestokkene af stadium III eller IV. Derudover er det indikeret i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin til platinresistent – recidiverende kræft i æggestokkene, hvor der ikke tidligere er anvendt VEGF-hæmmere, og hvor patienter ikke har gennemgået mere end to tidligere kemoterapilinjer.

I dansk klinisk praksis stilles yderligere krav til patientens sygdom for at anvende bevacizumab (se afsnit 3.3). Ved behandling gives enten 7,5 eller 15 mg/kg hver 3. uge indtil sygdomsprogression.



Der kan være en potentiel synergistisk effekt ved at kombinere olaparib og bevacizumab eller anden VEGF-hæmmer. Dette er observeret i et fase II-klinisk studie, hvor patienterne modtog enten olaparib monoterapi eller olaparib i kombination med cediranib (en VEGF-receptorinhibitor) [22]. Her sås en signifikant øget progressionsfri overlevelse (PFS) og generel overlevelse (OS) ved kombinationsbehandlingen overfor olaparib alene i subpopulationen uden BRCA-mutationer, hvorimod der ikke sås nogen signifikante forskelle i populationen med BRCA-mutation.

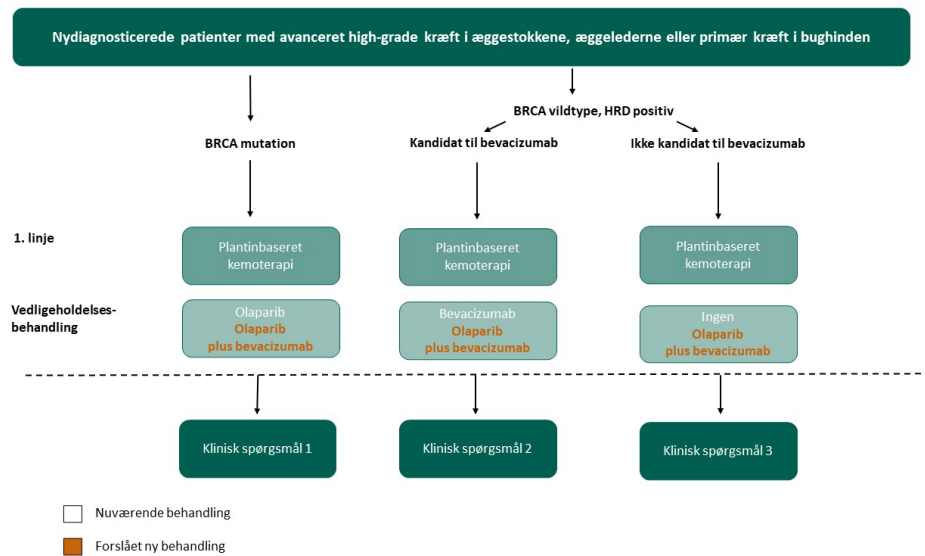
3.3 Nuværende behandling

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 (makroradikal operation) samt korrekt stadietinddeling [1,23]. 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 [24]. Patienter med BRCA-mutation, som responderer på kemoterapi, tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib, som beskrevet i afsnit 3.2. Patienter uden BRCA-mutation tilbydes ikke yderligere vedligeholdelsesbehandling.

Patienter i stadium III med efterladt makroskopisk tumorvæv efter operation (≥ 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 kemoterapien [19].

Størstedelen af patienterne (60-80 %) responderer på 1. linjebehandlingen, 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 kemoterapilinjer [25].

Det nuværende behandlingsforløb, samt hvorledes olaparib i kombination med bevacizumab placeres i forhold til dette i de tre kliniske spørgsmål er skitseret nedenfor.



Figur 3-1: Olaparib i kombination med bevacizumabs indplacering som vedligeholdelsesbehandling efter den nuværende 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi af kræft i æggestokkene. EMA-indikationen for olaparib i kombination med bevacizumab dækker alle patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene, der responderer på platinbaseret kemoterapi og har diagnosticeret HRD, men den samlede patientpopulation er i denne vurderingsrapport opdelt for at belyse effekterne i de forskellige subgrupper.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden med homolog rekombinationsdefekt beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1 er:

- Hvilken værdi har olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med olaparib monoterapi 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)?



5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. Der blev ikke identificeret nogen direkte sammenligning af olaparib i kombination med bevacizumab og olaparib monoterapi. Ansøger har udvalgt 3 fuldtekstartikler, der tilsammen beskriver data fra 2 fase III-kliniske studier. Disse er anført i tabellen nedenfor.

Table 5-1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention overfor komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
Rai-Coquard et al. 2019 [26] EPAR [27]	PAOLA-1	NCT02477644	Patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene. Populationen indeholder både BRCA-muterede og BRCA-vildtype samt HRD-positive og HRD-negative patienter bestemt ud fra Myriad Mychoice-test.	Olaparib i kombination med bevacizumab overfor bevacizumab	22,7 måneder (intervention) og 24 måneder (komparator)
Moore et al. 2018 [28] DiSilvestro et al. 2020 [29] EPAR [18]	SOLO-1	NCT01844986	BRCA-muterede patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene.	Olaparib overfor placebo	41 måneder

PAOLA-1 sammenligner olaparib i kombination med bevacizumab med bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling efter respons på platinbaseret kemoterapi for patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene uagtet BRCA-status. SOLO-1 sammenligner olaparib med placebo som vedligeholdelsesbehandling efter respons på platinbaseret kemoterapi for patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene med BRCA-mutation. De to kliniske studier er begge multicenter fase III randomiserede, dobbeltblindede kliniske studier, hvor patienterne er randomiseret 2:1 til hhv. interventionsarm og komparatorarm. Randomiseringerne var stratificerede for respons på platinbaseret kemoterapi og BRCA-mutationsstatus (kun PAOLA-1). SOLO-1-studiet omfatter udelukkende patienter med BRCA-mutation, mens PAOLA-1 omfatter patienter både med og uden BRCA-mutation (BRCA-vildtype). Patienterne uden BRCA-mutation blev yderligere inddelt i HRD-positive og HRD-negative patienter bestemt ud fra MYRIAD myChoice-test. Det primære endepunkt i begge studier var PFS defineret som tid fra



randomisering indtil objektiv radiologisk progression ifølge RECIST-kriterierne eller død. I begge studier er kontrol- og interventionsarmene velbalancerede i forhold til baselinekarakteristika.

En fuldtekstartikel rapporterer data fra PAOLA-1-studiet (Ray-Coquard et al. [26]). Alle relevante data findes i denne artikel samt EMAs opdaterede EPAR omhandlende olaparib i kombination med bevacizumab [27].

To fuldtekstartikler rapporterer data fra SOLO-1-studiet. Alle relevante data til denne vurdering findes dog i Moore et al. [28], hvorimod DiSilvestro et al. rapporterer subgruppeanalyser fra SOLO-1, som ikke er relevante i denne vurdering [29]. Desuden suppleres med data fra EMAs EPAR omhandlende olaparib [18].

Ved klinisk spørgsmål 1 anvendes interventionsarmen (olaparib i kombination med bevacizumab) i PAOLA-1-studiet som intervention, mens interventionsarmen (olaparib) i SOLO-1 anvendes som komparator. I PAOLA-1 anvendes kun data for subpopulationen af patienter med påvist BRCA-mutation. Denne subpopulation udgør i alt 157 ud af 537 patienter i interventionsarmen. I PAOLA-1 og SOLO-1 indgår der forskellige komparatorer (henholdsvis bevacizumab og placebo), og resultaterne kan derfor ikke standardiseres overfor samme komparator. Derfor er komparatorarmene ikke relevante til at besvare klinisk spørgsmål 1, og de fremgår ikke i oversigten over baselinekarakteristika.

Tabel 5-2. Baselinekarakteristika for patienter i PAOLA-1-studiet med BRCA-mutation, der modtager olaparib i kombination med bevacizumab og patienterne i SOLO-1, der modtager olaparib.

		PAOLA-1 – olaparib + bevacizumab, BRCA-mutation [26] N = 157	SOLO-1 – olaparib [28] N = 260
Alder, median (rækkevidde)		57 (37-77)	53 (29-82)
ECOG PS	0	115 (73 %)	200 (77 %)
	1	39 (25 %)	60 (23 %)
	Kendes ikke	3 (2 %)	0 (0 %)
Primær tumorlokation	Æggestokkene	135 (86 %)	220 (85 %)
	Æggelederne	15 (10 %)	22 (8 %)
	Bughulen	7 (4 %)	15 (6 %) *
Histologi	High-grade serøst karcinom	150 (95 %)	246 (95 %)



	Endometroid	4 (3 %)	9 (3 %)
	Anden	3 (2 %)	5 (2 %)
FIGO-stadium	III	113 (71 %)	220 (85 %)
	IV	43 (28 %)	40 (15 %)
Operationsstatus	Primært opereret – makroradikal operation	55 (35 %)	123 (47 %)
	Primært opereret – resttumor	32 (20 %)	37 (14 %)
	Interval opereret – makroradikal operation	50 (32 %)	76 (29 %)
	Interval opereret – resttumor	15 (10 %)	18 (7 %)
	Ikke-opereret	5 (3 %)	4 (2 %)
Resultat af 1. linje kemoterapi	Ingen synlig restsygdom	92 (59 %)	
	Komplet respons	35 (22 %)	213 (82 %) **
	Partiel respons	30 (19 %)	47 (18 %)

* I SOLO-1-studiet angives primærlokation som ukendt i 1 tilfælde. ** I SOLO-1 indeholder kategorien komplet respons også ingen synlig restsygdom.

Overordnet er baselinekarakteristika sammenlignelige mellem de to studierarme. De væsentligste forskelle i baselinekarakteristika er andelen af patienter med kræft i stadium IV samt andelen af patienter med restsygdom efter operation. Fagudvalget vurderer, at populationerne afspejler populationen i dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

Da SOLO-1 og PAOLA-1 har forskellige komparatorer og forskelle i baselinekarakteristika, kan der ikke udføres en formel indirekte sammenligning. Ansøger har derfor foretaget en deskriptiv sammenligning med udgangspunkt i interventionsarmene i henholdsvis PAOLA-1 og SOLO-1 for effektmålene samlet overlevelse (OS), bivirkninger og livskvalitet. For PFS har ansøger indsendt en analyse, hvori der udføres en indirekte sammenligning



af PFS mellem behandlingsarmene i studierne baseret på individuelle patientdata efter justering for forskelle i baselinekarakteristika (*population adjusted indirect comparison*, PAIC). Denne analyse er publiceret som et abstract og præsenteret til *Society of Gynecologic Oncology-2020 annual meeting* [30], men er ikke peer reviewed.

Medicinerådet er enige i ansøgers tilgang. Medicinerådet vurderer, at PAIC-analysen er korrekt udført og giver et mere retvisende billede af behandlingernes effekt på PFS end en deskriptiv sammenligning. For de resterende effektmål foretager fagudvalget en deskriptiv sammenligning af interventionsarmene fra subpopulationen med BRCA-mutation fra PAOLA-1 og SOLO-1. Da komparatorerne i studierne er forskellige, anvendes komparatorarmene ikke i den deskriptive gennemgang.

Som en del af effektmålet, bivirkninger, efterspurgte fagudvalget i protokollen andelen af patienter, der stopper behandlingen pga. bivirkninger (*adverse drug reactions*), samt andelen af patienter, der oplever minimum en bivirkning af grad 3-4. Ansøger har ikke indsendt disse data, og de er ikke publiceret, hverken i de kliniske studier eller i den opdaterede EPAR. I stedet har ansøger indsendt data for uønskede hændelser (*adverse events*) til at belyse effektmålene. Fagudvalget tager udgangspunkt i dette samt bivirkningsprofilerne publiceret i EPAR ved gennemgangen [27].

Uønskede hændelser og livskvalitet er ikke opgivet specifikt for subpopulationen med BRCA-mutation i PAOLA-1. Derfor anvendes data for den samlede intention-to-treat (ITT)-population (n = 537) til vurderingen af disse effektmål. Fagudvalget vurderer, at der ikke er grund til at antage, at profilen for uønskede hændelser eller livskvalitet er væsentlig forskellig mellem den samlede ITT-population og subpopulationen med BRCA-mutation.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af olaparib i kombination med bevacizumab er baseret på en deskriptiv sammenligning med olaparib, kan Medicinerådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinerådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at både PAOLA-1 og SOLO-1 er forbundet med lav risiko for bias (bilag 1). Den samlede evidenskvalitet er dog meget lav, da vurderingen af de fleste effektmål er foretaget vha. deskriptive sammenligninger. Dette betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra interventionsarmene i PAOLA-1 (olaparib i kombination med bevacizumab) og SOLO-1 (olaparib), som anvendes til en deskriptiv sammenligning. Derudover fremgår effektestimaterne og de absolutte og relative effektforskelle fra ansøgers PAIC-analyse af PFS (markeret med gråt), som anvendes til en indirekte statistisk sammenligning.



Tabel 5-3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Effektestimater fra studierne		PAIC- olaparib + bevacizumab vs. olaparib*			Aggregeret værdi for effektmålet
			Olaparib + bevacizumab (PAOLA-1)	Olaparib (SOLO-1)	Estimater		Forskel (95 % CI)	
					Olaparib + bevacizumab	Olaparib		
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået	Ikke nået	Ikke angivet		Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %-point)		Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet		Ikke angivet	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (6 måneder)	Kritisk	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået		Ikke angivet	Ingen dokumenteret merværdi
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		76 %	74 %	82 % (76; 89 %)	73 % (68; 79 %)	9 %-point HR = 0,71 (0,45; 1,09)	
Bivirkninger**	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger (5 %-point) ***	Kritisk	20,4 %	11,5 %	Ikke angivet		Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %-point) ***		57,6 %	39 %	Ikke angivet		Ikke angivet	
	Kvalitativ gennemgang							



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Effektestimater fra studierne		PAIC- olaparib + bevacizumab vs. olaparib*		Aggregeret værdi for effektmålet	
			Olaparib + bevacizumab (PAOLA-1)	Olaparib (SOLO-1)	Estimater			Forskel (95 % CI)
					Olaparib + bevacizumab	Olaparib		
Livskvalitet**	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet (10 %-point)	Vigtigt	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres	

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at data ikke tyder på en bedre behandlingseffekt ved kombinationsbehandlingen, men derimod at den er forbundet med flere bivirkninger end olaparib monoterapi.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

* Data stammer fra en populationsjusteret indirekte sammenligning (PAIC) mellem PAOLA-1 og SOLO-1 og kan derfor anvendes til en kategorisering. ** Data stammer fra den samlede ITT-population i PAOLA-1 og SOLO-1.

*** Effektmålet er opgjort ud fra uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da kvantitative bivirkningsdata ikke var tilgængelige. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio.



Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Data for samlet overlevelse er umodne for både olaparib i kombination med bevacizumab fra PAOLA-1 og olaparib fra SOLO-1 (henholdsvis 19,6 % og 21 % af patienterne er døde). Median overlevelse er ikke nået for hverken olaparib i kombination med bevacizumab eller for olaparib, og der findes ikke data for OS-rate ved 5 år, da der ikke er tilstrækkelig opfølgning.



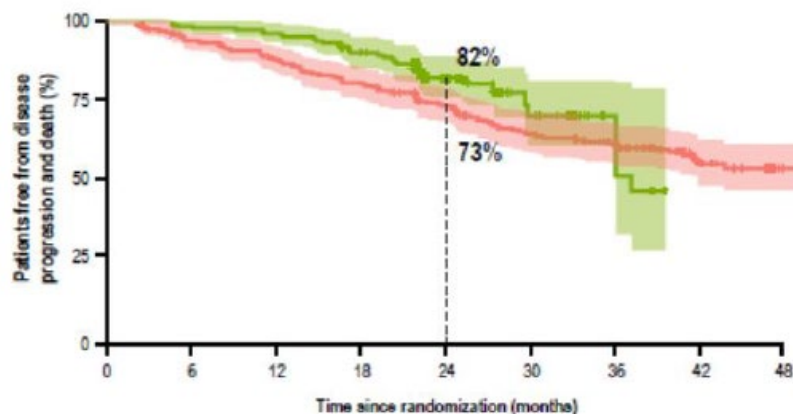
Til sammenligning var OS-raten i SOLO-1 ved 4 år 75,2 % for olaparib og 74,8 % ved placebo, hvilket gav en HR på 0,95 (0,60 ; 1,54) [18].

Effekten på overlevelse af olaparib i kombination med bevacizumab overfor olaparib kan ikke kategoriseres. Fagudvalget kan på dette datagrundlag ikke vurdere, om der er forskelle i effekten mellem olaparib i kombination med bevacizumab og olaparib.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Effektmålet progressionsfri overlevelse anvendes som surrogat for OS, når OS-data ikke er modne. Desuden afspejler PFS ved vedligeholdelsesbehandling tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi, hvilket er en kritisk patientrelateret parameter. PFS vurderes derfor som et kritisk effektmål.

Nedenfor ses Kaplan-Meier-kurven for PFS for olaparib i kombination med bevacizumab og olaparib monoterapi fra ansøgers PAIC-analyse.



Figur 5-1. Kaplan-Meier plot baseret på ansøgers PAIC-analyse af PFS. Kurven viser forløbet for subgruppen af patienter med BRCA-mutation behandlet med olaparib i kombination med bevacizumab fra PAOLA-1-studiet (grøn) samt forløbet for patienterne behandlet med olaparib i SOLO-1-studiet (rød). Den stiplede linje viser PFS-raten ved 24 måneder [30].



Median PFS er ikke nået for hverken olaparib i kombination med bevacizumab eller olaparib. PFS-raten ved 24 måneder var henholdsvis 82 % (76 ; 89 %) og 73 % (68 ; 79 %) for olaparib i kombination med bevacizumab og olaparib. Den absolutte forskel var 9 %-point, hvilket ikke repræsenterer en klinisk relevant forskel. HR var 0,71 (0,45 ; 1,09), hvorved den relative forskel kategoriseres som ingen dokumenteret merværdi.

Forskellene mellem olaparib i kombination med bevacizumab og olaparib monoterapi mindskes yderligere, hvis der i stedet foretages en deskriptiv sammenligning mellem PFS-raterne i PAOLA-1 (76 %) og SOLO-1 (74 %).

Fagudvalget vurderer, at olaparib i kombination med bevacizumab ikke har nogen dokumenteret merværdi på PFS overfor olaparib monoterapi.

Bivirkninger

Forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget anser derfor bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort på baggrund af opgørelser over bivirkninger (*adverse reactions*). Dette var dog ikke muligt, og effektmålet vurderes i stedet samlet ud fra behandlingsophør på grund af uønskede hændelser (*adverse events*), andelen af patienter, der oplever minimum 1 uønsket hændelse af grad 3-4, samt en deskriptiv gennemgang af bivirkningerne. Opgørelserne omkring uønskede hændelser og bivirkninger fra PAOLA-1 baseres på ITT-populationen, der modtog olaparib i kombination med bevacizumab uagtet BRCA-status. Det er ikke muligt at justere sammenligningen ved brug af komparatorarmene i PAOLA-1 og SOLO-1, da bevacizumab (PAOLA-1) må antages at medføre betydeligt flere uønskede hændelser end placebo (SOLO-1).

Behandlingsophør grundet bivirkninger:

Samlet set ophørte 20,4 % af patienterne behandling grundet uønskede hændelser ved olaparib i kombination med bevacizumab i PAOLA-1 mod 11,5 % ved olaparib i SOLO-1. Dette medfører en forskel på 8,9 %-point, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel. Dette er dog baseret på en deskriptiv sammenligning, og forskelle mellem studierne medfører, at der er stor usikkerhed forbundet med sammenligningen af resultaterne. Værdien kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at væsentligt flere patienter ophører behandlingen med olaparib i kombination med bevacizumab pga. uønskede hændelser, men studieforskelle vedr. registrering af årsager til behandlingsophør vanskeliggør vurderingen.

Bivirkninger af grad 3-4:

Andelen af patienter, der oplevede minimum en uønsket hændelse af grad 3-4, var 57,6 % ved olaparib i kombination med bevacizumab i PAOLA-1 mod 39 % ved olaparib i SOLO-1. Dette medfører en forskel på 18,6 %-point, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel. Dette er baseret på en deskriptiv sammenligning, og værdien kan derved ikke kategoriseres. I EPAR for olaparib er der udført en samlet opgørelse af uønskede hændelser ved behandling med olaparib alene baseret på en række lignende studier, hvor olaparib administreres i samme dosis [27]. Denne samlede opgørelse indeholder data fra 1585 patienter på tværs af 15 kliniske studier (inklusive SOLO-1) og viser, at 41,6



% af patienterne oplevede minimum en uønsket hændelse af grad 3-4. Dette indikerer, at det observerede niveau af grad 3-4 uønskede hændelser i SOLO-1 er konsistent med, hvad der generelt ses for behandling med olaparib. Derfor vurderer fagudvalget, at olaparib i kombination med bevacizumab er forbundet med flere uønskede hændelser af grad 3-4 end olaparib monoterapi.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne:

Detaljerede profiler for bivirkninger (*adverse drug reactions*) for både intervention og komparator er angivet i EPAR for olaparib i kombination med bevacizumab [27].

De alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3), som forekommer hos mindst 2 % af patienterne, er anæmi (17,4 %), hypertension (19 %), neutropeni (6,4 %), lymfopeni (7,1 %), træthed (5,2 %), leukopeni (2 %), trombocytopeni (2 %), opkastning (2,4 %) og diarré (2,2 %).

Bivirkningsprofilen er som forventet ved behandling med olaparib i kombination med bevacizumab, hvor hypertension (grad ≥ 3) er en kendt bivirkning ved bevacizumab, mens de andre nævnte bivirkninger er kendte med sammenlignelig frekvens ved olaparib monoterapi. Således observeres de samme bivirkninger, fraset hypertension, ved olaparibbehandling: anæmi (16 %), neutropeni (6 %), træthed (13,9 %), leukopeni (3 %), trombocytopeni (2 %) og opkastning (2 %) [18]. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for olaparib i kombination med bevacizumab er som forventet ud fra de to lægemidlers kendte bivirkningsprofiler. Bivirkningerne er generelt håndterbare i klinikken. Fagudvalget bemærker dog, at det ikke er muligt at dosisjustere behandlingen med bevacizumab.

Den samlede værdi for effektmålet bivirkninger kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at der samlet set er væsentlig flere bivirkninger for olaparib i kombination med bevacizumab end for olaparib monoterapi. Bivirkningerne for begge behandlinger er dog kendte og håndterbare i klinikken.

Livskvalitet

Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan give indblik i, hvordan lægemidlernes fordele og ulemper samlet set påvirker patienten. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål. I protokollen efterspurgte fagudvalget en opgørelse af andelen af patienter, der ikke viser en statistisk signifikant forværring i livskvalitet ift. baseline. Dette er ikke opgivet. I stedet har ansøger opgivet ændringer i den samlede middelværdi i forhold til baselinemålingen over et forløb på 24 måneder. Data fra PAOLA-1 er opgjort ved hjælp af det generelle spørgeskema for kræft, EORTC QLQ-C30, samt det ovariecancerspecifikke, EORTC QLQ-OV28, som efterspurgt af fagudvalget. Data fra SOLO-1 er opgjort ved hjælp af det ovariecancerspecifikke FACT-O-spørgeskema, hvilket resulterer i en TOI-score som mål for den samlede livskvalitet. Dette vanskeliggør en sammenligning mellem studierne, og effekten vedr. livskvalitet kan derved ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer dog, at hverken olaparib i kombination med bevacizumab eller olaparib som monoterapi medfører nogen signifikant ændring i patienternes livskvalitet ud fra de anvendte måleinstrumenter. Dette understøttes af, at middellændringen over 24 måneder fra baselinescoren for olaparib i kombination med bevacizumab var 0,13 (-1,2 ; 1,27) ud fra en baselinescore på 68,6 (ved EORTC QLQ-C30), mens der tilsvarende



sås en gennemsnitsændring på 0,30 (-0,717 ; 1,318) ud fra en baselinescore på 73,6 for olaparib (ved FACT-O-TOI).

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af olaparib i kombination med bevacizumab overfor olaparib som monoterapi som vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi, kan ikke kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at data ikke tyder på en bedre behandlingseffekt ved kombinationsbehandlingen, men at den derimod er forbundet med flere bivirkninger end olaparib monoterapi.

Fagudvalget mener derfor *ikke*, at olaparib i kombination med bevacizumab er et ligeværdigt alternativ til olaparib monoterapi til behandling af patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Klinisk spørgsmål 2 er:

- Hvilken værdi har olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab monoterapi 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 kandiderer til bevacizumab?

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har fundet 7 fuldtekstartikler, der beskriver data fra 3 kliniske studier. PAOLA-1 indeholder en direkte sammenligning af olaparib i kombination med bevacizumab og bevacizumab monoterapi, der kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål. De andre to kliniske studier, GOG-0218 og ICON7 indeholder ikke en direkte sammenligning. Derfor baseres vurderingen udelukkende på PAOLA-1 (se Tabel 5-1), og GOG-0218 og ICON7 beskrives ikke yderligere her.

Baselinekarakteristika for den samlede ITT-population i PAOLA-1 er vist i den nedenstående tabel.



Table 5-4. Udvalgte baselinekarakteristika for intention-to-treat-populationen i PAOLA-1

PAOLA-1, samlet population [26]		Olaparib + bevacizumab, N = 537	Placebo + bevacizumab N = 269
Alder, median (rækkevidde)		61 (32–87)	61 (32–87)
ECOG PS	0	378 (70,4 %)	378 (70,4 %)
	1	153 (28,5 %)	153 (28,5 %)
	Kendes ikke	6 (1,1 %)	6 (1,1 %)
Primær tumorlokation	Æggestokkene	456 (84,9 %)	456 (84,9 %)
	Æggelederne	39 (7,3 %)	39 (7,3 %)
	Bughulen	42 (7,8 %)	42 (7,8 %)
Histologi	High-grade serøst karcinom	519 (96,6 %)	519 (96,6 %)
	Endometrioid	12 (2,2 %)	12 (2,2 %)
	Anden	6 (1,2 %)	6 (1,2 %)
FIGO-stadium	III	378 (70,4 %)	378 (70,4 %)
	IV	159 (29,6 %)	159 (29,6 %)
Operationsstatus	Primært opereret – makroradikal operation	160 (29,8 %)	85 (31,6 %)
	Primært opereret – resttumor	111 (20,7 %)	53 (19,7 %)
	Interval opereret – makroradikal operation	163 (30,4 %)	75 (27,9 %)
	Interval opereret – resttumor	65 (12,1 %)	35 (13,0 %)
	Ikke opereret	38 (7,1 %)	21 (7,8 %)



Resultat af 1. linje kemoterapi	Ingen synlig restsygdom	290 (54,0 %)	141 (52,4 %)
	Komplet respons	106 (19,7 %)	53 (19,7 %)
	Partiel respons	141 (26,3 %)	75 (27,9 %)
Andel med BRCA-vildtype og HRD	Samlet	97 (18,1 %)	55 (20,4 %)
	Heraf høj risiko for progression	64 (11,9 %)	37 (13,8 %)
	Heraf lav risiko for progression	33 (6,2 %)	18 (6,6 %)

Overordnet er der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Interventions- og kontrolarmene i PAOLA-1 var designet til at undersøge forskellene mellem kombinationsbehandling med olaparib og bevacizumab og placebo + bevacizumab, hvorved dette studie er velegnet til at besvare det kliniske spørgsmål. Til besvarelsen af det kliniske spørgsmål har ansøger anvendt publicerede data fra den HRD-positive subpopulation uden BRCA-mutation (n = 97 og 55 i hhv. interventions- og komparatorarmen). Subgruppen kan dog inddeles yderligere i to grupper med henholdsvis høj risiko og lav risiko for progression. Gruppen af patienter med høj risiko for progression består af patienter med:

- Stadie III-sygdom og restsygdom efter primæroperation
- Stadie III-sygdom og intervalekirurgi uanset operationsresultat
- Stadie IV-sygdom.

Denne subgruppe stemmer tilnærmelsesvis overens med de patienter, der er kandidater til bevacizumabbehandling i dansk klinisk praksis, hvorved den er mere repræsentativ for populationen defineret i det kliniske spørgsmål. Subgruppen indeholder 64 patienter i interventionsarmen og 37 patienter i komparatorarmen.

Data på subgruppen af patienter med høj risiko for progression er ikke publiceret. Ansøger har derfor indsendt fortrolige 'data on file' for PFS, andelen af patienter med minimum en uønsket hændelse af grad 3-4 samt andelen, der ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser for subgruppen med høj risiko for progression. Medicinrådet vurderer, at de fortrolige data giver et mere retvisende billede af interventionens effekt overfor komparator end de publicerede data fra den samlede



HRD-positive subgruppe uden BRCA-mutation. Derfor lægges de fortrolige data til grund for vurderingen af effektmålene PFS og uønskede hændelser, jf. Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data. Ansøger har ikke indsendt data for effektmålene OS eller livskvalitet fra højrisiko subgruppen. Fagudvalget har i stedet anvendt OS-data fra den samlede HRD-positive subgruppe uden BRCA-mutation uagtet progressionsrisiko, dog kun til perspektivering. Den samlede ITT-population bruges til at vurdere livskvalitet, hvilket Medicinrådet accepterer, da der ikke forventes at være forskel på livskvalitet på subpopulationsniveau.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

For alle effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er ét studie. For OS er der ikke angivet data for den relevante subgruppe, og evidensens kvalitet kan derved ikke vurderes. For PFS er der bl.a. nedgraderet 2 niveauer for unøjagtighed, da de relative og absolutte værdier indikerer forskellige konklusioner, og da *Optimal information size*-kriteriet ikke er opfyldt. For bivirkninger er der nedgraderet et niveau for indirekthed, da effektmålet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger og et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallet indeholder både positive og negative konklusioner. For livskvalitet er evidenskvaliteten lav. Den samlede evidenskvalitet bestemmes af PFS og bivirkninger som de kritiske effektmål med lavest evidenskvalitet.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier eller længere opfølgningstid med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias ved PAOLA-1 er lav.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Table 5-5. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)*	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %-point)		Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (6 måneder)	Kritisk	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	██████████ ██████	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger*** (5 %-point)	Kritisk	██████████ ██████	Negativ værdi	██████████ ██████	Negativ værdi	Negativ værdi
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4*** (10 %-point)		██████████ ██████	Kan ikke kategoriseres	██████████ ██████	Kan ikke kategoriseres	
	Kvalitativ gennemgang						



Livskvalitet**	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet	Vigtigt	0,59 (-1,40 ; 2,57)****	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
----------------	---	---------	-------------------------	-----------------------------	--------------	------------------------	-----------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Lille merværdi

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

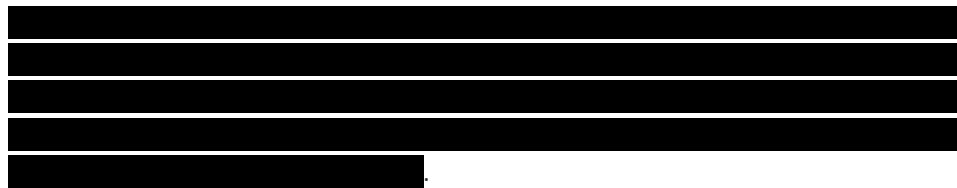
* OS-data stammer fra den samlede HRD-positive population uden BRCA-mutation uagtet risiko for progression. Dette bruges kun perspektiverende og er ikke indsat i skemaet. ** Data stammer fra den samlede ITT-population. *** Effektmålet er opgjort ud fra uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da kvantitative bivirkningsdata ikke var tilgængelige. **** Effektmålet er opgjort som gennemsnitlig ændring i forhold til baselinemålinger på hele populationen, da data ikke var tilgængeligt på enkeltpatientniveau. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko.



Samlet overlevelse (OS)

Der er ikke indsendt data for den relevante subpopulation. Effekten på OS kan derfor ikke kategoriseres.

Fagudvalget anvender data fra den samlede HRD-positive population uden BRCA-mutation til perspektivering. Ved data cut-off, september 2019, var 27 ud af 97 patienter (28 %) i interventionsarmen døde, hvilket var tilfældet for 16 ud af 55 patienter (29 %) i komparatorarmen efter median opfølgningstid på 30-33 måneder [27].



Fagudvalget kan på dette datagrundlag ikke vurdere om behandling med olaparib i kombination med bevacizumab adskiller sig fra behandling med olaparib monoterapi.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er rapporteret for den samlede population af HRD-positive uden BRCA-mutation [26,27]. I interventionsarmen var der 43 events ud af 97 patienter (44 %) overfor 40 events ud af 55 patienter (73 %) i komparatorarmen. Median PFS var henholdsvis 28,1 måneder og 16,6 måneder i interventions- og komparatorarmen, og PFS-raten ved 24 måneder var henholdsvis ca. 55 % og 25 %. Samlet HR var 0,43 (0,28 ; 0,66). Disse data stammer dog fra den samlede population, der indeholder både gruppen med høj og lav risiko for progression.

PFS for populationen med høj risiko for progression er vist i nedenstående figur.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Da høj-risikopopulation bedst reflekterer populationen defineret i det kliniske spørgsmål, anvendes disse data til kategoriseringen af effekten overfor komparator.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Fagudvalget vurderer, at olaparib i kombination med bevacizumab aggregeret har en moderat merværdi for

PFS [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. Det er velkendt i klinisk praksis og dokumenteret i kliniske studier [31,32], at bevacizumab har



en effekt på median PFS i denne patientgruppe, men at effekten aftager over tid og nærmer sig placebo efter 1,5-2 års opfølgning, hvorved en forbedring af andelen af patienter, der er langtidsprogressionsfri, er vigtig.

Bivirkninger

Opgørelserne omkring uønskede hændelser baseres på hele populationen af patienter i højrisikogruppen uagtet BRCA-status og HRD-status.

Behandlingsophør grundet bivirkninger:

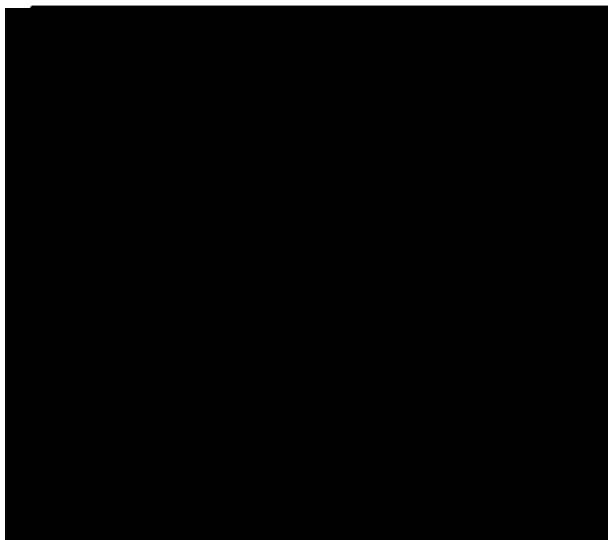
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bivirkninger af grad 3-4:

[Redacted text block]



Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne:

Ansøger har ikke indsendt en samlet opgørelse over bivirkninger for højrisikopopulationen. I stedet tager fagudvalget udgangspunkt i bivirkningsprofilen for den samlede ITT-population. For en gennemgang af bivirkningsprofilen olaparib i kombination med bevacizumab henvises til gennemgangen i klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.4).

For bevacizumab var hypertension klart den hyppigste bivirkning af grad ≥ 3 (30 %). Andre bivirkninger var neutropeni (3 %), diarré (2 %), opkast (2 %), mavesmerter (2 %) og intestinal obstruktion (2 %). Proteinuri, lungeembolisme og intestinal perforation, som er bivirkninger med særlig opmærksomhed ved bevacizumabbehandling, var alle meget sjældne i studiet (< 1 % - 1 %). Dog er disse hyppigere observeret (omkring 2 % for hver) i andre studier af bevacizumab til kræft i æggestokkene [33]. Tromboembolier af grad 3-4 optræder i ca. 3 % af patienterne, hvilket medfører behandlingsstop.

Samlet set vurderer fagudvalget, at olaparib i kombination med bevacizumab har en negativ værdi for effektmålet bivirkninger. Dette skyldes hovedsageligt den markant højere frekvens af patienter, der ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser.

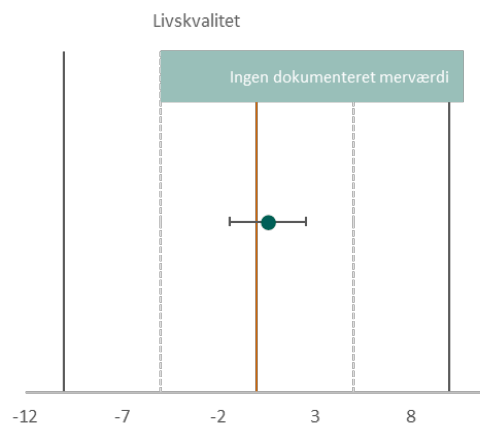


Bivirkningerne er generelt håndterbare i klinikken, og bivirkningsprofilen for kombinationsbehandlingen afviger ikke fra de enkelte lægemidlers kendte bivirkningsprofiler.

Livskvalitet

Livskvalitet er angivet for den samlede ITT-population. Fagudvalget vurderer, at dette kan anvendes, da det ikke forventes, at interventionens indflydelse på livskvalitet vil variere med BRCA- eller HRD-status.

Ligesom ved klinisk spørgsmål 1 er ændringer i livskvalitet angivet som den samlede middelværdi over et forløb på 24 måneder fratrukket middelværdien ved baselinemålingen. Fagudvalget vurderer, at dette kan lægges til grund for en kategorisering af effekten, og betragter en ændring på 10 point som klinisk relevant. Den absolutte forskel i udviklingen mellem intervention og komparator er vist i figuren nedenfor.



Figur 5-2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Udviklingen i livskvalitetsmålingerne over 2 år var meget begrænset i begge behandlingsarme med en gennemsnitlig forskel fra baseline på 0,13 (1,02 ; 1,27) for olaparib i kombination med bevacizumab (baselinemåling = 68,64) og -0,46 (-2,08 ; 1,16) for bevacizumab (baselinemåling = 67,14). Dette giver en samlet absolut forskel på 0,59 (-1,4 ; 2,57). På baggrund af den absolutte forskel kategoriseres den foreløbige værdi som ingen dokumenteret effekt. Ansøger har ikke angivet et relativt effektmål. Merværdien baseret på den relative forskel kan derfor ikke kategoriseres. Der er dog ingen signifikant forskel mellem udviklingen i interventions- og komparatorarmen. Fagudvalget vurderer derfor, at der aggregeret ikke er nogen dokumenteret merværdi for livskvalitet ved behandling med olaparib i kombination med bevacizumab overfor bevacizumab alene. Derudover bemærker fagudvalget, at de tilgængelige data indikerer, at vedligeholdelsesbehandling med olaparib i kombination med bevacizumab ikke påvirker patienternes livskvalitet.



5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at olaparib i kombination med bevacizumab til patienter med HRD-positiv kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation, som kandiderer til bevacizumabbehandling, giver en lille merværdi sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet er meget lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at betydeligt flere patienter var progressionsfri efter 2 år, hvilket repræsenterer en langsigtet værdi for patienterne, som almindeligvis ikke opnås med behandling med bevacizumab alene. Det markant højere antal patienter der ophører behandlingen grundet uønskede hændelser vægter negativt i vurderingen, men derudover er bivirkningsprofilen for kombinationsbehandlingen generelt velkendt og håndterbar.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Klinisk spørgsmål 3 er:

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

5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Litteraturen til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 er den samme som for klinisk spørgsmål 1. Derfor henvises til afsnit 5.1.1 for yderligere detaljer omkring studier og inkluderede artikler.

5.3.2 Databehandling og analyse

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål anvendes data for interventionen (olaparib i kombination med bevacizumab) fra den HRD-positive subpopulation uden BRCA-mutation (n = 97 og 55 i hhv. interventions- og komparatorarmen) fra PAOLA-1-studiet jf. afsnit 5.2.2 samt data for komparator (placebo) fra SOLO-1-studiet. Medicinrådet fremhæver følgende:

For effektmålene OS og PFS ligger en kvantitativ opgørelse fra PAOLA-1 til grund for kategoriseringen. Interventions- og kontrolarmene i PAOLA-1 var designet til at undersøge forskellene mellem kombinationsbehandling med olaparib og bevacizumab og placebo + bevacizumab, hvorimod komparatoren i klinisk spørgsmål 3 er placebo. Ansøger argumenterer for, at PAOLA-1-studiets komparatorarm kan anvendes til en direkte sammenligning, selvom komparatorarmen indeholder bevacizumab. Dette skyldes:



- at det tidligere er vist, at bevacizumab har begrænset effekt på OS og PFS i patienter med stadie III-kræft uden restsygdom efter operation [32].
- at en eventuel effekt af bevacizumab på PFS eller OS vil overestimere komparatorarmen ift. placebo, hvorved effektestimatet for interventionen bliver konservativt.

Medicinerådet kan tilslutte sig argumenterne og vurderer, at en direkte sammenligning ud fra interventions- og kontrolarm i PAOLA-1 giver en mere retvisende besvarelse af det kliniske spørgsmål end en deskriptiv sammenligning mellem interventionsarmen i PAOLA-1 og kontrolarmen i SOLO-1, da patienterne i SOLO-1 har BRCA-mutation.

For effektmålene bivirkninger og livskvalitet ligger en deskriptiv sammenligning af ITT-populationen fra PAOLA-1-studiet og kontrolarmen fra SOLO-1 (placebo) til grund for kategoriseringen. Dette skyldes, at kontrolarmen fra PAOLA-1 (placebo + bevacizumab) ikke kan anvendes som komparator for disse effektmål, da en negativ effekt af bevacizumab på disse sandsynligvis vil medføre, at en eventuel negativ effekt af kombinationsbehandlingen overfor placebo underestimeres. Fagudvalget bemærker, at populationen i SOLO-1 har BRCA-mutation, men at dette ikke forventes at påvirke effektmålene, bivirkninger og livskvalitet.

Ansøger har anvendt data fra subgruppen af HRD-positive patienter uden BRCA-mutation og med lav risiko for progression, jf. afsnit 5.2.2. Denne gruppe består af patienter med stadie III-sygdom og ingen synlig restsygdom efter primær operation og udgør 33 patienter i interventionsarmen og 18 patienter i komparatorarmen. Her har ansøger indsendt 'data on file' for PFS, andelen af patienter med minimum en uønsket hændelse af grad 3-4 samt andelen, der ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser for denne subgruppe. Medicinerådet vurderer, at denne subgruppe stemmer bedre overens med populationen defineret i det kliniske spørgsmål. Subgruppen indeholder dog for få patienter til at give tilstrækkeligt solide estimater til en kategorisering. Derfor bliver disse subgruppedata kun anvendt til en perspektivering.

5.3.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

For alle effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er ét studie. For OS er der ikke angivet data for den relevante subgruppe, og evidensens kvalitet kan derved ikke vurderes. For PFS er der nedgraderet ét niveau for indirekthed, da effektmålet er opgjort overfor bevacizumab i stedet for placebo, og da data stammer fra en population, der indeholder patienter, der ville være kandidater til bevacizumab i dansk klinisk praksis. For bivirkninger og livskvalitet er der ikke et grundlag for en statistisk sammenligning, og evidensens kvalitet kan derved ikke kategoriseres. Den samlede evidens kvalitet bestemmes af PFS, da det er det eneste kritiske effektmål, der kan kategoriseres.



Evidensens kvalitet vedr. PFS er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen. Samlet set kategoriseres evidensens kvalitet dog som meget lav, da der ikke foreligger kategoriserbare data for overlevelse, bivirkninger og livskvalitet.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra interventionsarmen i PAOLA-1 (olaparib i kombination med bevacizumab) og komparatorarmen i SOLO-1 (placebo), som anvendes til en deskriptiv sammenligning for effektmålene bivirkninger og livskvalitet. Derudover fremgår de absolutte og relative effektforskelle fra PAOLA-1 (markeret gråt), som anvendes til en direkte sammenligning, samt den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



Table 5-6. Resultater for klinisk spørgsmål 3

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Effektestimater fra studierne		Direkte sammenligning fra PAOLA-1		Aggregeret værdi for effekt målet
			Olaparib + bevacizumab (PAOLA-1)	Placebo (SOLO-1)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	
Samlet overlevelse (OS)*	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %-point)		Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	
Progressionsfri overlevelse (PFS)*	Median PFS (6 måneder)	Kritisk	Ikke relevant	Ikke relevant	11,5 måneder	HR: 0,43	Stor merværdi
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		Ikke relevant	Ikke relevant	30 %-point	(0,28 ; 0,66)	
Bivirkninger**	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger (5 %-point) ***	Kritisk	20,4 %	2,3 %	Ikke relevant	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %-point) ***		57,6 %	18 %	Ikke relevant	Ikke relevant	
	Kvalitativ gennemgang						



Livskvalitet**	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet (10 %-point)	Vigtigt	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ikke relevant	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres
----------------	--	---------	--------------	------------------------	---------------	---------------	------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Lille merværdi

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

* Data stammer fra en kvantitativ sammenligning fra PAOLA-1 og fra den samlede HRD-positive population uden BRCA-mutation. ** Data for interventionen stammer fra den samlede ITT-population fra PAOLA-1, mens data for komparator stammer fra kontrolarmen (placebo) i SOLO-1. *** Effektmålet er opgjort ud fra uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da kvantitative bivirkningsdata ikke var tilgængelige. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio.



Samlet overlevelse (OS)

Ansøger har ikke indsendt data specifikt for denne patientpopulation, men i stedet for den samlede HRD-positive population uden BRCA-mutation. Se afsnit 5.2.4 for en gennemgang.

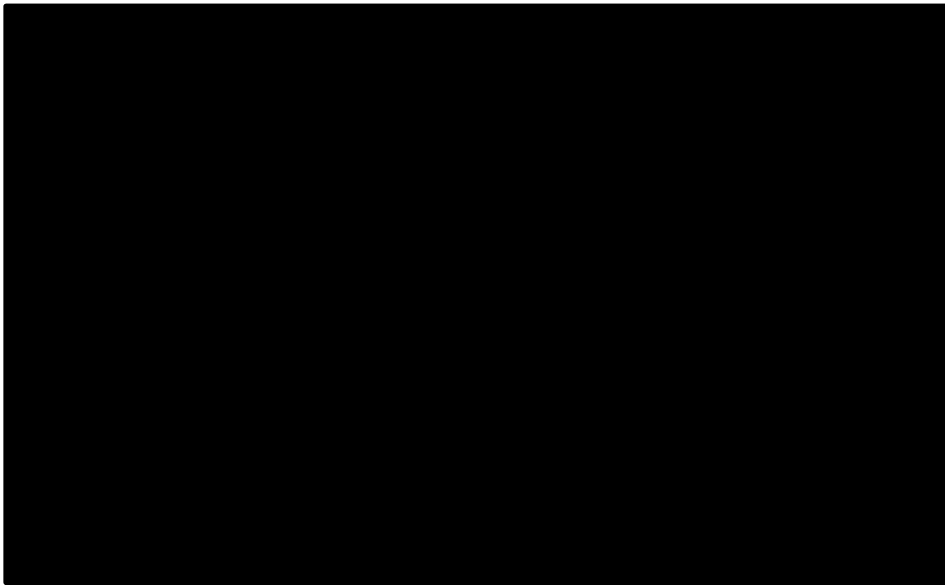
Samlet set kan effekten på OS ikke kategoriseres pga. manglende data for den relevante population samt generelt manglende modenhed af data. Fagudvalget kan på dette datagrundlag ikke vurdere, om behandling med olaparib i kombination med bevacizumab adskiller sig fra placebo.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er rapporteret for den samlede population af HRD-positive uden BRCA-mutation [26,27]. I interventionsarmen var der 43 events ud af 97 patienter (44 %) overfor 40 events ud af 55 patienter (73 %) i komparatorarmen. Median PFS var henholdsvis 28,1 måneder og 16,6 måneder i interventions- og komparatorarmen, og PFS-raten ved 24 måneder var henholdsvis ca. 55 % og 25 %. Dette giver absolutte effektestimer på 11,5 måneder for median PFS og ca. 30 %-point for PFS-raten, hvilket i begge tilfælde klart overstiger de mindste klinisk relevante forskelle. Samlet HR var 0,43 (0,28 ; 0,66), hvorved den relative effekt karakteriseres som stor merværdi. Disse data er dog ikke fuldstændig repræsentative for den population, som er defineret i det kliniske spørgsmål, da den samlede HRD-positive population uden BRCA-mutation indeholder både patienter med høj og lav risiko for progression, jf. afsnit 5.2.2, dvs. både bevacizumab-kandidater og ikke-bevacizumab-kandidater ifølge dansk klinisk praksis.

Ansøger har desuden indsendt data fra en subgruppeanalyse indeholdende patienter med lav risiko for progression, som stemmer bedre overens med den efterspurgte population. Jf. afsnit 5.3.2 kan data anvendes til at perspektivere effekterne fra den samlede gruppe.

PFS for denne population er vist i nedenstående figur.



Figur 5-3.

[Redacted text]

[Redacted text]

Samlet vurderer fagudvalget, at olaparib i kombination med bevacizumab giver en stor merværdi overfor placebo for effektmålet, PFS. Dette bygger på data fra den samlede HRD-positive population uden BRCA-mutation.

[Redacted text]

Bivirkninger

Opgørelserne omkring bivirkninger baseres på den samlede ITT-population uagtet HRD- og BRCA-status. De kvantitative opgørelser for olaparib i kombination med bevacizumab kan dog ikke sammenlignes direkte med kontrolarmen i PAOLA1-studiet, da patienterne



her behandles med bevacizumab, hvilket forventes at påvirke andelen af bivirkninger betragteligt [32,34]. For at få en mere retvisende komparator udføres i stedet en deskriptiv sammenligning med kontrolarmen fra SOLO1-studiet, hvor patienterne modtager placebo i vedligeholdelsesfasen.

Behandlingsophør grundet bivirkninger:

Samlet set ophørte 20,4 % af patienterne behandling grundet uønskede hændelser ved olaparib i kombination med bevacizumab. Ved placebobehandling i SOLO-1 ophørte 2,3 % af patienterne behandling grundet uønskede hændelser. En deskriptiv sammenligning af de to giver en forskel på 18,1 %-point. Effekten kan ikke kategoriseres, da det er en deskriptiv sammenligning, men fagudvalget bemærker, at den absolutte forskel mellem de to grupper er væsentlig.

Bivirkninger af grad 3-4:

Andelen af patienter, der oplevede minimum en uønsket hændelse af grad 3-4, var 57,6 % ved olaparib i kombination med bevacizumab. Den tilsvarende andel i kontrolarmen i SOLO1-studiet var 18 %. En deskriptiv sammenligning af de to giver en forskel på 37,6 %-point. Effekten kan ikke kategoriseres, men fagudvalget bemærker, at der umiddelbart er væsentlig flere uønskede hændelser af grad 3-4 forbundet med olaparib i kombination med bevacizumab end med placebo, hvilket må forventes, når en aktiv behandling sammenlignes med placebo.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne:

For en gennemgang af bivirkningsprofilen for olaparib i kombination med bevacizumab henvises til gennemgangen i klinisk spørgsmål 1.

Værdien af olaparib i kombination med bevacizumab kan ikke kategoriseres, da vurderingen baseres på en deskriptiv sammenligning. Fagudvalget vurderer dog, at der er væsentlig flere patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, og at der samlet set opleves væsentlig flere uønskede hændelser ved olaparib i kombination med bevacizumab. Ved klinisk spørgsmål 2 kategoriserede fagudvalget effekten for bivirkninger som negativ. I denne sammenligning vil fagudvalget forvente en større forskel mellem intervention og komparator, da klinisk spørgsmål 2 indeholdt en aktiv komparator (bevacizumab). Derfor tillægger fagudvalget effektmålet negativ værdi i den samlede vurdering, selvom effektmålet ikke kan kategoriseres ud fra Medicinrådets metoder på grund af en deskriptiv sammenligning. Fagudvalget bemærker dog, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib i kombination med bevacizumab er velkendte og håndterbare.

Livskvalitet

Som ved klinisk spørgsmål 1 er der ikke en tilgængelig direkte sammenligning af livskvalitet mellem intervention og komparator. I stedet foretages en deskriptiv sammenligning af data for olaparib i kombination med bevacizumab fra PAOLA-1 og placeboarmen i SOLO-1. Af samme årsager som ved klinisk spørgsmål 1 kan effekten ikke kategoriseres.



Middelændringen over 24 måneder fra baselinescoren for olaparib i kombination med bevacizumab var 0,13 (-1,2 ; 1,27) ud fra en baselinescore på 68,6 i PAOLA-1, mens der tilsvarende sås en gennemsnitsændring på 3,3 (1,84 ; 4,76) ud fra en baselinescore på 75 for placebo i SOLO-1. Fagudvalget vurderer dermed, at hverken olaparib i kombination med bevacizumab eller placebo medfører nogen signifikant ændring i patienternes livskvalitet ud fra de anvendte målemetoder.

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at olaparib i kombination med bevacizumab til patienter med HRD-positiv kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation, og som ikke kandiderer til bevacizumabbehandling giver en lille merværdi sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Fagudvalget finder, at der er en stor merværdi for effektmålet, PFS, hvor både median PFS og PFS-raten ved 24 måneder er markant forbedret sammenlignet med placebo. Den øgede grad af behandlingsophør grundet uønskede hændelser samt den øgede forekomst af uønskede hændelser af grad 3-4 medfører en negativ værdi. Fagudvalget er samlet set positive i forhold til effekten af behandlingen. Fagudvalget vurderer dog ikke, at en samlet moderat merværdi kan godtgøres, da der på det nuværende datagrundlag ikke findes dokumentation for, at kombinationsbehandlingen forbedrer den samlede overlevelse på sigt eller patienternes livskvalitet i behandlingsforløbet.

6. Andre overvejelser

PFS2

Fagudvalget efterspurgt i protokollen en opgørelse for PFS2, defineret som tid fra randomisering indtil anden objektiv radiologisk progression ifølge RECIST-kriterierne eller død. Formålet med dette effektmål er at vurdere effekten af 1. linje vedligeholdelsesbehandlingen på længere sigt i det tilfælde, hvor OS-data ikke er modne. Data for ITT-populationen i PAOLA-1 ved database cut-off i marts 2019 er publiceret i Ray-Coquard et al. 2019 [26]. Disse er dog meget umodne (6 % for intervention og 20 % for komparator), og ITT-populationen er ikke velegnet til at estimere effekten i patienter med BRCA-mutation og/eller HRD. Ansøger har derfor indsendt 'data on file' fra et senere opfølgingspunkt (marts 2020) over subpopulationerne, HRD-positiv inklusive BRCA-mutation og HRD-positiv uden BRCA-mutation. Fagudvalget har taget udgangspunkt i disse data i det følgende afsnit.

[Redacted content]



[REDACTED] Fagudvalget vurderer, at effekten af vedligeholdelsesbehandlingen i 1. linje stadig er relevant på længere sigt, selvom forskellene mellem intervention og komparator mindskes. Størstedelen (ca. 95 %) af patienterne med første progression i begge arme modtog en ny behandlingslinje efter progression, hovedsageligt platinbaseret kemoterapi (92 % for intervention og 88 % for komparator). Andelen, der modtog PARPi i 2. linje, afveg mellem interventions- (10,7 %) og komparatorarmen (30,4 %). Dette, samt de generelt umodne data, kan have medvirket til de mindskede forskelle i forhold til 1. linjebehandlingen.

Diagnose af HRD

EMAs indikation for olaparib i kombination med bevacizumab kræver, at patienterne er HRD-positive, defineret som enten BRCA-mutation (somatisk eller arvelig) eller genomisk ustabilitet. Definitionen af genomisk ustabilitet er uklar, men i de fleste studier defineres dette ved hjælp af MYRIAD myChoice-testen (se endvidere afsnit 3.1). Denne test er godkendt af FDA som *companion diagnostics* til identifikation af HRD-positive patienter.

Diagnose vha. MYRIAD myChoice vil for nuværende kræve, at en tumorprøve sendes til virksomheden i USA for analysen. Fagudvalget vurderer, at dette vil være praktisk muligt, men at det vil medføre omkostninger for diagnosen. Samtidig bemærker fagudvalget, at alle nydiagnosticerede patienter med avanceret kræft i æggestokkene, der ikke har en BRCA-mutation, bør undersøges for HRD, hvis olaparib i kombination med bevacizumab anbefales.

Ansøger har opstillet tre muligheder for at facilitere en mere effektiv diagnose:

- Facilitere opsætning af lokalt Myriad satellitlaboratorium, der kan udføre Genomisk Instability Score (GIS)-analyse og i samarbejde med Myriad kan bestemme patienternes HRD-score.
- På Nordisk plan supportere udvikling af lokal HRD-test, der valideres mod Myriad MyChoice-test. Dette projekt pågår med deltagelse af danske laboratorier.
- På Nordisk plan at støtte forskningsprojekter, der dels sikrer et datagrundlag for yderligere klinisk validering af de udviklede lokale test men også genererer *Real-World data* på subgrupper af patienter defineret på baggrund af HRD-status.

Fagudvalget vurderer, at alle tre scenarier vil medføre en lettere og hurtigere diagnose, men at alle tre vil tage tid at implementere. Derved er det mest sandsynlige scenarie for nuværende, at tumorprøver skal sendes til USA til diagnose via MYRIAD myChoice-testen. Fagudvalget bemærker dog, at der er konkrete tiltag i gang på Rigshospitalet for at kunne udføre MYRIAD myChoice testen lokalt. Det forventes, at testen vil være implementeret på Rigshospitalet i løbet af 2021.

Påvirkning af efterfølgende behandlingslinjer og vurderingens relation til eventuel 2. linjebehandling

Indførslen af olaparib i kombination med bevacizumab til alle HRD-positive patienter, der responderer på platinbaseret kemoterapi, vil medføre ændringer i behandlingsmulighederne i 2. linje for patienter med BRCA-mutation, da hverken



olaparib eller bevacizumab anvendes sekventielt i dansk klinisk praksis. Derved vil patienter, der har modtaget kombinationsbehandlingen i 1. linje, ikke kunne behandles med bevacizumab i 2. linje, som ellers er muligt ved nuværende praksis. Der vil ikke være nogen ændringer i forhold til mulighed for behandling med PARPi i efterfølgende behandlingslinjer, da disse kun er anbefalet til patienter med BRCA-mutation, som allerede får tilbudt olaparib i 1. linje.

I tilfælde af at olaparib i kombination med bevacizumab bliver anbefalet til HRD-positive patienter uden BRCA-mutation, vil der opstå situationer, hvor patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene vil kunne få tilbudt kombinationsbehandlingen, mens patienter, der tidligere er progredieret efter 1. linjebehandling, ikke vil få tilbudt dette.

Medicinrådet besluttede på rådsmødet den 9. december 2020, at fagudvalget i forbindelse med vurderingen af olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling skulle vurdere konsekvensen for 2. linjebehandlingen til patienter med uhelbredelig kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation.

Der findes ingen kliniske studier, der dokumenterer effekten af vedligeholdelse med kombinationsbehandlingen efter senere platinbaserede behandlingslinjer. Den dokumenterede effekt på PFS ved 1. linjebehandling kan ikke umiddelbart overføres til 2. linjebehandling. Derimod vurderer fagudvalget, at bivirkningshyppigheden og graden vil være sammenlignelig mellem 1. og 2. linje.

Fagudvalget vurderer, at kombinationsbehandlingen i tilfælde af en anbefaling kun bør anvendes som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi. Dette skyldes, at bivirkningerne er af betydende størrelse og frekvensen af behandlingsophør er høj ved kombinationsbehandlingen, hvorimod effekten ikke er dokumenteret.

7. Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget mener ikke, at olaparib i kombination med bevacizumab kan ligestilles med olaparib i Medicinrådets behandlingsvejledning for BRCA-muteret kræft i æggestokkene. Ved en eventuel anbefaling af kombinationsbehandlingen til BRCA-muterede patienter, vurderer fagudvalget, at olaparib i kombination med bevacizumab skal indplaceres efter olaparib monoterapi i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden.

Til patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene findes der ikke en behandlingsvejledning.



8. 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: Nøgletal og figurer Danmark – Æggestok, æggeleder mv. 2019.
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. 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.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
7. 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.
8. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9380.
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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. 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.
16. MYRIAD ONCOLOGY. MYRIAD myChoice CDx [internet]. [citeret 20. august 2020]. Tilgængelig fra: <https://myriad-oncology.com/mychoice-cdx/>
17. 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.
18. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Lynparza. 2019.
19. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, ægge-lederne eller primær kræft i



- bughinden. 2020.
20. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. 2015;60(4):547–60.
 21. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Avastin. 2017.
 22. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):551–7.
 23. Mosgaard BJ, Pedersen LK, Bjørn SF, Christiansen T, Markauskas A, Lund B, et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epithelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. Kapitel 3: Kirurgisk behandling af epitheliale ovarietumorer. 2019;(6):1–19.
 24. Mosgaard BJ, Pedersen LK, Bjørn SF, Christiansen T, Markauskas A, Lund B, et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epithelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. Kapitel 5: Ikke-kirurgisk behandling af epitheliale tumorer. 2019;(6):1–36.
 25. 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.
 26. 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.
 27. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Assessment report - Lynparza - EMA/523504/2020. 2020;31(September).
 28. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–505.
 29. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3528–37.
 30. Vergote IB, Moore KN, Hettle R, Rhodes K, Ouwens M, Ray-Coquard I. Population adjusted indirect comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 studies of olaparib with or without bevacizumab, bev alone and placebo in the maintenance treatment of women with newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer with BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2020;159:19–20.
 31. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer for the Gynecologic Oncology Group*. Seattle Cancer Care Alliance, Seattle (BEG Minneap (MB); Harvard Med Sch Massachusetts Gen-eral Hosp Bost (MJB). 2011;26(29):2473–83.
 32. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484–96.
 33. European Medicines Agency. Avastin SmPC. 2021.
 34. 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.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene og livmoderkærf

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Trine Jakobi Nøttrup <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anya Eidhammer <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Jacob Christian Lindegaard <i>Overlæge, Dr.med.</i>	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Dejan Labudovic <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Kristine Madsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Trine Zeeberg Iversen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Kjer <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Dorte Blou <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 11-1. Vurdering af risiko for bias - Ray-Coquard et al., 2020, PAOLA-1, NCT02477644

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 2:1. Randomiseringen blev udført centralt via et <i>interactive web or voice response system</i> . Baselinekarakteristika i de to arme er sammenlignelige.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbelt-blindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Transparent og begrænset frafald. Effektivitetsanalyser er baseret på <i>intention-to-treat</i> -data, mens frafald i analyserne af livskvalitet er transparent og udgør mindre end 10 % af den samlede population.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket pga. blinding.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokollen er offentlig tilgængelig. De primære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet. <i>Overall survival</i> er i protokollen beskrevet som et sekundært effektmål, men data vurderes i artiklen at være umodne.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Tabel 11-2. Vurdering af risiko for bias - K. Moore, 2018, SOLO1, NCT01844986

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 2:1. Randomiseringen blev udført centralt via et <i>interactive web or voice response system</i> .
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbelt-blindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Transparent og begrænset frafald. Effektivitetsanalyser er baseret på <i>intention-to-treat</i> -data, mens sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, som har modtaget mindst én behandling. Frafall i livskvalitetsanalyserne er transparent og udgør mindre end 20 % af den samlede population.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket på grund af blinding.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 2 – olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med bevacizumab til behandling af kræft i æggestokkene ved patienter uden BRCA-mutation, HRD-positiv.

Tabel 11-3. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 2

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Overlevelse (median), follow up: median 39 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Kan ikke kategoriseres ^b	Kan ikke kategoriseres ^b	Ingen	████████	████	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres ^b	Kritisk
Overlevelse (OS-rate ved 5 år), follow up: median 39												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Kan ikke kategoriseres ^b	Kan ikke kategoriseres ^b	Ingen	████████	████	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres ^b	Kritisk
Progressionsfri overlevelse (median), follow up: 22,7 måneder (olaparib + bevacizumab) og 24,0 måneder (bevacizumab)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	████	████	████████ ████████ ████	████████ ████	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Progressionsfri overlevelse (PFS-rate ved 2 år), follow up: 22,7 måneder (olaparib + bevacizumab) og 24,0 måneder (bevacizumab)												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	████	████	████████ ████████ ██	████████ ████	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Uønskede hændelser, Behandlingsophør(%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^e	Ikke-alvorlig	Ingen	████	████	████████ ████████ ████	████████ ████████ ██	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Uønskede hændelser, Andel der oplever grad 3-4 bivirkninger (%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^e	Alvorlig ^f	Ingen	████	████	████████ ████████ ██	████████ ████████ ██	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Livskvalitet, Andel der oplever signifikant forværring (%-point), follow up: 2 år												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^g	Ikke-alvorlig		446	229	Ikke angivet	0,59 (-1.40 ; 2.57)	⊕⊕○○ LAV	Vigtig
Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV ^h												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Effektmålet kan ikke kategoriseres, da data ikke stammer fra den rigtige population. Dette kan have stor betydning for effektmålet, og derfor indgår data ikke til en kategorisering men udelukkende til perspektivering.



- ^c Der er nedgraderet to niveauer, da de relative og absolutte værdier indikerer forskellige konklusioner, og da Optimal information size-kriteriet ikke er opfyldt.
- ^d Der er nedgraderet ét niveau, da Optimal information size-kriteriet ikke er opfyldt.
- ^e Der er nedgraderet ét niveau, da effektmålet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som defineret i protokollen.
- ^f Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder både positive og negative konklusioner.
- ^g Der er nedgraderet ét niveau, da data er angivet som et andet effektmål end efterspurgt (gennemsnitlig livskvalitet i stedet for andelen af patienter, der oplever et signifikant fald i livskvaliteten).
- ^h Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Klinisk spørgsmål 3 – olaparib i kombination med bevacizumab sammenlignet med placebo til behandling af kræft i æggestokkene ved patienter uden BRCA-mutation, HRD-positiv.

Tabel 11-4. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 3

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Overlevelse (median)													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Kan ikke kategoriseres ^b	Kan ikke kategoriseres ^b	Ingen	■	■	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres ^b	Kritisk	
Overlevelse (OS-rate ved 5 år)													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Kan ikke kategoriseres ^b	Kan ikke kategoriseres ^b	Ingen	■	■	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres ^b	Kritisk	
Progressionsfri overlevelse (median)													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	43/97	40/55	HR: 0,43 (0,28; 0,66)	11,5 måneder	⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Progressionsfri overlevelse (24 måneder)													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Olaparib + bevacizumab	Bevacizumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	43/97	40/55	HR: 0,43 (0,28; 0,66)	30 %-point	⊕⊕○○ LAV	Kritisk	
Uønskede hændelser, Behandlingsophør(%-point)													
Kan ikke kategoriseres ^d										■		Kan ikke kategoriseres ^c	Kritisk
Uønskede hændelser, Andel der oplever grad 3-4 bivirkninger (%-point)													
Kan ikke kategoriseres ^d												Kan ikke kategoriseres ^c	Kritisk
Livskvalitet													
Kan ikke kategoriseres ^d												Kan ikke kategoriseres ^c	Vigtig

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Effektmålet kan ikke kategoriseres, da data ikke stammer fra den rigtige population. Dette kan have stor betydning for effektmålet, og derfor indgår data ikke til en kategorisering men udelukkende til perspektivering

^c Der er nedgraderet ét niveau, da data stammer fra en anden komparator og en anden population end efterspurgt.

^d Da vurderingen af effektmålet er baseret på en deskriptiv sammenligning kan GRADE ikke anvendes til at vurdere kvaliteten af evidensen.